

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Oftalmoloogide Selts
Postiaadress	Ravi 18, 10138 Tallinn, Estonia
Telefoni- ja faksinumber	+372 620 7130
E-posti aadress	veiko.reigo@itk.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Veiko Reigo ITK Silmakliinik Ravi tn. 18, Tallinn

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Bioloogiline ravi adalimumabiga täiskasvanute mitteinfektsioosse intermediaalse,-tagumise,- ja panuveidi korral, 4-nädalane ravikuur.</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Ei ole kohaldatav</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Ravi adalimumabiga tuleks alustada patsientidel, kes ei ole saanud raviefekti kortikosteroididega, on kortikosteroid-sõltuvad või kellel on kortikosteroidravi vastunäidustatud.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

- | | |
|--|---|
| | <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid
<input type="checkbox"/> Operatsioonid
<input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid
<input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega
<input type="checkbox"/> Hambaravi
<input type="checkbox"/> Kompleksteenused
<input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada) |
|--|---|

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Adalimumab on ainuke bioloogiline ravim, millel on uveiidi ravi näidustus (kinnitatud Euroopa Raviameti poolt 5.juulil 2016)

Adalimumab on näidustatud mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus kortikosteroididele on ebapiisav, kes vajavad kortikosteroidi annuse vähendamist või kellele kortikosteroidravi on sobimatu.

Uveiidid kuulub silmasiseste põletikuliste haiguste rühma, mis tingivad 10% ... 15% nägemiskaotuse põhjustest arenenud maailmas. Uveiidid on koondnimetus, mille alla kuuluvad erineva etioloogiaga põletikud, mis haaravad silma uvea - vikerkesta ehk iirist, ripskeha ja soonkesta.

Anatoomilise klassifikatsiooni alusel võib uveiidi jagada

- *eesmiseks (iriit, iridotsükliit)*
- *intermediaalseks (vitriit, tagumine tsükliit)*
- *tagumiseks (retiniit, koroidiit, nägemisnärvi neuriit)*
- *pan-uveiidiks (põletik haarab kõik uvea kihid)*

Etioloogilise klassifikatsiooni järgi võib uveiidi jagada infektsioosseks või mitteinfektsioosseks. Mitteinfektsioosne uveiidid võib olla silmamanifestatsioon kuni 30. erineva autoimmuunhaiguse korral.

Uveiidi patsientidega tehtud uuringud viitavad tsütokiinide olulisele rollile haiguse tekkes, kus IL(-1,-2,-6,-12,-23) ja TNF-alfa tase patsientide silmavedelikus on tõusnud. Neid põletikumediaatoreid peetakse olulisteks hemato-okulaarse barjääri „murdmisel“ ja patoloogia tekkimisel haiguse paikmes.

TNF-alfa't peetakse põletiku peamiseks vahendajaks, mida sünteesitakse T-rakkude, makrofaagide ja naturaalsete tapjarakkude (NK-rakud) poolt. TNF-alfa tõstab hemato-okulaarse barjääri permeaabelsust ja tänu adhesioonimolekulide aktiveerumisele aitab kaasa leukotsüütide sisenemisele silma. Seetõttu ravimid (nagu adalimumab), mis inhibeerivad TNF-alfat, võivad vähendada põletikku ja sellest tulenevat silma kahjustust..

Humira (adalimumab) seondub spetsiifiliselt TNF-iga ja neutraliseerib TNF-i bioloogilise funktsiooni, blokeerides selle koostoime p55 ja p75 rakupinna TNF-retseptoritega.

Adalimumab moduleerib ka TNF-i poolt indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni eest vastutavate adhesioonimolekulide taseme muutusi (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1: IC50 = 0,1...0,2 nM).

Haigus on reeglina järsu algusega ning sümptomid tekivad väga kiiresti. Eristatakse ägedat, kroonilist ja retsidiveeruvat uveiiti. Äge uveit esineb episoodidena ja kestvus on piiratud. Kroonilist uveiiti on kirjeldatud persisteeruva uveiidina. Kui haigus kordub pärast ravi katkestamist vähem kui 3 kuu jooksul, on tegemist retsidiveeruva uveiidiga. Uveit võib esineda igas vanuses, sagedamini esineb seda 20-65 aastastel patsientidel ja vähem lastel vanuses 0-9 aastat.

Mitmekeskuseline Austrias läbiviidud uuring (Barisani-Asenbauer et al) tuvastas, et 79,9%-i 2083-st uveidi patsiendist olid vanuses 17-60 aastat. Ainult 9,2% olid < 17 aastased ja 11% olid >60 aastased. Keskmine vanus uveidi patsientidel oli 38 aastat (6).

Uveit võib põhjustada nii nägemise häireid kui ka süsteemseid häireid. Mitteinfektsioosne uveit võib esineda nii üksiku episoodi kui sagedaste episoodidena või kroonilise korduva haigusena. Uveidist põhjustatud tüsistused on: katarrakt, glaukoom ja tsüstoidne maakuli ödeem. Intermediaalse, tagumise ja panuveiidiga patsientidel on suurem risk tüsistuste tekkeks ja nägemise kadumiseks. Pimedaks jäämist esineb umbes 10-15%-l patsientidest. Uuringud on näidanud seost hilise diagnoosimise ja nägemise halvenemise vahel (1,2). Tagumine ja panuveit on põletiku lokaliseerimise tõttu raskesti ravitavad ja suurima riskiga nii kõrvaltoimete tekkeks kui nägemise halvenemiseks (3,4,5) Intermediaalse, tagumise ja mitte infektsioosse panuveiidiga on seotud ka teised haigused: sarkoidoos, multifokaalne koroidiit, Behcet-i tõbi (7,8,9,10-15). Vaatamata põletikuvastaste ravimite valikule on paljud patsiendid resistentsed või intolerantsed olemasolevatele ravimitele.

