

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

| 1. Taotluse algataja | |
|--|--|
| 1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaiühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaiühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaiühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i> | Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts |
| 1.2 Taotleja postiaadress | Raja 31, Tartu 50417 |
| 1.3 Taotleja telefoninumber | ■ |
| 1.4 Taotleja e-posti aadress | kylli.kingo@kliinikum.ee |
| 1.5 Kaastaotleja | |
| 1.6 Kaastaotleja e-posti aadress | |
| 1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi | Külli Kingo |
| 1.8 Kontaktisiku telefoninumber | ■ |
| 1.9 Kontaktisiku e-posti aadress | Kylli.kingo@kliinikum.ee |
| 2. Taotletav tervishoiuteenus | |
| 2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i> | |
| 2.2 Tervishoiuteenuse nimetus | Haigust modifitseeriv bioloogiline ravi dupilumabiga raske atoopilise dermatiidi korral, 300mg |
| 2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i> | |
| <input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) | |

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaiühendus või haigekassa.

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetoodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Ettepaneku eesmärk on lisada loetellu uus teenus nimetusega „Haigust modifitseeriv bioloogiline ravi dupilumabiga raske atoopilise dermatiidi korral, 300mg”, mis on vajalik patsientidele, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile või kellele nad on vastunäidustatud.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Dupixent (dupilumab) on näidustatud mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on süsteemse ravi kandidaadid. Nimetatud näidustuse on kinnitanud Euroopa raviamet.

Tervishoiuteenuste loetellu lisamist soovime raske atoopilise dermatiidiga patsientidel (SCORAD >50), kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile või kellele nad on vastunäidustatud.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

L20

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Atoopiline dermatiit (AD) on krooniline retsidiveeruv põletikuline nahahaigus, mida täiskasvanueas iseloomustab piinavalt sügelev lööve näol (peamiselt huulte ja silmade ümbruses), suurte liigete painutuspiindadel, labakäte dorsaalsetel piindadel, samas võib lööve paikneda dissemineeritult üle kogu keha. Lööbeelementidest esinevad AD korral

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetoodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

nahal erütematoossed lihheniseeritud paapulid ja naastud. Lisaks esineb patsientidel kaasuvana tugev nahakuivus. AD haigetel esinevad sageli ka teised atoopia ilmingud (konjunktiviit, riniit, astma) või esineb atoopiat perekonnas. AD-l eristatakse allergilist ja mitteallergilist vormi. Allergilist vormi põdevatel haigetel on IgE antikehade tase veres tõusnud, samas mitteallergilise vormiga haigetel on IgE antikehade tase veres normaalne.

AD haigestumus on viimase poole sajandi jooksul neljakordistunud. Üldteada on, et AD esineb sagedamini kõrgema elustandardiga maades ning linnaelanike hulgas, mis annab tunnistust väliskeskkonna olulisest mõjust haiguse avaldumisele ja kulule. Arenenud riikides on AD levimus laste seas 10–30% ning täiskasvanute hulgas 2–10% (1,2). Kumulatiivne haigestumus elu jooksul varieerub 5–20%, olles kõrgeim Põhja-Euroopas. Suures rahvusvahelises levimusuuringus, oli Eesti valimis (haaratud oli ligi 5000 Tallinna ja Narva 13–14-aastaste koolilast) AD levimus 5% (3).

AD patogeneesis on kesksel kohal geneetiliselt determineeritud muutused nahabarjääris. Geneetilistest teguritest peetakse praegu kõige tähtsamaks epidermise barjääriproteiini filaggriini defitsiiti. Funktsiooni kaotust põhjustava mutatsiooni tõttu filaggriini geenis ei seo nahk piisavalt vett. Teine oluline tegur on epidermaalsete tseramiidide vähesus. Nende defitsiitide tõttu aktiveeruvad keratinotsüüdid väga kergesti ning neist vabanevad põletikku vahendavad tsütokiinid. AD-ga patsientide immuunsüsteemil on omadus reageerida antigeensele stimulatsioonile pigem nn.Th2- kui Th1-tüüpi vastusega, mida iseloomustab näiteks suurenenud interleukiin-4 (IL-4) ja IL-5 ning vähenenud interferoon- (IFN-) sisaldus seerumis. Muuhulgas soodustab selline tsütokiinide tasakaalu nihe ka IgE produktsiooni B-rakkude poolt. AD nahka iseloomustab aktiveeritud ning ülekaalukalt CD4+ T-lümfotsüütide infiltratsioon. Nende hulgas leidub aga nii Th2- kui Th1-tüüpi rakke ning on võimalik, et põletiku algfaasis domineeriv Th2-profiil vahetub hiljem välja Th1 vastu. AD korral esineb epidermises suurenenud Langerhansi rakkude hulk, mida iseloomustab suurenenud IgE sidumise, antigeeni esitlemise ja T-lümfotsüütide stimulatsiooni võime. AD patsientidel tekivad muutused naha normaalses mikroorganismide kolonisatsioonis, mis inhibeeriks patogeenseid mikroobe. Väheneb ka viirusevastane kaitse. Kuigi AD on eelkõige immuunsüsteemi haigus, totaalne seerumi IgE tase on kõrgeenenud siiski vaid osal haigetest, spetsiifilisi antikehasid leitakse umbes pooltel patsientidest.

Spetsiifilisi biomerkereid AD diagnoosi kinnitamiseks ei ole ning diagnoosimine põhineb valdavalt haiguse kliinilisel pildil, vajadusel kinnitatakse diagnoos naha histoloogilisel uuringul. AD alavormide eristamiseks on oluline määrata veres üld-IgE tase. AD suure sensitiivsuse ja spetsiifilisusega diagnostilised kriteeriumid hõlmavad nelja peamist ja 23 toetavat kriteeriumit. Diagnoosimiseks peab olema olemas kolm peamist ja kolm toetavat tunnust. Peamised tunnused on naha sügelemine, ekseem ja lihhenisatsioon jäsemete painutuskülgedel, krooniline retsidiveeruv kulg ning atoopia esinemine pereanamneesis. Toetavad sümptomid on väga detailsed ja esitavad kogu AD sümptomite skaala, kuid nende olemasolu on varieeruvam. Diagnoosikriteeriumide lai ja mitmekesine spekter võimaldab AD diagnoosimisel lähtuda valdavalt kliinilisest pildist.

Haiguse sümptomatoloogia varieerub lühiajalise kestusega vaevumärgatavatest sümptomitest kuni raske dermatiidini. Ehkki ligi pooltel patsientidest algab haigus imikueas, võib see esimest korda avalduda mis tahes vanuses. AD kulg on krooniline või kroonilis-relapseeruv; ägenemise põhjused on sageli ebaselged. Haigus taandub enamasti lapse kasvades, sagedamini 8–11 aasta vanuses. Umbes viiendikul patsientidest ägeneb AD siiski ka täiskasvanueas(5). 25–40% AD patsientidest kujuneb täiskasvanueas välja käte ekseem, mis on suureks probleemiks töötervishoiualal. Intensiivse sügelemise ja sellest tuleneva kratsimise tõttu mõjutab haigus tugevalt patsientide elukvaliteeti. Haigus tüsistub sageli sekundaarse nahamädapõletikuga. Lisaks on AD-ga patsiendid eriti ohustatud lihtohatise raskest avaldumisest (herpeetilisest ekseemist).

