



EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Reumatoloogia Selts
Postiaadress	Pärnu mnt 104, Tallinn 11312
Telefoni- ja faksinumber	6067779, 6067634
E-posti aadress	karin.laas@ers.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Karin Laas, reumatoloog Ida-Tallinna Keskhaigla karin.laas@ers.ee Tel 6067779

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi sekukinumabiga anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artropaatia korral, 1 manustamiskord
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	Uus teenus
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Praegu on bioloogiline ravi anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artriidi korral reguleeritud koodidega 342R ja 390R. Patsientidel, kellel alustatakse ravi bioloogilise ravimiga, tuleb alustada 390R koodiga infliksimabiga vastunäidustuse puudumisel. Ülejäänud bioloogilised ravimid on kasutusel teise valikuna. Eesti Reumatoloogia Selts teeb ettepaneku lisada uue tervishoiuteenusena ravi sekukinumabiga, mis oleks samuti esimene valik võrdväärselt infliksimabiga (390R) anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artriidi korral. Põhjendus: sekukinumab



on kliiniliste uuringute põhjal TNF-alfa inhibiitoritega samaväärselise toimega ja hästi talutav uus bioloogiline ravim, mis oma hinnalt on soodsam kui teised originaalravimid ja esmavalikuna kasutatav infliksimabi biosimilar. Soodsama hinnaga bioloogilise ravimi kasutamine annab võimaluse kasutada bioloogilist ravi suuremal hulgal patsientidel.

Kohaldamise tingimused samad nagu 342R ja 390R koodidega:

Ravimiteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas ja keskhaiglas.

Ravimiteenuse eest võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle järgmiste terviseseisundite korral: anküloseeriv spondüliit (RHK 10 kood M45) ja psoriaatiline artropaatia (RHK 10 kood M07.0–3)

Ravimiteenusega ravi alustamise ning katkestamise otsustavad eriaseltsi (Eesti Reumatoloogia Selts) moodustatud ekspertkomisjonid. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks.

Ravi sekukinumabiga alustatakse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil, kes vastab modifitseeritud New Yorgi diagnostilistele kriteeriumidele ning kelle haiguse on diagnoosinud eriala ekspertkomisjon, vajaduse korral kinnitatud MRT alusel, järgmiste tingimuste koosinemise korral:

1) BASDAI skoor ≥ 4 ja hommikune alaseljavalu ja -jäikus vähemalt üks tund ja/või vähemalt kolm turses ja valusat liigest ja/või väljendunud tendoentesopaatia vähemalt nelja enteesi piirkonnas ja/või tõsine ekstraspinaalne ja ekstraartikulaarne haaratus;

2) ravi vähemalt kolm kuud vähemalt kahe maksimaalses annuses mittesteroidse valu- ja põletikuvastase ravimiga (perifeerse artriidi korral vähemalt nelja kuu jooksul sulfasalasiini 2,0 g/die või



teis(te) haigust modifitseeriva(te) ravimi(te)ga adekvaatses annuses ja perifeerse artriidi ja/või enteesitide korral kahekordse lokaalse glükokortikosteroididega süsteraviga) on osutunud ebatõhusaks või talumatuks.

Ravi bioloogilise ravimi toimeainega lõpetatakse anküloseeriva spondüliidi korral juhul, kui kolme kuu jooksul ei ole saavutatud, vaatamata lubatud piires manustamisskeemi muutmisele, BASDAI vähenemist vähemalt 50% võrra või ekstraspinaalse haaratusega haiguse soodsat ravitulemust üldise eksperthinnangu alusel, võttes arvesse kliinilist paranemist ja laboratoorse leiu dünaamikat.

Ravi sekukinumabiga alustatakse psoriaatilise artropaatiaga patsiendil, kelle diagnoosi ja vastavuse järgmistele tingimustele on kinnitanud eriala ekspertkomisjon järgmiste tingimuste koosinemise korral:

1) BASDAI skoor ≥ 4 ja/või vähemalt kolm turses ja valusat liigest ja/või vähemalt neli tugeva valulikkusega enteesi ja/või tõsine ekstraartikulaarne ja ekstraspinaalne haaratus;

2) ravi vähemalt kolm kuud vähemalt kahe mittesteroidse valu- ja põletikuvastase ravimiga maksimaalses raviannuses või (perifeerse artriidi või entesopaatia korral) vähemalt kahe steroidi injektsiooniga ja vähemalt kahe psoriartriidi ravis kasutatava haigust modifitseeriva ravimiga maksimaalses annuses mono- või kombineeritud teraapiana (sh metotreksaat kuni 25 mg nädalas) on osutunud ebatõhusaks või talumatuks.

Ravi bioloogilise ravimi toimeainega lõpetatakse psoriaatilise artropaatia korral juhul, kui eriala ekspertkomisjoni hinnangul ei ole kolme kuu jooksul saavutatud, vaatamata lubatud piires manustamisskeemi muutmisele, järgmisi eesmärke: spondüliidi korral BASDAI skoori vähenemine 50%; perifeerse artriidi korral PSARC-i 30%-line paranemine vähemalt kahes tunnuses (sh üks liigeseindeks) neljast (turses liigeste arv, valusate liigeste arv,



	<p>patsiendi üldhinnang 100 mm visuaal-analoogskaalal, arsti üldhinnang 100 mm visuaal-analoogskaalal); entesopaatia korral tugeva valulikkusega enteeside arvu vähenemine 50%; ekstraspinaalse ja ekstraartrikulaarse haaratuse korral hea ravitulemus eksperthinnangu alusel.</p>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<p><input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu¹</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine²</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine³</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine⁴</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust⁵</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine⁶</p> <p><input type="checkbox"/> Muu (selgitada)</p>
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<p><input type="checkbox"/> Üldarstiabi</p> <p><input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid</p> <p><input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi</p> <p><input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid</p> <p><input type="checkbox"/> Operatsioonid</p> <p><input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid</p> <p><input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega</p>

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

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

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

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

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

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



<input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
--

3. Tõendus põhjus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Psoriaatiline artriit (PsA) on krooniline põletikuline liigeshaigus, mis võib põhjustada perifeerset artriiti, oligoartriiti, spondüliiti, daktüliiti, entesiite [1, 2]. PsA tekib 7-48% psoriaasiga patsientidest. Haigestumus üldpopulatsioonis on 0.1-23.1 juhtu 100 000 inimese kohta [3, 4].

