

Tervishoiu toimetised



Bioloogilised ravimid psoriaasi ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH47

Raporti on koostanud:

Liis Ilves, Tartu Ülikooli arst-resident dermatoveneroloogia erialal

Anneli Uusküla, TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliiniku dermatoveneroloog

Eva Juus, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Ann Siiman

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Ilves L, Uusküla A, Juus E, Kiivet R. Bioloogilised ravimid psoriaasi ravis. TTH47. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

Bioloogilised ravimid psoriaasi ravis:

ISBN 978-9985-4-1250-3 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1251-0 (pdf)

Tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist toetas 2020. a Eesti Haigekassa

Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	3
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	5
2. Metoodika.....	6
3. Psoriaasi kulg ja epidemioloogia	9
4. Psoriaasi ravi põhimõtted.....	13
4.1. Süsteemsed ravimid, nende kõrvaltoimed ja vastunäidustused	13
4.2. Ravi tulemuslikkuse hindamise meetodid ja eesmärgid.....	17
4.3. Ravimite vahetamise põhjused ja põhimõtted.....	20
4.4. Reeglid bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamiseks Eestis.....	23
5. Bioloogilised ravimid psoriaasi ravis	26
5.1. Ravimite näidustused ja annustamine	26
5.2. Ravimite efektiivsuse ja kõrvaltoimete võrdlus	30
5.3. Uuringud, kus on hinnatud ravimite järjestikuse kasutamise efektiivsust....	37
5.4. Kokkuvõtte võrdleva efektiivsuse uuringutest	40
6. Bioloogiliste psoriaasiravimite kulutõhusus.....	42
6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika ja tulemused	42
6.2. Süstemaatiline kirjanduse ülevaate uuring	44
6.3. Kulutõhususe uuringute tulemused ja järeldused.....	44
7. Bioloogiliste psoriaasiravimite optimaalne kasutamine Eestis.....	50
7.1. Ravimite kasutamine Eestis 2019–2020	50
7.2. Psoriaasiravimite optimaalne kasutamine.....	53
7.3. Muudatused psoriaasiravimite kasutamise tingimustes.....	54
8. Muutuste eelarvemõjud	57
8.1. Analüüsi eeldused ja sisendid	58
8.2. Ravimikulude prognoos	59
9. Järeldused ja soovitused	62
Soovitused.....	63
Kasutatud kirjandus	65
Lisa 1. Lähteülesanne.....	71
Lisa 2. PASI arvutamise juhised.....	74
Lisa 3. Kulutõhususe uuringute lühikokkuvõtted.....	75
Lisa 4. Psoriaasiravimitega seotud Haigekassa raviarvete ja retseptide kirjeldus	80
Summary	83

Lühendid ja mõisted

BSA	– ingl <i>Body Surface Area</i> ; kehapindala
DLQI	– ingl <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; dermatoloogiline elukvaliteedi indeks
EADV	– ingl <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> ; Euroopa Dermatoloogia ja Veneroloogia Akadeemia
EDF	– ingl <i>European Dermatology Forum</i> ; Euroopa Dermatoloogia Foorum
IBD	– ingl <i>inflammatory bowel disease</i> ; põletikuline soolehaigus
IGA	– ingl <i>Investigator Global Assessment</i> ; uurija üldhinnang
IPC	– ingl <i>International Psoriasis Council</i> ; Rahvusvaheline Psoriaasi Nõukogu
NAPSI	– ingl <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> ; küünepsoriaasi raskuse indeks
mNAPSI	– ingl <i>Modified Nail Psoriasis Severity Index</i> ; modifitseeritud küünepsoriaasi raskuse indeks
NNT	– ingl <i>number needed to treat</i> ; raviparemuse arv
NPF	– ingl <i>National Psoriasis Foundation</i> ; Riiklik Psoriaasi Sihtasutus
PASI	– ingl <i>Psoriasis Area Severity Index</i> ; psoriaasi pinna ja raskuse indeks
PGA	– ingl <i>Physician Global Assesment</i> ; arsti üldhinnang
PNSS	– ingl <i>Psoriasis Nail Severity Score</i> ; küünepsoriaasi raskuse skoor
PPP	– palmoplantaarne pustuloos ehk palmoplantaarne pustulaarne psoriaas
PsA	– psoriaatiline artriit
QALY	– ingl <i>quality-adjusted life year</i> ; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.

Kokkuvõte

Psoriaas on krooniline ja ägenemistega kulgev põletikuline nahahaigus, mida iseloomustab naastuline ketendav nahalööve ning millega võivad kaasuda küünte muutused ja liigespõletik. Psoriaasi peetakse autoimmuunhaiguseks ja seda esineb 2–4%-l rahvastikust. Psoriaasi ei ole võimalik välja ravida, küll aga saab sümptomeid hoida eri ravimeetoditega kontrolli all.

Kerge ja keskmise raskusega haiguse puhul kasutatakse tavaliselt paikset ravi kas iseseisvalt või kombineerituna valgusraviga. Raske haigusvormi puhul lisanduvad süsteemselt kasutatavad ravimid, sh n-ö bioloogilised psoriaasiravimid, millel on erinevad märklaud-tsütokiinid (TNF α , interleukiin 12, 23, 17), või inhibeerivad nad T-rakke.

Eestis on psoriaasi raviks võimalik kasutada kolme bioloogilist ravimit, mis on tervishoiuteenuste loetelus, ja kahte soodusravimite loetelus olevat ravimit. Ravikindlustuse kulud neile ravimitele on kokku ligikaudu kaks miljonit eurot aastas.

Siinse raporti eesmärk on hinnata psoriaasi ravis kasutusel olevate bioloogiliste ravimite efektiivsust ja kulusid parima ning püsiva ravivastuse saavutamisel. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes analüüsiti ravimivalikuid suunavate tegurite ja tingimuste vastavust rahvusvaheliste ravijuhendite soovitudele ning hinnati võimalike muudatuste mõju ravikindlustuse eelarvele.

Ravijuhendites ega teaduskirjanduses ei esitata konkreetseid soovitusi bioloogiliste ravimite järjestuse kohta, sest olemasolev tõendus ei võimalda ravimeid jaotada rangelt esimese või teise rea ravimiteks. Lisaks on ravijuhendites soovitud ravimi doosi tõstmiseks või manustamistevahelise intervalli vähendamiseks, samuti süsteemse konventsionaalse ravi lisamiseks, kui ravim ei ole piisavalt efektiivne.

Psoriaasi ravi eesmärk on võimalikult ulatuslik ja püsiv ravitulemus, mida iseloomustab eelkõige psoriaasi pinna ja raskuse indeksi (PASI) vähenemine 90–100%, samuti haigete elukvaliteedi paranemine. Bioloogiliste ravimitega on selle saavutamine mitu korda tõenäolisem kui ravimitega, mis ei ole bioloogilised.

Kahte ja enam bioloogilist psoriaasiravimit on võrreldud otsestes kliinilistes uuringutes väga vähe, mistõttu ei ole võimalik neid ravimeid efektiivsuse alusel pingeritta seada.

Samas on usaldusväärsete teadusuuringute metaanalüüsides tõendatud, et bioloogiliste ravimite infliksimab, iksekizumab, risankizumab, guselkumab ja sekukinumab kasutamisel saavutatakse ravitulemus suuremal osal haigetest kui adalimumabi, ustekinumabi ja etanertsepti kasutamise korral.

Kuna bioloogiliste psoriaasiravimite kohta on otseseid kliinilisi võrdlusuuringuid vähe avaldatud, tugineb enamik kulutõhususe uuringuid kaudsetele võrdlustele. Suur variatsioon uuringutes kasutatud eeldustes ja sisendandmetes ei võimalda avaldatud kulutõhususe uuringute tulemusi omavahel otseselt võrrelda ega nende alusel usaldusväärselt eristada bioloogiliste psoriaasiravimite kulutõhusust.

