

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE  
TAOTLUS**

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts
Postiaadress	Raja 31, Tartu 504173
Telefoni- ja faksinumber	Tel: 731 9700 Faks: 731 9701
E-posti aadress	annika.volke@ut.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Külli Kingo Tartu Ülikooli kliinikum, nahahaiguste kliinik Raja 31, 50417 E-post: kylli.kingo@kliinikum.ee Tel: 731 9700

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi sekukinumabiga mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanutel
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	Puudub
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<p>Tänapäevaste seisukohtade järgi peaks psoriaasi ravi efektiivsuse näitajaks olema PASI-90*, mitte PASI-75 (<i>Ryan et al., 2014</i>).</p> <p>Vastavad juhised on avaldatud Euroopa Ravimiameti (EMA - CHMP) poolt 2004 aastal:  <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf</a></p> <p>Uue teenuse lisamisel tekib võimalus olulisel määral parandada ravitulemusi, kuna sekukinumab on otseses võrdlusuuringutes tõestanud paremust võrreldes TNF alfa inhibiitori etanertseptiga (<i>Langley et al., 2014</i>) ja IL12/23-inhibiitori ustekinumabiga (<i>Thaci et al., 2015</i>), seda eriti pidades silmas PASI-90 saavutamist.</p> <p>Kohaldamise tingimused ei erineks hetkel kehtivatest:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ravi osutatakse raske psoriaasiga patsiendile, kellel PASI skoor või BSA skoor <math>\geq 10</math> ja DLQI <math>\geq 10</math> ning haigus on väldanud vähemalt kuus kuud ja olnud resistentne senistele ravimeetoditele</li> <li>2. Ravi alustatakse, kui lisaks ülalmainitud lõikes nimetatud kriteeriumidele esineb vähemalt üks alljärgnevast:</li> </ol>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ alternatiivne standardne süsteemne ravi (atsitretiin, tsüklosporiin, metotreksaat, kitsakimbu UVB ja Psoralen + UVA fotokemoteraapia) on vastunäidustatud;</li> <li>✓ esineb talumatus standardsete süsteemsete ravimite ja ravimeetodite suhtes;</li> <li>✓ vähemalt kuus kuud kestnud standardsel süsteemsel ravil puudub raviefekt;</li> <li>✓ esineb psoriaasivorm, mis vajab korduvaid hospitaliseerimisi;</li> <li>✓ esineb ebastabiilne, eluohtlik psoriaasi vorm (erütrodermne või pustulaarne psoriaas).</li> </ul> <p><u>Ravi lõpetamine</u>: ravi sekukinumab'iga katkestatakse juhul, kui patsiendil ei saavutata 14. ravinädalaks ravivastust PASI-90</p> <p>*PASI (<i>Psoriasis Area Severity Index</i>) skoori paranemine 90% võrreldes PASI skooriga ravi alustamisel</p>
<p>2.4. Ettepaneku eesmärk</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu<sup>1</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine<sup>2</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine<sup>3</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine<sup>4</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust<sup>5</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine<sup>6</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Muu (selgitada)</li> </ul> <p>Ettepaneku eesmärk on lisada loetellu uus teenus nimetusega „Bioloogiline ravi sekukinumabiga mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanutel“.</p> <p>Teenuse eesmärgiks on saavutada patsientidel peaaegu või täiesti lööbevaba nahk (PASI-90). Teenus on vajalik rasket psoriaasi põdevatele patsientidele ravi tõhustamiseks. Patsiendid peavad vastama Haigekassa poolt eelnevalt kehtestatud kriteeriumidele. Ravikuuri maksumus ei tohi ületada Haigekassa poolt kehtestatud tervishoiuteenuse (kood 344R) piirhinda 15 820,48 EUR aastas.</p>
<p>2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Üldarstiabi</li> <li><input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid</li> <li><input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi</li> <li><input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid</li> </ul>

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

<sup>2</sup> 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.

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

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

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

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

	<input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
Teenuse peaks lisama Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu paragrahvi 59.	

### 3. Tõenduspõhisus ja näidustused

#### 3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Raskekujulise psoriaasi patsiendid saavad bioloogilist ravi alates 2011. aastast. Kasutusel on mitmed bioloogilised ravimid: TNF alfa inhibiitorid (infliksimab, etanertsept, adalimumab), IL12/23- inhibiitor (ustekinumab). Alates 2015 aastast tuli kasutusele esimene bioloogiliselt sarnane (*biosimilar*) infliksimab (Remsima), käesolevaks hetkeks on võimalik kasutada veel ühte infliksimabi (Inflectra).