Patogeneesis on leitud, et teiste tsütokiinide hulgas mängib olulist rolli interleukiin-17A (IL-17A). PsA-ga patsientide vereringes, liigestes, enteesides ja psoriaasi lööbega nahas esineb tavapärasest rohkem IL-17A tootvaid rakke ja IL-17A retseptoritega rakke[5-10].

PsA haigetel võib liigeskahjustus välja kujuneda juba haiguse varases staadiumis. Kane et al poolt läbi viidud uuringus kujunes liigeskahjustus 27% PsA haigetest välja esimese 5 kuu jooksul peale sümptomite teket. Esimese 2 aastaga kujunes liigeskahjustus tervelt 47% PsA patsientidest [11, 12]. Elukvaliteedi langust PsA patsientidel on oluliselt suurem võrreldes tavapopulatsiooniga ja võrdväärne reumatoidartriidi haigetega [13].

PsA ravi sõltub haiguse vormist, haiguse aktiivsusest ja prognostilistest markeritest. Nahapsoriaasi ravis teeb reumatoloog koostööd dermatoloogiga. Kergemate haigusvormide korral piisab ravist mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPV) ja/või lokaalsest süsteravist. Raskemate haigusvormide korral või kui haigus ei allu MSPV-le alustatakse raviks haiguse aktiivsust modifitseeriv ravi



(HMR), mille kuldstandardiks on metotreksaat (MTX). MTX vastunäidustuse või mitte talumise korral on valikuvõimaluste hulgas veel leflunomiid, sulfasalasiin ja tsüklosporiin. Aksiaalse haaratusega PsA korral ei ole näidustatud ravi HMR-ga. Kui HMR on ebaefektiivne või tegemist on aksiaalse haaratusega PsA-ga, siis on näidustatud bioloogiline ravi TNF-alfa inhibiitori või mõne muu bioloogilise ravimiga. Retrospektiivsetes uuringutes on leitud, et 30-50% PsA patsientidest katkestas ravi TNF-alfa inhibiitoriga esimesel aastal peale ravi algust [14-17]. Põhjuseks on enamasti ravi ebaefektiivsus.

Anküloseeriv spondüliit (AS) on põletikuline liigeshaigus, mis haiguse alguses haarab põhiliselt sakroiliakaalliiduseid ning aja jooksul põhjustab kogu selgroo jäigastumist. Lisaks võivad olla haaratud ka perifeersed liigesed. Muudest kliinilistest nähtudest võivad kaasuda uveiit, daktüliit, psoriaas, põletikuline soolehaigus ja haigusel on seos koesobivusantigeen HLA B27-ga [18]. Kliinilises pildis on esikohal põletikuline seljavalu, millele lisaks võib patsiendil esineda asümmeetriline oligoartriit ja entesopaatia [19].

AS esinemissagedus on 0.1-1.4% populatsioonist. Haigus esineb sagedamini meestel kui naistel. AS haigestutakse tüüpiliselt noores eas 20-30 aastasel. AS patogenees ei ole veel täpselt teada. AS-le on iseloomulik põletikuline protsess selgroos koos uue luu moodustumisega. Varases staadiumis AS haigetel on põletikulesioonides leitud tsütokiine nagu TNF-alfa, IL-1 ja IL-6 ning hilise AS haigetel on ülekaalus TGF-beeta1, mis viitab nende potentsiaalsele rollile patogeneesis [20]. Põletikukolde lähedases subkondraalses luuüdis on täheldatud IL-17 tootvate rakkude hulga suurenemist, mis samuti on patogeneetilise tähtsusega [21].

Diagnoosimiseks on vajalik tüüpilise kliinilise pildi olemasolu, mida kinnitavad radioloogilised uuringud. Tüüpilised sakroiliakaalliiduste muutused röntgenpildidel ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) uuringutel on diagnostilise väärtusega. Tänu uutele uuringuvõimalustele ja teadlikkuse tõusule diagnoositakse tänapäeval



AS oluliselt varasemas staadiumis kui aastaid tagasi. AS diagnoos hilines 1960-
datel aastatel keskmiselt 27 aastat ja 2000 aastal 2.08 aastat [22].

AS halvendab oluliselt patsientide elukvaliteeti ning kuni 25% AS patsientidest
kannatab igapäevaselt tugevat valu [23]. Patsientide hinnangul mõjutab elukvaliteeti
kõige rohkem valu ja töövõime langus [24]. Kuna AS haiged on noored parimas
tööeas inimesed, siis haigus mõjutab nende tööalast võimekust [25].

AS ravi hõlmab endas nii farmakoloogilist kui ka mittefarmakoloogilist ravi. Ravi
alustalaks on liikumisravi ja MSPV-d [26]. Aksiaalse AS korral ei ole kasu HMR
ega glükokortikoididest. Kui on kaasuvana perifeerne artriit, siis on näidustatud nii
glükokortikoidide süsteravi kui ka HMR sulfasalasiini või MTX-ga. Bioloogiline
ravi TNF-alfa inhibiitoritega on näidustatud kui püsib kõrge haiguse aktiivsus
vaatamata eelnevale ravile. AS haigete ravil püsimine TNF-alfa inhibiitoritega on
67-84% esimesel raviaastal ja 54-65% teisel raviaastal [27-30]. Ravi
lõpetamise/vahetuse põhjuseks on enamasti toime puudumine või kadumine[31].
TNF-alfa inhibiitoritest katkestatakse ravi kõige sagedamini infliksimabiga[14, 31].

TNF-alfa inhibiitorid on hetkel ainukesed bioloogilised ravimid, mis on näidustatud
AS raviks. Seetõttu on TNF-alfa inhibiitor ravile mitte alluva AS haigel võimalik
ravi vahetada teise sama toimemehhanismiga ravimi vastu, mis paljudel juhtudel ei
ole piisav.