Tulemused 20-st uuringust (Põhja-Ameerikas 5 uuringut, Euroopas 9 uuringut, Aasias 6 uuringut (7,8,9,10-15): Sarkoidoos oli kõige sagedasem kaasuv haigus mitte-infektsioosse mitte-eesmise uveiidiga patsientidel kõigis regioonides, enim esines intermediaalset ja panuveiiti. Multifokaalset koroidiiti esines rohkem tagumise uveidi ja panuveidi patsientidel (7,9,10). Behcet-i tõbe esines rohkem eesmise kui mitteinfektsioosse uveidi patsientidel (12).

Mitteinfektsioosse uveidi ravi kasutatavad ravimid:

- glükokortikosteroidid (prednisoloon)
- immunosupressandid (tsüklosporiin, asatiopriin, metotreksaat, kloorambutsiil)

Tsüklosporiin on näidustatud järgmiste haiguste korral (16): endogeenne uveit; mitteinfektsioosse etioloogiaga nägemist ohustava intermediaalse või posterioorse uveidi ravi patsientidel, kellel konventsionaalne ravi on ebaõnnestunud või põhjustab vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid; reetinat haaravate korduvate põletikuepisoodidega Behcet-i uveidi ravi patsientidel, kellel puuduvad neuroloogilised leiud.

Pikaaegne glükokortikosteroidide kasutamine on seotud soovimatute kõrvaltoimete esinemisega (diabeet, hüpertensioon, katarrakt) ja ravi võib olla ebapiisava efektiivsusega (mittetäielik paranemine ja korduvad episoodid).

Immunosupressandid aitavad vähendada glükokortikosteroidide kasutamist. Kuid nende mitte-selektiivne mõju immuunsüsteemile tervikuna ja aeglane toime algus piiravad nende ravimite kasutamist.

Bioloogiline ravi on kõrge selektiivsusega (seostub kindla sihtmärgiga), kiire toime algusega ja on näidanud häid tulemusi mitte-infektsioosse mitte-eesmise uveiidi ravis. Ameerika Uveiidi Ühingu (American Uveitis Society, 2013) soovitus (17) on kasutada mitte ainult immunosupressiivseid ravimeid, vaid ka bioloogilisi ravimeid haiguse varases staadiumis uveiidi raviks. Uuringud on näidanud anti-TNF alfa ravi efektiivsust mitte-infektsioosse, mitte-eesmise uveiidi ja uveiidiga seotud Behcet-i tõve ning juveniilse idiopaatilise artriidi (JIA) ravis.

Adalimumabi III faasi uuringud hindasid ravimi ohutust, talutavust ja efektiivsust ägeda mitte-infektsioosse uveiidiga patsientidel.

- VISUAL 1 (M10-877)
- VISUAL 2 (M10-880)
- VISUAL 3 (M11-327) - hindab adalimumab ravi pikaaegset ohutust, taluvust ja efektiivsust.

VISUAL 1 uuring (20):

Rahvusvaheline topeltpime platseeboga kontrollitud uuring kestvusega 80 nädalat ≥ 18 aastastel täiskasvanud patsientidel. Uuringu eesmärgiks oli uurida adalimumabi efektiivsust ja ohutust ägeda mitte-infektsioosse intermediaalse, tagumise või panuveidi patsientidel ($n=217$), kes hoolimata kõrge doosiga glükokortikosteroidravist (prednisoloon 10-60 mg/päevas) 2 või enam nädalat olid ägedas faasis. Uuringu aldoos oli adalimumabi 80mg s/c, edasi 40mg s/c üle nädala. Samaaegselt oli lubatud manustada stabiilses annuses immunomodulaatoreid (54 patsienti 150st): mükofenolaat-mofetiil, tsüklosporiin, metotreksaat ja asatiopriin.

Ägeda uveiidi patsientidel esines ≥ 1 : äge põletikuline koorioretinaalne või reetina vaskulaarne kahjustus; eesmise kambri rakke (AC) $\geq 2+$ või nägemise ähmastumine (VH) $\geq 2+$. Patsiendid randomiseeriti 1:1 adalimumab ja platseebo. Kõik patsiendid sai prednisolooni 60mg/p, edasi doosi vähendati alates teisest nädalast kuni 15. nädalani (0 mg)

