

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi adalimumabiga täiskasvanute mitteinfektsioosse intermediaalse, tagumise ja panuveidi korral, 4- nädalane ravikuur
Taotluse number	1154

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotluses välja toodud näidustus: adalimumab on näidustatud täiskasvanutel mitteinfektsioosse intermediaalse, tagumise ja panuveidi korral.

Mitteinfektsioosne intermediaalne, tagumine ja panuveit on silma põletikulised seisundid, mis vajavad tihtipeale pikaajalist immuunsupressiivset ravi. Esmavalikuna kasutusel oleva kortikosteroidravi kasutamine on piiratud kõrgest doosist ja ajalisest kestvusest põhjustatud kõrvaloimete tõttu. Seetõttu on oluline koht immuunmoduleerivate ravimite uveidi ravis, mille hulka kuuluvad antimetaboliidid, kaltsineuriini inhibiitorid ja alküleerivad ained. (1)

Bioloogiline ravi väljaarendamine on uueks ravivõimaluseks, eriti neile patsientidele, kes ei talu kortikosteroidide või traditsioonilisi immunmoduleerivaid ravimeid. Bioloogiline ravi on FDA (U.S Food and Drug Administration) poolt heaks kiidetud mitmete süsteemsete põletikuliste haiguse raviks, ent silmapõletiku ravis olnud siiani kasutusel off-label ravina. Mitte kõik bioloogilised ravimid ei ole ühtviisi efektiivsed uveidi ravis (2).

Retrospektiivsetes uuringutes on näidatud infliximabi ja adalimumabi efektiivsust uveidi ravis (1, 3, 4). Adalimumabi efektiivsust ja ohutust on nii ägeda kui mitte-ägeda mitteinfektsioosse intermediaalse, tagumise ja panuveidiga korikosteroidravi saavate patsientide ravis on näidatud prospektiivsetes uuringutes VISUAL I (5) ja VISUAL II (6), mille tulemused on ära toodud ka taotluses. Adalimumabi ravi pikaajalist ohtust, taluvust ja efektiivsust hindab käimasolev uuring VISUAL 3.

Euroopa Raviameti poolse näidustuse kinnitamist on oodata 2016 a keskel, oodatav näidustus: ravi Humiraga (adalimumabiga) mitteinfektsioosse intermediaalse, tagumise ja panuveidi korral täiskasvanud patsientidel, kellel kortikosteroidravi efekti ole andnud, on vastunäidustatud või kes on kortikosteroid- sõltuvad.

Eelpool toodut arvesse võttes arvan, et Eesti oludes on põhjendatud taotletava ravimi adalimumabi näidustus: ravi Humiraga (adalimumabiga) mitteinfektsioosse intermediaarse-, tagumise ja panuveidi korral täiskasvanud patsientidel, kellel kortikosteroidravi efekti ole andnud, on vastunäidustatud või kes on kortikosteroid- sõltuvad, 4 nädalane ravikuur.

2. Tõendus põhisis

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses ära toodud kliinilised uuringud on asjakohased ning tõendus põhised ja vastavad B kategooria tasemele.

VISUAL-1(5) on topeltpime uuring, milles osalesid täiskasvanud aktiivse mitteinfektsioosse uveiidiga kortikosteroidravi saavad patsiendid, kes randomiseeriti 1:1 saamaks platseebot või adalimumabi. Keskmine ravi katkestamise aeg oli adalimumabi saavate patsientide grupis 87% pikem kui patseebo grupis. Eeskambri rakkude hulga suurenemine, klaaskehahägu suurenemine ja nägemisteravuse langus oli adalimumabi saavate patsientide grupis väiksem ($P < 0,05$). Uuriti ka kõrvaltoimete esinemist, mille esinemine adalimumabi ja platseebo grupis oli sarnane.

