

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 (edaspidi 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 (edaspidi 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;

Taotletav ravim on intermediaalse,-tagumise,- ja panuveiidi korral kasutusel juba mõnda aega ja kasutus on kirjeldatud ka vastavates ravijuhistes (taotluses punkt 3.3) kuigi Euroopa Raviameti poolset näidustuse kinnitamist on oodata 2016 a. keskel.

Oodatav näidustus

Humira (adalimumab) on näidustatud täiskasvanutel mitteinfektsioosse intermediaalse,-tagumise ja panuveiidi korral.

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

Anatoomilise klassifikatsiooni järgi võib uveidi jagada

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

Etioloogilise klassifikatsiooni järgi võib uveidi jagada infektsioosseks või mitteinfektsioosseks. Mitteinfektsioosne uveit võib olla silmamanifestatsioon kuni 30. erinevale autoimmuunhaigusele.

Uveidi 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 naturaalseste 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. Uveiit võib esineda igas vanuses, sagedamini esineb 20-65 aastastel patsientidel ja vähem lastel vanuses 0-9 aastat.

Mitmekeskuseline uuring Austrias (Barisani-Asenbauer et al) raporteeris, et 79,9%-i 2 083-st uveiidi patsiendist olid vanuses 17-60 aastat. Ainult 9,2% olid < 17 aastased ja 11% olid > 60 aastased. Keskmine vanus uveiidi 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. Uveiidist põhjustatud tüsistused on: katarakt, glaukoom ja tsüstoidne makuli ödeem. Intermediaalse, tagumise ja panuveiidiga patsientidel on suurem risk tüsistuste tekkeks ja nägemise kadumisele. Pimedaks jäämist esineb umbes 10-15%-l patsientidest aastas. Uuringud on näidanud seost hilise diagnoosimise ja nägemise halvenemise vahel (1,2). Tagumine ja panuveiit on põletiku lokaliseerimise tõttu raskesti ravitavad ja suurima riskiga nii kõrvaltoimete tekkeks kui nägemise halvenemisele (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 eri regioonis, enim esines intermediaalset ja panuveiiti. Multifokaalset koroidiiti esines rohkem tagumise uveiidi ja panuveiidi patsientidel (7,9,10). Behcet-i tõbe esineb rohkem eesmise kui mitteinfektsioosse uveiidi patsientidel (12). Uveiidi patogenees pole lõplikult veel selge. Oluline koht on põletiku tsütokiinidel IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23 ja TNF alfa-l, sest silmavedelikus on uveiidi patsientidel nende markerite taseme märgatav tõus.

Mitteinfektsioosse uveiidi ravis kasutatavad ravimid: glükokortikosteroidid (prednisoloon), immunosuppressandid (tsüklosporiin, asatiopriin, metotreksaat, kloorambutsiil). Tsüklosporiin on näidustatud (16): endogeenne uveit, mitteinfektsioosse etioloogiaga nägemist ohustava intermediaalse või posterioorse uveiidi ravi patsientidel, kellel konventsionaalne ravi on ebaõnnestunud või põhjustas vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid. Reetinat haaravate korduvate põletikuepisoodidega Bechet-i uveiidi ravi patsientidel, kellel puuduvad neuroloogilised leiud.

Pikaaegne glükokortikosteroidide kasutamine on seotud mittesoovitud kõrvaltoimete esinemisega- diabeet, hüpertensioon, katarakti esinemine; madala ravi efektiivsusega, võib viia silmakahjustuste tekkele ja võib põhjustada ka süsteemseid häireid.

Immunosuppressantide kasutamine aitab vähendada glükokortikosteroidide kasutamist. Lai mõju immuunsüsteemile tervikuna ja aeglane toimekiirus piiravad aga kasutust.

Bioloogiline ravi on kõrge selektiivsusega seostudes kindla sihtmärgiga, kiire toime algus ja

on näidanud häid tulemusi mitte infektsioosse uveiidi, mitte eesmise uveiidi ravis.

Ameerika Uveiidi Ühingu (American Uveitis Society, 2013) soovitusel (17) kasutada mitte ainult immunosupressiivseid ravimeid vaid ka bioloogilisi ravimeid varakult uveiidi raviks.