Sekukinumab on rekombinantne kõrge afiinsusega täishumaanne inimese IgG1
monoklonaalne antikeha, mis seondub ja neutraliseerib IL-17A. Sekukinumabiga on
tehtud PsA haigetel uuringud FUTURE-1 ja FUTURE-2 ja AS haigetel on käimas
III faasi uuringud MEASURE-1 ja MEASURE-2, mille esmased andmed on
avaldatud.

3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud
näidustuste lõikes;



PsA

Topeltpime III faasi uuring hõlmas 606 PsA patsienti, kellest 60,7% said samaaegselt metotreksaati, randomiseeriti 3 ravigruppi võrdselt 1:1:1. Sekukinumabi grupid said raviks i.v. sekukinumabi 10 mg/kg nädalatel 0,2 ja 4, millele järgnes subkutaanne sekukinumab doosis 150 mg või 75 mg iga 4 nädala järel. Platseeborühm sai sama skeemi järgi platseebo ravimit. Platseeborühma randomiseeritud patsiendid, kes ei olnud 16. nädalaks saavutanud ravivastust (varajane üleminek), ja 24. nädalal teised platseebot saanud patsiendid viidi üle sekukinumab ravile (75 mg või 150 mg subkutaanselt), millele järgnes sama annuse manustamine kord kuus. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide arv, kes saavutas Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology, ACR*) 20 vastuse 24 nädalaks: 20% paranemine turses ja valulike liigeste arvus võrreldes ravi algusega ja sama suur paranemine veel vähemalt 3 olulises domeenis.

Tulemused: 24. nädalaks oli 50.5% patsientidest sekukinumab 150 mg grupis ja täpselt sama palju patsiente sekukinumab 75 mg grupis saavutanud ACR20. Võrreldes platseebo grupiga, kus 17.3% patsientidest saavutas ACR20, oli tulemus sekukinumabi saavates gruppides statistiliselt oluliselt kõrgem ($P < 0.001$). Ka teiste tulemusnäitajate osas (ACR50 ja liigese kahjustus radioloogiliselt) olid sekukinumabi rühmade tulemused oluliselt paremad. Erinevus gruppide vahel püsis ka 52. nädalal. Infektsioone, sealhulgas kandidoosi, esines rohkem sekukinumabi gruppides[32].

Teine topeltpime III faasi uuring hõlmas 397 PsA patsienti, kes randomiseeriti 4 gruppi 1:1:1:1 ja ravi alustati üks kord nädalas sekukinumab 300 mg, 150 mg, 75 mg või platseeboga subkutaanselt esimesed neli nädalat. Edasi jätkati samade doosidega iga 4 nädala järel subkutaanselt. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide arv, kes saavutas ACR20 vastuse 24. nädalaks. Psoriaatilise artriidi uuringutes 1 ja 2 olid vastavalt 29% ja 35% patsientidest saanud eelnevalt ravi TNF α -vastase ravimiga ja lõpetanud selle kasutamise kas efektiivsuse puudumise või talumatuse tõttu.



Tulemused: 24 nädalaks oli 54% patsientidest sekukinumab 300 mg grupis, 51% patsientidest sekukinumab 150 mg grupis ja 29% patsientidest sekukinumab 75 mg grupis saavutanud ACR20. Võrreldes platseebo grupiga, kus 15% patsientidest saavutas ACR20, oli tulemus sekukinumabi saavates gruppides statistiliselt oluliselt kõrgem (esimesed 2 gruppi võrreldes platseeboga $P < 0.001$ ja sekukinumab 75mg võrreldes platseeboga $P < 0.0399$). Kõrvaltoimetest esines kõige sagedamini ülemiste hingamisteede infektsioone ja nasofarüngiiti võrdselt nii sekukinumabi gruppides kui ka platseebo grupis. Raskeid kõrvaltoimeid esines sekukinumab 300 mg grupis 5, sekukinumab 150 mg grupis 1, sekukinumab 75 mg grupis 4 ja platseebo grupis 2. [33].

AS

Topeltpime II faasi uuring hõlmas 30 aktiivse AS-ga patsienti, kellel oli Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 hoolimata ravist MSPVA, kortikosteroidi või HMR-ga. Patsiendid randomiseeriti 2 gruppi: 24 patsienti intravenoosse sekukinumabi (2 x 10mg/kg) gruppi ja 6 patsienti platseebo gruppi. Ravimit või platseebot manustati 2 korda 3 nädalase vahega. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide arv, kes saavutas spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) 20% paranemise kriteeriumi (ASAS20) 6. nädalaks. Ohutust hinnati 28-da nädalani.

Tulemused: 6. nädalaks oli 59% patsientidest sekukinumab grupis versus 24% platseebo saavutanud ASAS20 vastuse. Sekukinumabi grupis oli 1 raske kõrvaltoime (*Staphylococcus aureuse* poolt põhjustatud subkutaanne abstsess) [34].

Lisaks on läbi viidud aktiivse AS haigetega kaks topeltpimedat III faasi uuringut sekukinumabiga (Measure 1 ja 2),

Measure 1 uuringus on 371 AS patsienti, kes esimesed 4 nädalat saavad Sekukinumabi 10 mg/kg i.v. 1 x nädalas või platseebot ja edasi 75 mg või 150 mg



Sekukinumabi s.c. iga 4 nädala järel või platseebot. Measure 2 uuringus on 219 AS patsienti, kes esimesed 4 nädalat saavad Sekukinumabi 75 mg või 150 mg s.c. 1 x nädalas või platseebot, edasi iga 4 nädala järel.

Esmane tulemusnäitaja on patsientide arv, kes saavutab ASAS20 16. nädalaks.

Pikaajalist tulemust, ohutust ja taluvust hinnatakse Measure 1 uuringus kuni 2 aastat ja Measure 2 uuringus kuni 5 aastat. Measure 1 ja Measure 2 uuringutes olid vastavalt 27,0% ja 38,8% patsientidest saanud eelnevalt ravi TNF α -vastase ravimiga ja lõpetanud TNF α -vastase ravi efektiivsuse puudumise või talumatuse tõttu.