VISUAL-2 (6) on topeltpime uuring, milles osalesid täiskasvanud mitteaktiivse mitteinfektsioosse uveiidiga kortikosteroid-sõltuvad täiskasvanud patsiendid, kes randomiseeriti 1:1 saamaks platseebot või adalimumabi. Selles uuringus oli platseebo grupil ravi katkestamise aeg 8,9 kuud, samas kui adalimumabi saavatel patsientidel ei saa seda täpselt hinnata, kuna ligi pooled patsientidest ei lõpetanud ravi uuringu lõppemiseni (võib väita, et katkestamise aeg üle 18 kuu). Seejuures ei erinenud kõrvaltoimete sagedus kahe grupi vahel oluliselt.

Mõlema uuringu tulemuse alusel võib öelda, et adalimumab on efektiivne ravim kontrollimaks okulaarset põletikku ja selle kasutamisega ei kaasne oluline kõrvaltoimete esinemise sageduse tõus.

2.2. ravijuhiste järgi;

Taotluses äratoodud Saksamaa BVA kodulehekülge ega sealseid juhiseid ei õnnestunud leida. Teised ravijuhised on asjakohased, seejuures EULARis on soovitus kasutada anti-TNF ravi infliximabi näitel.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Taotluses on sõnastatud oodatava ravitulemusena uveiidi esinemise vähenemine, mis võib tuleneda taotluses viidatud uuringu tulemuste ingliskeelse teksti mittekorrektsest tõlkimisest. Taotluses esitatud oodatavate ravitulemuste sõnastuse osas on vajalik teha seega parandus: Oodatavad ravitulemused on nägemisteravuse säilimine/paranemine ning uveiidi ägenemise vähenemine.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Taotluses esitatud kõrvaltoimed ja tüsistused taotletava ravimi kohta on loetletud korrektselt, tuginedes nii ravimi omaduste kokkuvõttele (8) kui ka taotluses põhjalikult kirjeldatud ning tabelitena välja toodud Visual-1 ja Visual-2 uuringu tulemustele.

Tüsistuste ja kõrvaltoimete ravimiseks kasutatavate teenuste/ravimite loetelu ning keskmist kasutuskorda isiku kohta esitatud ei ole. Arvestades võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste mitmekesisust ning sellest tulenevad ravimeetodite variaabelsust, ei ole vajalik seda punkti eraldi välja tuua.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala- või liigkasutamise kohta on asjakohased ja õiged, ent tulenevalt näidustusest ja kasutusviisist arvan, et oleks vaja lisada teenusele kohaldamise lisatingimus: teenuse pakkumine peab olema piiratud kesk- ja regionaalhaiglatega ning otsus teenuse osutamiseks tehtama vastava eriala konsiiliumi poolt, mis koosneb 3 oftalmoloogia eriala spetsialistist.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Alternatiivne raviviis hetkel Eestis puudub. Kortikosteroidravi ja immuunmoduleerivate ravimite kõrvaltoimete tõttu on pikaajalist ravi vajavate mitteinfektsioosse intermediaalse, tagumise või panuveiidiga patsientidel vajadus alternatiivseks raviks bioloogilise ravi näol. Siiani ei ole aga bioloogiline ravi neile patsientidele kõrge hinna tõttu Eestis kättesaadav.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Toetudes punktile 2.2 eespool, on Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel adalimumabi kasutamine mitteinfektsioosse intermediaalse, tagumise ja panuveidi patsientide ravis põhjendatud

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Kogemus Eestis puudub seoses ravi kõrge hinnast tingitud kättesaamatusega. Taotluses viidatud punktis 3.3 on välja toodud Euroopa riikide ravijuhendid, mis kajastavad adalimumabi kasutamist uveidi ravis. Lisaks on võimalik tugineda erinevates riikides tehtud retrospektiivsetele uuringutele adalimumabi eduka kasutamise kohta (3,7)

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Taotluses esitatud patsiendi ettevalmistamine ning selleks vajalikud toimingud ning teenuse osutamise kirjeldus on asjakohased ning õiged.

Taotluses esitatud teenuse ostumiseks vajaliku koha osas on vajalik teha parandus- seda ei ole vaja teha statsionaarselt vaid ambulatoorselt eriarsti vastuvõtu raames.