Alates maist 2015 ilmus Eestisse müügile uus IL-17A inhibiitor sekukinumab, mis on Eesti dermatoveneroloogidele tuttav seoses intensiivse kliiniliste uuringute programmiga. Hetkel saavad ravi sekukinumabiga erinevate kliiniliste uuringute (sh ka jätkuuringutes) raames 106 patsienti. Sekukinumabi efektiivsus psoriaasi ravis on tõestatud paljudes uuringutes.

Näidustused:

Naastuline psoriaas

**Sekukinumab on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanutel, kes vajavad süsteemset ravi.**

Alates novembrist 2015 kinnitatud lisaks veel järgmised näidustused, mis on samuti kompenseeritud Haigekassa poolt tervishoiuteenuste kaudu (kood 342R, psoriaatiline artropaatia, anküloseeriv spondüliit):

Psoriaatiline artriit

Cosentyx'i monoterapia või kombinatsioonravi metotreksaadiga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga.

Anküloseeriv spondüliit

Cosentyx on näidustatud aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust tavaravile.

Meile teadaolevalt esitatakse nende näidustuste kohta eraldi tervishoiuteenuse taotlus Eesti Reumatologia Seltsi poolt.

#### 3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Uuringuid otsiti PubMed'ist kasutades märksõnu "*secukinumab, psoriasis*", otsingu kriteeriumiks olid täistekstis kättesaadavad ingliskeelsed publikatsioonid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2010. Otsingu tulemusel leitud 175 publikatsioonist on kajastatud taotluses 3 randomiseeritud kliinilise uuringu tulemused: ERASURE (N=738); FIXTURE (N=1306); CLEAR (N=676).

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(t)e nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet<sup>7</sup></i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiselo o-mustus</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>	<i>Jälgimise periood</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>
<i>1</i>	<i>Langley et al. 2014 (ERAS URE)</i>	<i>B, topeltpimede randomiseeritud kliiniline uuring</i>	<i>738 patsienti, põdenud psoriaasi 17,3 – 17,5 aastat, kellest 58,9 - 66,5% olid eelnevalt saanud süsteemset ravi .</i>	<i>Patsiendid randomiseeritud 1:1:1 ja said s/c sekukinumab'i annuses 300mg, 150mg või platseebot. Patsiendid said süste 1. kord nädalas esimese 4. nädala jooksul, edasi manustati ravimit või plateseebot 1. kord iga 4. nädala pärast.</i>	<i>Patsientide protsent, kes saavutasid 12. nädalaks ravivastuse PASI 75 või kõrgema. Patsientide protsent, kes saavutasid IGA (Investigator's Global Assessment) skoori 0 või 1.</i>	<i>Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 90 või kõrgema skoori. Patsientide protsent, kes säilitasid PASI 75 skoori 52. ravinädalal. Pt. arv, kes säilitasid IGA skoori 52. ravinädalal, PASI 75 vastuse kiirus kuni 12. nädalani jne.</i>	<i>Platseebo</i>	<i>Märgitse kaua uurinkestis ning kaua hiljem patsiente jälgiti</i>

<sup>7</sup> 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 põhinevus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

2.	<i>Langley et al., 2014 (FIXTURE)</i>	<i>B, topeltipime randomiseeritud kliiniline uuring</i>	<i>1306 patsienti põdenud psoriaasi 15,8 - 17,3 aastat, kellest 62,6 - 65,6% olid eelnevalt saanud süsteemset ravi.</i>	<i>Patsiendid randomiseeritud 1:1:1:1 ja said s/c sekukinumab'i annuses 300mg, 150mg, etanertsept'i 50mg (kaks korda nädalas 12. nädala jooksul, edaspidi kord nädalas), või platseebot. Patsiendid said süste 1. kord nädalas esimese 5. nädala jooksul, edasi manustati sekukinumab'i platseebot 1. kord iga 4. nädala pärast</i>	<i>Sekukinumab'i efektiivsus PASI 75 saavutamisel selvs platseebo. Sekukinumab'i efektiivsus, IGA (Investigator's Global Assessment) skoori 0 või 1 saavutamisel.</i>	<i>Sekukinumab'i efektiivsus võrreldes etanertsept'i ja platseeboga PASI 75 ja 90 saavutamisel 12. ravinädalaks; IGA skoori 0 kuni 1 saavutamisel selvs etanertsepti jne..</i>	<i>Platseebo, etanertsept</i>
3.	<i>Thaci et al. 2015 (CLEAR)</i>	<i>B, topeltipime randomiseeritud kliiniline uuring</i>	<i>676 patsienti psoriaasiga diagnoositud 16,1 - 19,6 aastat tagasi, eelnevalt saanud toopilist, süsteemset ja fototerapiat ravi.</i>	<i>Patsiendid randomiseeritud 1:1 ja said s/c sekukinumab'i annuses 300mg või ustekinumab'i kooskõlas ravimi omadustega kokkuvõttega.</i>	<i>Sekukinumab'i efektiivsus võrrelduna ustekinumab'iga PASI 90 saavutamisel.</i>	<i>Sekukinumab'i efektiivsus võrrelduna ustekinumab'iga PASI 75 saavutamisel 4. ravinädalaks ja PASI 90 saavutamise 52. ravinädalaks (andmed veel avaldamata)</i>	<i>Ustekinumab</i>