Tulemused: Mõlemas uuringus saavutas 16. nädalaks ASAS20 statistiliselt oluliselt rohkem patsiente sekukinumab 150 mg s.c. grupis võrreldes platseebo grupiga. Measure 2 uuringus saavutati ASAS20 sekukinumab 150 mg grupis 61.1% vs platseebo grupis 28.4% ($p < 0.001$) [35].

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(t) nimed</i>	<i>Uuringu kvalliteet⁷</i>	<i>Uuringu hõlmatud isikute arv ja lühikeseloomust</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>
----------------	--------------------------------	---------------------------------------	--	-----------------------------------	-------------------------------------	---	---

⁷ Märgitakse järgmiselt:

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

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

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

D – muu, selgitada.



			<i>us</i>					
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	Mease PJ et al	B	606 PsA patsient i	Sekukinumab 10 mg/kg 1 x nd esimesed 4 nd. Edasi s.c.150 mg või 75 mg 1 x nd	ACR 20	ACR50 ja liigeste radioloo giline kahjustu s	platseebo	24 nädala t
2	McInnes IB et al	B	397 PsA patsient i	Sekukinumab s.c. 300 mg, 150 mg, 75 mg	ACR 20	ACR50 ja liigeste radioloo giline kahjustu s	platseebo	24 nädala t
3	Baeten D et al	B	30 AS patsient i	Sekukinumab 10 mg/kg i.v. 2 korda 3 nd vahega	ASA S20	ASAS40 ja ASAS5/ 6	platseebo	6 nädala t
4	Baeten et al	B	371 AS patsient i	Sekukinumab 10 mg/kg i.v. 1 x nd esimesed 4 nd, edasi 75 või 150 mg s.c. iga 4 nd järel	ASA S20	ASAS40 ja ASAS5/ 6	platseebo	16 nädala t esman e tulemu s ja 2 aastat lõplik
5	Baeten	B	219 AS	Sekukinumab	ASA	ASAS40	platseebo	16



	et al		patsient	s.c. 75 või 150 mg 1 x nd esimesed 4 nd, edasi iga 4 nd järel	S20	ja ASAS5/ 6		nädala t esman e tulemu s ja 5 aastat lõplik
<p>3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;</p> <p>PsA ravijuhised:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Euroopa Reumatoloogide Liiga (EULAR) ravijuhised PsA kohta uuendati 2015 juunis (vt lk 6-7) [36]. Bioloogilise ravi osas tehti täiendused ja TNF-alfa inhibiitorite kõrvale lisati IL-17 ja IL-12/23 inhibiitorid. Bioloogiline ravi on näidustatud patsientidele, kelle haigus pole allunud ühele HMR-le. Kasutada võib nii TNF-alfa kui ka IL-17 ja IL-12/23 inhibiitoreid, viimaseid tuleks eelistada kui esineb TNF-alfa inhibiitori suhtes vastunäidustus või talumatus. Ägeda entesiidi/daktüliidi korral kui lokaalne ravi ega MSPV-d ei aita, siis on näidustatud bioloogiline ravi TNF-alfa või IL-17 või IL-12/23-inhibiitoriga.2) GRAPPA ravijuhised uuendati samuti 2015 aastal (uuendatud versiooni ei ole veel publitseeritud, andmed pärinevad ülevaateartiklist Gossec et al 2015). Nendes ravijuhistes on sekukinumab koos TNF-alfa inhibiitori ja IL-12/23 inhibiitoriga esimeseks bioloogilise ravi valikuks perifeerse artriidi, aksiaalse haigus, entesiitide, naha ja küünthe haaratuse korral. Daktüliidi korral on soovitus kasutada esimese bioloogilise ravina TNF-alfa inhibiitorit või IL-12/23 ja teise valikuna sekukinumabi. <p>AS ravijuhiseid ei ole veel jõutud uuendada uute bioloogiliste ravimite suhtes.</p>								



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

Esimesena maailmas registreeriti sekukinumab USA-s, kus FDA andis 21. jaanuaril 2015 nõusoleku ravimi kasutamiseks keskmise ja raske nahapsoriaasi korral. Samal näidustusel registreeriti sekukinumab Euroopas 19. jaanuaril 2015. Alates veebruarist 2015 on sekukinumab riikliku rahastusega kasutusel paljudes riikides psoriaasi näidustusel: Austraalias, Hollandis, Ühendkuningriigis, Rootsis, Soomes, Hispaanias, Tšehhis, Sloveenias, Norras, Luksemburgis. Ka Eestis on sekukinumab kasutusel dermatoloogias psoriaasi näidustusel alates 2015 aastast. Lisaks on Eesti dermatoloogidel pikaajaline kogemus sekukinumabi kliiniliste uuringutega – meile teadaolevalt on hetkel psoriaasi uuringutesse kaasatud üle 100 patsiendi. Euroopas registreeriti sekukinumabi AS ja PsA näidustus 19. novembril 2015. Eesti reumatoloogidel puudub sekukinumabi kasutamisel kogemus AS ja PsA ravis. Eestis on käimas III faasi kliiniline uuring sekukinumabiga PsA haigetel CAIN457F2342 (FUTURE 5) - randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring eeltäidetud süstla abil naha alla manustatava sekukinumabi (150 mg ja 300 mg) efektiivsuse (kaasa arvatud liigesekahjustuse süvenemise pidurdamise), ohutuse ja talutavuse näitamiseks kuni 2. aasta jooksul aktiivse psoriaatilise artriidiga uuritavatel.

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

Bioloogilistest ravimitest on PsA ja AS puhul praegu kasutusel ainult TNF-alfa inhibiitorid, mida loetakse oma toimelt võrdväärseteks ja eelist ühelgi ei ole. Ainuke TNF-alfa inhibiitor, millel on Eestis kasutusel biosimilar, on infliksimab. Seega meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdluseks valisin uuringud, mis on mõlema haigusgrupiga tehtud infliksimabiga. Infliksimabi ja sekukinumabiga otseseid võrdlusuuringuid ei ole tehtud.