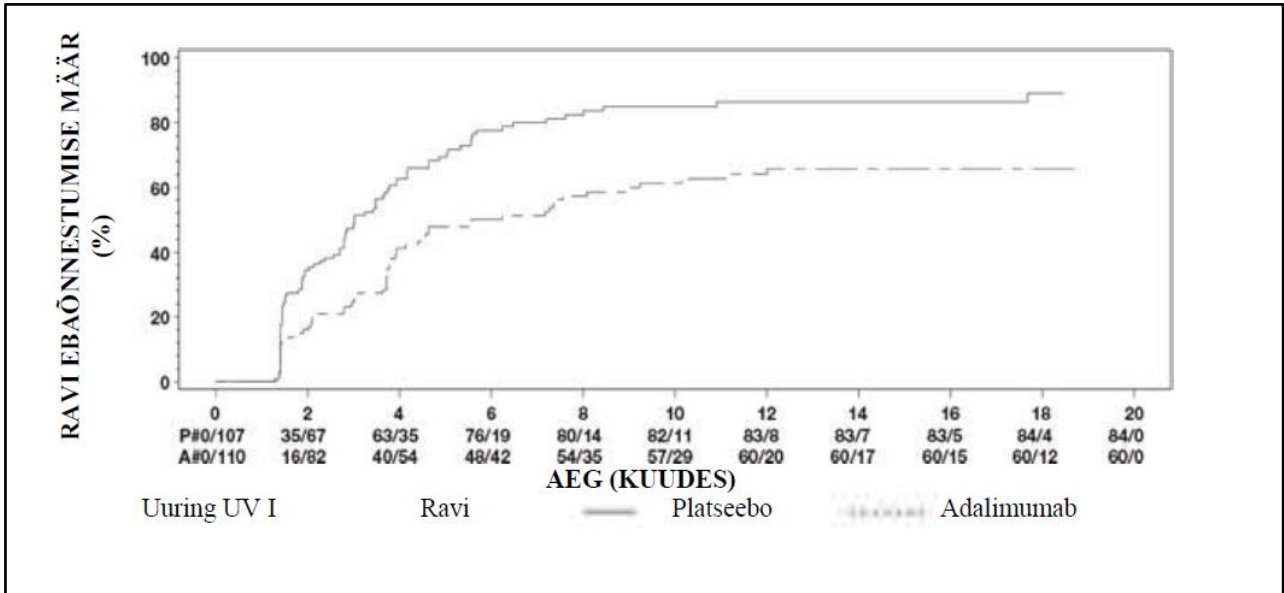
Esmane tulemusnäitaja: aeg ravi ebaõnnestumiseni ehk aeg randomiseerimisest kuni ravi katkestamiseni TF kriteeriumide alusel (TF Time to treatment failure) ≥ 1 silmas 6.nädalal või hiljem.

TF kriteeriumid: ≥ 1 uus äge põletikuline lesioon, nägemisteravuse (BCVA) halvenemine ≥ 15 alates või peale 6 nädalat võrreldes algtasemega; võimetus saada $\leq 0.5+$ eesmise kambri rakke (AC) või $\leq 0.5+$ nägemisteravuse ähmastumine (VH) alates 6 nädal või 2 kordne eesmise kambri rakkude (AC) tõus või nägemisteravuse ähmastumine (VH) peale 6-t nädalat. Teisene tulemusnäitaja: muutused eesmise kambri rakkudes (AC), nägemisteravuse ähmastumine, nägemisteravuse halvenemine alates parimast saavutatud tulemusest enne 6-t nädalat kuni viimase visiidini. Ohutust raporteeriti kogu uuringu jooksul.

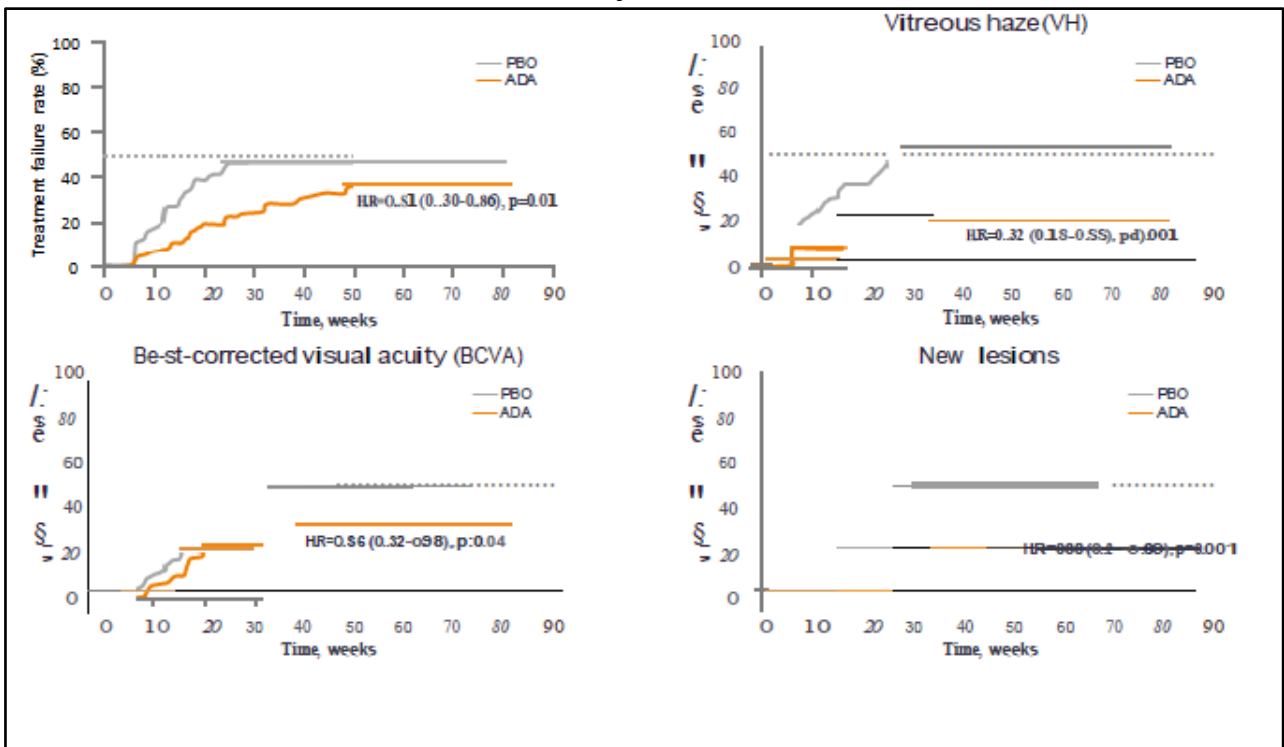
Tulemused:

*Keskmine aeg ravikatkestamiseni (TF) oli 13 nädalat platseebo grupis ja **24 nädalat** adalimumabi grupis. Eesmise kambri rakkude (AC) taseme halvenemine, nägemisteravuse ja nägemisähmasuse halvenemine alates parimast saavutatud tulemusest olid adalimumabi grupis võrreldes platseeboga oluliselt paremad (kõik $P < 0.05$). Kõrvaltoimete esinemine oli veidi sagedasem adalimumabi grupis.*

Tabel 1: Kaplan-Meieri kõver, mis võtab kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja (6. nädalal või pärast seda) (19)



Tabel 2: Lisaks TF'le ka teised tulemusnäitajad



Tabel 3: Kõrvaltoimete esinemine oli veidi sagedasem adalimumabi grupis. Adalimumabi ohutuse profiil oli püsiv ja sarnane varem registreeritud näidustustele.

Adverse events (AEs)	PBO n=107, PYs=44.3 Events (E/100 PY)	ADA n=110, PYs=62.4 Events (E/100 PY)
Any AE	424 (951.56)	656 (1045.71)
Any AE leading to death	0	1 (1.59)
Any SAE	6 (13.47)	18 (28.69)
Any SAE (at least possibly related to adalimumab/placebo)	3 (6.73)	6 (9.56)
Any AE leading to discontinuation	5 (11.22)	13 (20.72)
Any serious infectious AE	3 (6.73)	5 (7.97)
Legionella	0	0
Any malignancy	0	2 (3.19)
Any active TB	0	1 (1.59)
Any latent TB	0	1 (1.59)

Järeldus:

äge ja mitte-infektsioosse intermediaalse, tagumise või panuveidi patsientidel alandab adalimumab märgatavalt uveidi esinemise ja nägemisteravuse vähenemise riski.

VISUAL 2 uuring (21):

Rahvusvaheline topeltpime platseeboga kontrollitud uuring ≥ 18 aastastel täiskasvanud patsientidel kestvusega 80 nädalat. Uuringu eesmärk oli hinnata adalimumabi efektiivsust ja ohutust glükokortikoidravi saavatel inaktiivses faasis mitte-infektsioosse uveidi patsientidel (n=226), kel on suurenenud risk glükokortikosteroidide pikaajalisest kasutamisest tingitud kõrvaltoimeteks. Uuringusse kaasati ≥ 18 aastased täiskasvanud patsiendid mitte-aktiivse haigusega ≥ 28 päeva, kes said eelnevalt raviks 10-35mg prednisolooni. Algdoosiks oli adalimumabi 80mg s/c, edasi 40mg s/c üle nädala. Prednisolooni annus oli kahanev alates 2. nädalast kuni 15. nädalani ja seejärel ravi lõpetati. Patsiendid võisid kasutada 1 stabiilses annuses immunosupressanti.

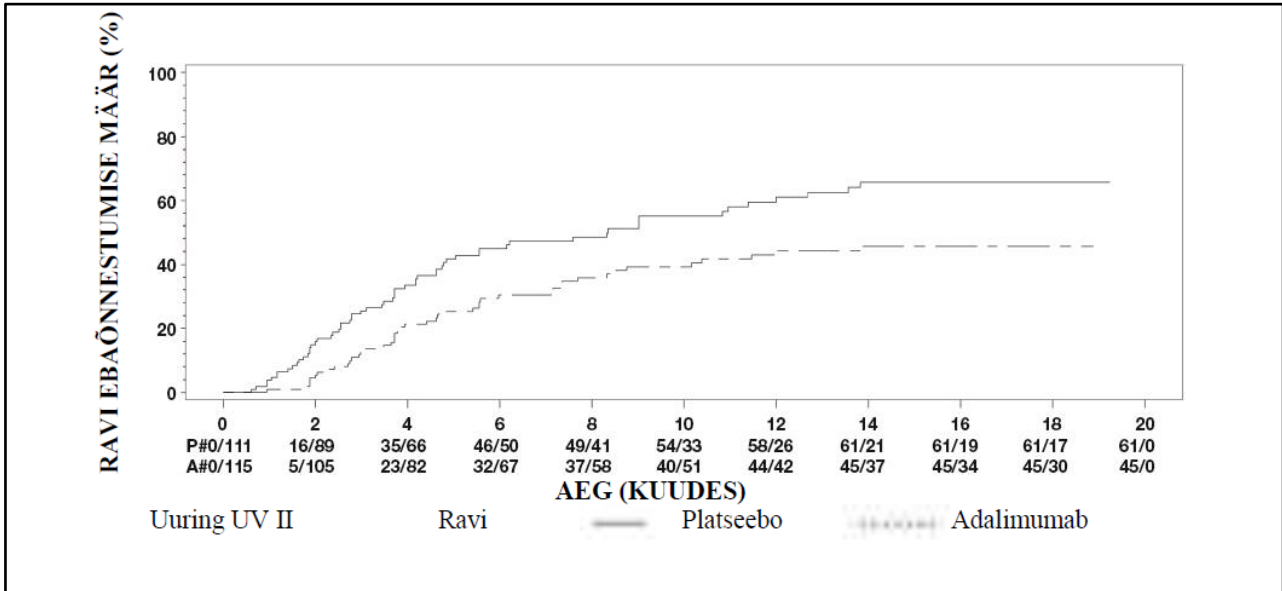
Esmane tulemusnäitaja: aeg ravi ebaõnnestumiseni ehk aeg randomiseerimisest kuni ravi katkestamiseni TF kriteeriumide alusel (TF Time to treatment failure) ≥ 1 silmas.