Kuna tegemist on kroonilise ja retsidiividega kulgeva haigusega, siis hõlmab tänapäevane AD ravi ägeda perioodi ravi vastavalt kliinilise pildi raskusastmele ning pikaajalist proaktiivset ravi uute ägenemiste ärahoidmiseks. Pikaajaline ravi on eelkõige küllaldases koguses regulaarne naha baaskreemide kasutamine. Kogu keha määrimiseks 2 korda päevas kulub lastel 150-200 g ja täiskasvanutel 500 g baaskreemi nädalas. Haiguse ägenemisel kasutatakse esmavalikuna lokaalset ravi põletikuvastaste preparaatidega, mille seas on üheks võimaluseks paiksete glükokortikosteroidide kasutamine. Lisaks on paiksed glükokortikosteroidid näidustatud AD proaktiivses ravis 2 korda nädalas relapsite vältimiseks. Paiksete kortikosteroidide nahaatroofiat tekitava toime tõttu ei soovitata neid pikaajaliseks kasutamiseks näol, kaelal ja nahavoltides. Teiseks võimaluseks on haiguse ägenemisel kasutada paikseid kaltsineuriiniinhibiitorid, mis toime tugevuselt on võrreldavad glükokortikoididega. Kuna kaltsineuriiniinhibiitorid ei põhjusta naha õhenemist ega imendu oluliselt naha kaudu, on neil eelis pikaajalises kasutamisel õrnema nahaga piirkondades. Paiksed kaltsineuriiniinhibiitorid on näidustatud samuti AD proaktiivses ravis 2 korda nädalas haiguse relapsite vältimiseks. Süsteemseid kortikosteroide

manustatakse ainult AD ägenemistel ja lühiajaliselt. AD kroonilises faasis on näidustatud erinevad fototeraapia (kitsakimbu UVB ravi, UVA1 ravi) ja fotokemoteraapia meetodid (PUVA ravi), mille väga oluliseks miinuseks on, et patsient peab 3 kuni 5 korda nädalas 6 kuni 12 nädalat käima regulaarselt protseduuridel. Raske standardravile allumatu AD juhtudel rakendatakse süsteemset ravi tsüklosporiini, mükofenolaatmofetiili, asatiopriini või metotreksaadiga, kuid nende ravimite pikaajalist kasutamist piiravad olulised kõrvaltoimed. Tsüklosporiiniga ravi katkestamisel kogu ravieelne sümptomaatika taastub juba 2 kuu möödudes (6). Eriti raskematel juhtudel soovitatakse kaaluda bioloogilist ravi rituksimaabi või omalisumaabiga, kuid tõendus põhjus selleks puudub. Lisaks tuleb rõhutada, et raske haigusvormiga patsiendid vajavad ägenemiste korral sageli statsionaarset ravi kuni mitmel korral aastas.

Dupilumab on esimene AD raviks näidustatud bioloogiline ravim. Dupilumab on rekombinantne inimese IgG4 monoklonaalne antikeha, mis pärsib interleukiin-4 ja interleukiin-13 vahendatud signaaliülekanne. Dupilumab pärsib IL-4 signaaliedastust I tüüpi retseptori (IL-4R α / γ c) kaudu ning IL-4 ja IL-13 signaaliedastust II tüüpi retseptori (IL-4R α /IL-13R α) kaudu. IL-4 ja IL-13 on olulised Th2 tsütokiinid atoopilise dermatiidi tekkemehhanismis.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) ja EMBASE –ist (<https://www.embase.com>). Otsingu märksõnad olid „dupilumab in atopic dermatitis“, valikukriteeriumiks randomiseeritud kliinilised uuringud. Otsingu tulemusel leiti neli randomiseeritud täismahus artiklina avaldatud 3.faaasi uuringut: SOLO1, SOLO2, CHRONOS ja CAFE.

Kõik otsinguga leitud uuringud toetavad Dupilumabi kasutamist taotletud näidustusel. Neist esmatähtsusega on taotlusele vastava populatsiooniga LIBERTY AD CAFE uuring.

1. De Bruin–Weller MS et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2017 Nov 28. doi: 10.1111/bjd.16156.(8)
2. Blauvelt A.et al. Long term management of moderate –to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1 –year, randomised, double blinded, placebo controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303(9)
3. Simpson E et al. Two (SOLO1 ja SOLO2) Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016 Dec15;375(24):2335-2348 (7)

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhjuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

CAFE (8) uuringu eesmärk oli hinnata Dupixent'i efektiivsust võrreldes platseeboga, manustatuna koos paiksete glükokortikosteroididega (TCS-ga) mõõduka kuni raske kuluga (EASI \geq 20; IGA = 3 või 4) AD-ga patsientidel vanuses üle 18 aasta, kellel ravivastus eelnevale ravile tsüklosporiiniga oli ebapiisav, tsüklosporiin osutus talumatuks või oli ametlikult vastunäidustatud või meditsiiniliselt ebasoovitav.

Kokku kaasati 325 patsienti, kellest 210 olid varem saanud ravi tsüklosporiiniga ja 115-le oli tsüklosporiin vastunäidustatud. Keskmise vanus oli 38,4 aastat, 38,8% olid naised, ekseemi leviku ja raskuse indeksi EASI (*Eczema Area and Severity Index*) keskmine lähteväärtus oli 33,1; keskmine kehapinna haaratus oli 55,7%; sügeluse numbrilise

| | | | | |
|---|--|--------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | hindamise skaalal NRS (<i>Numerical Rating Scale</i>) nädala keskmine lähteväärtus oli 6,4; atoopilise dermatiidi skaala SCORAD (<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>)-skoori keskmine lähteväärtus oli 67,2 ja dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi DLQI (<i>Dermatology Life Quality Index</i>) lähteväärtus oli 13,8. | | | |
| 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus | Dupilumabi algannus oli 600 mg (2 süsti 300mg s/c) 1. Päeval, millele järgnes olenevalt patsientide grupist 300mg q2w või 300mg qw. + TCS tavapärase raviskeemina | | | |
| 4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus | Platseebo s/c qw + TCS tavapärase raviskeemina | | | |
| 4.2.4 Uuringu pikkus | 16 nädalat | | | |
| 4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus</i> | Patsientide osakaal, kelle EASI-skoor paranes 16. nädalal lähteväärtusega võrreldes vähemalt 75% (EASI-75)* *EASI-75 rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravitulemuslikkuse näitaja dermatoloogias, mis on kohustuslik kasutamiseks EUs korraldatud kliinilistes uuringutes | | | |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | | Platseebo + TCS | Dupixent 300 mg Q2w+ TCS | Dupixent 300 mg Qw+TCS |
| | <i>Juhuslikustatud patsiendid</i> | 108 | 107 | 110 |
| | EASI-75 ravivastusega % | 29,6% | 62,6% | 59,1% |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida hinnati</i> | Teised tulemusnäitajad: - EASI, LS keskmine % muutus lähteväärtusega võrreldes - sügeluse vähenemine mõõdetuna sügeluse maksimumi numbrilise hindamise NRS skaalal - SCORAD protsentuaalne muutus 16. nädalal, võrreldes algtasemega. - DLQI (dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi) keskmised muutused 16. nädalaks, võrreldes algtasemega | | | |
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused | | Platseebo + TCS | Dupixent 300 mg q2w+TCS | Dupixent 300 mg qw+TCS |
| | <i>Juhuslikustatud patsiendid</i> | 108 | 107 | 110 |
| | EASI, LS keskmine % muutus lähteväärtusega võrreldes (+/- SE) | -46,6 (2,76) | -79,8 (2,59) | -78,2 (2,55) |
| | Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus lähteväärtusega võrreldes (+/- SE) | -25,4% (3,39) | -53,9% (3,14) | -51,7% (3,09) |
| | SCORAD, LS keskmine % muutus lähteväärtusega võrreldes (+/- SE) | -29,5% (2,55) | -62,4% (2,48) | -58,3% (2,45) |
| | DLQI, LS keskmine muutus lähteväärtusega võrreldes (SE) | -4,5 (0,49) | -9,5 (0,46) | -8,8 (0,45) |