Lühikokkuvõttena tahaksin peatuda kahel võrdleval uuringul ERASURE (*Langley et al., 2014*) ja CLEAR (52-nädalane uuring on lõppenud, kuid avaldatud on esialgu 16-nädala tulemused (*Thaci et al., 2015*)).

ERASURE uuringus demonstreeris sekukinumab lisaks esmastele tulemusnäitajatele statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi võrreldes etanertseptiga:

- PASI-90 ravivastuse saavutamine 12. ravinädalaks. Oluline on lisada et statistiliselt oluliselt paremad olid nii (EU-s registreeritud) annusega 300 mg kui kaks korda väiksema annusega 150 mg ravitud patsientide ravitulemused ( $p < 0,001$ ).
- Võrreldavad tulemused saavutas sekukinumab vs etanertsept ka PASI-100 saavutamisel 12. ravinädalaks ( $p < 0,001$ ).
- Kogu uuringu vältel saavutasid sekukinumabi 150 mg ja 300 mg ravitud patsiendid paremaid tulemusi võrrelduna etanertseptiga kõikidel uuringu etappidel ja kõiki tulemusnäitajaid võrreldes – PASI-75, -90 ja -100.

Ustekinumabi peeti enne sekukinumabi kõige efektiivsemaks psoriaasi ravimiks (Puig et al., 2013). CLEAR uuringus kinnitati sekukinumabi paremust ustekinumabi ees PASI-90 saavutamisel 16. ravinädalaks – vastavalt 79,0% ja 57,6% ( $p < 0,0001$ ). Eesmärgiks ei olnud lihtsalt näidata paremaid ravitulemusi võrreldes IL-12/23 antagonistiga ustekinumabiga otseselt võrdlusuuringus, vaid demonstreerida lisaks ka toime kiirust. Teisese tulemusnäitajana kasutati PASI-75 saavutamist 4. ravinädalaks: sekukinumabiga ravitud patsientidest saavutas 50,0% ja ustekinumabiga saavutas sama tulemuse 20,6% ( $p < 0,001$ ).

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

EADV poolt täiendatud ravijuhises (<http://www.eadv.org/publications/clinical-guidelines/>) on sekukinumabi vaid mainitud potentsiaalselt uue valikuna peale selle registreerimist EU-s. Kahjuks oli *cut-off* kuupäevaks märgitud oktoober 2014 ja sellel hetkel ei olnud sekukinumab EU-s veel registreeritud (müügiluba EU-s väljastati 19.01.2015).

Oluline oleks veel ära märkida fakt, et sekukinumab on ainuke psoriaasi raviks mõeldud bioloogiline ravim, millel on Euroopa Liidus registreeritud näidustuseks „mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanutel, kes vajavad süsteemset ravi“ (vt **Ravimi omaduste kokkuvõte**).

Kõikide teiste bioloogiliste ravimite registreeritud näidustused sisaldavad piiranguid, mis viitavad eelnevalt kasutatud süsteemsete ravimite puudulikule ravivastusele, talumatusele või esinenud vastunäidustustele.

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

Vaatamata sellele, et sekukinumab registreeriti EU-s alles 19.01.2015, on kasutamine juba väga laialdane. Meile teadaolevalt on ravi sekukinumabiga rahastatud kokku 14 riigis sh Ühendkuningriigis, Prantsusmaal, Saksamaal, Rootsis, Hollandis, Austrias, Hispaanias, Soomes, Slovakkias, Tšehhi Vabariigis, Sloveenias.

Alates 2016. aastast on rahastamise otsused tehtud Taanis, Iirimaal ja Šveitsis.

Lisaks EU riikidele on rahastamise otsus tehtud Kanadas (CADTH otsusega saab tutvuda [siin](#)).

Psoriaasi bioloogilise ravi tervishoiuteenus on tegelikult Eestis kättesaadav alates 2011. aastast (kood 344R), alates 2015. aastast on kättesaadav bioloogiliselt sarnase ravimi (biosimilar) teenus (kood 392R), mis on rahastatud Haigekassa poolt esmavaliku ravimina. Meile teadaolevatel andmetel on seisuga august 2015 bioloogiliste ravimitega ravitud (kood 344R) 74 patsienti ja (kood 392R) 23 patsienti. Kokku on bioloogilist ravi saanud 2015. aastal 97 patsienti (seisuga august 2015).