Teised tulemusnäitajad: esmise kambri rakkude (AC) muutused, nägemise ähmastumine (VH) (NEI/SUN kriteeriumide alusel), optilisel koherents tomograafial (OCT) makulaarse tsüstoidse ödeemi esinemine ühes silmas pärast teist nädalat, intermediaalse retinaalse paksuse muutus (%) võrreldes algtasemega.

Tulemused:

Keskmine aeg ravikatkestamiseni (TF) oli 8,3 kuud platseebo grupis ja üle 18 kuu adalimumabi grupis. Risk ravi ebaõnnestumiseks (haiguse ägenemine, nägemise halvenemine või kadu) vähenes 43% ja aeg ravi katkestamiseni pikenes enam kui kaks korda.

Tabel 4: Kaplan-Meieri kõver, mis võtab kokku ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja (2. nädalal või pärast seda) (19)



Tabel 5: teised tulemusnäitajad

Ranked secondary variables*	PBO (n=111)		ADA (n=115)		p-value
	n	Mean	n	Mean	
1. Change in AC cell grade					
Left eye	110	0.57	115	0.41	
Right eye	110	0.53	115	0.40	
Difference, mean (95% CI)					0.218*
2. Change in VH grade					
Left eye	110	0.33	115	0.16	
Right eye	110	0.27	115	0.18	
Difference, mean (95% CI)					0.070*
3. Change in BCVA, logMAR					
Left eye	110	0.06	115	0.01	
Right eye	110	0.02	115	-0.01	
Difference, mean (95% CI)					0.096*
4. Time to evidence of CME in at least 1 eye on or after Week 2					
Median	95	NE	90	NE	
Hazard ratio (95% CI)					0.491*
5. Percent change in CRT in each eye					
Left eye	107	6.4	114	4.5	
Right eye	108	7.7	113	5.4	
Difference, mean (95% CI)					0.451*

Tabel 6: Kõrvaltoimete esinemine oli sarnane adalimumabi ja platseebo gruppides

Adverse events (AEs)	PBO n=114, PYs=71.0 Events (E/100 PY)	ADA n=115, PYs=94.5 Events (E/100 PY)
Any AE	639 (900.41)	828 (875.89)
Any AE leading to death	0	2 (2.12)
Any SAE	10 (14.09)	13 (13.75)
Any SAE (at least possibly related to adalimumab/placebo)	2 (2.82)	2 (2.12)
Any AE leading to discontinuation	7 (9.86)	11 (11.64)
Any serious infectious AE	2 (2.82)	3 (3.17)
Legionella	0	1 (1.06)
Any malignancy	0	1 (1.06)
Any active TB	0	0
Any latent TB	1 (1.41)	3 (3.17)
Any latent TB	1 (1.41)	3 (3.17)

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostumus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiivmillega võrreldi
1	2	3	4	5	6	7	8
	Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring High-dose Corticosteroids: the VISUAL-1 Trial	B.	.patsientide keskmine vanus 43 aastat, naisi 57%, uveiidi kestvus keskm 46 kuud. 22%-l patsientidest esines intermediaalne, 33% tagumine	Algdoos adalimumabi 80mg, edasi 40mg üle nädala. Vaatamata prednisoloon ravile 10-60mg/päevas üle 2 nädala on patsiendid ägedas faasis. Samaaegselt manustatud	Aeg ravi ebaõnnestumiseni ehk aeg randomiseerimisest kuni ravi katkestamiseni TF kriteeriumide alusel (TF Time to treatment failure) ≥1silmas.	muutused eesmise kambri rakkudes (AC), nägemisteravuse ähmastumine, nägemisteravuse halvenemine alates parimast saavutatud tulemusest enne	NA