Suurel osal raske psoriaasiga haigetest ei saavutata kolme või nelja kuu jooksul bioloogilise ravimiga ravitulemust. Neil haigetel on vaja ravi esimesena kasutatud ravimiga lõpetada ja alustada ravi järgmise bioloogilise ravimiga. Samuti on paratamatu, et paljudel haigetel vaibub aja jooksul bioloogilise ravimite ravitoime. Neil põhjustel peab bioloogiliste ravimite valik ja järjestikune kasutamine haiguse pikaajalises ravis olema paindlik, et see oleks efektiivne ja kulusäästev.

Seni ei ole teada prognostilisi tunnuseid, mis ennustaks, et konkreetse ravimiga ei saavutata ravitulemust, mistõttu tuleb lähtuda haige ravivastusest ja parimast arstlikust otsusest.

Eestis kasutas ajavahemikul 02.07.2019–30.09.2020 bioloogilisi psoriaasiravimeid raviteenusena 194 isikut ja soodusretseptiga 105 isikut ning mõlemal viisil 42 isikut. Ravimit vahetas 20,5% haigetest, ravi katkestas vähemalt kaheks kuuks 5,3% haigetest ning raviga kaetud aeg oli kõigi raviviiside kasutajate hulgas üle 95%.

Bioloogiliste psoriaasiravimite väljakirjutamise soodustingimused Eestis ei ole kooskõlas rahvusvaheliste ravijuhiste soovitustega ja neid peaks muutma, et oleks võimalik kasutada lisaravivõimalusi seniste ravimite toime ammendumise korral.

Raportis esitatakse ettepanekud bioloogiliste psoriaasiravimite valiku suurendamiseks ja hinnatakse nendest muudatustest tulenevaid eelarvemõjusid.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Psoriaas on krooniline ja ägenemistega kulgev põletikuline nahahaigus, mida praeguse meditsiinteadmise alusel ei ole võimalik välja ravida, küll aga saab eri ravimeetoditega hoida sümptomeid kontrolli all.

Psoriaasi raviks on kasutusel erinevad bioloogilised ravimid, mille kasutamine on üldiselt hästi talutav ja ravitoime tõhus, kuid ravivastus varieerub isikuti, võib muutuda (väheneda) ajas ning haigus võib ka ravi ajal ägeneda. Paljudel haigetel väheneb aja jooksul kasutatud ravimite efektiivsus ka teistel põhjustel, mistõttu tuleb psoriaasiravimeid vahetada.

Analüüsi eesmärk on hinnata bioloogiliste ravimite kulutõhusust psoriaasi ravis Eestis. Lähteülesandest (lisa 1) tulenevad järgmised uurimisküsimused:

1. Milline on psoriaasi ravi soovituslik eesmärk-tulem bioloogiliste preparaatidega?
2. Millal on näidustatud bioloogilise ravimi vahetus?
3. Kas psoriaasi raviks on mõni bioloogilistest ravimitest efektiivsem?
4. Kas on olemas tõendusmaterjali, mis põhjendab eri bioloogiliste ravimite järjestuse valiku pikaajalises ravis?
5. Milline bioloogiliste ravimite järjestus on kõige kulutõhusam bioloogilise ravi näidustusega psoriaasihaigetel?

Raportis antakse ülevaade bioloogiliste psoriaasiravimite ohutusest ja efektiivsusest, võrreldakse eri riikide ja institutsioonide koostatud ravijuhendeid ja soovitusi bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamise kohta ning koostatakse avaldatud kirjanduse põhjal ülevaade ja võrdlus eri bioloogiliste preparaatide efektiivsusest, järjestikusest kasutamisest ja kulutõhususest psoriaasi ravis. Viimastes peatükkides kirjeldatakse optimaalset psoriaasiravimite kasutamist Eestis ja sellega seotud eelarvemõjusid ning esitatakse uurimisküsimustest lähtuvad järeldused ja soovitusel.

2. Metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment, HTA*) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljund on raport, milles sünteesitakse süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Tõendusmaterjal ravimite efektiivsuse kohta

Raportis esitatu põhineb teaduskirjanduse ja rahvusvaheliselt tunnustatud erialaorganisatsioonide ravijuhendites avaldatud informatsioonil.

Kuna teadaolevalt on hulgaliselt bioloogiliste ravimite efektiivsust käsitlevat tõendust, piiritleti teaduskirjanduse otsing randomeeritud kontrollitud uuringutega, milles on võrreldud eri bioloogilisi ravimeid, ning süstemaatiliste ülevaadetega, kus on kasutatud võrgustiku metaanalüüsi (*network metaanalysis*), millel põhinevad hinnangud võimaldavad võrrelda bioloogilisi ravimeid, millevahelisi *head-to-head* kliinilisi katseid korraldatud ei ole.

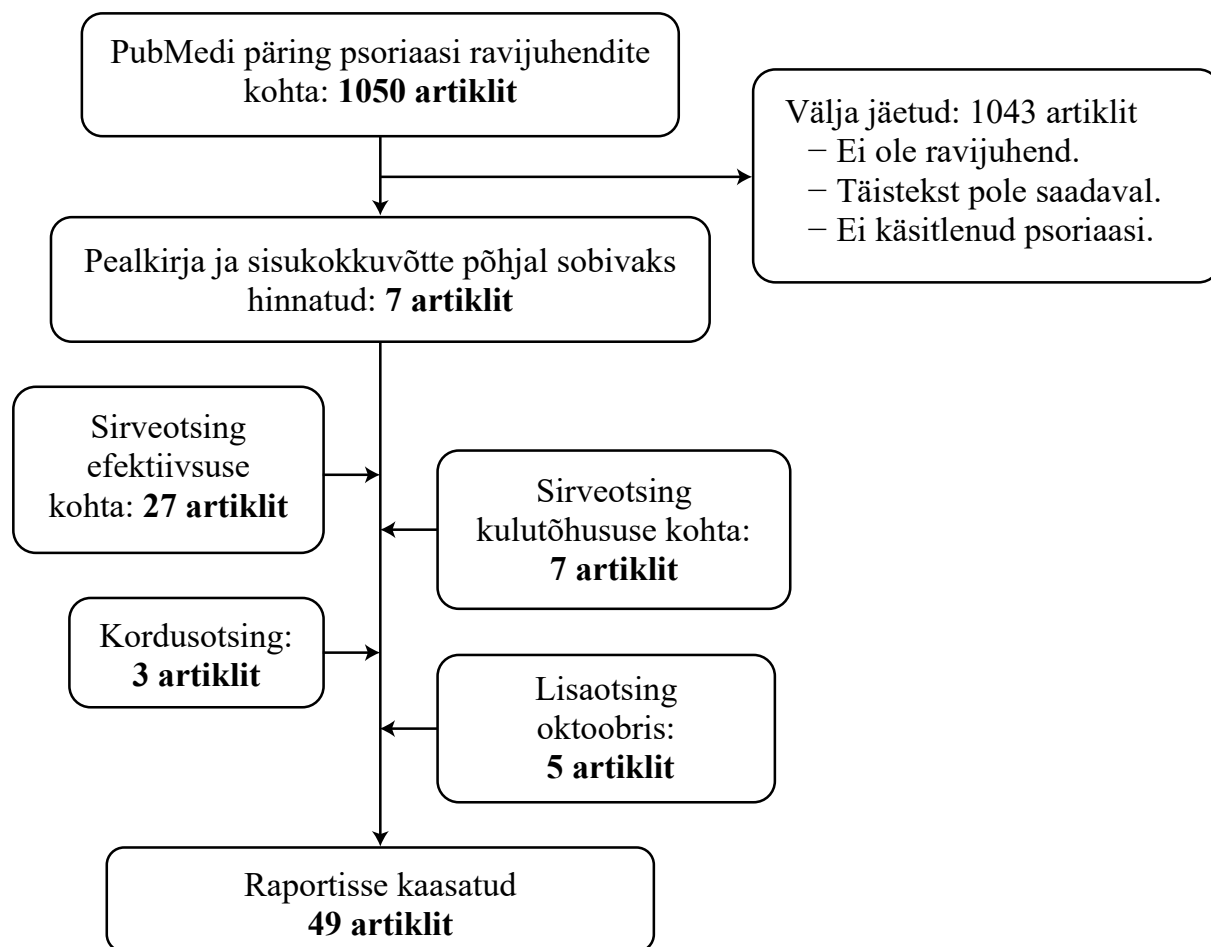
Oma ülevaates toetusime Ühendkuningriigi Nottinghami ülikooli tõenduspõhise dermatoloogia keskuse tehtud süstemaatilistele teaduskirjanduse otsingutele (<https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebdc/documents/psoriasis-systematic-reviews.pdf>; viimati uuendatud 1. juulil 2020).