Kogemus sekukinumabiga on Eesti dermatoveneroloogidel aga väga suur – hetkel osaleb käimasolevates ja peatselt lõppevates kliinilistes uuringutes (sh jätkuuringutes) kokku 106 patsienti.

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

Alternatiivsete ravimitena on Eestis kasutusel TNF alfa inhibiitorid: infliksimab, adalimumab, etanertsept ja IL12/23-inhibiitor ustekinumab. Sekukinumabil on publitseeritud võrdlusuuringud TNF alfa inhibiitori etanertseptiga, mis kinnitas sekukinumabi suuremat efektiivsust isegi kaks korda väiksemas annuses kui EU-s psoriaasi puhul registreeritud (150mg vs 300mg, vt Ravimi omaduste kokkuvõtet) (Langley et al., 2014).

Otsene võrdlusuuring ustekinumabiga on küll lõppenud, kuid avaldatud on 16 nädala andmed (Thaci et al., 2015). Need kinnitavad samuti sekukinumabi paremust, eriti silmas pidades PASI-90 tulemusi: sekukinumabiga ravitud patsientidest saavutasid sellise ravivastuse 79,0% patsientidest, ustekinumabiga ravitutest 57,6% patsientidest ( $p < 0,0001$ ).

Allpool esitatud andmed kahe alternatiivse psoriaasi puhul kasutatava bioloogilise ravimi kohta, millega ei ole teostatud otseseid võrdlevaid uuringuid:

Uuringu nimetus, autorid	Teenusest saadav tulemus	Alternatiiv 1: Infliksimab	Alternatiiv 2: Adalimumab
Langley et al., 2014 ERASURE; FIXTURE	(Langley et al., 2014b, <b>ERASURE</b> 16. nädal) <b>PASI 75</b> Sekukinumab 300mg PASI 75 – 86,1%; Sekukinumab 150mg PASI 75 – 77,4%; <b>FIXTURE</b> 12. nädal Sekukinumab 300mg PASI 75 – 77,1%; Sekukinumab 150mg PASI 75 - 67%; <b>PASI 90</b> <b>ERASURE</b> 16. nädal) Sekukinumab 300mg PASI 90 – 60%; Sekukinumab 150mg PASI 90 – 36,2% ( $p < 0,001$ vs platseebo); <b>FIXTURE</b> 12. nädal Sekukinumab 300mg PASI 90 – 54,2%; Sekukinumab 150mg PASI 90 – 41,9% ( $p < 0,001$ vs etanertsept); <b>PASI 100</b> <b>ERASURE</b> 16. nädal) Sekukinumab 300mg		

	PASI 100 – 39,2%; Sekukinumab 150mg PASI 100 – 20,2% ( $\rho < 0,001$ vs platseebo); <b>FIXTURE 12. nädal</b> Sekukinumab 300mg PASI 100 – 24,1%; Sekukinumab 150mg PASI 100 – 14,4% ( $\rho < 0,001$ vs etanertsept);			
Gottlieb et al. 2004		(5mg/kg 10. nädalal saavutati parimad tulemused): PASI 90 – 57,6%; PASI 75 – 87,9% Alates 14. nädalast ravitulemused langesid oluliselt*.		
Saurat et al. 2008 CHAMPION			PASI 100 – 16,7%; PASI 90 – 51,8%; PASI 75 – 79,6% (16. nädalal)	

\* paljude TNFalfa-inhibiitoritega ja eriti infliksimab'iga ravitud psoriaasi patsiendid saavad sageli kiire ja hea ravivastuse, kuid nende suurimaks puuduseks peetakse ravivastuse langemist (nn *drug survival*) seoses infliksimabi-vastaste antikehade tekkega. Ühe TNF-alfa inhibiitori asendamine teisega ei anna enam samasugust ravivastust (Piaserico et al., 2014).

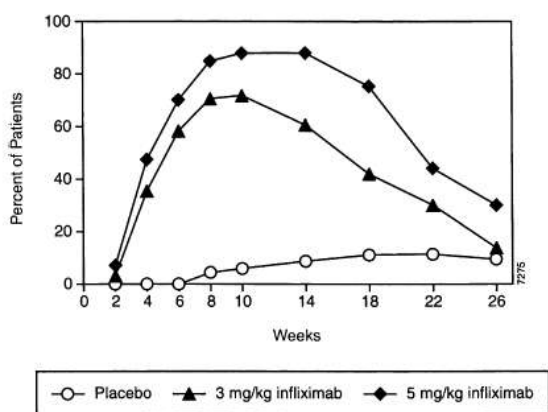


Fig 2. Percent of patients achieving 75% or more improvement in Psoriasis Area and Severity Index score at each assessment point.