PsA

Randomiseeritud topeltpimedasse uuringusse infliksimabiga võeti 104 PsA haiget, kelle haigus ei olnud allunud vähemalt ühele HMR-le. Pooled patsiendid said infliksimabi 5 mg/kg ja pooled platseebot 0,2, 0,6 ja 14.-dal nädalal. Peale 16-dat



nädalat said ka platseebogrupi patsiendid raviks infliksimabi. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide arv, kes saavutas ACR20 vastuse 16 nädalaks.

Tulemused: 16 nädalaks oli 65% patsientidest infliksimabi grupis saavutanud ACR20, mis oli statistiliselt oluliselt rohkem ($P < 0.001$) kui platseebo grupis (10%). Infliksimabi toime püsis samaväärsena ka 50. dal nädalal. Kõrvaltoimete osas olid mõlemad grupid võrdsed [37].

AS

Randomiseeritud topeltpimedasse uuringusse infliksimabiga võeti 279 AS haiget, neist 201 sai infliksimabi 5 mg/kg i.v. ja 78 platseebot 0,2, 6, 12 ja 18.-dal nädalal.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide arv, kes saavutas ASAS20 24 nädalaks.

Tulemused: 24 nädalaks oli 61.2% patsientidest infliksimabi grupis saavutanud ASAS20 vs platseebo grupis 19.2% ($P < 0.001$). Kõrvaltoimeid raporteeriti infliksimabi grupis 82.2% haigetest ja platseebo grupis 72.0% haigetest kuid enamuse kõrvaltoimetest olid kerge või keskmise raskusega [38].

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv
1	2	4	5
PsA: Antoni CA et al IMPACT	ACR20 16-ks nädalaks	Infliksimab ACR20: 65% patsientidest	Platseebo ACR20: patsientidest
AS: van der Heijde et al ASSERT	ASAS20 24-ks nädalaks	Infliksimab ASAS20: 61.2%	Platseebo ASAS20: 19.2%

Uuringu nimetus	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv
-----------------	------------------------------------	-----------------	-------------



Antoni CA et al IMPACT		Infliksimab	Platseebo
	Peavalu	4 patsienti	3
	Bronhiit	3	4
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	1	5
	Gripilaadsed sümptomid	1	4
	Riniit	3	2
	Nahalööve	3	2
van der Heijde et al ASSERT		Infliksimab	Platseebo
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	13.9%	14.7%
	Farüngiit	10.4%	2.7%
	ALT tõus	0.4%	4.0%
	Peavalu	8.9%	8.0%
	Riniit	7.4%	2.7%
	Diarröa	5.4%	5.3%
	Valu	5.4%	5.3%
	AST tõus	5.4%	2.7%
	Väsimus	5.0%	4.0%
	Sügelus	4.0%	6.7%
	Iiveldus	3.5%	10.7%
	Artriit	3.0%	5.3%
	Lööve	2.5%	5.3%
<p>.Kokkuvõte: PsA ja AS haigetel TNF-alfa inhibiitori infliksimabiga tehtud uuringutes on ravim võrreldes platseeboga efektiivne ja hästi talutav. Kuna otsesest võrdlust pole infliksimabil sekukinumabiga tehtud, siis pole võimalik hinnata kumb ravim on efektiivsem. Uuringute alusel võib väita, et mõlemad ravimid on platseeboga võrreldes efektiivsed.</p>			
<p>3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;</p>			



Praegu on bioloogiline ravi AS ja PsA korral reguleeritud koodidega 342R ja 390R. Patsientidel, kellel alustatakse ravi bioloogilise ravimiga, tuleb alustada 390R koodiga infliksimabiga vastunäidustuse puudumisel. Ülejäänud bioloogilised ravimid on kasutusel teise valikuna koodiga 342R. Eesti Reumatoloogia Selts teeb ettepaneku lisada uue tervishoiuteenusena ravi sekukinumabiga, mis oleks samuti esimene valik võrdväärselt infliksimabi biosimilariga (390R) AS ja PsA korral. Põhjendus: sekukinumab on kliiniliste uuringute põhjal TNF-alfa inhibiitoritega võrdväärse toimega ja hästi talutav uus bioloogiline ravim, mis oma hinnalt on soodsam kui teised originaalravimid. Soodsama hinnaga bioloogilise ravimi kasutamine annab võimaluse kasutada bioloogilist ravi suuremal hulgal patsientidel.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Sekukinumab on kasutusel keskmise ja raske psoriaasi ravis (344R).

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

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

Ravi tulemuslikkuse lühiajalist prognoosi saame hinnata PsA haigetel ACR20 paranemise kaudu ja AS haigetel ASAS20 paranemise kaudu ja need tulemused on esitatud peatükis 3.2. Pikaajalist prognoosi elukvaliteedile saab hinnata PsA haigetel lähtudes Tervise hinnangu küsimustiku (Health Assessment Questionnaire HAQ) tulemuste muutusest ravi foonil ja AS haigetel elukvaliteedi küsimustiku (ASQoL) tulemuste muutusest ravi foonil. Tulemused sekukinumabiga on esitatud tabelis. Võrreldes platseeboga saavutatakse nii HAQ kui ka ASQoL osas statistiliselt oluline paranemine uuringu vältel.

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 - sekukinumab	Alternatiiv 2 - platseebo
1	2	3	4	5
1	HAQ muutus võrreldes algväärtusega	Sekukinumab	-0.40±0.04	-0.17±0.05



2	HAQ muutus võrreldes algväärtusega	Sekukinumab	-0.48±0.05	0.31±0.06
3	ASQoL muutus ≥2 punkti	Sekukinumab	52%	33%
4 ja 5 kokku	ASQoL skoori keskmine muutus võrreldes algväärtusega	Sekukinumab	-3.58±0.42	-1.04±0.44

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

Psoriaasi, PsA ja AS kliinilistest uuringutest kogutud kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud sageduse järgi, kõige sagedasem esimesena. Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhinevad vastavad esinemissageduste kategooriad järgmisele konventsioonile: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harv (≥1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000).