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud

	<i>G.J. Jaffe 1, J.E. et ai Thorne</i>		<i>ja45%-l panuveit</i>	<i>immunomodulaatorid (54 patsienti 150st): mükofenolaat-mofetiil, tsüklosporiin, metotreksaat ja asatiopriin.</i>		<i>6-t nädalat kuni viimase visiidini.</i>	
2	<i>Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring Corticosteroids: the VISUAL-II Trial Quan Dong Nguyen G.J. Jaffe 1, J.E et al</i>	B	<i>n=226, ≥18 aastased täiskasvanud patsiendid mitte aktiivse haigusega ≥28 päeva,</i>	<i>raviks algdoos 10-35mg prednisolooni. Algdoos adalimumabi 80mg, edasi 40mg üle nädala. Prednisolooni annus oli kahanev alates 2 nädalast kuni 15 nädal ja seejärel lõpetati. Patsiendid võisid kasutada 1 immunosupressanti ja/või toopilist glükokortikosteroidi.</i>	<i>Esmane tulemusnäitaja: aeg ravi ebaõnnestumiseni ehk aeg randomiseerimisest kuni ravi katkestamiseni TF kriteeriumide alusel (TF Time to treatment failure) ≥1silmas.</i>	<i>eesmise kambri rakkude (AC) muutused, nägemise ähmastumine (VH) (NEI/SUN kriteeriumide alusel), optilisel koherents tomograafial (OCT) makulaarse tsüstoidse ödeemi esinemine ühes silmas peale teist nädalat, intermediaalse retinaalse paksuse muutus (%) võrreldes algtasemega.</i>	<i>NA</i>

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Riik	Organisatsioon	Aasta	Kirjeldus	Vüide
<i>Saksamaa</i>	<i>Professional Association of Ophthalmologists Association(BVA) and German Ophthalmic Society (GOD)</i>	<i>Uuendatud 2010</i>	<i>Eesmise uveidi käsitus</i>	<i>BVA kodulehekül</i>
<i>Saksamaa</i>		<i>2013</i>	<i>Intermediaalse ja tagumise uveidi käsitus.</i>	
		<i>2011</i>	<i>Juveniise Idiopaatilise artriidiga seonduv uveit</i>	<i>Heilingenhaus et al.</i>
<i>Holland</i>	<i>Dutch Ophthalmic Society (NGO)</i>	<i>2012 (lisa 2007 a. juhisele)</i>	<i>Lisa juhisele Uveidi diagnoosimine ja ravi- anti TNF alfa</i>	<i>NGO kodulehekül.</i>
<i>Euroopa</i>	<i>Eurapean League Against Rheumatism (EULAR)</i>	<i>2009</i>	<i>Behcet´ tõve soovitud ja ravijuhend</i>	<i>Hatemi et al.</i>

Ravisoovitused uveiidiga seotud erinevate silmapõletike puhul.

<i>Haigusseisund</i>	<i>Esimese rida</i>	<i>Teine rida</i>	<i>Kolmas rida</i>	<i>Riik (aasta)</i>
<i>Eesmine uveiid</i>	<i>Kortikosteroidid</i>	<i>Immuunosupressandid</i>	<i>Anti TNF-alfa</i>	<i>Saksamaa (2010)</i>
<i>Eesmine uveiid</i>	<i>Kortikosteroidid</i>	<i>Immuunosupressandid</i>	<i>Anti TNF-alfa</i>	<i>Holland (2012)</i>
<i>Intermediaalne ja tagumine uveiid</i>	<i>Kortikosteroidid</i>	<i>Immuunosupressandid</i>	<i>Anti TNF-alfa</i>	<i>Saksamaa (2001)</i>
<i>Juveniise Idiopaatilise artriidiga seonduv uveiid</i>	<i>Kortikosteroidid</i>	<i>Immuunosupressandid</i>	<i>Anti TNF-alfa</i>	<i>Saksamaa (2010) Holland (2012)</i>
<i>Behcet' tõve soovitused ja ravijuhend</i>	<i>Immunosupressandid</i>	<i>Bioloogiline ravi</i>		<i>Euroopa (2009)</i>

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Kogemus Eestis puudub seoses ravi kõrgest hinnast tingitud kättesaamatusega. Maailmapraktikas on TNF-alfa inhibiitorite kasutamine tavapärane pärast kortikosteroid-, ja sellele järgnenud immuunosupressant-ravi ebaõnnestumist. (vt. taotlus punkt 3.3)

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Esmavaliku ravi on kasutusel glükokortikosteroidid, teise valikuna immunosupressandid ja bioloogiline ravim leiab kasutust kolmanda valikuna. Kliiniliselt alternatiivsed ravimid puuduvad, sest bioloogiline ravim lisandub alles kolmanda valikuna ja ei konkureeri eelnevate valikutega (glükokortikosteroidid, immunosupressandid).

VISUAL 1 uuringu (kirjeldus punktis 3.2) post hoc analüüsis on vaadeldud glükokortikosteroididest tingitud kõrvaltoimete esinemise sõltuvust doosist platseebo grupi patsientidel.

Tulemused: 102 randomiseeritud ainult platseebo grupi patsienti oli jälgitud 38.4 patsiendi aastat. Iga 10mg suurem prednisolooni doos oli seotud 1.5 korda (95% CI: 1.3-1.7; P<0.01) suurenenud glükokortikosteroididest tingitud kõrvaltoimete esinemisega. Esines lisaks 6.3 (95% CI: 4.4-9.3; P<0.01) glükokortikosteroididest tingitud kõrvaltoimet aastas patsientide kohta, kes tarvitasid prednisolooni 50mg päevas vs 10mg päevas.