Uuringud on näidanud anti TNF alfa ravi efektiivsust mitte infektsioosse uveiidi, mitte eesmise uveiidi ja uveiidiga seotud Behcet-i tõve ja juveniilse idiopaatilise artriidi (JIA) ravis.

Adalimumabi III faasi uuringud hindavad pikaajalist ohutust, taluvust ja efektiivsust ägeda mitte infektsioosse uveiidi patsientidel.

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

VISUAL 1 uuring algas 2010 aastal 100-s keskuses, rahvusvaheline topeltpime platseebokontrolliga uuring kestvusega 80 nädalat viidi läbi ≥ 18 täiskasvanud patsiendil, et uurida adalimumabi efektiivsust ja ohutust ägeda mitte-infektsioosse intermediaalse, tagumise või panuveiidi patsientidel (n=217) hoolimata kõrge doosi glükokortikosteroidi ravist.

Algdoos adalimumabi 80mg, edasi 40mg üle nädala. Vaatamata prednisoloon ravile 10-60mg/päevas üle 2 nädala on patsiendid ägedas faasis. Samaaegselt manustatud immunomodulaatorid (54 patsienti 150st): mükofenolaat-mofetiil, tsüklosporiin, metotreksaat ja asatiopriin.

Ägeda uveiidi patsientidel esines ≥ 1 : äge põletikuline koorioretinaalne või reetina vaskulaarne lesioon; eesmise kambri rakke (AC) $\geq 2+$ või nägemise ähmastumine (VH) $\geq 2+$.

Patsiendid randomiseeriti 1:1 adalimumab ja platseebo. Adalimumab grupp sai 80mg algdoosi ja edasi 40mg üle nädala. 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.

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.

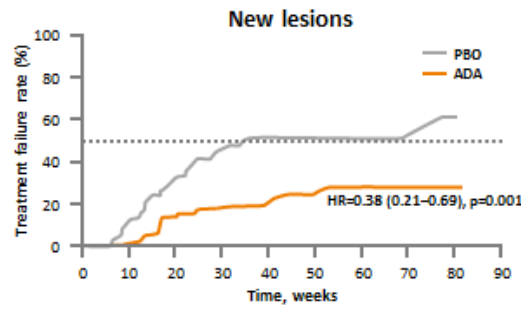
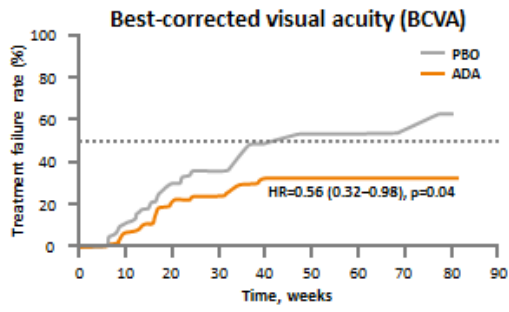
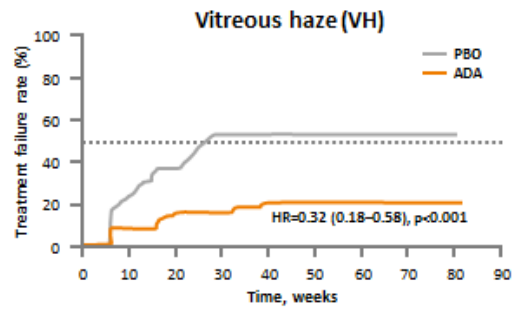
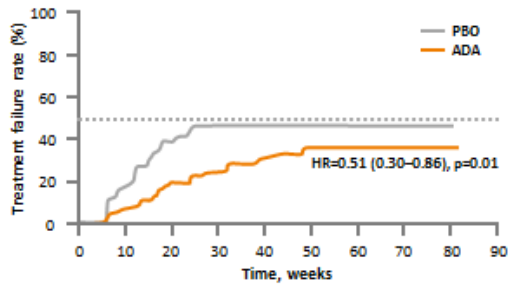
Tulemused:

Tabel 1.

patsientide keskmine vanus 43 aastat, naised 57%, uveiidi kestvus keskm 46 kuud. 22%-l patsientidest esines intermediaalne, 33% tagumine ja 45%-l panuveit. Adalimumabi grupis esines vähem ravi katkestamisi (TF hazard ratio=0.5; 95% CI, 0.36-0.70, P<0.001).