| <p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostust, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p> | <p>CHRONOS (9)</p> <p>Eesmärk oli hinnata Dupixent'i efektiivsust ja ohutust koos samaaegse TCS- raviga mõõduka kuni raske (IGA ≥ 3; EASI ≥ 16 ja kehapiindala minimaalse haaratusena $\geq 10\%$) AD-ga täiskasvanutel patsientide, kellel on ebapiisav ravivastus varasemale paiksele ravile.</p> <p>Kokku 740 patsienti; keskmine vanus 37,1 aastat; keskmine kehakaal 74,5 kg, naissoost 39,7%.</p> <p>IGA algskooriga 3 - 53,1% ja IGA algskooriga 4 - 46,9% patsientidest, 33,6% patsientidest olid eelnevalt ravitud süsteemsete immunosupressantidega.</p> <p>Skoori keskmised lähteväärtused: EASI 32,5; sügeluse NRS nädalakeskmise 7,3; SCORAD 66,4; POEM 20,1; DLQI 14,5; HADS 12,7</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|--|--|-----------------|---------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----------------------------|-------|---------------------|---------------------|-------|---------------------|---------------------|-------------------------|-------|---------------------|---------------------|-------|---------------------|--------------------|
| <p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p> | <p>Dupilumabi algannus oli 600 mg (2 süsti 300mg s/c) 1. päeval millele järgnes olenevalt patsientide grupist 300mg q2w või 300mg qw + TCS tavapärase raviskeemina + lubatud paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p> | <p>Platseebo s/c qw + TCS tavapärase raviskeemina + lubatud paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>4.2.4 Uuringu pikkus</p> | <p>52 nädalat</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p> | <p>Liittulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patsientide osakaal IGA skooriga 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“ nahk) koos skoori langusega ≥ 2 punkti IGA-skoori skaalal 0...4 - patsientide osakaal, kelle EASI-skoor paranes lähteväärtusega võrreldes vähemalt 75% (EASI-75) 16. nädalal ja 52. nädalal. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">16. nädal^a</th> <th colspan="3">52 nädal^a</th> </tr> <tr> <th>Platseebo + TCS</th> <th>Dupixent 300 mg q2w + TCS</th> <th>Dupixent 300 mg qw + TCS</th> <th>Platseebo + TCS</th> <th>Dupixent 300 mg q2w + TCS</th> <th>Dupixent 300 mg qw + TCS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Juhuslikustatud patsiendid</td> <td>315</td> <td>106</td> <td>319</td> <td>264</td> <td>89</td> <td>270</td> </tr> <tr> <td>IGA 0 või 1 ravivastusega %</td> <td>12,4%</td> <td>38,7% p < 0,0001</td> <td>39,2% p < 0,0001</td> <td>12,5%</td> <td>36,0% p < 0,0001</td> <td>40,0% p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>EASI-75 ravivastusega %</td> <td>23,2%</td> <td>68,9% p < 0,0001</td> <td>63,9% p < 0,0001</td> <td>21,6%</td> <td>65,2% p < 0,0001</td> <td>6,1% p < 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> | | 16. nädal ^a | | | 52 nädal ^a | | | Platseebo + TCS | Dupixent 300 mg q2w + TCS | Dupixent 300 mg qw + TCS | Platseebo + TCS | Dupixent 300 mg q2w + TCS | Dupixent 300 mg qw + TCS | Juhuslikustatud patsiendid | 315 | 106 | 319 | 264 | 89 | 270 | IGA 0 või 1 ravivastusega % | 12,4% | 38,7% p < 0,0001 | 39,2% p < 0,0001 | 12,5% | 36,0% p < 0,0001 | 40,0% p < 0,0001 | EASI-75 ravivastusega % | 23,2% | 68,9% p < 0,0001 | 63,9% p < 0,0001 | 21,6% | 65,2% p < 0,0001 | 6,1% p < 0,0001 |
| | 16. nädal ^a | | | 52 nädal ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Platseebo + TCS | Dupixent 300 mg q2w + TCS | Dupixent 300 mg qw + TCS | Platseebo + TCS | Dupixent 300 mg q2w + TCS | Dupixent 300 mg qw + TCS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Juhuslikustatud patsiendid | 315 | 106 | 319 | 264 | 89 | 270 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IGA 0 või 1 ravivastusega % | 12,4% | 38,7% p < 0,0001 | 39,2% p < 0,0001 | 12,5% | 36,0% p < 0,0001 | 40,0% p < 0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EASI-75 ravivastusega % | 23,2% | 68,9% p < 0,0001 | 63,9% p < 0,0001 | 21,6% | 65,2% p < 0,0001 | 6,1% p < 0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p> | <p>Teised tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patsientide osakaal, kelle EASI-skoor paranes vähemalt 50% ja 90% - sügeluse vähenemine NRS skaalal - protsentuaalne muutus SCORAD skaalal <p>Täiendavad teised tulemusnäitajad hõlmasid patsiendi ekseemiküsimustiku (Patient Oriented Eczema Measure; POEM), dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (Dermatology Life Quality Index; DLQI) ning haigla ärevuse ja depressiooni skaala (Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS) punktisummade keskmisi muutusi 16. nädalaks, võrreldes algtaasemega</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

LS = vähimruutude keskmine (*least squares*); SE = standardviga (*standard error*)
^a täielik andmekogum (*Full analysis set, FAS*) sisaldab kõiki juhuslikustatud patsiente. 52. nädala täielik andmekogum sisaldab patsiente,

| | 16. nädal ^a | | | 52 nädal ^a | | |
|--|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Platseebo + TCS | Dupixent 300 mg q2w + TCS | Dupixent 300 mg qw + TCS | Platseebo + TCS | Dupixent 300 mg q2w + TCS | Dupixent 300 mg qw + TCS |
| Juhuslikustatud patsiendid | 315 | 106 | 319 | 264 | 89 | 270 |
| EASI-50 ravivastusega % | 37,5% | 80,2% p < 0,0001 | 78,1% p < 0,0001 | 29,9% | 78,7% p < 0,0001 | 70,0% p < 0,0001 |
| EASI-90 ravivastusega % | 11,1% | 39,6% p < 0,0001 | 43,3% p < 0,0001 | 15,5% | 50,6% p < 0,0001 | 50,7% p < 0,0001 |
| EASI, LS keskmine % muutus, võrreldes lähteväärtusega (+/-SE) | -48,4% (3,82) | -80,5% (6,34) p < 0,0001 | -81,5% (5,78) p < 0,0001 | -60,9% (4,29) | -84,9% (6,73) p = 0,0015 | -87,8% (6,19) p = 0,0003 |
| SCORAD, LS keskmine % muutus, võrreldes lähteväärtusega (+/- SE) | -36,2% (1,66) | -63,9% (2,52) p < 0,0001 | -65,9% (1,49) p < 0,0001 | -47,3% (2,18) | -69,7% (3,06) p < 0,0001 | -70,4% (1,72) p < 0,0001 |
| Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus, võrreldes lähteväärtusega (+/- SE) | -30,3% (2,36) | -56,6% (3,95) p < 0,0001 | -57,1% (2,11) p < 0,0001 | -31,7% (3,95) | -57,0% (6,17) p = 0,0005 | -56,5% (3,26) p < 0,0001 |
| | | | | | | |
| Patsientide arv, kelle algtaaseme sügeluse NRS skoor oli ≥ 4 | 299 | 102 | 295 | 249 | 86 | 249 |
| Sügeluse NRS-i (≥ 4-punktiline paranemine), ravivastusega % | 19,7% | 58,8% p < 0,0001 | 50,8% p < 0,0001 | 12,9% | 51,2% p < 0,0001 | 39,0% p < 0,0001 |

kes juhuslikustati vähemalt üks aasta enne esmase analüüsi peatamise kuupäeva.