Tabel 1 Kõrvaltoimete nimekiri kliinilistest uuringutest¹⁾

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon
	Sage	Suupiirkonna herpes
	Aeg-ajalt	Suulimaskesta kandidiaas
		<i>Tinea pedis</i>
	Väliskõrvapõletik	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Neutropeenia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktilised reaktsioonid
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Konjunktiviit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Rinorröa
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Urtikaaria

¹⁾ Naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidiga patsientide platseeboga kontrollitud kliinilised uuringud (III faas) kasutades kas 300 mg, 150 mg või platseebot kuni 12-nädalases (psoriaas) või 16-nädalases (PsA ja AS) ravis



Infektsioonid

Naastulise psoriaasi kliiniliste uuringute platseebokontrolliga perioodil (kokku 1382 sekukinumabi patsienti ja 694 platseebo patsienti kuni 12-nädalases ravis) teatati 28,7%-l sekukinumabi saanud patsientidest infektsioonidest võrreldes 18,9%-ga platseeborühmas. Suurem osa infektsioonidest olid kerged kuni mõõdukad ülemiste hingamisteede infektsioonid, nagu nasofarüngiit, mille tõttu ei olnud vaja ravi katkestada. Olles kooskõlas ravimi toimemehhanismiga, tõusis limaskesta või naha kandidiaaside esinemine, kuid juhud olid kerged kuni mõõdukad, ei olnud tõsised, allusid standardravile ja selle tõttu ei olnud vaja ravi katkestada. Tõsiseid infektsioone esines 0,14%-l sekukinumabi rühmas ja 0,3%-l platseeborühmas (vt lõik 4.4).

Kogu raviperioodi vältel (kokku raviti sekukinumabiga 3430 patsienti, enamikku patsiente kuni 52 nädalat) teatati infektsioonidest 47,5%-l sekukinumab ravi saanud patsientidest (0,9 juhtu patsiendiaasta kohta jälgimisperioodil). Tõsistest infektsioonidest teatati 1,2%-l sekukinumab ravi saanud patsientidest (0,015 juhtu patsiendiaasta kohta jälgimisperioodil).

PsA ja AS kliinilistes uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus sarnane psoriaasi uuringutega.

Neutropeenia

Psoriaasi III faasi kliinilistes uuringutes täheldati neutropeeniat sekukinumabi korral sagedamini võrreldes platseeboga, kuid enamik juhte olid kerged, mööduvad ja pöörduvad. Neutropeeniast $<1,0 \dots 0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE 3. aste) teatati 18 patsiendil 3430-st (0,5%), kes said sekukinumabi, annusest sõltumatud ja infektsioonidega ajalise seoseta olid 15 juhtu 18-st. Tõsisemast neutropeeniast ei ole teatatud. Ülejäänud 3 juhtu olid mittetõsised infektsioonid, millel esines ravivastus standardravile ning sekukinumabi ei olnud vaja katkestada.

PsA ja AS korral oli neutropeenia esinemissagedus sarnane psoriaasi uuringutega.

Neutropeenia $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE 4. aste) juhtudest teatati harva.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Sekukinumabiga täheldati kliinilistes uuringutes urtikaariat ning harva anafülaktilise reaktsiooni



juhte (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

Psoriaasi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi kliinilistes uuringutes tekkisid vähem kui 1%-l patsientidest sekukinumabi antikehad kuni 52-nädalasel ravimisel sekukinumabiga. Ligikaudu pooled ravist tingitud ravimivastased antikehad olid neutraliseerivad, kuid seda ei seostatud efektiivsuse kadumise või farmakokineetiliste kõrvalekalletega.

P tabeli uuringu jrk nr.	3.2. Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 - platseebo	Alternatiiv 2 -
1	Nasofarüngiit Peavalu Ülemiste hingamisteede infektsioon	19 (9.4) 11 (5.4) 13 (6.4)	9 (4.5) 6 (3.0) 10 (5.0)	- - -
2	Ülemiste hingamisteede infektsioon Nasofarüngiit Diarröa	8% 6% 2%	7% 8% 3%	
3	Peavalu Nasofarüngiit Iiveldus	7 (29%) 7 (29%) 4 (16%)	0 0 1 (16%)	
4	Nasofarüngiit Düslipideemia Peavalu	30 (12%) 24 (10%) 20 (8%)	9 (7%) 6 (5%) 7 (6%)	
5	Nasofarüngiit	14 (10%)	3 (4%)	



	Düslipideemia	2 (1%)	1 (1%)	
	Peavalu	6 (4%)	6 (8%)	

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

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid uuringutes kerge või keskmise raskusega ülemiste hingamisteede infektsioonid, mille puhul patsiendid ei vaja ravi või kasutatakse ambulatoorselt antibakteriaalset ravi.

Sage kõrvaltoime oli suu piirkonna herpes, mille kergemate vormide ravi on toopiline ja raskemate vormide korral kasutatakse viirusevastast ravimit p.o. Veel esines sagedase kõrvaltoimena rinorröa ja diarröa. Kumbki neist kõrvaltoimetest enamasti ravi ei vaja.

Aeg-ajalt esinev kõrvaltoime oli suu kandidoos, mis lisaks toopilisele ravile võib vajada seenevastast ravi p.o. Lisaks esines aeg-ajalt tinea pedis, mille suhtes enamasti rakendatakse lokaalset ravi. Väliskõrvapõletiku raviks võib vaja minna antibakteriaalset ravi lokaalselt või süsteemselt. Kerge neutropeenia ravi ei vaja. Kui neutropeeniaga kaasneb infektsioon, siis on vajalik süsteemne antibakteriaalne ravi. Konjunktiviidi raviks kasutatakse toopilist ravi. Urtikaaria korral on vajalik antihistamiinsete preparaatide kasutamine p.o.

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

Bioloogilist ravi osutavad praegu 4 keskust Eestis: Ida-Tallinna Keskhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Pärnu Haigla. Nendes keskustes on olemas bioloogilise ravi manustamiseks vajalikud tingimused ja osakonnad ning oskusteabega töötajad. Bioloogiline ravi on kasutusel Eestis 2007. aastast ja viimase keskusena liitus Pärnu Haigla 2014. aastal. Taotletava teenuse osutamiseks muid teenuseid vaja ei lähe. Patsiendid saavad ravi ambulatoorselt ja nad jätkavad vajadusel ka oma eelnevat ravi HMR või MSPV-ga. Ravi ja jälgimine sekukinumabiga ei erine teistest subkutaansetest bioloogilistest ravimitest. Võrreldes



intravenoosse bioloogilise ravimiga on kulusid vähem, sest ei kaasne hospitaliseerimise või päevaravi visiidi kulu.