Patsiendi hilisema jälgimise, järelravi, rehabilitatsiooni ja ravimite vajaduse kohta andmeid esitatud ei ole. Tulenevalt adalimumabi kõrvaltoimete profiilist, on vajalik ravi aegne jälgimine ambulatoorse visiidina ravi määranud eriarsti juures, ent ravi lõppemisel hilisem jälgimine ja järelravi teenusega seotult vajalik ei ole.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotluses on toodud teenust vajavate patsientide maht oletatav ja põhineb Eesti uveiidi tunnustatud spetsialistide kliinilisel praktilal. Arvan, et nende prognoosi võib usaldada. Eestis epidemioloogiline statistika uveiidi osas puudub. Põhinedes publikatsioonidele (4,9,14) võib välja tuua, et uveiidi esinemissagedus varieerub 17-52/100 000. 25% kuni 50% mitteinfektsioossetest uveiididest assotsieeritud süsteemse haigusega, 35% kuni 50% mitteinfektsioossetest uveiididest ei oma seost üldhaigusega või sündroomiga.(10)

Vastavalt EMEA andmetele (1) adalimumabi taotlev näidustus on "Humira is indicated for the treatment of non-infectious intermediate, posterior and panuveitis in adult patients who have had an inadequate response to corticosteroids, in patients in need of corticosteroid-sparing, or in whom corticosteroid treatment is inappropriate". Oodatav näidustus näeb ette selged piirangud patsientide valikus, seega taotluses pakutav patsientide esialgne maht 4 aasta lõikes on asjakohane.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemusi, üheski publitseeritud uuringus ei ole selliseid tulemusi saadud.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. Teenuse osutaja;

Teenuse osutajaks on asjakohaselt märgitud regionaal- ja keskhaiglad, mis on vastavuses kehtivate bioloogilise ravimi kasutamise piirangutega. Ettepanek: Bioloogilise ravi alustamise ja katkestamise otsustab kolmest oftalmoloogia eriala spetsialistidest koosnev konsilium.

9.2. Infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Teenus ei vaja lisatingimusi või täiendavaid ressursse. Arvan, et olemasolevast struktuurist teenuse osutamiseks piisab. Teenust võib osutada ambulatoorselt.

9.3. Personali täiendava väljaõppe vajadus;

Taotluses märgitud, et täiendava väljaõppe vajadus puudub. Taotletava teenuse osutamiseks personal (oftalmoloogia eriala arst, silmakliiniku õde) omab tõepoolest vajaliku haridust, kuid vajab täiendavat koolitust, kuna tegemist on oftalmoloogia erialal uue teenusega. Silmakliiniku õded peavad saama täiendõpet ravimi kasutamise, õige süstimistehnika, võimalike kõrvaltoimete kohta, et nad saaksid anda vastavad juhendid patsiendile teenuse osutamise käigus. Samuti oftalmoloogid, kelle kitsaks erialaks on uveiid, peavad saama lisakoolitust bioloogilise ravi eripärast, patsiendi skriinimisest, ravi alustamise kriteeriumite

määramisest, patsiendi jälgimisest, sealhulgas võimalikest kõrvaltoimetest ning nende jälgimisest (vereanalüüsid, kasvajate ja TBC ja teiste oportunistlike infektsioonide skriining).

9.4. Minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks:

Taotletava teenuse maht ei mõjuta teenuse kvaliteeti.

9.5. Teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele:

Taotluses märgitud, et teenuse osutaja valmisoleku mõju ravi tulemustele puudub. Toetudes infole, kuidas toimub sarnase teenuse (bioloogiline ravi) osutamine teistes erialades on tõenäoline, et seoses uue teenuse rakendamisega, vajalik teenuse osutaja töökorralduse muutmine/kohandamine. Näiteks, medpersonalit vastav väljaõpe, patsiendi jälgimiseks võimalikud lisavastuvõttud jne. vt. Punkt 9.3

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Taotluse esitajad väidavad, et antud teenus ei asenda ühtegi olemasolevat teenust. See on õige ja asjakohane, tegemist on uuei ravis uue lähenemise- ja uue teenusega, millel ei ole asendavat teenust. Tegemist on teenusega, millel on täiendav mõju kehtivale loetelule.