Uuringus paranesid patsientide raporteeritud sümptomid, AD mõju unele ja terviseiga seotud elukvaliteedile, mõõdetuna POEM ja DLQI koguskooridena, 52. nädalaks mõlemas Dupixent'i rühmades võrreldes platseeboga. POEM ja DLQI koguskoorid langesid 52. nädalal lähteväärtusega võrreldes kliiniliselt olulisel määral oluliselt suuremal osal patsientidest Dupixenti rühmades. Lisaks vähendas Dupixent platseeboga võrreldes ärevust ja depressiooni, mõõdetuna HADS koguskoorina 52. nädalal. HADS-ärevuse või HADS-depressiooni alaskaala uuringueelse skooriga ≥ 8 patsientide alarühma tagasivaatavas analüüsis saavutas oluliselt suurem osa patsiente Dupixent'i rühmades 52. nädalaks HADS-ärevuse ja HADS-depressiooni skoori < 8 kui platseeboga.

| | CHRONOS 16. nädal | | | CHRONOS 52. nädal | | |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Platseebo + TCS | Dupixent 300 mg q2w + TCS | Dupixent 300 mg qw + TCS | Platseebo + TCS | Dupixent 300 mg q2w + TCS | Dupixent 300 mg qw + TCS |
| Juhuslikustatud patsiendid | 315 | 106 | 319 | 264 | 89 | 270 |
| DLQI, LS keskmine muutus lähteväärtusega võrreldes (SE) | -5,8 (0,34) | -10,0 (0,50) p < 0,0001 | -10,7 (0,31) p < 0,0001 | -7,2 (0,40) | -11,4 (0,57) p < 0,0001 | -11,1 (0,36) p < 0,0001 |
| POEM, LS keskmine muutus lähteväärtusega võrreldes (SE) | -5,3 (0,41) | -12,7 (0,64) p < 0,0001 | -12,9 (0,37) p < 0,0001 | -7,0 (0,57) | -14,2 (0,78) p < 0,0001 | -13,2 (0,45) p < 0,0001 |

| | | | | | | |
|--|----------------|---------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|-----------------------------|
| HADS, LS keskmine muutus lähteväärtusega võrreldes (SE) | -4,0 (0,37) | -4,9 (0,58) | -5,4 (0,35) p < 0,05 | -3,8 (0,47) | -5,5 (0,71) p < 0,05 | -5,9 (0,42) p < 0,001 |
| Patsientide arv, kelle DLQI lähteväärtus oli ≥ 4 | 300 | 100 | 311 | 254 | 85 | 264 |
| DLQI (≥ 4-punkti paranemine), ravivastuse % | 43,0 % | 81,0% p < 0,0001 | 74,3% p < 0,0001 | 30,3% | 80,0% p < 0,0001 | 63,3% p < 0,0001 |
| Patsientide arv, kelle POEM lähteväärtus oli ≥ 4 | 312 | 106 | 318 | 261 | 89 | 269 |
| POEM (≥ 4-punkti paranemine), ravivastuse % | 36,9% | 77,4% p < 0,0001 | 77,4 % p < 0,0001 | 26,1% | 76,4% p < 0,0001 | 64,7% p < 0,0001 |
| Patsientide arv, kelle HADS-ärevuse skoori lähteväärtus oli ≥ 8 või HADS-depressiooni skoori lähteväärtus oli ≥ 8 | 148 | 59 | 154 | 133 | 53 | 138 |
| Patsientide %, kes saavutasid HADS-ärevuse ja HADS-depressiooni skoori < 8 | 26,4% | 47,5% p < 0,05 | 47,4% p < 0,001 | 18,0% | 43,4% p < 0,001 | 44,9% p < 0,0001 |

LS = vähimruutude keskmine (least squares); SE = standardviga (standard error)

Alarühmade (kehakaal, vanus, sugu, rass ja kaasuv ravi, k.a. immunosupressandid) ravitulemused olid CHRONOS kooskõlas kogu uuringupopulatsiooni tulemustega. Patsientide alarühmas, mis sarnanes uuringu CAFE populatsioonile saavutas 16. nädalaks EASI-75 tulemusnäitaja 69,6% Dupixent'iga 300 mg iga 2 nädala järel ravitud patsientidest ning 18,0% platseebot saanud patsientidest ning 52. nädalaks vastavalt 52,4% ja 18,6%. Selles alarühmas oli sügeluse NRS protsentuaalne muutus lähteväärtusega võrreldes 16. nädalal oli uuringurühmas, kus manustati Dupixent'i 300 mg iga 2 nädala järel, -51,4% ja platseeborühmas -30,2% ning 52. nädalal vastavalt -54,8% vs -30,9%.

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende

SOLO1 ja SOLO 2 (7)

Eesmärk: dupilumabi efektiivsuse ja ohutuse hindamine monoterapiiana ebapiisava ravivastusega varasemale paiksele ravile mõõduka kuni raske (IGA ≥ 3; EASI ≥ 16; kehapiindala haaratus ≥ 10%) AD-ga täiskasvanutel patsientidel

Kokku SOLO 1 SOLO 2 uuringutes -1379 patsienti; naissoost 42,1%; keskmine vanus 38,3; keskmine kehakaal 76,9kg