Uuringu tulemused näitavad suurenenud glükokortikosteroididest tingitud kõrvaltoimete esinemist mitteinfektsioosse intermediaalse, tagumise või panuveiidiga patsientidel.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Antud teenus ei asenda ühtegi olemasolevat teenust.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Kuna autoimmuunhaigusega kaasnev uveiid on tavaline, võib oletada, et paljud patsiendid

keda ravitakse TNF-alfa inhibiitoritega muude haigusseisundite puhul (reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit jt.), on saanud leevendust ka kaasuva uveidi puhul.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring High-dose Corticosteroids: the VISUAL-1 Trial, G.J. Jaffe I, J.E et al

- *nägemisteravuse säilitamine/paranemine*

Keskmine aeg ravikatkestamiseni (TF) oli 13 nädalat platseebo grupis ja 24 nädalat adalimumabi grupis. Eesmise kambri rakkude (AC) taseme halvenemine, nägemisteravuse halvenemine alates parimast saavutatud tulemusest langes adalimumabi grupis võrreldes platseeboga (kõik $P < 0.05$). Ägeda mitte infektsioosse intermediaalse, tagumise või panuveidi patsientidel, vaatamata glükokortikosteroidide kasutamisele $\leq 10\text{mg}$ päevas, adalimumab märgatavalt alandab uveidi esinemise riski ja nägemisteravuse vähenemise riski.

50% vähenenud risk ravi katkestamiste tekkeks (TF)

87%-l pikenes aeg ravi katkestamiseni 13-lt nädalalt 24 nädalani adalimumab grupis vs platseebo grupp.

Adalimumab in Patients With Inactive, Non-infectious Uveitis Requiring Corticosteroids: VISUAL-2 Trial, Quan Dong Nguyen, Shree Kumar Kurup et al (18)

- *uveidi esinemise vähenemine*
- *nägemisteravuse säilitamine/paranemine*

Keskmine aeg ravikatkestamiseni (TF) oli 8,3 kuud platseebo grupis ja üle 18 kuu adalimumabi grupis. Risk ravi ebaõnnestumiseks (haiguse ägenemine, nägemise halvenemine, kadu) vähenes 50% ja aeg ravi katkestamiseni pikenes kaks korda.

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Kõrvaltoimete esinemine põhineb adalimumabi ravimi omaduste kokkuvõttel (19).

Kõrvaltoimete profiili on põhjalikult kirjeldatud 13 erineva näidustuse puhul.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adalimumabi uuriti 9035 patsiendil kontrollitud ja avatud uuringutes kuni 60 või enama kuu kestel. Need uuringud hõlmasid lühi- ja pikaajalise reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi (polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidi) ning samuti aksiaalse spondüloartriidi (anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise AS leiuta aksiaalse spondüloartriidi), psoriaatilise artriidi, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi ja hidradeniidiga patsiente.

Kontrollitud põhiuuringud hõlmasid 5839 adalimumabi ja 3551 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti.

Kesksete uuringute kontrollitud topeltpimefaasis katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 5,7% adalimumabi ja 5,4% kontrollgrupi patsientidest.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on infektsioonid (nagu nasofariingiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja sinusiit), süstekoha reaktsioonid (erüteem, sügelus, verevalum, valu või turse), peavalu ja lihas-skeleti valu.

Adalimumabi kasutamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu adalimumab mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitsevõimet infektsioonide ja vähi suhtes. Adalimumabi kasutamisel on samuti teatatud surmaga lõppevatest ja eluohtlikest infektsioonidest (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), HBV reaktiveerumisest ja mitmesugustest vähkkasvajatest (sh leukeemia, lümfoom ja hepatospleeniline T-rakklümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest.

Sealhulgas harva pantsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, tsentraalse ja perifeerse demüelinisatsiooni juhtudest ning luupusest, luupuse laadsetest seisunditest ja Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Eelpool punkti 3 all Tabel 3 ja 6: Visual 1 ja 2 uuringutes kõrvaltoimete esinemise kohta:

Adalimumabist tingitud tõsiseid kõrvaltoimeid Visual 1 uuringus 6 juhtu, Visual 2 uuringus 2 juhtu.

Adalimumabist tingitud ravi katkestamisi Visual 1 uuringus 13 juhtu, Visual 2 uuringus 11 juhtu

Adalimumabi grupis tõsiseid kõrvaltoimeid Visual 1 uuringus 5 juhtu, Visual 2 uuringus 3 juhtu.

Adalimumab grupis surmaga lõppenud juhte Visual 1 uuringus 1 ja Visual 2 uuringus 2 juhtu

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Raviga seonduvaid kõrvaltoimeid esinab harva ja olulisi kulutusi tervishoiuteenuste ja/või ravimite näol ei kaasne.