Ülevaatesse kaasasime järgmiste erialaorganisatsioonide ja riikide psoriaasi bioloogilise ravi juhised:

- Briti Dermatoloogia Akadeemia (<https://www.bad.org.uk/healthcare-professionals/clinical-standards/clinical-guidelines>) [1,2]
- Ameerika Ühendriikide Dermatoloogia Akadeemia (<https://www.aad.org/member/clinical-quality/guidelines>) ja Riiklik Psoriaasi Sihtasutus (National Psoriasis Foundation, NPF) [3]
- Prantsuse Dermatoloogia Ühing (<https://www.sfdermato.org/>) [4]
- Euroopa Dermatoloogia Foorum (*European Dermatology Forum*, EDF), Euroopa Dermatoloogia ja Veneroloogia Akadeemia (*European Academy of Dermatology and Venereology*, EADV) ja Rahvusvaheline Psoriaasi Nõukogu (*International Psoriasis Council*, IPC) [5]

- Austraalia Psoriaasi Ravieesmärkide Projekt (*The Australian Psoriasis Treatment Goals Project*) [6]
- Itaalia psoriaasi ravijuhend [7]

Seega on raportisse kaasatud kokku 37 ravimite efektiivsust käsitlevat ravijuhendit ja artiklit ning 12 ravimite kulutõhusust käsitlevat artiklit. Andmebaasist PubMed raportisse kaasatud artiklite valimist kirjeldab joonis 1.



Joonis 1. Psoriaasiravimite efektiivsust ja kulutõhusust käsitlevate ravijuhendite ja artiklite selekteerimine.

Kulutõhususe uuringute otsingu metoodika

Bioloogilisi psoriaasiravimeid käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti otsing andmebaasis PubMed aprillis 2020 ja oktoobris 2020. Analüüsi kaasati ingliskeelsed kulutõhususe uuringud, mis vastasid järgmistele kriteeriumitele:

- kaasatud olid täiskasvanud psoriaasi põdevad patsiendid;
- omavahel võrreldi psoriaasi ravis kasutatavaid bioloogilisi ravimeid;
- võrreldi bioloogiliste psoriaasiravimite kulutõhusust.

Aprillis kasutati järgmisi otsisõnu: *psoriasis, biologic*, therapy, treat*, guideline*, switch*, effective*, cost-effective*, time-effective*, adalimumab, infliximab, etanercept, ustekinumab, guselkumab, ixekizumab, secukinumab, risankizumab*. Otsingu tulemusena leiti kuus kulutõhususe uuringut ja üks süstemaatiline kulutõhususe kirjanduse ülevaateuuring.

Oktoobris kasutati päringut ((*psoriasis[Title/Abstract]*) AND (*biologic[Title/Abstract]*)) AND (*cost effective[Title/Abstract]*), mille tulemusena leiti 55 artiklit. Nendest viis lisati kulutõhususe kirjanduse ülevaatesse. Raportisse kaasati kokku 11 kulutõhususe uuringut ja üks süstemaatiline kulutõhususe kirjanduse ülevaateuuring.

Bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamine Eestis

Eesmärgiga hinnata bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamise ulatust Eestis, ravi järjepidevust ja ravimite vahetamist, küsiti haigekassalt andmed vastavate retseptide ja raviteenuste kohta. Raviteenuste andmebaasist võeti välja raviarved, millel oli teenusekood 223R või 226R ja raviarve alguskuupäev oli vahemikus 01.01.2017–30.09.2020.

Retseptide andmebaasist valiti retseptid, millega oli välja kirjutatud adalimumab (ATC kood L04AB04) ja etanertsept (ATC kood L04AB01), retseptil oli diagnoosikood L40 ja retseptide väljakirjutamiskuupäev oli vahemikus 01.01.2019–30.09.2020.

Raviarved ja retseptid reastati isikute kaupa, et jälgida ravimite järjestikust kasutamist. Analüüsi tulemused on esitatud peatükis 7.1 ja lisas 4.

3. Psoriaasi kulg ja epidemioloogia

Siinses raportis käsitleme psoriaasina psoriaatilist nahahaigust, kui ei ole nimetatud teisiti. Psoriaas on krooniline immuunvahendatud põletikuline dermatoos, mis kulgeb ägenemiste ja remissioonidega ning mis praeguste meditsiiniliste teadmiste põhjal ei ole väljaravitav.

Psoriaasi korral tekib neutrofiilide ja T-lümfotsüütide vabastatud Th1- ja Th17-tsütokiini kaudu keratinotsüütide aktivatsioon, proliferatsioon ning teiste proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemine, mis positiivse tagasiside kaudu tekitavad nahas kroonilise põletiku [8].

Psoriaasi võib laias laastus jaotada naastuliseks ja pustulaarseks haigusvormiks, millest palju levinum on naastuline psoriaas, moodustades ligikaudu 90% juhtudest. Lööbeelementide lokalisatsiooni ja kuju järgi jagatakse naastuline psoriaas nummulaarseks, peanaha, painutuskülje, taldade, peopesade ja tilkpsoriaasiks ning psoriaatiliseks erüthrodermiaks.

Nummulaarsele ehk müntpsoriaasile on iseloomulikud erütematoos-skvamoossed ümbritsevast nahast teravalt piirdunud naastud, mis paiknevad kehal sümmeetriliselt, eelistades küünarliigeste ja põlvede sirutuspindasid, peanahka, nimmepiirkonda ja nabaümbrust. Iseloomulik on Köbneri fenomen – lööbeelementide teke trauma või surve piirkonda.

Peanaha haaratuse korral võivad esineda nii üksikud naastud kui ka kogu juustega kaetud peanahka haarav lööve, mis võib ulatuda kuni 2 cm juuksepiirist allapoole. Vastupidi teistele psoriaasivormidele võib peanaha lööve olla sageli asümmeetriline.

Painutuskülje psoriaasi puhul esinevad läikivpunased infiltreeritud ketuta naastud aksillaarsel, kubeme- ja tuharavoldis, rindade all ja kõrvade taga, samuti võivad esineda lõhed ja matsereerumine.

Mittepustulaarse taldade ja peopesade psoriaasi korral on nendes piirkondades laatuva erütematoossed ja ketendavad naastud.

Psoriaatiliseks erüthrodermiaks loetakse olukorda, mil lööbest on haaratud üle 85% kehapinnast ja patsiendil kaasnevad süsteemsed sümptomid. Seisund võib areneda olemasoleva naastulise psoriaasi foonil või võib tekkida *de novo*.

Tilkpsoriaas tekib ägeda haigestumisena eelkõige lastel ja noortel reaktsioonina beeta-hemolüütilise streptokoki infektsioonile, näiteks tonsilliidile või farüngiidile, või viirusinfektsioonile. Umbes kaks nädalat pärast infektsiooni tekivad peamiselt kehatüvele kuni 1 cm diameetriga paapulid, lööve taandub iseeneslikult kolm või neli kuud hiljem, kuid pikaajaline prognoos ei ole teada [9, 10].

Pustulaarset ehk mädavillilist vormi jagatakse generaliseerunud pustulaarseks psoriaasiks ehk von Zumbushi haiguseks ja lokaliseeritud vormideks: *acrodermatitis continua of Hallopeau* ja palmoplantaarne pustuloos (PPP) ehk palmoplantaarne pustulaarne psoriaas. Generaliseerunud pustulaarse psoriaasiga patsientidel tekivad ägedalt palaviku ja häirunud üldseisundi foonil eelkõige valulikule põletikulisele nahale väiksed steriilsed pustulid. Haiguse teket soodustab see, kui lõpetatakse järsku süsteemsete või ülitugevate toopiliste glükokortikosteroidide kasutamine.