| <i>lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i> | <p>Uuringueelne IGA skoor 3 -51,6%-1 ja IGA skoor 4 - 48,3%-1. 32,4% patsientidest olid eelnevalt ravitud süsteemsete immunosupressantidega.</p> <p>Skooride keskmised lähteväärtused: EASI 32,5; sügeluse NRS nädalakeskmine 7,3; SCORAD 66,4; POEM 20,5; DLQI 15; HADS 13,3</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|---------------------|--|--|---------------------|--|--|-----------|---------------------|--------------------|-----------|---------------------|--------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---|-------|---------------------|---------------------|-------|---------------------|---------------------|--------------------------------------|-------|---------------------|---------------------|-------|---------------------|---------------------|--|------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus | Dupilumabi algannus 600 mg 1. päeval millele järgnes olenevalt patsientide grupist 300mg q2w või 300mg qw | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus | Platseebo s/c 1 qw | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.4 Uuringu pikkus | 16 nädalat | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus</i> | <p>Ühised liittulemusnäitajad mõlemas uuringus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patsientide osakaal IGA skooriga 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“ nahk) koos skoori langusega ≥ 2 punkti IGA-skoori skaalal 0...4 - patsientide osakaal, kelle EASI-skoor paranes 16. nädalal lähteväärtusega võrreldes vähemalt 75% (EASI-75). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">SOLO 1^a</th> <th colspan="3">SOLO 2^a</th> </tr> <tr> <th>Platseebo</th> <th>Dupixent 300 mg q2w</th> <th>Dupixent 300 mg qw</th> <th>Platseebo</th> <th>Dupixent 300 mg q2w</th> <th>Dupixent 300 mg qw</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>patsiendid</i></td> <td>N=224</td> <td>N=224</td> <td>N=223</td> <td>N=236</td> <td>N=233</td> <td>N=239</td> </tr> <tr> <td>IGA 0 või 1^b, ravivastusega %^c</td> <td>10,3%</td> <td>37,9%^e</td> <td>37,2%^e</td> <td>8,5%</td> <td>36,1%^e</td> <td>36,4%^e</td> </tr> <tr> <td>EASI-75 ravivastusega %^c</td> <td>14,7%</td> <td>51,3%^e</td> <td>52,5%^e</td> <td>11,9%</td> <td>44,2%^e</td> <td>48,1%^e</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | SOLO 1 ^a | | | SOLO 2 ^a | | | Platseebo | Dupixent 300 mg q2w | Dupixent 300 mg qw | Platseebo | Dupixent 300 mg q2w | Dupixent 300 mg qw | <i>patsiendid</i> | N=224 | N=224 | N=223 | N=236 | N=233 | N=239 | IGA 0 või 1 ^b , ravivastusega % ^c | 10,3% | 37,9% ^e | 37,2% ^e | 8,5% | 36,1% ^e | 36,4% ^e | EASI-75 ravivastusega % ^c | 14,7% | 51,3% ^e | 52,5% ^e | 11,9% | 44,2% ^e | 48,1% ^e | | | | | | | |
| | SOLO 1 ^a | | | SOLO 2 ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Platseebo | Dupixent 300 mg q2w | Dupixent 300 mg qw | Platseebo | Dupixent 300 mg q2w | Dupixent 300 mg qw | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>patsiendid</i> | N=224 | N=224 | N=223 | N=236 | N=233 | N=239 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IGA 0 või 1 ^b , ravivastusega % ^c | 10,3% | 37,9% ^e | 37,2% ^e | 8,5% | 36,1% ^e | 36,4% ^e | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EASI-75 ravivastusega % ^c | 14,7% | 51,3% ^e | 52,5% ^e | 11,9% | 44,2% ^e | 48,1% ^e | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida hinnati</i> | <p>Teised tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patsientide osakaal, kelle EASI-skoor paranes vähemalt 50% ja 90% - sügeluse vähenemine mõõdetuna sügeluse maksimumi numbrilise hindamise skaalal (NRS) - AD skaala (SCORAD) protsentuaalne muutus 16. nädalal, võrreldes algtasemega. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">SOLO 1^a</th> <th colspan="3">SOLO 2^a</th> </tr> <tr> <th>Platseebo</th> <th>Dupixent 300 mg q2w</th> <th>Dupixent 300 mg qw</th> <th>Platseebo</th> <th>Dupixent 300 mg q2w</th> <th>Dupixent 300 mg qw</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>patsiendid</i></td> <td>N=224</td> <td>N=224</td> <td>N=223</td> <td>N=236</td> <td>N=233</td> <td>N=239</td> </tr> <tr> <td>EASI-50 ravivastusega %^c</td> <td>24,6%</td> <td>68,8% p < 0,0001</td> <td>61,0% p < 0,0001</td> <td>22,0%</td> <td>65,2% p < 0,0001</td> <td>61,1% p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>EASI-90 ravivastusega %^c</td> <td>7,6%</td> <td>35,7% p < 0,0001</td> <td>33,2% p < 0,0001</td> <td>7,2%</td> <td>30,0% p < 0,0001</td> <td>30,5% p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>EASI, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/-SE)</td> <td>-37,6% (3,28)</td> <td>-72,3% (2,63) p < 0,0001</td> <td>-72,0% (2,56) p < 0,0001</td> <td>-30,9% (2,97)</td> <td>-67,1% (2,52) p < 0,0001</td> <td>-69,1% (2,49) p < 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | SOLO 1 ^a | | | SOLO 2 ^a | | | Platseebo | Dupixent 300 mg q2w | Dupixent 300 mg qw | Platseebo | Dupixent 300 mg q2w | Dupixent 300 mg qw | <i>patsiendid</i> | N=224 | N=224 | N=223 | N=236 | N=233 | N=239 | EASI-50 ravivastusega % ^c | 24,6% | 68,8% p < 0,0001 | 61,0% p < 0,0001 | 22,0% | 65,2% p < 0,0001 | 61,1% p < 0,0001 | EASI-90 ravivastusega % ^c | 7,6% | 35,7% p < 0,0001 | 33,2% p < 0,0001 | 7,2% | 30,0% p < 0,0001 | 30,5% p < 0,0001 | EASI, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/-SE) | -37,6% (3,28) | -72,3% (2,63) p < 0,0001 | -72,0% (2,56) p < 0,0001 | -30,9% (2,97) | -67,1% (2,52) p < 0,0001 | -69,1% (2,49) p < 0,0001 |
| | SOLO 1 ^a | | | SOLO 2 ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Platseebo | Dupixent 300 mg q2w | Dupixent 300 mg qw | Platseebo | Dupixent 300 mg q2w | Dupixent 300 mg qw | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>patsiendid</i> | N=224 | N=224 | N=223 | N=236 | N=233 | N=239 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EASI-50 ravivastusega % ^c | 24,6% | 68,8% p < 0,0001 | 61,0% p < 0,0001 | 22,0% | 65,2% p < 0,0001 | 61,1% p < 0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EASI-90 ravivastusega % ^c | 7,6% | 35,7% p < 0,0001 | 33,2% p < 0,0001 | 7,2% | 30,0% p < 0,0001 | 30,5% p < 0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EASI, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/-SE) | -37,6% (3,28) | -72,3% (2,63) p < 0,0001 | -72,0% (2,56) p < 0,0001 | -30,9% (2,97) | -67,1% (2,52) p < 0,0001 | -69,1% (2,49) p < 0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|---------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|
| SCORAD, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE) | -29,0% (3,21) | -57,7% (2,11) p < 0,0001 | -57,0% (2,11) p < 0,0001 | -19,7% (2,52) | -51,1% (2,02) p < 0,0001 | -53,5% (2,03) p < 0,0001 |
| Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus, võrreldes lähteväärtusega (+/- SE) | -26,1% (3,02) | -51,0% (2,50) p < 0,0001 | -48,9% (2,60) p < 0,0001 | -15,4% (2,98) | -44,3% (2,28) p < 0,0001 | -48,3% (2,35) p < 0,0001 |
| Patsientide arv, kelle algtaseme sügeluse NRS skoor oli \geq 4 | 212 | 213 | 201 | 221 | 225 | 228 |
| Sügeluse NRS-i (\geq 4-punktiline paranemine), ravivastusega % ^{c, d} | 12,3% | 40,8% p < 0,0001 | 40,3% p < 0,0001 | 9,5% | 36,0% p < 0,0001 | 39,0% p < 0,0001 |

LS = vähimruutude keskmine (*least squares*); SE = standardviga (*standard error*)

^a täielik andmekogum (*Full analysis set*, FAS) sisaldab kõiki juhuslikustatud patsiente.

^b Ravivastusega patsient defineeriti kui IGA skoor 0 või 1 ("puhas" või "peaaegu puhas") koos 0-4 IGA skaala punktide vähenemisega \geq 2.

^c Patsiendid, kes said päästvat ravi või olid puudulike andmetega arvestati ravivastuseta patsientideks.

^d Oluliselt suuremal osal Dupixent'iga ravitud patsientidest paranes sügeluse numbrilise hindamise skaala (NRS) \geq 4 punkti, võrreldes platseebot saanutega 2. nädalal (p < 0,01).

Mõlemas uuringus paranesid patsientide raporteeritud sümptomid, AD mõju unele ja elukvaliteedile, mõõdetuna patsiendile suunatud ekseemi küsimustiku (POEM) ja dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI) koguskooridena 16. nädalal mõlemas lähteväärtusega võrreldes Dupixent'i rühmas oluliselt rohkem ja oluliselt suuremal osal patsientidest kui platseeborühmas. Lisaks vähenes Dupixent'i rühmades 16. nädalaks ärevuse ja depressiooni sümptomite, mida mõõdeti haigla ärevuse ja depressiooni skaalal (HADS) koguskoor märkimisväärselt, võrreldes platseeborühmaga. Patsientide alarühmas, kus algtasemel oli HADS-ärevuse ja HADS depressiooni alaskaala skoorid \geq 8 saavutas suurem osa patsiente 16. nädalaks skoorid $<$ 8 võrreldes platseeborühmaga.

| | SOLO 1 16. nädal | | | SOLO 2 16. nädal | | |
|--|------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Platseebo | Dupixent 300 mg q2w | Dupixent 300 mg qw | Platseebo qw | Dupixent 300 mg q2w | Dupixent 300 mg qw |
| Juhuslikustatud patsiendid | 224 | 224 | 223 | 236 | 233 | 239 |
| DLQI, LS keskmine muutus lähteväärtusega võrreldes (SE) | -5,3 (0,50) | -9,3 (0,40) p < 0,0001 | -9,0 (0,40) p < 0,0001 | -3,6 (0,50) | -9,3 (0,38) p < 0,0001 | -9,5 (0,39) p < 0,0001 |
| POEM, LS keskmine muutus lähteväärtusega võrreldes (SE) | -5,1 (0,67) | -11,6 (0,49) p < 0,0001 | -11,0 (0,50) p < 0,0001 | -3,3 (0,55) | -10,2 (0,49) p < 0,0001 | -11,3 (0,52) p < 0,0001 |
| HADS, LS keskmine muutus lähteväärtusega võrreldes (SE) | -3,0 (0,65) | -5,2 (0,54) p < 0,001 | -5,2 (0,51) p < 0,001 | -0,8 (0,44) | -5,1 (0,39) p < 0,0001 | -5,8 (0,38) p < 0,0001 |
| Patsientide arv, kelle algtaseme DLQI oli \geq 4 | 213 | 209 | 209 | 225 | 223 | 234 |
| DLQI (\geq 4-punkti paranemine), ravivastuse % | 30,5% | 64,1% p < 0,0001 | 58,4% p < 0,0001 | 27,6% | 73,1% p < 0,0001 | 62,0% p < 0,0001 |
| Patsientide arv, kelle algtaseme POEM oli \geq 4 | 223 | 222 | 222 | 234 | 233 | 239 |