4.4.taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks puudub vajadus eraldi tervishoiuteenuseid ja ravimeid (sh. ambulatoorseid) rakendada.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenuse väär-, ala- ja liigkasutamine on vähetõenäoline kui teenuse pakkumine on piiratud kesk- ja regionaalhaiglatega ja otsus teenuse osutamiseks on tehtud vastava eriala konsiliumi poolt, sarnaselt hetkel kehtivatele piirangutele bioloogilise ravi osutamisel.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Läbiviidud uuringute andmetel ei oma patsiendi isikupära mõju ravi tulemustele.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^*	Patsientide arv aastal $t+1$	Patsientide arv aastal $t+2$	Patsientide arv aastal $t+3$
1	2	3	4	5
<i>Mitteinfektsioosne intermediaalne,- tagumine ja panuveiit.</i>	10	13	13	15

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
1	2	3	4	5
<i>Mitteinfektsioosne keskmine,- tagumine ja panuveiit.</i>	120	156	156	180

Arvestades teenuse jagunemist aastas 4- nädalasteks ravikuurideks.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Teenuse osutamine peaks toimuma (statsionaarselt) protseduuride toas eriarsti vastuvõtu raames, Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid adalummabit ise süstida, kui arst seda lubab ning vajadusel tagatakse meditsiiniline jälgimine.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Patsienti tuleb nõustada esimesel manustamiskorral õigest subkutaanses süstetehnikast. Edaspidi manustab patsient ravimit ise.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Teenuse osutamine peaks toimuma (statsionaarselt) eriarsti vastuvõtu raames. Ravimi ettevalmistuse ja raviprotseduuri kohta on täpsed juhised toodud ravimiomaduste kokkuvõttes.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Seoses patsientide piiratud mahuga tuleks teenuse osutajate ringi piirata kesk- ja regionaalhaiglatega, sarnaselt hetkel kehtivatele piirangutele bioloogilise ravi teenuse osutajatele.

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu

vajadus;

Täiendavat infrastruktuuri, osakondi või teenistusi kohaldada ei ole vaja.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Vajadus puudub

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Tegemist on lihtsa teenusega mistõttu mahu ning kvaliteedi vaheline seos on vähene.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Puudub

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Teenuses kasutatava ravimi Humira 40mg / 0,8ml N2 (adalimumab) hind haigla jaoks ■■■ EUR.

Vastavalt manustamisjuhisele- 80mg algdooos ja edasi 40 mg EOW- võiks teenuse hind kujuneda järgmiselt:

Bioloogiline ravi adalimumabiga täiskasvanute mitteinfektsioosse intermediaalse-, tagumise-, ja panuveidi korral, 4-nädalane ravikuur- ■■■ EUR

Palume ühtlasi kontakteeruda müügiloo hoidjaga võimalike hinnatäpsustuste või riskijagamiskokkulepete arutamiseks.

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Antud teenuse osutamisega ei kaasne teiste ravimite ega tervishoiuteenuste kasutamine.

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Antud valdkonnas uuringud puuduvad, küll on uveit juhtiv põhjus nägemise kaotusel, millel on otsene mõju patsiendi töövõimele.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Patsiendil omaosalus puudub. Kuna teenus ei oleks kättesaadav kõikjal Eestis, tuleks arvestada patsientidel tehtav kulu transpordile tervishoiukeskusesse.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Antud teenus ei ole patsiendile rahaliselt kättesaadav.

10. Esitamise kuupäev

30.12.2016

11. Esitaja nimi ja allkiri

Veiko Reigo

12. Kasutatud kirjandus

1. Krzystolik M, Power WJ, Foster CS. Diagnostic and therapeutic challenges of sarcoidosis. *Int Ophthalmol Clin.* 1998;38(1):61-76.
2. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103(11):1846-1853.
3. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *British Journal of Ophthalmology.* 2004;88(9):1159-1162.
4. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *British Journal of Ophthalmology.* 1996;80(4):332-336.
5. Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology.* 2006;113(8):1446-1449.
6. Barisani-Asenbauer T, Mac ASM, Mejdoubi L, Emminger W, MacHold K, Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2012;7(1).
7. Yeo TK, Ho SL, Lim WK, Teoh SC. Causes of visual loss associated with uveitis in a Singapore Tertiary Eye Center. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2013;21(4):264-269.
8. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, et al. Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center - Analysis of 1916 patients. *Journal of Rheumatology.* 2009;36(1):127-136.
9. Barisani-Asenbauer T, Mac ASM, Mejdoubi L, Emminger W, MacHold K, Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2012;7(1).
10. Keino H, Nakashima C, Watanabe T, et al. Frequency and clinical features of intraocular inflammation in Tokyo. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2009;37(6):595-601.
11. Davatchi F. Behcet's disease: Global perspective. *Indian Journal of Rheumatology.* 2007;2(2):65-71.
12. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Survey of Ophthalmology.* 1995;39(4):265-292.
13. Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada AA. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2003;11(4):277-286.
14. Gritz DC, Francis I. Protector Foundation for Research in Ophthalmology. Presented at Birdshot retinochoroidopathy: An international workshop. 2002.
15. Rosenbaum JT, Holland GN. Uveitis and the Tower of Babel. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(5):604-605.
16. www.ravimiamet.ee (Sandimmun ravimi omaduste kokkuvõte)
17. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology.* 2013.
18. Nussenblatt RB (1990). *Int Ophthalmol* 1990; 14:303-8
19. www.ravimiamet.ee (adalimumabi ravimi omaduste kokkuvõte)

20. Jaffe *et al* Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis *N Engl J Med* 2016 Sep 8;375(10):932-43
21. Nguyen *et al* Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial *Lancet* 2016 Sep 17;388(10050):1183-92.