Palmoplantaarse pustuloosi puhul on taldadel ja peopesadel erütematoosel baasil või näiliselt tervel nahal steriilsed kollakaspruunid pustulid, mis paranemisel jätavad lillakaspunased laigud. Kuigi PPP on 20–25% juhtudest seotud naastulise psoriaasiga, on see teistsuguseid geneetilisi, epidemioloogilisi ja bioloogilisi omadusi arvestades viimasel ajal psoriaasi klassifikatsioonist tihti välja jäetud. *Acrodermatitis continua of Hallopeau*’le on iseloomulikud küünedüstroofia, küünte ümbruse punetus ja ketendus. Haigust seostatakse nii PPP kui ka naastulise psoriaasiga [9, 10].

Psoriaasi põdevatest patsientidest 40–50%-l esinevad küünemuutused. Iseloomulikud tunnused on punktiformne düstroofia, onühholüüs, õltilgafenomen ja subungvaalne hüperkeratoos. Sagedamini esineb küünemuutusi psoriaatilise artriidiga (PsA) patsientidel, nimelt on PsA-ga patsientidest kuni 80%-l küünemuutused ning on leitud, et need on psoriaasi põdevatel patsientidel tugevateks PsA tekke ennustajateks. Psoriaatiline küünekahjustus ei allu hästi ravile ja halvendab patsiendi elukvaliteeti [9–11].

Psoriaatiline artriit on seronegatiivne põletikuline artriit, mis esineb 25%-l psoriaasiga patsientidest. Umbes kümnendikul PsA juhtudest ilmneb artriit enne psoriaasi nahanähtude teket, tavaliselt aga tekib nahalööve umbes kümme aastat enne liigeshaiguse avaldumist [9, 12]. PsA on kroonilise ja progresseeruva kuluga ning käte ja jalgade liigete erosioone on kaks aastat pärast diagnoosimist leitud peaaegu pooltel patsientidest [13].

Psoriaasiga on seotud ka paljud teised haigused, nagu põletikuline soolehaigus (ingl *inflammatory bowel disease*, IBD), uveit, psühhiaatrilised häired, metaboolne sündroom ja selle komponendid ning kardiovaskulaarhaigused. Näiteks on IBD-ga

patsientidel 7 korda suurem risk psoriaasi tekkeks ning psoriaasiga patsientidel 2,9 korda suurem risk haigestuda IBD-sse võrreldes tavapopulatsiooniga [14, 15].

Peale geneetiliste ja kindlate keskkonnategurite on psoriaasi riskifaktorid suitsetamine, alkoholi tarvitamine, infektsioonid, ravimid ja stressirohked elusündmused. On leitud nii geograafilisi (jahedamates piirkondades ja linnades suurem levimus kui soojemates ja maapiirkondades) kui ka soolisi (meeste seas on levimus veidi suurem), samuti toitumise ja kehakaaluga seotud riskitegureid (psoriaasirisk suureneb kehakaalu tõustes) [16].

Psoriaasi jaotatakse aktiivseks ehk ebastabiilseks ja inaktiivseks ehk stabiilseks, samuti kasutatakse jaotust progressiooni-, statsionaarne ja regressioonistaadiumiks. Haiguse aktiivsuse suurenemise korral laienevad olemasolevad kolded ning tekib uusi lööbeelemente, stabiilse haiguse korral uut löövet ei lisandu, kuid haigus võib siiski olla väga ulatuslik. Regressioonistaadiumis lööve väheneb [10].

Psoriaasi ulatus ja raskusastmed

Psoriaasi jaotatakse haiguse ulatuse, kollete asukoha, põletiku tugevuse, ravile alluvuse ja haiguse mõju järgi elukvaliteedile kergeks, mõõdukaks ja raskeks.

Ühtset rahvusvaheliselt valideeritud psoriaasi (ulatuse) raskusastme jaotust ei ole. Näiteks Kanada Psoriaasi Ravijuhendite Komisjoni (*Canadian Psoriasis Guidelines Committee*) soovitude järgi klassifitseeritakse psoriaasi raskusastme põhjal järgmiselt [12]:

- Psoriaas on kerge, kui
 - lööbest on haaratud < 3% keha pinnast (*Body Surface Area*, BSA);
 - haigusel on patsiendi elukvaliteedile minimaalne mõju; patsient saavutab rahuldava sümptomite kontrolli, kasutades tavapäraseid nahahooldusvahendeid ja toopilisi ravimeid.
- Psoriaas on mõõdukas, kui
 - lööbest on haaratud 3–10% keha pinnast;
 - haigust ei saa tavapäraseid nahahooldusvahendeid kasutades hoida rahuldaval tasemel kontrolli all või mõjutab haigus oluliselt patsiendi elukvaliteeti kas haiguse ulatuse, valu, sügeluse või lööbe lokalisatsiooni (nägu, labakäed, jalad, genitaalid) tõttu.

- Psoriaas on raske, kui
 - lööbest on haaratud $> 10\%$ keha pinnast;
 - haigust ei ole võimalik toopilise raviga rahuldaval tasemel kontrolli all hoida ning haigus põhjustab patsiendile tugevat elukvaliteedi langust.

Kliinilises praktikas ja teadusuuringuis on laialt levinud, et psoriaasi klassifitseeritakse lähtudes haiguse ulatusest ning haiguse mõjust inimese elukvaliteedile.

Haiguse ulatuse mõõdikud on *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ja *Body Surface Area* (BSA) ning haiguse mõju inimese elukvaliteedile mõõdab *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Dermatoloogias tunnustatud nn kümne reegli kohaselt hinnatakse psoriaas raskeks, kui kas PASI, BSA või DLQI hinnang on ≥ 10 [7]. Austraalia soovitude põhjal on psoriaas raske, kui PASI ja/või DLQI on ≥ 10 ; erinevalt Euroopa ravijuhenditest BSA-d psoriaasi raskuse hindamisel ei kasutata. Samuti kategoriseeritakse psoriaas raskeks, kui esinevad faktorid, mis mõjutavad elukvaliteeti märgatavalt, näiteks lööve genitaalidel, peopesadel ja taldadel või ekskoriatsioonide tekkele viiv sügelus [6].

Psoriaasi epidemioloogia

Naldi *et al.* 2004. aastal avaldatud artikli põhjal on psoriaasi ülemaailmne levimus 0,6–4,8%, Eesti lähiriikides (Rootsis, Norras ja Taanis) 1,4–4,8% [16]. Parisi *et al.* 2013. aastal avaldatud populatsiooniuringutel põhineva süstemaatilise ülevaate alusel esineb psoriaasi lastel 0% (Taiwanis) kuni 2,1% (Itaalias) ning täiskasvanutel 0,91% (Ameerika Ühendriikides) kuni 8,5% (Norras) [17]. Eestis ei ole praeguse seisuga psoriaasi täpne levimus teada, kuid arvestades laste keskmiseks levimuseks 1% ja täiskasvanute keskmiseks levimuseks 3% võib Eestis olla psoriaasi põdevaid lapsi ~2900 ja täiskasvanuid ~31 500 [18].

Yeung *et al.* on leidnud, et psoriaasi raskusastmed jaotuvad järgmiselt: 51,8% põeb kerget psoriaasi, 35,8% keskmise raskusega ja 12,4% rasket psoriaasi. Neid protsente ja Eesti hinnangulist levimust arvestades põeks Eestis kerget psoriaasi 17 800 inimest, keskmise raskusega psoriaasi 12 300 ja rasket psoriaasi 4260 inimest. Ei ole teada, kui paljud Eesti keskmise ja raske kuluga patsiendid on süsteemsel ravil. Kõigist süsteemse ravi saajatest on bioloogilisel ravil Rootsi ja Saksamaa süsteemse ravi registrite andmetel 31–32,5% [19–21].

4. Psoriaasi ravi põhimõtted

Praeguste meditsiiniliste teadmiste järgi psoriaasi välja ravida ei osata, mistõttu on haiguse remissiooni tagamiseks tähtis korrektne ravi.