Alternatiivsete ravimite sagedamini esinevad kõrvaltoimed, tüsistused ja nende esinemissagedus:

Uuringu nimetus, autorid	Teenusest kõrvaltoimed ja tüsistused	Alternatiiv 1: Infliksimab	Alternatiiv 2: Adalimumab
Langley et al., 2014	300mg annusega kokku kõrvaltoimeid		



FIXTURE	induktsiooniperioodi jooksul – 55,5% (etanertseptiga – 57,6%). Mittefataalseid tõsiseid kõrvaltoimeid – 1,2%. Ravi katkestamisi kõrvaltoimete tõttu – 1,2%. Nasofarüingiiti – 10,7%; Peavalu – 9,2%; Kõhulahtisus – 5,2%; Köha – 3,4%;			
Saurat et al. 2008 (CHAMPION)			Kokku kõrvaltoimeid – 73,8%; Tõsiseid kõrvaltoimeid – 1,9%; Nasofarüingiiti – 28%; Peavalu – 13,1%; Artralgiaid – 5,6%.	
Gordon et al., 2006 (REVEAL)			Kokku kõrvaltoimeid 78%; Tõsiseid kõrvaltoimeid – 14%; Nasofarüingiiti – 12%; Peavalu – 12%;	
Gottlieb et al., 2004		Kokku kõrvaltoimeid – 79% (5mg/kg grupp) Tõsiseid kõrvaltoimeid-6,1% Infusioonireaktsioon – 22% Antikehade esinemissagedus- 23,3%		

Oluline oleks märkida et sekukinumabi uuringutes ei täheldatud kõrget antikehade tekkesagedust:

ERASURE uuringus avastati ravimivastased antikehad (N=702) vaid kahel patsiendil (0,3%) ja FIXTURE uuringus (N=980) neljal patsiendil (0,4%). Antikehade teket ei seostatud kõrvaltoimete sageduse tõusuga ega ravimi efektiivsuse langusega.

### 3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga;

Taotletav teenus täiendab seni kättesaadavaid tervishoiuteenuseid (koodid 392R ja 344R) võimaldades tõhusamat ravi raske psoriaasiga patsientidele ravikindlustuse kulusid suurendamata.

### 3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Tulenevalt psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemusest on taotletava teenuse osutajateks dermatoveneroloogid. Teenuse osutamine toimub ambulatoorses osakonnas (ambulatoorses) protseduuride toas eriarsti vastuvõtu raames.

Võimalus süstimisõpetuse järgselt pakkuda patsiendile raviprotseduuri läbiviimist kodustes tingimustes.

#### 4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

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

Sekukinumabi kasutamine võimaldab saavutada paremaid ravitulemusi võrreldes nt TNF alfa inhibiitori etanertseptiga (*Langley et al. 2014, FIXTURE* uuring), seda ka kaks korda väiksemas annuses (150 mg) kui EU-s kinnitatud (300 mg). Lisaks sellele on sekukinumabi toime efektiivsust kinnitatud otseses võrdlusuuringus seni kõige efektiivsemaks psoriaasi bioloogiliseks ravimiks peetud IL12/23 inhibiitori ustekinumabiga (Puig et al., 2014) CLEAR uuringus (*Thaci et al. 2015, 52-nädalat kestva uuringu tulemustest on avaldatud esialgu 16 nädala tulemused*):

	<b>PASI 100</b>	<b>PASI 90</b>	<b>PASI 75</b>	<i>ρ-value</i>
sekukinumab	44,3%	79,0%	93,1%	≤0,001
ustekinumab	28,4%	57,5%	82,7%	

Ülalmainitud uuringud kinnitavad sekukinumabi märkimisväärset efektiivsust ja ohutust, mis võimaldab oluliselt parandada patsientide elukvaliteeti ja ei tekita lisakulutusi Haigekassale. Ohutusprofiililt ei erine sekukinumab ustekinumabist või teistest bioloogilistest ravimitest.

<b>Outcomes</b>	<b>SOC</b>	<b>SEC 300→ SOC</b>	<b>UST 90→ SOC</b>	<b>UST 45→ SOC</b>	<b>ADA→ SOC</b>	<b>ETN→ SOC</b>	<b>INF→ SOC</b>	<b>SEC 150→ SOC</b>
<b>1 year</b>								
QALYs	0.762	0.849	0.843	0.835	0.817	0.809	0.853	0.839
Responders at 12 weeks								
PASI ≥ 75	0.04	0.79	0.76	0.71	0.57	0.50	0.82	0.73
PASI ≥ 90	0.00	0.47	0.43	0.37	0.24	0.19	0.51	0.40
Weeks on biologic Tx		31.5	31.3	30.8	29.5	28.9	31.8	30.8
Years in PASI ≥ 90	0.00	0.39	0.35	0.30	0.19	0.15	0.42	0.32

ADA = adalimumab; ETN = etanercept; INF = infliximab; PASI = Psoriasis Area Severity Index; QALY = quality-adjusted life-year; SEC 150 = secukinumab 150 mg; SEC 300 = secukinumab 300 mg; SOC = standard of care; Tx = treatment; UST 45 = ustekinumab 45 mg; UST 90 = ustekinumab 90 mg.