| | | | | | | |
|---|-------|---------------------|---------------------|-------|---------------------|---------------------|
| POEM (≥ 4-punkti paranemine), ravivastuse % | 26,9% | 67,6% p < 0,0001 | 63,1% p < 0,0001 | 24,4% | 71,7% p < 0,0001 | 64,0% p < 0,0001 |
| <i>Patsientide arv, kelle algaseme HADS-ärevus oli ≥ 8 või HADS-depressioon oli ≥ 8</i> | 97 | 100 | 102 | 115 | 129 | 136 |
| Patsientide %, kes saavutasid HADS-ärevus ja HADS-depressioon skoori < 8 | 12,4% | 41,0% p < 0,0001 | 36,3% p < 0,001 | 6,1% | 39,5% p < 0,0001 | 41,2% p < 0,0001 |

LS = vähimruutude keskmine (*least squares*); SE = standardviga (*standard error*)

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

| Kõrvaltoime/ esinemissagedus | Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus |
|---------------------------------|---|
| Väga sage (≥1/10) | Seerumtõbi/seerumtõve laadsed reaktsioonid ja süstekoha reaktsioonid |
| Sage (≥1/100 kuni <1/10) | Konjunktiviit, suu herpes, eosinofiilia, peavalu, allergiline konjunktiviit, silmasügelus, blefariit |
| Rasked kõrvaltoimed | <p>Ülitundlikkusreaktsioonid</p> <p>Ravimiga kokku puutunud patsientide üldkogumis oli ühel patsiendil seerumtõbi ja ühel seerumtõvelaadne reaktsioon (< 0,1%), mida seostati ravimivastaste antikehade kõrge tiitriga.</p> <p>Herpeetiline ekseem</p> <p>16-nädalase monoteeraapia uuringutes teatati herpeetilisest ekseemist < 1% Dupixent'i rühmas ja < 1% platseeborühmas. 52-nädalases Dupixent'i ja paikse kortikosteroidi uuringus teatati herpeetilisest ekseemist Dupixent'i ja paikse kortikosteroidi rühmas 0,2% ning platseebo ja paikse kortikosteroidi rühmas 1,9%.</p> <p>Infektsioonid</p> <p>16-nädalase monoteeraapia kliinilistes uuringutes teatati tõsistest infektsioonidest 1,0% platseebot saanud patsientidest ja 0,5% Dupixent'iga ravitud patsientidest. 52-nädalases CHRONOS-uuringus teatati tõsistest infektsioonidest 0,6% platseebot saanud patsientidest ja 0,2% Dupixent'iga ravitud patsientidest.</p> |
| Võimalikud tüsistused | <p>Sarnaselt teiste ravimproteiinidega võib Dupixent olla immunogeenne. Ravimivastaste antikehade teke ei mõjutanud üldiselt Dupixent'i süsteemset saadavust, ohutust või efektiivsust. 52-nädalases uuringus tekkisid ravimivastased antikehad, mis püsisid kauem kui 12 nädalat, ligikaudu 3% platseeborühma patsientidest ja 2% Dupixent'i rühma patsientidest. Nende patsientide hulgas tekkisid ka neutraliseerivad antikehad 0,7% patsientidest platseeborühmas ja 0,2% Dupixent'i rühmas, mis üldiselt ei olnud seotud efektiivsuse kadumisega.</p> <p>Vähem kui 0,1% patsientidest oli ravimivastaste antikehade tiiter kõrge, mis seondus vähenenud süsteemse saadavuse ja efektiivsusega.</p> |

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi
Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

Nt: Perifeersetes dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

Süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel tuleb Dupixent'i manustamine viivitamatult lõpetada ja alustada asjakohast ravi.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Dupilumab on kliinilises kasutuses alates 2017.a, mil sai müügiload nii USAs kui Euroopas.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

| Alternatiivi liik | Alternatiiv | Lisaselgitus / märkused |
|--|---|---|
| <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i> | <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i> | <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i> |
| | Tõenduspõhist alternatiivi dupilumabile antud grupi patsientidel ei ole. | Patsientidel, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile või kellele nad on vastunäidustatud, ühtegi tõenduspõhist alternatiivset raviviisi dupilumabile ei ole. |

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

| Ravijuhise nimi | Ravijuhise ilmumise aasta | Soovitused ravijuhises | | Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhise tase |
|-----------------|---------------------------|---|--|---|
| | | Soovitused taotletava teenuse osas | | |
| | | Soovitused alternatiivse raviviisi osas | | |
| | | | | |

| | | | |
|--|-------------|--|---|
| | | <p>Cs võib kasutada raviresistentse raske AD korral Cs ja UV teraapia kooskasutamine ei ole soovitatud (suurendab kantserogeenset riski)</p> <p><u>Azathioprine</u> Az on võimalik (off-label) kasutada AD patsientidel, kui ravi Cs on ebaefektiivne või vastunäidustatud. Enne Az ravi alustamist tuleb skriinida patsientide TPMT aktiivsust (annuste korrigeerimiseks sõltuvalt toksilisuse ristik luuüdigile)) Kliinilisi uuringuid Az kasutamise kohta ei ole avaldatud</p> <p><u>Mycophanolate modetil (MMF)</u> MMF on võimalik (off-label) kasutada AD raviks täiskasvanutel, kui Cs on ebaefektiivne või vastunäidustatud Uuringute andmed MMF kasutamise kohta puuduvad</p> <p><u>Metotreksaat (MTX)</u> MTX on võimalik (off-label) kasutada AD raviks täiskasvanutel, kui Cs on ebaefektiivne või vastunäidustatud Uuringute andmed MTX kasutamise kohta puuduvad</p> | <p>(2b, B) (-, D)</p> <p>(1b,B)</p> <p>(1b,A)</p> <p>(-, D)</p> <p>(4, C)</p> <p>(-, D)</p> <p>(4, C)</p> <p>(-, D)</p> |
| <p>ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of AD in adult and paediatric patients (10)</p> | <p>2016</p> | <p>Dupilumabiga saavutatakse kiiret ja olulist AD tunnuste ja sümptomite (s.h. sügeluse) paranemist. Erinevalt paljudest teistest bioloogilistest ravimitest dupilumabiga esineb vähem tõsisid kõrvaltoimeid ja oluliselt vähem infektsioone võrreldes platseeboga.</p> <p>Haiguse raskusest sõltuv AD ravialgoritm</p> <div data-bbox="459 1249 1268 1630"> <p>Treatment of atopic dermatitis: adult</p> <ul style="list-style-type: none"> • For every phase, <i>additional</i> therapeutic options are given • Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection • Consider compliance and diagnosis, if therapy has no effect • Refer to full text for restrictions, especially for treatment marked with an * <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px;"> <p>SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema</p> <p>Hospitalization, systemic immunosuppression: short course of oral glucocorticosteroids, cyclosporin A, methotrexate, azathioprin, mycophenolate mofetil, PUVA*, Aitretinoin*</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px;"> <p>MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema</p> <p>Proactive therapy with topical tacrolimus or class II or class III topical glucocorticosteroids, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px;"> <p>MILD: SCORAD <25 / or transient eczema</p> <p>Reactive therapy with topical glucocorticosteroids or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors, antiseptics incl. silver / AEGIS underwear*</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px;"> <p>BASELINE Basic Therapy</p> <p>Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)</p> </div> </div> | <p>Tõendus põhise taset antud dokumendis ei ole määratletud</p> |
| <p>2014 AAD guidelines: „Guidelines of care for the management of atopic dermatitis“ (12)</p> | | | |