Kerge ja keskmise raskusega psoriaasi korral kasutatakse standardraviks pindmisi ehk toopilisi preparaate (glükokortikosteroidid, vitamiin D analoogid, tõrvapreparaadid, ditranool jt).

Toopilisi glükokortikosteroide on olemas eri tugevuse ja eri ravimvormides ning neid saab lööbe iseloomu ja lokalisatsiooni põhjal nahale kanda. Samuti on nad kasutusel kombinatsioonpreparaatides, näiteks koos keratolüütilise salitsüülhappega või vitamiin D3 analoogiga. Pikaajalisel kasutamisel tuleb arvestada võimalikke kõrvaltoimeid, nagu nahaatroofia ja steroiddermatiidi teke.

Vitamiin D3 analoog kaltsipotriool moduleerib keratinotsüütide paljunemist ja diferentseerumist ning vähendab T-lümfotsüütide aktiivsust. Efektiivseim on seda kasutada kombinatsioonis glükokortikosteroididega [12].

4.1. Süsteemsed ravimid, nende kõrvaltoimed ja vastunäidustused

Mõõduka ja raske psoriaasi raviks on võimalik kasutada fototeraapiat. Kasutusel on nii kitsakimbu ultraviolettkiirgus UVB kui ka psoraleen pluss UVA (PUVA), kusjuures esimese valikuna soovitatakse kasutada UVB-d arvestades selle efektiivsust ja turvalisust.

Klassikalistest süsteemsetest ravimitest on psoriaasi korral kasutusel atsitreiin, metotreksaat ja tsüklosporiin. Atsitretiin on sünteetiline retinoid, mille sagedasemad kõrvaltoimed on limaskestade kuivus, aralgia ja gastrointestinaalsed kõrvaltoimed, samuti tuleb jälgida transaminaaside ja triglütseriidide tasemeid. Atsitretiin on teratogeenne ja naistel tuleb rasestumist vältida kolme aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Metotreksaadil on tsütostaatilised ja põletikuvastased omadused ning sellest on abi nii psoriaasi kui ka psoriaatilise artriidi korral. Kõrvaltoimetest esineb enamasti hepatotoksilisus ja gastrointestinaalsed häired, samuti on metotreksaat teratogeenne.

Kaltsineuriini inhibiitori tsüklosporiini toime algab kiiremini kui teistel süsteemsetel ravimitel. Kõrvaltoimena esinevad sagedamini nefrotoksilisus, hüpertensioon ja triglütseriidide taseme tõus [12]. Samuti on kasutusel väikesemolekulilised ained, nagu fosfodiesteras-4 inhibiitor apremilast [22].

Läbimurde psoriaasi ravis on toonud bioloogilised ravimid, mille raviefekt ja taluvus on üldjuhul hea. Neid kasutatakse mõõduka ja raske psoriaasiga patsientidel, kellel ei ole klassikalistest psoriaasiravimitest abi olnud või pole need kõrvaltoimete tõttu olnud talutavad või kaasuvate haiguste tõttu kasutatavad.

Täiend "bioloogilised" viitab erinevatele biotehnoloogiliselt toodetud ravimitele (monoklonaalsed antikehad ja fusioonivalgud), mis blokeerivad spetsiifilisi tsütokiine või tsütokiinireseptoreid, mis hoiavad alal psoriaasipuhust põletikku [3]. Kuna bioloogilised ravimid on suure molekulmassiga ja neid lagundatakse suu kaudu manustatuna gastrointestinaaltraktis, tuleb neid manustada süstetena.

Esimene bioloogiline psoriaasiravim oli T-lümfotsüütide blokaator alefasept, mis tuli turule 2003. aastal [22]. Praegu on bioloogilistest ravimitest kasutusel TNF-alfa inhibiitorid (näiteks adalimumab, etanertsept, infliksimab), IL-12/IL-23 antagonistid (ustekinumab), IL-23 antagonistid (guselkumab), IL-17A antagonistid (sekukinumab, iksekizumab) ja IL-23A antagonistid (risankizumab) [4, 23].

Induktsioonifaasiks peetakse üldjuhul aega ravimi manustamise esimesest päevast kuni 16. ravinädalani. Ravimist ja raviskeemist sõltudes võib patsienti raviva dermatoloogi otsusel ulatuda induktsioonifaasi kestus kuni 24 ravinädalani. Säilitusravi faas algab kõikide ravimite puhul pärast induktsioonifaasi lõppu. Raviefekti hinnatakse ravijuhistes soovitatud intervallidega [6, 24].

TNF-alfa inhibiitorite puhul on leitud, et ülekaaluliste patsientide ravivastus on halvem kui normaalkaalus patsientidel, v.a infliksimab, mille puhul ravimi doos arvestatakse kehakaalu järgi. Ei ole leitud, et need suurendaks soliidtuumorite või hematoloogiliste kasvajat riski, kuid teiste immuunsupressantide lisamine ravile võib ohutusprofiili muuta. Kaasuva IBD puhul võivad TNF-alfa inhibiitorid ka seda positiivselt mõjutada, adalimumab ja infliksimab on IBD ravis kasutusel [3].

Kaasuva PsA-ga patsientidele sobib esimese valiku ravimina TNF-alfa inhibiitor või IL-17 antagonist. Kui TNF-alfa inhibiitori kasutamine on näidustatud ja teisi bioloogilisi ravimeid ei saa kasutada või pole need toimunud või on vajalik ravimi lühike poolväärtusaeg, võib kaaluda etanertsepti kasutamist. Infliksimabi soovitatakse kasutada patsientidel, kel on väga raske psoriaas, teised bioloogilised

ravimid ei ole toiminud või on vastunäidustatud või kui kehakaalul põhineva ravimi annustamine on esmatähtis [2].

Registrite ja pikaajaliste uuringute alusel on bioloogiliste ravimite peamised kõrvaltoimed infektsioonid, nagu ülemiste hingamisteede viirusinfektsioonid, bakteriaalsed nahainfektsioonid ja *Herpes zoster*, seda eelkõige TNF-alfa inhibiitoriga, eriti infliksimabiga [25]. Samuti on leitud, et suurim risk latentse tuberkuloosi reaktivatsiooniks esineb TNF-alfa inhibiitoreid kasutades [7]. Lisaks on TNF-alfa inhibiitoriga ravi saavatel patsientidel aktiivne tuberkuloos sageli dissemineerunud ja ekstrapulmonaalne [2]. Sekukinumabi ja etanertsepti võrreldes ei leitud olulist infektsiooniriski erinevust [3].

TNF-alfa inhibiitorite puhul on tõusnud risk demüeliniseerivate haiguste tekkeks ja ägenemiseks, seega on TNF-alfa inhibiitorite kasutamine keelatud patsientidel, kellel või kelle esimese astme sugulasel on demüeliniseeriv haigus [2,26,27]. Ravi tuleb katkestada, kui ilmnevad demüeliniseerivale haigusele viitavad sümptomid, näiteks nägemise kadu või vähenemine ühest silmast, valulikkus silmaliigutustel, topeltnägemine, astsendeeruvad tundlikkuse häired või nõrkus, tasakaaluhäired, kohmakus. TNF-alfa inhibiitorite kasutamist tuleb vältida ka NYHA III ja IV südamepuudulikkuse korral ning neid peaks kasutama ettevaatusega NYHA I ja II südamepuudulikkusega patsientidel [2].

Honda *et al.* on leidnud, et ravi adalimumabiga katkestatakse sagedamini, kui PASI baasväärtus on suur ning kui patsient on eakam. Teiste uuritud preparaatide infliksimabi ja ustekinumabi puhul ravi katkestamise või lõpetamise prognostilisi markereid ei leitud [28]. Di Lernia *et al.* andmetel ennustab TNF-alfa inhibiitorite ebaefektiivsust peale PASI suure baasväärtuse ja ülekaalulisuse/rasvumise veel suitsetamine [29].