Vastavalt mitmele publikatsioonile (9,10,11,12,15,17) TNF mängivad tähtsat rolli uuei patogeneesis ning TNF- inhibiitorite põletikuvastane toime eristub mitteinfektsioosse intermediaalse,-tagumise,- ja panuveiidi korral praegu kasutatavatest ravimitest. Esmareg ravimiteks on steroidid, mis kasutatakse kas lokaalselt või süsteemselt. Hetkel uuei ravis kehtivas loetelus teenustena on kasutusel subtenon/parabulbaarsed ja intravitreaalsed, e. silmasisesed kortikosteroidide süstid (koodiga 366R).

Taotluses on mainitud teiste erialade haigusseisundite bioloogilise ravi (TNF-inhibiitorid) simultaanne mõju uuei kulule, mis vastab publikatsioonidele. (13,14, 16)

Tervishoiuteenuste tüübi kohta märkust punktis 3.6 ja 3.7 ei ole, kuid põhinedes infole, kuidas toimub vastava teenuse osutamine teistes erialades, julgen arvata, et oftalmoloogias samuti teenust tuleb osutada ambulatoorses ravis.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotluses lahti seletatud taotletava ühe teenuse (4-nädalase ravikuuri) raames haiglakulu ühe patsiendi kohta. Esitatud andmete õigust usaldan, kuna taotluse koostajad omavad juurdepääsu haiglaravimite hinnakirja.

Taotluse koostajad teevad ettepaneku arutada müügiloahoidjaga võimalikud hinnatäpsustused ja riskijagamised, mis on õige ja asjakohane, põhinedes Sotsiaalministri määrusele ja varasematele kogemustele, pidades silmas hinna-mahu kokkuleppeid sõlmimist.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	<i>Bioloogiline ravi adalimumabiga täiskasvanute mitteinfektsioosse intermediaalse, -tagumise, - ja panuveidi korral, 4-nädalane ravikuur.</i>	
Ettepaneku esitaja	<i>Eesti Oftalmoloogide Selts</i>	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	<i>Alternatiivne ravi puudub. Tõenduspõhisus esitatud näidustusel põhineb VISUAL-1 ja VISUAL-2 uuringutel ja vastab B kategooria tasemele</i>	
Senine praktika Eestis	<i>Ravi adalimumabiga olemasolevate näidustuste puhul on kliinilisel praktikal Eestis mitu aasta, mida näeb tervishoiuteenuste loetelust §60. Taotletav teenus laiendab adalimumabi kasutust oftalmoloogia erialale.</i>	
Vajadus	<i>Taotluses on toodud teenust vajavate patsientide maht oletatav ja põhineb kliinilisel praktikal.</i>	
Muud asjaolud	<i>Vajalik näidustuse vastuvõtmine EMEA poolt</i>	
Kohaldamise tingimuste lisamine	<i>Vajalik lisatingimuste väljatöötamine mille järgi otsustada eelneva ravi ebapiisavat efektiivsust või vastunäidustust. Kindlad kriteeriumid, mis määravad patsiendi vastavust bioloogilise ravi alustamisele ning vastunäidustuste puudumist Bioloogilise ravi alustamise ja katkestamise otsustab kolmest oftalmoloogidest koosnev konsiilium.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Punktides 1-6 kasutatud kirjandus