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

Teenust osutatakse bioloogilist ravi teostavates Reumatoloogia keskustes ja spetsialistide järelevalve all, seetõttu teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine on ebatõenäoline. Kohaldamise tingimused on loetletud punktis 2.3.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele on ebatõenäoline.

5. Vajadus

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

Aastal 2014 sai ERS Bioloogilise Ravi Registri andmetel bioloogilist ravi 79 PsA haiget ja neist ravi alustajad olid 16. AS haigeid oli bioloogilisel ravil kokku 205 ja ravi alustajaid oli 34. Sekukinumabi teenuse vajadus AS ja PsA haigetel on seega maksimaalselt 50 haigel. Kõrvaltoimete ja toime puudumise tõttu katkestab 30% bioloogilise ravi alustajatest, seega on arvutusse lisatud haigete arvu 30% võrra väiksem juurdekasv.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t *2017	Patsientide arv aastal $t+1$ 2018	Patsientide arv aastal $t+2$ 2019	Patsientide arv aastal $t+3$ 2020
1	2	3	4	5
AS	34	58	82	106
PsA	16	32	48	64

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

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

Esimesel aastal 15 teenust patsiendi kohta maksimaalselt. Järgneval aastal 12 teenust patsiendi kohta maksimaalselt.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t 2017	Teenuse maht aastal $t+1$ 2018	Teenuse maht aastal $t+2$ 2019	Teenuse maht aastal $t+3$ 2020
-------------------	------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------



1	2	3	4	5
AS	510	768	1056	1344
PsA	240	432	624	816

6. Taotletava teenuse kirjeldus

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

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;
Patsienti pole vaja ette valmistada premedikatsiooniga. Subkutaanse süsti tegemiseks on vajalik lokaalne desinfektsioon. Spetsiaalse väljaõppega reumaõde õpetab patsiendile süstimise tehnikat. Vajadusel kasutatakse selleks mulaaži ja õppimiseks kasutatavat süstevahendit.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;
Tegemist on subkutaanse süstiga, mille tegemist reumaõde õpetab patsiendile ja edaspidi patsient teeb ise või pöördub süstiks õe iseseisvale vastuvõtule.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);
Bioloogilise ravi teenust reumatoloogias osutavad neli keskust: Ida-Tallinna Keskhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Pärnu Haigla (regionaalhaiglad ja osad keskhaiglad).

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;
Bioloogilise ravi alustamise otsuse teeb reumatoloogide konsiilium, kus peab osalema vähemalt 3 reumatooloogi. Teenuse osutamiseks on vajalik reumatooloogi ja reumaõde olemasolu. Teenust osutatakse ambulatoorselt ja spetsiaalseid tingimusi pole vaja,

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;
Bioloogiline ravi on Eestis kasutusel alates 2007-dast aastast ja seetõttu on personal omandanud kogemused selles vallas ning ei vaja täiendavat väljaõpet.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;



Kuna tegemist ei ole keerulise protseduuriga, siis minimaalseid mahte teenuse kvaliteetseks osutamiseks pole vaja seada.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Pole teada, et teenuse osutaja valmisolek kuidagi mõjutaks ravi tulemust.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Varem bioloogilist ravimit mitte kasutanud AS ja PsA patsientidele on ühe sekukinumabi raviprotseduuri annuseks 150 mg. Ravimit turustatakse SensoReady pen-süstlites, pakend sisaldab 2 x 150 mg, seega on ühes pakendis kaks annust. Ühe pakendi hulгимүүги hind on X EUR ja ühe annuse hind on X EUR. Seega aastane säilitusravi kuuri maksumus on X EUR, mis on märkimisväärselt odavam kui Haigekassa poolt kehtestatud koodi 390R piirhind, mis sõltuvalt annustamise sagedusest (keskmine annustamise sagedus peaks olema 6,5 korda aastas) võib kõikuda vahemikus 8 103,06 – 9 453,57 EUR.

Kuna ravi alustamine sekukinumabiga nõuab manustamist nädalatel 0,1, 2 ja 3 ja seejärel jätkatakse 4. nädalal igakuise säilitusannusega vajab üks patsient esimesel aastal kokku 15 annust, mis teeb kokku X EUR.

Võrdluseks ravi alustamisel infliksimabiga (kood 390R) maksumus kõigub vahemikus (keskmine annustamise sagedus peaks olema 8,5 korda aastas) 10 804 – 12 154,59 EUR.

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

AS ja PsA puhul kasutatavad HMR või MSPV ravimid on kantud soodusravimite loetellu. Suurenenud ravimkasutuse kulutusi ette ei ole näha, pigem võib eeldada sekukinumabi ravi foonil ja järgselt nii teenuste kui soodusravimite kasutamise olulist vähenemist.

Ravi alustamine sekukinumabiga:

Teenuse nimetus	Kood	Piirhind (EUR)	Keskmine kogus
Vastuvõtt	3002	18,49	6*
Sekukinumab 150 mg		X	15
Kulud kokku esimesel aastal:		X	

*alates 4. ravikuust saab patsient jätkata iseseisva süstimisega.



Ravi alustamine infliksimab'iga:

Teenuse nimetus	Kood	Piirhind (EUR)	Keskmine kogus
Päevaravi visiit	3075	43,96	8 - 9
Infliksimab 5 mg/kg	390R	1350,51	8 - 9
Kulud kokku esimesel aastal:		11 155,76 – 12 550,23	

Säilitusravi sekukinumabiga:

Teenuse nimetus	Kood	Piirhind (EUR)	Keskmine kogus
Vastuvõtt	3002	18,49	3*
Sekukinumab 150 mg		X	12
Kulud kokku säilitusravi aastal:		X	

*patsient jätkab iseseisva süstimisega, vastuvõtt vajalik raviprotsessi jälgimise eesmärgil.