Kuigi esimese TNF-alfa inhibiitoriga ravi ebaõnnestumise järel võib selle vahetamine teise TNF-alfa inhibiitori vastu anda positiivse efekti, soovitatakse tänapäeval parema ravitulemuse saavutamiseks vahetada ravim siiski teise toime mehhanismiga bioloogilise preparaadi vastu [30].

IL-17 inhibiitori sekukinumabi puhul ei ole praeguseks leitud suurenenud riski soliidtuumorite või hematoloogiliste kasvajate tekkeks. Ravim on turul olnud veel lühikest aega ja pikaajalise ohutuse kohta andmed puuduvad. Sekukinumabi kasutamisel on suurenenud risk mukokutaanse kandidoosi tekkeks ning selle kasutamist tuleb vältida IBD-ga patsientidel, sest sekukinumabi foonil võib haigus reaktiveeruda või ägeneda [3]. Ei ole leitud, et sekukinumabi tarvitajatel esineks

rohkem südamepuudulikkust või halveneks diabeedi kontroll või neerufunktsioon [5].

IL-23 inhibiitorid guselkumab ja risankizumab on samuti olnud turul suhteliselt lühikest aega (alates 2017. aastast), mistõttu pikaajalised ohutusandmed puuduvad, sealhulgas need, mis käsitlevad kasvajateriski [3]. Patsientidel, kellel on ravi adalimumabi ja ustekinumabiga ebaõnnestunud, on leitud, et guselkumab on tõhus. Samalaadsed tulemused on ebaefektiivse adalimumabi raviga patsientidel, kellel on ravim vahetatud risankizumabi vastu [30].

IL-12/IL-23 inhibiitori ustekinumabi puhul arvestatakse samuti ravimi annuse määramisel patsiendi kehakaalu, kuid mõlema doosi puhul (45 mg vähem kui 100 kg kaaluvate patsientide ja 90 mg üle 100-kilogrammiste patsientide puhul) on leitud, et mida suurem on patsiendi kehakaal, seda madalam on ravimi kontsentratsioon veres. Ustekinumabi kasutamisega ei ole leitud suurenenud soliidtuumorite või hematoloogiliste kasvajate riski [3].

Kokkuvõttes on bioloogilise ravimi valikul olulised aspektid järgmised:

- TNF-alfa inhibiitorid sobivad kaasuva IBD korral;
- TNF-alfa inhibiitorite kasutamisel on võrreldes teiste bioloogiliste ravimitega suurim risk latentse tuberkuloosi reaktivatsiooniks;
- TNF-alfa inhibiitorite kasutamisel on suurenenud risk demüeliniseerivate haiguste tekkimiseks ja ägenemiseks;
- TNF-alfa inhibiitorid on NYHA III ja IV südamepuudulikkuse korral vastunäidustatud;
- TNF-alfa inhibiitori ebaefektiivsuse korral soovitatakse vahetada see teise toimemehhanismiga preparaadi vastu;
- IL-17 antagonisti kasutamisel on suurenenud risk mukokutaanse kandidoosi tekkeks;
- IL-17 antagonisti kasutamisel võib IBD reaktiveeruda või ägeneda, mistõttu kaasuva IBD korral soovitatakse tungivalt selle kasutamist vältida;
- kaasuva psoriaatilise artriidi korral on esimese valiku ravim TNF-alfa inhibiitor või IL-17 antagonist;
- üldised vastunäidustused bioloogiliste ravimite kasutamisel on sarnased: aktiivne tuberkuloos või teised tõsised infektsioonid, rasedus, imetamine, aktiivne pahaloomuline kasvaja, ülitundlikkus.

Prantsuse (*French Society of Dermatology*) ravijuhendis on eraldi iga bioloogilise ravimi kohta esitatud peamised kõrvaltoimed ja vastunäidustused [4].

Briti Dermatoloogide Ühenduse ravijuhendi järgi soovitatakse bioloogilist ravimit valides võtta arvesse ravi eesmärki, haiguse fenotüüpi, raskust ja mõju patsiendile, PsA olemasolu, varasemate ravimeetodite tulemuslikkust, samuti inimese vanust, varasemaid või kaasuvaid haigusi, rasestumise plaani, kehakaalu, patsiendi eelistusi ravimi manustamise viisi ja sageduse kohta ning raviskeemi järgimise tõenäosust ja hinda. Esimese valiku ravimina võib arvestades eespool mainitud tingimusi patsiendile määrata ükskõik millise kasutusel oleva bioloogilise ravimi, sama kehtib juhul, kui ravi esimese valiku ravimiga on ebaõnnestunud [2].

4.2. Ravi tulemuslikkuse hindamise meetodid ja eesmärgid

Psoriaasi ravi tulemuslikkuse ja haiguse ägeduse hindamiseks on aastate jooksul kasutusel olnud üle 40 hindamisvahendi, millest mõne kasutamine on levinud nii teadusuuringutes kui ka kliinilises praktikas. Esile ei ole tõstetud parimat ega universaalset hindamissüsteemi, mistõttu soovitatakse kasutada korraga mitut vahendit, millest üks võiks olla PASI.

Psoriaasi raskuse ja ravi tulemuslikkuse hindamise kuldstandard on PASI. Bioloogilist ravi saavatel patsientidel korreleerub PASI vähenemine üldjuhul hästi elukvaliteedi paranemisega [31–33].

PASI kaudu hinnatakse nelja kehapiirkonna (pea, käed, kehatüvi ja jalad) psoriaasilööbe ulatust ja kolme parameetrit – erüteem, induratsioon ja ketendus – skaalal 0–4 (vt lisa 3). PASI koondhinnang jääb vahemikku 0–72 ning indeksi suuremad väärtused näitavad kõrgemat haiguse raskusastet.

PASI miinuseks võib peale keerukuse osutada see, et lokaliseeritud psoriaasivormide korral on see vähese tundlikkusega [31].

Kliinilistes uuringutes on varem tihti tulemina hinnatud psoriaasi lööbe muutust (vähenemist) võrreldes baasväärtusega. Sageli on mõõdupuuks kasutatud suhtelist PASI-d; nt 50% ja 75%-line (märgitakse PASI 50 ja PASI 75) vähenemine võrreldes baasväärtusega jälgimisaja jooksul. Tänapäeval kasutatakse uuringutes laialdaselt ka PASI 90% ja 100%-list (PASI 90 ja PASI 100) vähenemist. Suhtelise PASI arvutamisel on ka puudusi, näiteks võib PASI baasväärtus olla ebatäpne või teadmata, kui pärast konventsionaalset ravi ei ole bioloogilisele ravile üleminekul olnud nn *washout*’i. Samuti tuleb silmas pidada, et mõõduka ja raske psoriaasiga patsiendid võivad saavutada PASI 75 või PASI 90, kuid sellegipoolest on haigus aktiivne ja mõju elukvaliteedile suur. Absoluutne PASI näitab seevastu haiguse aktiivsust antud

ajal ning ravi tulemuslikkuse hindamiseks on soovitatud kasutusele võtta PASI absoluutväärtusi ≤ 2 , ≤ 3 ja ≤ 5 . Ka Puig *et al.* on leidnud, et PASI absoluutväärtus ≤ 2 väljendab adekvaatselt kliinilise seisundi ja elukvaliteedi paranemist ning võiks olla kasutusel mõõduka ja raske psoriaasi ravieesmärgina [34].

Samuti kasutatakse psoriaasi aktiivuse hindamiseks *Physician Global Assessment* (PGA), mille abil saab hinnata nii lokaliseeritud kui ka laialdase haiguse muutusi. PGA arvestab psoriaasi kollete erüteemi, ketendust ja induratsiooni, kuid ei hinda lööbega kaetud kehapiindala ega kollete asukohta. Kasutusel on nii absoluutne kui ka relatiivne PGA mõõtmise viis, millest esimene hindab haiguse ägedust kindlal ajal ja teine võrdleb ägeduse muutust ajas. PGA skaalal tähistab 0 lööbeta olekut, 1 on peaaegu lööbeta olek, 2 kerge psoriaas, 3 keskmise raskusega psoriaas, 4 raske psoriaas ja 5 väga raske psoriaas [33].

