

Taotlus nr 1347 „Teenuste 221R ja 224R muutmine“

- **Palume esitada kliinilised uuringud bioloogilise ravi efektiivsuse kohta reumatoidartriidi ravis pärast nelja järjestikuse bioloogilise toimeaine kasutamist.**

VASTUS: Reumatoidartriidi (RA) ravis on kasutusel 10 erinevat bioloogilist ravimit: infliksimab, etanertsept, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol, rituksimab, anakinra, totsilizumab, sarilumab ja abatsept. Lisaks on kasutusel sihtmärgistatud sünteetilised haigust modifitseerivad ravimid tofatsitinib ja baritsitinib. Enamusel RA haigetel on hea toime haiguse aktiivsusele juba esimesel või teisel bioloogilisel ravimil. Ida-Tallinna Keskhaiglas on bioloogilisel ravil 239 RA haiget. Neist 239-st RA patsiendist 14-l patsiendil (6% haigetest) vahetati bioloogilist ravi 3 korda ehk said nelja erinevat bioloogilist ravimit. Sama palju RA haigeid (6%) vahetas 3 korda bioloogilist ravimit ka Briti bioloogilise ravi registri analüüsil (1). Kuna RA korral ei ole teada biomarkereid, mis aitaks välja valida konkreetsele haigele toimiva bioloogilise ravimi, siis on patsiendile sobiva ravimi leidmiseks vaja erinevat tüüpi ravimeid proovida. Mitte ükski ravijuhis ei anna konkreetseid soovitusi, mis järjekorras ravimeid peaks kasutama. Soovitatakse toime puudumisel või kõrvaltoimete tekkimisel vahetada ravi ja alustada järgmist bioloogilist või sihtmärgistatud sünteetilist HAR (2). RA ravi kohta on olemas uuringud selle kohta, kuidas toimivad teist tüüpi bioloogilised ravimid peale TNF α -inhibiitori lõpetamist toime puudumise või kadumise tõttu. Teistesse sihtmärkidesse mõjuvad ravimid andsid hea tulemuse vaatamata sellele, et eelnev ravi TNF α -inhibiitoriga polnud toimet andnud (3, 4).

Arvestades, et praeguseks on Eestis saadaval 5 erineva sihtmärgiga 9 bioloogilist ravimit (certolizumab-pegol pole Eestis müügil) ja lisaks 2 sihtmärgistatud sünteetilist haigust modifitseerivat ravimit (JAK-inhibiitorid tofatsitinib ja baritsitinib), siis on ERS juhatus hinnangul ebaeetiline piirata ravi võimalusi kõige raskematel ravi refraktaarsetel RA haigetel 4 ravimiga.

- **Palume esitada kliinilised uuringud bioloogilise ravi efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi ravis pärast kahe järjestikuse bioloogilise toimeaine kasutamist.**

VASTUS: Anküloseeriva spondüliidi (AS) ravis on kasutusel 6 erinevat bioloogilist ravimit: infliksimab, etanertsept, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol ja sekukinumab. Neist 5 on Eestis saadaval ja kasutusel. Rahvusvahelises Anküloseeriva spondüliidi uurimisgrupi ASAS ja Euroopa Reumatoloogia Liiga (EULAR) aksiaalse spondüliidi ravijuhises soovitatakse esimese TNF α -inhibiitori toime puudumisel alustada teist TNF α -inhibiitorit või sekukinumabi (5). Sekukinumabi uuringus demonstreeriti ravimi head toimet nii AS patsientidel, kes polnud saanud varem bioloogilist ravi kui ka patsientidel, kes said eelnevalt raviks TNF α -inhibiitorit (6). Seega võib ka peale 2-3 TNF α -inhibiitori kasutamist saada hea efekti sekukinumabiga.

Arvestades, et praeguseks on Eestis saadaval 5 bioloogilist ravimit AS raviks, siis on ERS juhatus hinnangul ebaeetiline piirata ravi võimalusi kõige raskematel ravi refraktaarsetel AS haigetel 2 ravimiga.

- **Palume esitada kliinilised uuringud bioloogilise ravi efektiivsuse kohta psoriaatilise artropaatia ravis pärast kahe järjestikuse bioloogilise toimeaine kasutamist.**

VASTUS: Psoriaatilise artriidi (PsA) ravis on kasutusel 8 erinevat bioloogilist ravimit: infliksimab, etanertsept, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol, sekukinumab, iksekizumab ja ustekinumab. Lisaks on kasutusel sihtmärgistatud sünteetiline haigust modifitseeriv ravim tofatsitinib. Rahvusvahelises Euroopa Reumatoloogia Liiga (EULAR) psoriaatilise artriidi ravijuhises soovitatakse esimese TNF α -inhibiitori toime puudumisel alustada teist TNF α -inhibiitorit, muu toimeainega bioloogilist ravi või JAK-inhibiitorit (7). Ustekinumabi uuringus demonstreeriti ravimi head toimet nii PsA patsientidel, kes polnud saanud varem bioloogilist ravi kui ka patsientidel, kes said eelnevalt raviks TNF α -inhibiitorit (8). Erinevate PsA jälgimisuuringute alusel on võimalus saada hea toime peale 2-3 TNF α -inhibiitori kasutamist mõne muud tüüpi bioloogilise ravimiga(9).

Arvestades, et praeguseks on Eestis saadaval PsA raviks 7 bioloogilist ravimit ja 1 sihtmärgistatud sünteetiline HAR, siis on ERS juhatuse hinnangul ebaetiline piirata ravi võimalusi kõige raskematel ravi refraktaarsetel PsA haigetel 2 ravimiga.

Kirjandus:

1. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1405-1412.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–977.
3. Kim HL, Lee MY, Park SY et al. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF- α inhibitor using a Bayesian approach. *Arch Pharm Res*. 2014 May;37(5):662-70
4. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2016 Nov;19(11):1103-1111
5. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–991.
6. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2016;76:571-592
7. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update *Ann Rheum Dis* 2016;75:499–510
8. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and

1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990–9

9. Costa L, Perricone C, Sole Chimenti M et al. Switching Between Biological Treatments in Psoriatic Arthritis: A Review of the Evidence. *Drugs R D* 2017;17:509–522