1. *Am J Ophthalmol.* 2000 Oct;130(4):492-513. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. Jabs DA¹, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, Nussenblatt RB, Stiehm ER, Tessler H, Van Gelder RN, Whitcup SM, Yocum D.
2. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;45(3):252-7. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. Smith JR¹, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, Rosenbaum JT.
3. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012 Feb;20(1):18-26. doi: 10.3109/09273948.2011.633205. Infliximab and adalimumab for uveitis. Martel JN¹, Esterberg E, Nagpal A, Acharya NR.
4. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Dec;49(3):307-16. doi: 10.1007/s12016-014-8455-6. The Use of Biologic Therapies in Uveitis. Schwartzman S¹, Schwartzman M².
5. Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring High-dose Corticosteroids: the VISUAL-1 Trial
Glenn J Jaffe; Jennifer E Thorne; David Scales; Pablo Franco; Samir R Tari; Anne Camez; Alexandra P. Song; Martina Kron; Talin Barisani-Asenbauer; Andrew D Dick. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2015, Vol.56, 3115.
6. Adalimumab in Patients with Inactive, Non-Infectious Uveitis Requiring Systemic Treatment
Quan Dong Nguyen¹, Shree Kumar Kurup², Pauline Merrill³, John Sheppard⁴, Joachim Van Calster⁵, Andrew D Dick⁶, Glenn Jaffe⁷, Friederike Mackensen⁸, James T. Rosenbaum^{9,10}, Ariel Schlaen¹¹, Anne Camez¹², Samir Tari¹³, Martina Kron¹², Alexandra Song¹³ and Antoine Brezin¹⁴,
Meeting: 2015 ACR/ARHP Annual Meeting Date of first publication: September 29, 2015
7. *Br J Ophthalmol* doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301401
A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. Bianca Carola Dobner¹, Regina Max², Matthias D Becker^{1,3}, Carsten Heinz⁴, Ilka Veltrup⁴, Arnd Heiligenhaus⁴, Talin Barisani-Asenbauer⁵, Friederike Mackensen¹
8. www.ravimiamet.ee (Humira ravimi omaduste kokkuvõte)

Punktides 7-11 kasutatud kirjandus

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/smops/Positive/human_smop_000983.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000481/WC500207152.pdf
3. http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
4. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmol* 2004;111:491–500; discussion 500.
5. http://www.medscape.org/viewarticle/571120_2
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01138657>
7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01124838>
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01148225>
9. David Díaz-Valle, Rosalía Méndez-Fernández, Treatment Strategies in Non-Infectious Uveitis: General Concepts, <http://www.esciencecentral.org/ebooks/treatment-of-noninfectious/pdf/treatment-strategies-in-noninfectious-uveitis-general-concepts.pdf>
10. <http://www.nyee.edu/files/NYEE/Health%20Professionals/Continuing%20Medical%20Education/Enduring%20CME%20Activities/new-frontiers-noninfectious-uveitis.pdf>
11. Reet Kuuse, Bioloogiline ravi reumatoloogias, *Eesti Arst* 2012; 91(6):305–310
12. Francesco Pichi . Paola Carrai . Sunil K. Srivastava, Genetic of uveitis, *Int Ophthalmol* (2016) 36:419–433
13. Joseph N. Martel MD, Elizabeth Esterberg MS, Agnieszka Nagpal MD & Nisha R. Acharya MD, MS (2012) Infliximab and Adalimumab for Uveitis, *Ocular Immunology and Inflammation*, 20:1, 18-26, DOI: 10.3109/09273948.2011.6332
14. Luciano Bravo-Ljubetic, MD, Jesús Peralta-Calvo, MD, PhD, Susana Noval, MD, PhD, Natalia Pastora-Salvador, MD, José Abelairas-Gómez, MD, PhD, and Rosa Merino, MD, Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis, *J AAPOS* 2013;17:456-459
15. Virender S Sangwan, Treatment of uveitis: Beyond steroids, *Indian J Ophthalmol*. 2010 Jan-Feb; 58(1): 1–2.
16. Bianca Carola Dobner; Regina Max; Matthias D Becker; Carsten Heinz; Ilka Veltrup; Arnd Heiligenhaus; Talin Barisani-Asenbauer; Friederike Mackensen, A Three-centre

Experience With Adalimumab for the Treatment of Non-infectious Uveitis, Br J Ophthalmol. 2013;97(2):134-138.

17. Sergio Schwartzman & Monica Schwartzman, The Use of Biologic Therapies in Uveitis, Clin Rev Allerg Immunol (2015) 49:307–316, DOI 10.1007/s12016-014-8455-6

18. <https://www.riigiteataja.ee/akt/129122013057>

19. Manfred Zierhut, Christoph Deuter, Philip I Murray, Classification of Uveitis – Current Guidelines, *European Ophthalmic Review*, 2007:77-8
DOI: <http://doi.org/10.17925/EOR.2007.00.00.77>