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 langes adalimumabi grupis võrreldes platseeboga (kõik P<0.05). Kõrvaltoimete esinemine oli sarnane adalimumab vs platseebo grupis.

Tabel 1



Teisesed tulemusnäitajad:

Tabel 2.

Järeldused: ägeda mitte infektsioosse intermediaalse, tagumise või panuveiidi patsientidel vaatamata glükokortikosteroidide kasutamisele $\leq 10\text{mg}$ päevas adalimumab märgatavalt alandab uveiidi 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

Ranked secondary variables*	PBO (n=107)		ADA (n=110)		p-value
	n	Mean	n	Mean	
1. Change in AC cell grade					
Left eye	102	0.59	101	0.35	
Right eye	102	0.69	101	0.36	
Difference, mean (95% CI)					0.011*
2. Change in VH grade					
Left eye	103	0.33	101	0.11	
Right eye	103	0.45	101	0.13	
Difference, mean (95% CI)					<0.001*
3. Change in BCVA, logMAR					
Left eye	103	0.12	101	0.07	
Right eye	103	0.13	101	0.04	
Difference, mean (95% CI)					0.003*
4. Time to evidence of CME on or after Week 6 (subjects without CME at baseline) [pre-specified analysis]					
Median	45	6.2	55	11.1	
Hazard ratio (95% CI)					0.231*
5. Percent change in CRT [pre-specified analysis]					
Left eye	100	20.2	100	9.6	
Right eye	102	22.0	101	8.2	
Difference, mean (95% CI)					0.020*

*p-value from analysis of variance with treatment as a factor and adjusted for clustered observations; †2-sided p value from log-rank test;

*Unless otherwise noted, data reflect change from best state achieved prior to Week 6 to the final or early termination visit

Kõrvaltoimete esinemine oli sarnane adalimumab ja platseebo grupis. Adalimumabi ohutuse profiil oli püsiv ja sarnane adalimumabi varem registreeritud näidustustel.

Tabel 3

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)

VISUAL 2 uuring (18): uuringu eesmärk oli hinnata adalimumabi efektiivsust ja ohutust glükokortikoidravi saavatel mitte ägedas faasis mitte infektsioosse uveiidi patsientidel kel on suurenenud risk glükokortikosteroidide pikaajsest kasutamisest tingitud kõrvaltoimeteks. n=226, ≥18 aastased täiskasvanud patsiendid mitte aktiivse haigusega ≥28 päeva, raviks aldoos 10-35mg prednisolooni. Aldoos adalimumabi 80mg, edasi 40mg üle nädala. Topeltpime platseebokontrolliga uuring kestvusega 80 nädalat. Prednisolooni annus oli kahanev alates 2 nädalast kuni 15 nädal ja seejärel lõpetati. Patsiendid võisid kasutada 1 immunosupressanti ja/või toopilist glükokortikosteroidi.