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

Sekukinumabi kõrvaltoimete profiil ei erine oluliselt teistest bioloogilistest ravimitest: III faasi uuringutes ja otsestes võrdlusuuringutes etanertseptiga (FIXTURE) ja ustekinumabiga (CLEAR) ei erinenud olulisemad ohutuse näitajad märkimisväärselt.

	Sekukinumab 300 mg	Etanertsept
	N = 326	N = 323
Kõrvaltoimed:	n (%)	n (%)
Kõrvaltoimeid kokku:	181 (55.5)	186 (57.6)
Mitte-fataalsed tõsiseid kõrvaltoimeid:	4 (1.2)	3 (0.9)
Katkestanuid kõrvaltoime tõttu:	4 (1.2)	6 (1.9)
Surnuid:	0 (0.0)	0 (0.0)

Langley et al. 2014 (FIXTURE)

	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab
	N = 335	N = 336
Kõrvaltoimed:	n (%)	n (%)
Kõrvaltoimeid kokku:	215 (64.2)	196 (58.3)
Mitte-fataalsed tõsiseid kõrvaltoimeid:	10 (3.0)	10 (3.0)
Katkestanuid kõrvaltoime tõttu:	3 (0.9)	4 (1.2)
Surnuid:	0 (0.0)	0 (0.0)

Thaci et al. 2015 (CLEAR)

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

Anafülaktilisi reaktsioone on sekukinumabi kasutamisel esinenud väga harva. Nii paikse kui ka süsteemse reaktsiooni korral tuleb ravimi manustamine katkestada ja vastavalt reaktsiooni raskusastmele rakendada esmase abi võtteid (paikselt glükokortikosteroid kreem, antihistamiinikumid, i/v glükokortikosteroid, i/v adrenaliin, bronhilõõgastid inhalatsiooni teel ja või i/v metüülksantiin; i/v vedeliku manustamine, intubatsioon ja kunstlik kopsude ventilatsioon). 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 suukaudset viirusevastast ravimit. 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 suukaudset seenevastast ravi. 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 suukaudsete antihistamiinsete preparaatide kasutamine.

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;

Teenuse rakendamisel lisakulutused puuduvad. Psoriaasi diagnoosiga patsiendid, kelle haigus ei ole ravimitega hästi kontrollitud, vajavad regulaarseid eriarsti visiite sõltuvalt haiguse raskusastmest. Seetõttu ei ole ette näha antud teenuse rakendamisega patsientidele osutatavate teenuste hulga tõusu sekukinumabi ravi teostamisel (ravi alustamisel esimese kuu jooksul iga nädala tagant 1 visiit, edaspidi säilitusraviks 1 visiit iga kuu tagant, aastas kokku vähemalt 12

visiiti). Arvestades uuringute põhjal näidatud sekukinumabi eeldatavat väga head efekti raske psoriaasi remissiooni saavutamisele, võib eeldada edaspidi olulist tervishoiuteenuste ja soodusravimite kulude kahanemist.

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

Raske psoriaasiga patsientidele, kellel seniste raviskeemidega ei ole saavutatud remissiooni, on sekukinumabravi rakendamine äärmiselt oluline nii parema kliinilise efekti saavutamisel kui ka sotsiaalmajandusliku olukorra parandamiseks.

Selgelt piiritletud näidustused ja tervishoiuteenuse kriteeriumide jälgimine väljakujunenud spetsialistide (dermatoveneroloogide) konsiiliumide poolt välistavad ravimite väärkasutamise.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi soo, rahvuse jms mõju ravisoostumusele ja/või ravitulemustele on prognoosimatu. Raviefekt ei ole ravi alustamisel ennustatav, mistõttu on soovitatav efekti hinnata peale 14 nädalast ravi.