Table III. Strength of recommendations for the use of topical therapies in the treatment of atopic dermatitis

| Recommendation | Strength of recommendation | Level of evidence | References |
|---|----------------------------|-------------------|----------------|
| Use of moisturizers | A | I | 9-16,18-21,126 |
| Bathing and bathing practices | C | III | 23,24,26,28,30 |
| Application of moisturizers after bathing | B | II | 24,25 |
| Limited use of nonsoap cleansers | C | III | 27-30 |
| Against use of bath additives, acidic spring water | C | III | 31,32,127 |
| Wet-wrap therapy | B | II | 34-41 |
| Use of TCS | A | I | 42-46 |
| Consideration of a variety of factors in TCS selection | C | III | 49,128,129 |
| Frequency of application | B | II | 51-53 |
| Proactive use of TCS for maintenance | B | II | 54-56 |
| Need for consideration of side effects with use | A | I | 57,58,66 |
| Need for monitoring for cutaneous side effects with potent TCS | B | III | 57,58,66 |
| Specific routine monitoring for systemic side effects with TCS not needed | C | III | 57,58,62,66 |
| Addressing fears with use | B | III | 67-69 |
| Use of TCI | A | I | 70,76,81 |
| Use as steroid-sparing agents | A | I | 82,83 |
| Off-label use of TCI in those age <2 y | A | I | 76,89 |
| Counseling on local reactions with TCI and the preceding use of TCS | B | II | 81,85,96 |
| Proactive use of TCI for maintenance | A | I | 54,93-95 |
| Concomitant TCS and TCI use | B | II | 82,83,106-109 |
| Informing patients regarding theoretical risk of cutaneous viral infections with use | C | III | 82,98 |
| Awareness of black-box warning of TCI | C | III | 98-101 |
| Routine monitoring of TCI blood levels not needed | A | I | 102,103 |
| Against routine use of topical antistaphylococcal treatments | A | I | 110-112 |
| Bleach baths and intranasal mupirocin for those with moderate to severe AD and clinical infection | B | II | 113 |
| Against use of topical antihistamines | B | II | 42,115-117 |

AD, Atopic dermatitis; TCI, topical calcineurin inhibitors; TCS, topical corticosteroids.

2014 AAD
 „Guidelines of care for the management of atopic dermatitis“ (13)

2014 Topeltpime platseebo kontrolliga kliiniline uuring ei tõrstanud omalizimabi efektiivsust AD ravis

Table III. Strength of recommendations for the management and treatment of atopic dermatitis with phototherapy and systemic agents

| Recommendation | Strength of recommendation | Level of evidence | References |
|--|----------------------------|-------------------|--------------------|
| Phototherapy (all forms) | B | II | 9-16,19,22-26 |
| • Home phototherapy | C | III | 27 |
| Cyclosporine | B | II | 34-43 |
| Azathioprine | B | II | 33,44-51 |
| Methotrexate | B | II | 33,42,52-56 |
| Mycophenolate mofetil | C | III | 34,57,58 |
| Interferon gamma | B | II | 59,60 |
| Systemic steroids | B | II | 4,35 |
| Systemic antibiotics | | | |
| • None, if noninfected AD | B | II | 64-67 |
| • For infected AD | A | II | 64-67 |
| • Concurrent topical steroid treatment during oral antibiotic course | C | III | No clinical trials |
| Systemic antivirals for eczema herpeticum | C | II | 68 |
| Against use of systemic antihistamines | | | |
| • Sedating | C | III | 69-73 |
| • Nonsedating | A | II | 69-73 |

AD, Atopic dermatitis.

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Uuringud tõestasid, et Dupilumab lisaks nahasümptomite leevendamisele ning haiguse aktiivsuse pärssimisele vähendab ka ärevust ja deperessiooni ning viib olulisele tervisega seotud elukvaliteedi paranemisele. Teenuse lühiajalist ja pikaajalist mõju taotluses käsitletud patsientidele saame CAFE uuringu ning CHRONOS uuringu (CAFE like alagrippi) tulemustest.

| | CAFE | CHRONOS (like CAFE) | |
|--|-----------|----------------------|----------|
| | 16. nädal | 16.nädal | 52 nädal |

| | Platseebo +TCS | Dupilumab 300mg Q2w +TCS | Platseebo +TCS | Dupilumab 300mg Q2w +TCS | Platseebo +TCS | Dupilumab 300mg Q2w +TCS |
|--|------------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|
| EASI-75 ravivastusega % | 29,6% | 62,6% | 18% | 69,2% | 18,6% | 52,4% |
| Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus lähteväärtusega võrreldes (+/- SE) | -25,4% (3.39) | -53,9% (3.14) | -30,2% | -51,4% | -30,9% | -54,8% |
| DLQI, LS keskmine muutus lähteväärtusega võrreldes (SE) | -4,5 (0,49) | -9,5 (0,46) | 43,0%* | 81,0%* | 30,3%* | 80,0%* |

* kogu CHRONOS uuringu populatsiooni andmed

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus
Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Dermatoveneroloogi poolt peab eelnevalt olema kindlaks tehtud patsiendi sobivus antud raviks. Patsiendid vajavad süstimiskoolitust õe poolt. Dupixent'i soovitatav annus täiskasvanutele on algannus 600 mg (kaks 300 mg süsti), millele järgneb 300 mg subkutaanselt igal teisel nädalal.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja
Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Raviteenust võivad osutada kõik raviasutused, kus töötab atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemusega dermatoveneroloog. Raviteenuse osutamiseks vajalik kogemus on kindlasti olemas regionaal- ja keskhaiglates.

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? Loetleda sobivad variandid.

Teenuse osutamine peaks esmaselt toimuma ambulatoorselt eriarsti vastuvõtu raames. Edaspidi teeb süste patient ise oma kodus.

7.3 Raviarve eriala
Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Dermatoveneroloogid

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks
Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Senini publitseeritud ravimuuringud dupilumabiga AD ravis on kestnud kuni 52 nädalat. Follow-up uuringud on alles käimas. AD ravi on elukestev. Raviteenuse maht ja osutatav kvaliteet ei ole omavahelises seoses.

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus
Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

Vajalik on ambulatoorne eriarsti konsultatsioon, jälgimine ning õe nõustamistegevus süstimise vm. nõustamise osas. Ei ole vaja eriväljaõpet.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Tervishoiuasutuses peaks olema ambulatoorse konsultatsiooni võimalus, samuti meditsiiniõe nõustamise võimalus. Lisaseadmeid teenuse osutamiseks vaja ei ole.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

| | |
|---|--|
| 8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud? | Dupilumabi on senini Eestis kasutatud vaid SOLO1 ja SOLO2 ravimuuringutes, kuhu Eestist randomiseeriti 42 patsienti. Patsiendid süstisid uuringuravimit kodus. Peale uuringute lõppemist 2017.a, said kõik patsiendid võimaluse dupilumabiga ravile avatud follow-up uuringus. |
| 8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse | NA |
| 8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes | NA |
| 8.4 Eestis teenust osutanud raviastutused | NA |
| 8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud | NA |
| 8.6 Ravi tulemused Eestis | NA Eestis ei ole Dupilumabi väljaspool uuringut kasutatud. |

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

| | | | |
|---|--|--|--|
| 9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta | Dupilumab on mõeldud eluaegseks kasutamiseks. Soovitatav annus täiskasvanutele on algannus 600 mg, millele järgneb 300 mg subkutaanselt igal teisel nädalal. Teenust kasutatakse keskmiselt 26 korda aastas (esimesel aastal – 27 korda) | | |
| 9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes | | | |
| 9.2.1 Aasta | 9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid | 9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest | 9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku |
| 1. aasta | 42 (on ravil jätku-uuringu lõppemiseni eeldatavalt Q1 2018) | 26 | 1092 |
| 2. aasta | 42 +10 (uued) | 42 pt x26 ja 10 pt x13 | 1222 |
| 3. aasta | 52+ 10 (uued) | 52 pt x 26 ja 10 pt x13 | 1482 |
| 4. aasta | 62+ 10 (uued) | 62 pt. x26 ja 10 pt x 13 | 1742 |

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu

muutumise kohta aastate lõikes.