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

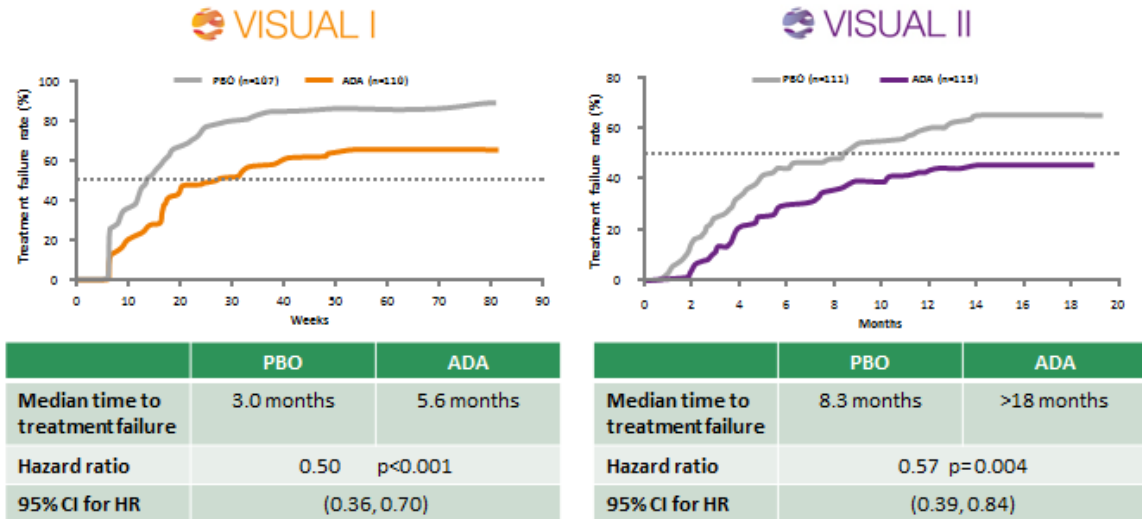
Teised tulemusnäitajad: eesmise kambri rakkude (AC) muutused, nägemise ähmastumine (VH) (NEI/SUN kriteeriumide alusel), optilisel koherents tomograafial (OCT) makulaarse tsüstoidse ödeemi esinemine ühes silmas pärast teist nädalat, intermediaalse retinaalse paksuse muutus (%) võrreldes algtasemega.

Tulemused: naissoo adalimumab grupis 66% ja platseebo grupis 72%. Keskmine vanus mõlemas grupis 42 aastat, uveiidi kestvus adalimumab grupis 59,5 kuud ja platseebo grupis 62,9 kuud.

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.

Tabel 4



Teised tulemusnäitajad:

Tabel 5

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)	-0.14 (-0.37 to 0.08)				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)	-0.13 (-0.28 to 0.01)				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)	-0.04 (-0.08 to 0.01)				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)	0.75 (0.34 to 1.69)				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)	-2.3 (-8.5 to 3.8)				0.451*

Kõrvaltoimete esinemine oli sarnane adalimumab ja platseebo grupis ja sarnane varasema VISUAL 2 uuringuga.

Tabel 6

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)

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%, uveidi 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) ≥ 1 silmas.	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.

	<i>G.J. Jaffe 1, J.E. et ai Thorne</i>		<i>ja45%-l panuveiit</i>	<i>immunomodulaatorid (54 patsienti 150st): mükofenolaat-mofetiil, tsüklosporin, metotreksaat ja asatiopriin.</i>		<i>6-t nädalat viimase visiidini.</i>	<i>kuni</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 aldoos 10-35mg prednisolooni. Aldoos 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>		NA

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

Riik	Organisatsioon	Aasta	Kirjeldus	Viide
<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 soovitused 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 seotud 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 ravis 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 uveiidi 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 panuveiidi patsientidel, vaatamata glükokortikosteroidide kasutamisele $\leq 10\text{mg}$ päevas, adalimumab märgatavalt alandab uveiidi 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)

- *uveiidi 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 Humira (adalimumab) ravimi omaduste kokkuvõttel (19). Kõrvaltoimete profiili on põhjalikult kirjeldatud registreeritud 12 erineva näidustuse puhul.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Humira't 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 Humira't ja 3551 platseebot või aktiivset võrdlusravimit saanud patsienti.

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

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

Humira kasutamisel on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Humira mõjutavad immuunsüsteemi ja nende kasutamine võib mõjutada keha kaitsevõimet infektsioonide ja vähi suhtes. Humira 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 pantsütopeenias, 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 konsiiliumi poolt, sarnaselt hetkel kehtivatele piirangutele bioloogilise ravi osutamisel.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Seoses teenuse osutamisega haiglas on ravimi väärkasutamine patsiendi eripärast tulenevalt vähetõenäoline.

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 panuveit.</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 panuveit.</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

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 algdoos 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 müügi- ja 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 tõendusmateriale 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

31.12.2015

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 (Humira ravimi omaduste kokkuvõte)