## 5. Vajadus

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

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t^*$ 2017	Patsientide arv aastal $t+2018$	Patsientide arv aastal $t+2$ 2019	Patsientide arv aastal $t+3$ 2020
1	2	3	4	5
L40, L40.1, L40.4, L40.5, L40.8, L40.9	15	20	25	30

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes: Arvestades ühele patsiendile keskmiselt 12 ravi protseduuri aastas ning raviannust 300mg, lisaks sellele on tootja ettepanek sõlmida riskijagamise leping Haigekassaga, siis prognoosime järgnevat teenusemahtu:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2017*	Teenuse maht aastal $t+1$ 2018	Teenuse maht aastal $t+2$ 2019	Teenuse maht aastal $t+3$ 2020
L40, L40.1, L40.4, L40.5, L40.8, L40.9	180	240	300	360

Teenust vajavate isikute arvu prognoosimisel on aluseks võetud esmavaliku bioloogiliste ravimite (antud hetkel on kasutusel infliksimab, kuid lähitulevikus on oodata etanertsepti biosarnase ravimi registreerimist) kasutajate arvu, esinenud vastunäidustuste, kõrvaltoimete sagedust ja sellega kaasnevat vajadust ravimi muutmiseks.

## 6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm); Teenuse osutamine peaks toimuma (ambulatoorselt) protseduuride toas eriarsti vastuvõtu

raames. Võimaliku raske ülitundlikkusreaktsiooni tekke ohu tõttu on vajalik intensiivravi palati olemasolu koos vajaliku personaliga.

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

Sekukinumab on ettenähtud ainult subkutaanseks manustamiseks meditsiinipersonali poolt või peale vastava koolituse läbimist ka hooldaja või patsiendi poolt. Vajadusel kasutatakse selleks mulaaži ja õppimiseks kasutatavat süstevahendit.

Patsienti pole vaja ette valmistada premedikatsiooniga. Subkutaanse süsti tegemiseks on vajalik lokaalne desinfektsioon.

Sekukinumab on Eestis kättesaadav vaid ühekordselt kasutatavates SensoReady pen-süstletes, üks pakend sisaldab 2 x 150 mg/1ml süstlit, soovitatav annus on 300 mg sekukinumabi subkutaanse süstena manustatuna esialgu nädalatel 0, 1, 2 ja 3, seejärel jätkatakse 4. nädalal igakuise säilitusannusega. Iga 300-milligrammine annus manustatakse kahe 150-milligrammise subkutaanse süstena.

Ravimi süstimise kohta on täpsed juhised toodud ravimiomaduste kokkuvõttes ja patsiendile mõeldud kasutusjuhendis. Süsted tehakse reie esikülje piirkonda, kuid võib süstida ka alakõhu piirkonda. Tervishoiutöötaja või hooldaja võib süstida õlavarre ülemise osa piirkonda.

Võimalusel tuleks vältida süstekohtadena nahapiirkondi, millel on psoriaasikahjustus.

Esmase süsti järgselt on soovitatav patsienti jälgida 2 tunni jooksul, järgnevate süstide korral kuni 1 tunni jooksul.

Psoriaasi diagnoosiga patsiendid, keda ravitakse bioloogiliste ravimitega, vajavad pidevat säilitusravi – keskmine annuste arv on Haigekassa andmetel 11,4 annust aastas.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Teenuse osutamine peaks toimuma (ambulaatoorselt) eriarsti vastuvõtu raames. Ravimi manustamise kohta on täpsed juhised toodud ravimiomaduste kokkuvõttes, patsiendile mõeldud kasutusjuhendis ja tootjafirma poolt ettevalmistatud patsiendi koolitamise hõlbustamiseks mõeldud trükises.

## 7. Nõuded teenuse osutajale

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

Raviteenust võivad osutada kõik raviasutused, kus töötab raske psoriaasi ravi kogemusega dermatoveneroloog ning kus on protseduuri läbiviimise tingimused täidetud.

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Raviteenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on kindlasti olemas regionaal-, kesk- ja üldhaiglates.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Raviteenuse osutamine ei eelda täiendava väljaõppe vajadust. Minimaalne koolitus SensoReady pen-süsteli kasutamiseks vajalik vaid patsiendile.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Raviteenuse maht ja osutatav kvaliteet ei ole omavahelises seoses.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Tervishoiuasutustes on olemas valmisolek antud teenuse osutamiseks.

--

## 8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Soovitav raviteenuse hind:

Bioloogiline ravi sekukinumabiga mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanutel ühe raviprotseduuri (Sensoready pen-süstlid 2 x 150 mg = 300 mg) hind on X EUR. Seega aastane ravikuuri maksumus on odavam kui Haigekassa poolt kehtestatud kood 344R piirhind.

Seega, ühe täiskasvanud patsiendi ühe aasta säilitusravi maksumuseks X EUR. Antud teenuse lisamisel tekib võimalus pakkuda patsientidele efektiivsemat ravi kulusid olulisel määral vähendades – Haigekassa käesoleval hetkel kehtiva teenuse (kood 344R) piirhind on 1 216,96 EUR ja on arvestatud iga 4-nädalase ravikuuri läbiviimiseks – seega ühe patsiendi arvestuslik kogukulu aastas on: 1216,96 x 13 = **15 820,48 EUR**.