Eestis on olemas 42 uuringute raames dupilumabiga ravitud patsienti, kes vajavad dupilumabiga ravi jätkamist. Erialaspetsialistide arvamusel lisandub neile igal aastal umbes 10 uut rasket patsienti, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile või kellele on see vastunäidustatud.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

| 9.4.1 Raviasutuse nimi | 9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes | 9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes |
|--|---|--|
| Nt. Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum | dermatoveneroloogia | 17 |
| Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla | dermatoveneroloogia | 10 |
| ITK | dermatoveneroloogia | 10 |
| Pärnu haigla | dermatoveneroloogia | 5 |

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

| | |
|--|---|
| 10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel. | NA |
| 10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel. | NA |
| 10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades). | Ägenemiste korral vajavad patsiendid statsionaarset ravi kuni mitmel korral aastas, mis kestab kuni 10 päeva ägenemise kohta. Kood 2065 *10 * keskmiselt 2 korda aastas Valgusteraapia: Kitsakimbu UVB või UVA1 3-5 korda nädalas 6-12 nädalat (Kood 3035) õe iseseisev vastuvõtt PUVA 3-5 korda nädalas 6-12 nädalat (Kood 3075 päevaravi) Uus teenus vähendaks patsientide eriarsti ambulatoorsele vastuvõtule pöördumiste arvu. |
| 10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub? | Tegemist on patsientidega, kes on juba aastaid ravitud ja dermatoloogide poolt jälgitud. |

| | |
|---|---|
| <p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p> | <p>Dupilumabi kasutamisel väheneb oluliselt või kaob vajadus paikseks raviks glükokortikosteroididega ning kaltsineuriiniinhibiitoritega. Vähenevad ka baaskreemide kogused. Hea raviefekti korral kaob vajadus statsionaarseks raviks ning valgusteraapiaks.</p> |
| <p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p> | <p>Regulaarset baaskreemide kasutamist vajavad kõik AD patsiendid. Üks täiskasvanu vajab keskmiselt 500ml baaskreemi nädalas. Pikaajaliseks raviks (ägenemiste ärahoidmiseks) vajab raske haiguskuluga patsient takrolimuse 0,1% salvi (AD paikne valikravim) määrimist vähemalt kaks korda päevas x 2 korda nädalas (11). Raske AD-ga täiskasvanu võib raviarstide hinnangul vajada 30 -60g TCI nädalas. Kuna paiksetel kaltsineuriiniinhibiitoritel Eestis on ainult 50% soodustus, siis kasutavad patsiendid ravimit ebapiisavas koguses. Sageli asendatakse takroliimust odavamaga pimekroliimusega, kuigi ravijuhistes on kinnitatud esimese suurem efektiivsus. Finantsilistel kaalutlustel eelistab enamus patsiente paikseid kortikosteroide ka proaktiivseks raviks, vaatamata nende olulistele kõrvaltoimetele pikaajalises ravis.</p> |
| <p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p> | <p>Arvestades ravimi efektiivsust eeldame, et patsientide töövõime tõuseb ja vajadus töövõimetuslehtedele väheneb, kuigi teaduslik tõendus sellele puudub.</p> |
| <p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p> | <p>Andmed puuduvad</p> |

| |
|---|
| <p>11. Kulud ja kulutõhusus</p> |
| <p>11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus</p> |
| <p><i>Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).</i></p> |
| <p><i>Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i></p> |
| <p style="background-color: yellow;"> </p> |

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

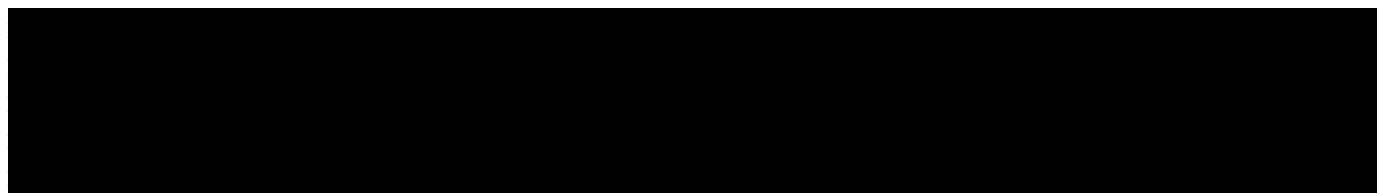
Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Kuluefektiivsuse analüüs

Teostatud kuluefektiivsuse analüüs rajaneb dupilumabiga ravi kulutõhususe hindamiseks loodud mudelil, mis on loodud rahvusvaheliseks kasutamiseks ning võimaldab adapteerimist vastavalt riikide vajadustele ja oludele. Eesti stsenaariumiga analüüsiks kasutasime Rootsis TLV-le esitamiseks adapteeritud mudeli versiooni (esitatud novembris 2017). Teenuste ja ravimite piirhinnad vastavad Eesti Haigekassa andmetele. Mudelis toetava nahahooldusega („supportive care“ SC) dupilumabiga ravi võrdlesime toetava nahahooldusega (SC). Paiksed kortikosteroidid ja kaltsineuriiniinhibiitorid on lisatud ravijuhistele vastavates kogustes lähtudes kasutatud ravimeetodist. Uuritav populatsioon vastab CAFE uuringu ja CHRONOS uuringu (CAFE-like alagrupp) populatsioonile.

Mudel ja selle kirjeldus on tootjalt kättesaadav.

Kuluefektiivsuse analüüsi tulemused



11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

| 11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi | 11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta | 11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i> |
|---|----------------------------------|---|
|---|----------------------------------|---|

Dupilumabi soodustamise taotlused on esitatud juba mitmes EU riigis, kuid ühtegi kulutõhususe hinnangut pole veel tänaseks avaldatud.

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või

⁸ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

täielikult
 Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.
 Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamise taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;
 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;
 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Ei ole asjakohane

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

| | |
|---|---|
| <p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p> | <p>Väärkasutamise risk on minimaalne, kuna ravi alustab vaid kogenud dermatoveneroloog ja patsiendile antakse piiratud kogus ravimit.</p> |
| <p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p> | <p>Liigkasutamise risk on minimaalne, kuna teenus piiratakse haigla eelarvega.</p> |
| <p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p> | <p>Ravi määramisel on oluline patsiendi ravisoostumus.</p> |
| <p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p> | |
| <p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p> | |

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Powner F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiaid.

1. Garritsen FM et al. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1905–12.
2. Silverberg JI et al. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1132–8.
3. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351(9111):1225–32

4. Schmid P et al. (2001), Epidemiology, clinical features, and immunology of the “intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*, 56:841–849. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.00144.x
5. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*. 2013;68:498–506.
6. Ring J et al Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II, *JEADV* 2012, 26, 1176–1193
7. Simpson E et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.DOI: 10.1056/NEJMoa1610020
8. Marjolein de Bruin-Weller et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) Accepted for publication 2017 *British Journal of Dermatology* DOI: 10.1111/bjd.16156
9. Blauvelt A et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS) *Lancet* 2017; 389: 2287–303
10. Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *JEADV* 2016,30;729-747, DOI:10.1111/jdv.13599
11. Lynda Schneider et al. Atopic Dermatitis: A practice parameter update 2012 *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* FEBRUARY 2013 299.e
12. Eichenfield L et al 2014 AAD Guidelines of care for the management of atopic dermatitis *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32.)
13. Sidbury R et al. 2014 AAD Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J AM ACAD DERMATOL* VOLUME 71, NUMBER 2

| | |
|--|--|
| Taotluse esitamise kuupäev | 30.12.2017 |
| Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> | <i>Külli Kingo</i> <i>"(allkirjastatud digitaalselt)"</i> |
| Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> | |