Psoriaasi lööbe ulatuse hindamiseks kasutatakse ka kehapiinna mõõtmist (BSA), mis võeti esmalt kasutusele selleks, et hinnata nahapõletusi. Selle järgi saab inimese kehapiinna jagada aladeks, millest igaüks moodustab 9% keha pindalast (pea ja kael, kumbki käsi, kummagi jala eesmine ja tagumine osa, neli kehatüve kvadranti), ning ülejäänud 1% moodustavad genitaalid [33].

Kasutatakse ka *National Psoriasis Foundation Psoriasis Score*'i (NPF-PS), mis koosneb kuuest alajaotusest: induratsioon kahes koldes, praegune ja algne BSA, PGA, patsiendi üldine hinnang ning sügeluse aste 24 tunni jooksul. Punkte on võimalik anda skaalal 0–5 [31].

Patsientide elukvaliteedi hindamiseks kasutatakse kõige rohkem *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). DLQI koosneb kümnest küsimusest, mis hõlmavad sümptomeid ja tundeid, igapäevaseid tegevusi, vaba aega, tööd ja kooli, sotsiaalseid suhteid ja suhtumist ravisse. Punkte on võimalik anda skaalal 0–3, kus 0 tähistab seda, et haigus ei mõjuta vastavat eluaspekti, 3 punkti aga viitab haiguse väga tugevale mõjule. Punkte võib kokku tulla kuni 30. Mida väiksem on punktisumma, seda parem on elukvaliteet. Psoriaasipatsiente uurides on leitud, et DLQI on usaldusväärne ja muutustele tundlik mõõdik.

Harvem kasutatakse psoriaasipatsientide elukvaliteedi hindamiseks teisi skoori, näiteks *Salford Psoriasis Index*'it (SPI), mis arvestab haiguse psühholoogilist mõju, psoriaasi raskust ja varasemaid ravisid, ning mittespetsiifilisi mõõdikuid, näiteks *Medical Outcome Survey Short Form 36* (SF-36) [31].

Psoriaatilise küünekahjustuse hindamiseks on kasutusel peamiselt kolm skaalat. Skaalat *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) kasutades jagatakse küüs mõtteliselt horisontaalse ja longitudinaalse joonega neljaks kvadrantiks ning iga küüne puhul hinnatakse eraldi maatriksi ja küünesäangi (*nail bed*) osa (0–4 punkti) arvestades seal olevaid muutusi.

Modifitseeritud *Nail Psoriasis Severity Indexi* (mNAPSI) puhul küünt neljaks ei jagata ning õlitlegafenomeni ja onühholüüsi arvestatakse ühe kriteeriumina. Lisaks hinnatakse mNAPSIga õlitlegafenomeni/onühholüüsi ja düstroofiat kolme palli süsteemis ning teiste muutuste olemasolul saavad need ühe punkti. *Psoriasis Nail Severity Score*'i (PNSS) puhul saab ühe punkti iga olemasoleva muutuse eest – punktiformne düstroofia, subungvaalne hüperkeratoos, onühholüüs ja küüne otste oluline deformatsioon, maksimaalne punktisumma küüne kohta on neli [11].

Naastulise psoriaasi ravi efektiivsuse hindamiseks on varem kasutatud 2011. aastal loodud algoritmi, kus ravivastust loeti piisavaks, kui oli saavutatud PASI 75 või PASI 50 koos DLQI skooriga 5 või alla selle. Ravivastust alla PASI 50 loeti ravi ebaõnnestumiseks [24].

Briti Dermatoloogide Ühenduse 2020. aasta ravijuhendi järgi soovitatakse psoriaasi bioloogilise ravi vastust hinnates arvesse võtta haiguse ägedust võrrelduna baasväärtusega, ettenähtud ravieesmärgi täitmist, psoriaatilise artriidi ja/või põletikulise soolehaiguse kontrolli, mõju patsiendi füüsilisele, psühholoogilisele ja sotsiaalsele heaolule, jätkatava ravi kasude ja riskide suhet, patsiendi soovi ja soostumust ravi jätkata. Minimaalselt peaks selleks, et raviefekt saavutatuks lugeda, esinema vähemalt 50%-line haiguse raskuse vähenemine võrreldes baasväärtusega (PASI 50 või BSA vähenemist) ja märgatavalt paranema füüsiline, sotsiaalne ja psühholoogiline heaolu (näiteks DLQI paranemine ≥ 4 punkti võrra) [2].

Prantsuse (*French Society of Dermatology*) 2019. aasta ravijuhendis on soovitatud varasemate asemel kasutusele võtta uued raviefektiivsuse hindamise kriteeriumid:

- Absoluutne PASI ≤ 3 ;
- PGA skoor 0 või 1: täiesti või peaaegu lööbevaba nahk;
- DLQI 0 või 1: psoriaasil ei ole patsiendi elukvaliteedile mõju;
- PASI 90 ja PASI 100: seoses mõne uue bioloogilise ravimi efektiivsusega võivad need näitajad väljendada eksperthinnangu alusel ravi efektiivsust paremini [4, 7].

4.3. Ravimite vahetamise põhjused ja põhimõtted

Eri bioloogiliste ravimite puhul hinnatakse raviefektiivsust eri nädalatel.

Eestis kasutusel olevatest bioloogilistest psoriaasiravimitest ei jätkata nende kasutamist, kui soovitud raviefekt puudub induktsioonravi lõpus, ravimist sõltudes 12.–28. nädalal, täpsemalt etanertsepti puhul 12. ravinädalal (W12), infliksimabil 14. ravinädalal (W14), adalimumabil, sekukinumabil ja guselkumabil 16. nädalal (W16) ja ustekinumabil 28. ravinädalal (W28) [4].

Säilitusravi käigus hinnatakse ravieesmärkide täitmist üldjuhul iga 8–12 nädala järel [7].

Praegu kehtiva Eesti Haigekassa Tervishoiuteenuste loetelu alusel „ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeainega lõpetatakse või asendatakse teise bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga juhul, kui patsiendil ei tuvastata 14. ravinädalaks PASI skoori paranemist 75% võrra ravieelsega võrreldes või PASI skoori või BSA skoori paranemist 50% võrra ja DLQI vähenemist viie punkti võrra ravieelsega võrreldes“ [35].

Ravimit soovitatakse vahetada, kui ravimi kasutamisel

- (A) ei ole ravieesmärgid täidetud (primaarne ebaõnnestumine, *primary failure*);
 - a. Primaarne ebaõnnestumine on soovitud raviefekti puudumine kindlaks ajaks.
- (B) algul on eesmärk raviefekt tekkinud, kuid on hakanud seejärel langema (sekundaarne ebaõnnestumine, *secondary failure*);
 - b. Sekundaarse ebaõnnestumise all mõeldakse vaatamata algse raviefektiivsuse olemasolule sellele järgnevat raviefektiivsuse vähenemist, mis võib olla tingitud immunogeensusest (peamiselt ravimivastaste antikehade teke), immuunmodifikatsioonist või efektiivsuse järkjärgulisest vähenemisest pärast ravi alustamise järgse maksimaalse efekti saavutamist.
- (C) tekib talumatus või on tekkinud vastunäidustused. [2, 30, 36]

Kui konventsionaalsete süsteemsete ravimite tarvitamine tuleb lõpetada peamiselt kõrvaltoimete tõttu, siis bioloogilise ravimi puhul on põhiline põhjus sekundaarne ebaefektiivsus [2, 28]. 2017. aastal Jaapanis tehtud uuringu põhjal oli peamine bioloogilise ravi vahetamise põhjus ebapiisav raviefekt (75%), millest sekundaarne ebaõnnestumine moodustas kaks kolmandikku. Järgnesid kõrvaltoimed (22%), sh infusioonireaktsioonid, interstitsiaalne pneumoonia ja temporaalarteriit. Peaaegu

pooltel patsientidel, kellel vahetati bioloogilist ravimit, prooviti enne vahetust senist ravimidoosi suurendada. Leiti, et pärast esimese bioloogilise ravimiga ravi ebaõnnestumist teisele bioloogilisele ravimile üle minnes paranes sageli PASI skoor. Autorid soovitasid esimese ja teise bioloogilise ravimi võrdluses kasutada pigem absoluutset PASI väärtust 14.–16. nädalal või ka hiljem, kuna see annab võrreldes PASI 75-ga adekvaatsema pildi patsiendi ravivastusest [28].