Taotletava teenuse lisamisel tekib võimalus kokkuhoiuks X EUR iga ravitud patsiendi kohta.

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;

Psoriaasi puhul kasutatavad lokaalsed ja süsteemsed ravimid on kantud soodusravimite loetellu. Suurenenud ravimkasutuse kulutusi ette ei ole näha, pigem võib eeldada sekukinumabravi foonil ja järgselt nii teenuste kui soodusravimite kasutamise olulist vähenemist.

Antud teenuse kohaldamine ei põhjusta töövõimetust.

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

Ravi lühendab töövõimetuse perioodi ja parandab patsiendi elukvaliteeti.

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

Seoses ravimi manustamisega raviasutuses jääb patsiendi kanda transpordikulu raviasutusse. Muud patsiendipoolsed kulutused puuduvad. Patsiendi kulutusi on võimalik viia miinimumini, kuna ravimit on võimalik manustada ka kodustes tingimustes kasutades Sensoready pen-süstlit. Patsient vajab eelnevat süstimise koolitust.

## 9. Omaosalus

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

Ravimi kõrgest hinnast tulenevalt puudub patsiendil võimalus raviteenuste eest tasumiseks.

10. Esitamise kuupäev	30.12.2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Külli Kingo

## 12. Kasutatud kirjandus

1. Caitriona Ryan, MD, Neil J. Korman, MD, PhD, Joel M. Gelfand, MD, MSCE, Henry W. Lim, MD, Craig A. Elmets, MD, Steven R. Feldman, MD, PhD, Alice B. Gottlieb, MD, PhD, John Y. M. Koo, MD, Mark Lebwohl, MD, Craig L. Leonardi, MD, Abby S. Van Voorhees, MD, Reva Bhushan, PhD, and Alan Menter, MD. **Research gaps in psoriasis: Opportunities for Future Studies.**- Journal of American Academy of Dermatology, 2014, Volume 70, Issue 1, pp. 146-167.  
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962213009195>)
2. CHMP Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. EMEA, London, 18 November 2014  
([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003329.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf))
3. Richard G. Langley, M.D., Boni E. Elewski, M.D., Mark Lebwohl, M.D., Kristian Reich, M.D., Ph.D., Christopher E.M. Griffiths, M.D., Kim Papp, M.D., Ph.D., Lluís Puig, M.D., Ph.D., Hidemi Nakagawa, M.D., Ph.D., Lynda Spelman, M.B., B.S., Båreur Sigurgeirsson, M.D., Ph.D., Enrique Rivas, M.D., Tsen-Fang Tsai, M.D., Norman Wasel, M.D., Stephen Tyring, M.D., Ph.D., Thomas Salko, B.A., Isabelle Hampele, Ph.D., Marianne Notter, M.S., Alexander Karpov, Ph.D., Silvia Helou, M.D., Ph.D., and Charis Papavassilis, M.D., Ph.D., for the ERASURE and FIXTURE Study Groups. **Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials.** – N Engl J Med, 2014, 371:326-338. (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1314258>)
4. Diamant Thaci, MD, Andrew Blauvelt, MD, MBA, Kristian Reich, MD, Tsen-Fang Tsai, MD, Francisco Vanaclocha, MD, Kéulli Kingo, MD, PhD, Michael Ziv, MD, BSc, Andreas Pinter, MD, Sophie Hugot, MSc, Ruquan You, MSc, and Marina Milutinovic, MD. **Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial.** – Journal of American Academy of Dermatology, Volume 73, Issue 3, pp. 400-409.  
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962215016837>)
5. L. Puig, A. Lopez, E. Vilarrasa, I. Garcia. **Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points.**- EADV, 2014, 28, pp. 1633-1653.  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24033851>)
6. **European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris.** Update 2015. EDF in cooperation with EADV and IPC. (<http://www.eadv.org/publications/clinical-guidelines/>)
7. **Cosentyx Ravimi omaduste kokkuvõte:**  
([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf))
8. **CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Secukinumab**  
([https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0407\\_Cosentyx\\_Oct-30-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0407_Cosentyx_Oct-30-15.pdf))
9. Alice A. Gottlieb et al. **Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** - Journal of American Academy of Dermatology, 2004, Volume 51, Issue 4, pp. 534-542.  
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096220400742X>)
10. J.H.Saurat et al., **Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION).** – British Journal of Dermatology, 2008, 158, pp. 558-566.  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18047523>)

11. Stefano Piaserico et al., **Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: Results from the Italian Psocare Registry.**- Journal of American Academy of Dermatology, 2014, Volume 70, Issue 2, pp. 257-262.  
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962213011043>)
12. Gordon et al., **Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study.**- Journal of the American Academy of Dermatology, 2006, Volume 55, Issue 4, pp. 598-606.  
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096220601499X>)