Säilitusravi infliksimabiga:

Teenuse nimetus	Kood	Piirhind (EUR)	Keskmine kogus
Vastuvõtt	3075	43,96	6 - 7
Infliksimab 5 mg/kg	390R	1350,51	6 - 7
Kulud kokku säilitusravi aastal:		8 366,82 – 9 761,29	

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

Bioloogiline ravi parandab patsiendi elukvaliteeti, vähendab töövõimetuse perioode ja paraneb üldine töövõime.

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

Sekukinumab ravi alguses esimesel 3 kuul võib patsient vajada ravimi manustamist raviasutuses ja seetõttu on patsiendil kulud seoses transpordiga raviasutusse. Muud patsiendipoolsed kulutused puuduvad. Patsiendi kulutusi on võimalik viia miinimumini, kuna ravimit on võimalik peale vastava koolituse läbimist manustada ka kodustes tingimustes kasutades SensoReady pensüstlit.

9. Omaosalus



9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Bioloogiline ravi on oma kõrge hinna tõttu patsientidele kompenseeritud 100% ja teenuse kättesaadavuse huvides seda muuta ei saa.

10. Esitamise kuupäev	31.12.2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Karin Laas

12. Kasutatud kirjandus

1. Boehncke, W.H. and A. Menter, *Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis*. Am J Clin Dermatol, 2013. **14**(5): p. 377-88.
2. Gladman, D.D., et al., *Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome*. Ann Rheum Dis, 2005. **64** Suppl 2: p. ii14-7.
3. Mease, P.J., et al., *Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**(5): p. 729-35.
4. Alamanos, Y., P.V. Voulgari, and A.A. Drosos, *Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review*. J Rheumatol, 2008. **35**(7): p. 1354-8.
5. Jandus, C., et al., *Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(8): p. 2307-17.
6. Kagami, S., et al., *IL-23 and IL-17A, but not IL-12 and IL-22, are required for optimal skin host defense against Candida albicans*. J Immunol, 2010. **185**(9): p. 5453-62.
7. Lin, A.M., et al., *Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis*. J Immunol, 2011. **187**(1): p. 490-500.
8. Noordenbos, T., et al., *Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(1): p. 99-109.



9. Raychaudhuri, S.P., S.K. Raychaudhuri, and M.C. Genovese, *IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis*. Mol Cell Biochem, 2012. **359**(1-2): p. 419-29.
10. Sherlock, M.E. and A.M. Griffiths, *Medical therapy for pediatric inflammatory bowel disease*. Curr Gastroenterol Rep, 2012. **14**(2): p. 166-73.
11. Kane, D., et al., *A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(12): p. 1460-8.
12. Gladman, D.D. and V. Chandran, *Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(1): p. 25-31.
13. Gladman, D.D., *Traditional and newer therapeutic options for psoriatic arthritis: an evidence-based review*. Drugs, 2005. **65**(9): p. 1223-38.
14. Bonafede, M., et al., *Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings*. Adv Ther, 2012. **29**(8): p. 664-74.
15. Chastek, B., et al., *Etanercept and adalimumab treatment patterns in psoriatic arthritis patients enrolled in a commercial health plan*. Adv Ther, 2012. **29**(8): p. 691-7.
16. Glintborg, B., et al., *Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(2): p. 382-90.
17. Zhang, H.F., et al., *Treatment patterns in psoriatic arthritis patients newly initiated on oral nonbiologic or biologic disease-modifying antirheumatic drugs*. Arthritis Res Ther, 2014. **16**(4): p. 420.
18. Braun, J., et al., *Assessment of spinal pain*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2014. **28**(6): p. 875-87.
19. Braun, J. and J. Sieper, *Ankylosing spondylitis*. Lancet, 2007. **369**(9570): p. 1379-90.
20. Francois, R.J., et al., *Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(6): p. 713-20.
21. Appel, H., et al., *Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated*



- adaptive immune response. Arthritis Res Ther, 2011. 13(3): p. R95.*
22. Salvadorini, G., et al., *Ankylosing spondylitis: how diagnostic and therapeutic delay have changed over the last six decades. Clin Exp Rheumatol, 2012. 30(4): p. 561-5.*
 23. Zink, A., et al., *Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. J Rheumatol, 2006. 33(1): p. 86-90.*
 24. Kucharz, E.J., et al., *Opinion of patients with ankylosing spondylitis on risk factors impairing their quality of life. Rheumatol Int, 2013. 33(11): p. 2899-901.*
 25. Zink, A., et al., *Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. J Rheumatol, 2000. 27(3): p. 613-22.*
 26. Busquets-Perez, N., H. Marzo-Ortega, and P. Emery, *Emerging drugs for axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. Expert Opin Emerg Drugs, 2013. 18(1): p. 71-86.*
 27. Glintborg, B., et al., *Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. Ann Rheum Dis, 2010. 69(11): p. 2002-8.*
 28. Lie, E., et al., *Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2010. 69(4): p. 671-6.*
 29. Nell-Duxneuner, V., et al., *The use of TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis in Austria from 2007 to 2009 - a retrospective analysis. Int J Clin Pharmacol Ther, 2012. 50(12): p. 867-72.*
 30. Pavelka, K., et al., *Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. Clin Exp Rheumatol, 2009. 27(6): p. 958-63.*
 31. Gulyas, K., et al., *Real-life experience with switching TNF-alpha inhibitors in ankylosing spondylitis. Eur J Health Econ, 2014. 15 Suppl 1: p. S93-100.*
 32. Mease, P.J., et al., *Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. N Engl J Med, 2015. 373(14): p. 1329-39.*
 33. McInnes, I.B., et al., *Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis*



- (*FUTURE 2*): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2015. **386**(9999): p. 1137-46.
34. Baeten, D., et al., *Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2013. **382**(9906): p. 1705-13.
 35. Baeten, D., et al., *Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(26): p. 2534-48.
 36. Gossec, L., et al., *European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update*. *Ann Rheum Dis*, 2015.
 37. Antoni, C.E., et al., *Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT)*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(4): p. 1227-36.
 38. van der Heijde, D., et al., *Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT)*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(2): p. 582-91.