Ravimivastased antikehad ja sekundaarne ebaefektiivsus

Ravimivastased antikehad tekivad organismi vastusena võõraste valguliste komponentide, näiteks bioloogiliste ravimite vastu. Ravimivastased antikehad võivad olla neutraliseerivad või mitte-neutraliseerivad. Neutraliseerivate puhul on häiritud monoklonaalse antikeha seostumine sihtmärgiga, mille tulemusena väheneb ravimi efektiivsus. Hsu ja Armstrong on 2014. aastal avaldatud artiklis võrrelnud uuringuid ravimivastaste antikehade tekkest etanertsepti, adalimumabi, infliksimabi ja ustekinumabi puhul. Etanertsepti puhul oli ravimivastaseid antikehi 0–18,3% patsientidest, kuid nende esinemisel ei erinenud ravivastus nende patsientide omast, kel ravimivastaseid antikehi ei leidunud, ning neid peetakse mitte-neutraliseerivateks. Infliksimabi ja adalimumabi patsientidest oli ravimivastaseid antikehi vastavalt 5,4–43,6% ja 8,8–44,8% ning enamikul juhtudel vähenes nendel patsientidel tuntavalt ka raviefektiivsus.

Ustekinumabi-vastaseid antikehi on leitud 3,8–5,4%-l ustekinumabiga ravitavatest patsientidest ja nende tähtsus raviefektiivsuse säilimisest ei ole täpselt teada [37]. Sekukinumabi vastu tekivad antikehad harva, 0–1%-l sekukinumabi saavatest patsientidest [38]. Piaserico *et al.* 2013. aastal Itaalia andmete põhjal avaldatud artiklis leiti, et bioloogilise ravimi vahetust vajanud TNF-alfa inhibiitoriga ravitud patsientidest oli 44,8%-l ravimit vahetada tulnud primaarse ebaefektiivsuse, 21,9%-l sekundaarse ebaefektiivsuse ja 33,3%-l kõrvaltoimete või teiste põhjuste tõttu [39]. Portugalis aastatel 2006–2015 ustekinumabiga ravitud 116 patsiendist tuli kolmel (2,6%) vahetada ravimit primaarse ebaefektiivsuse, kolmel (2,6%) sekundaarse ebaefektiivsuse ja ühel (0,9%) kõrvaltoimete tõttu [40].

Prantsuse (*French Society of Dermatology*) ravijuhendis soovitatakse raviskeemi muuta, kui:

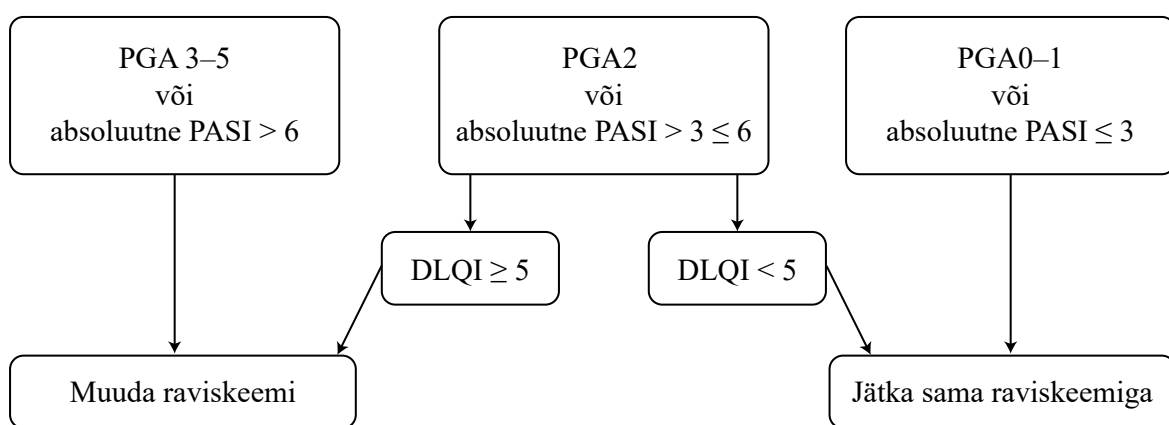
- PGA on 3–5 või PASI absoluutväärtus > 6 või
- PGA on 2 või PASI absoluutne väärtus on > 3 , kuid ≤ 6 JA DLQI on ≥ 5 või

- PASI vähenemine võrreldes baasväärtusega on vähem kui 75% ja PASI absoluutväärtus on > 3 (kui ≤ 3 , siis teha otsus juhupõhiselt) või
- PASI vähenemine võrreldes baasväärtusega on $\geq 75\%$, kuid $< 90\%$ ja PASI absoluutväärtus on > 3 JA $DLQI \geq 5$.

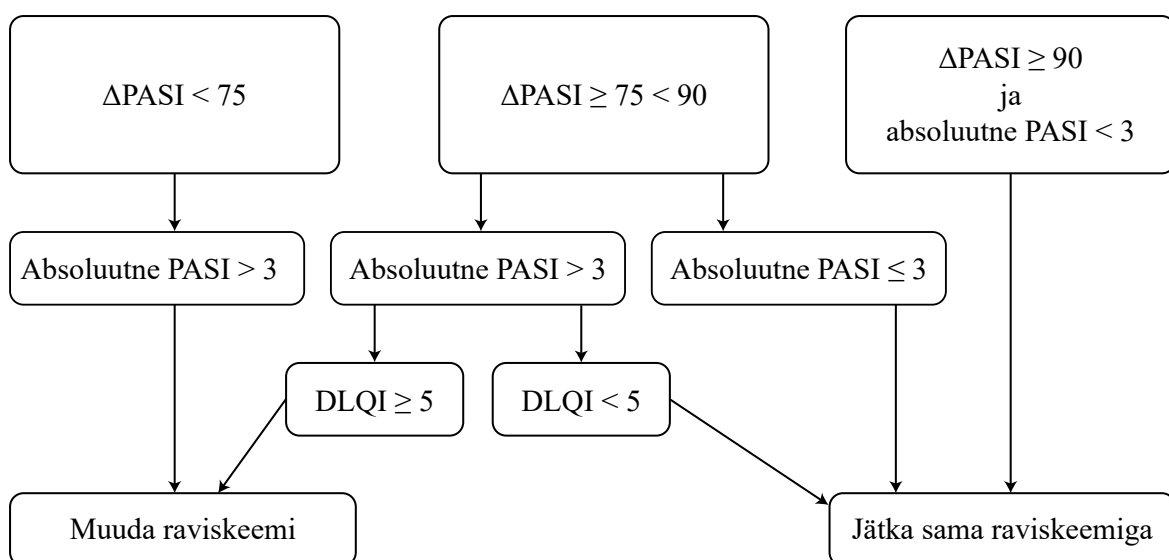
Lisaks tuleks selle ravijuhendi järgi hinnata küünne, näonaha, peanaha, peopesade, jalataldade ja genitaalide haaratust.

Muudel juhtudel soovitatakse jätkata sama raviskeemiga. Soovitused on algoritmina esitatud joonisel 2 [4].

a)



b)



Joonis 2. Psoriaasi ravi eesmärgid. Algoritm on koostatud Prantsuse Dermatoloogia Ühingu 2019. aasta ravijuhendis oleva algoritmi põhjal. Variandil a) on raviefekti hinnatud PGA, absoluutse PASI ja DLQI põhjal, variandil b) suhtelise PASI ja

DLQI põhjal. Mõlemal juhul tuleb hinnata ka küünte, näo, peanaha, peopesade, jalataldade ja genitaalide seisundit [4].

Mõõduka soovitusena on Suurbritannia ravijuhendis öeldud, et bioloogilise ravimi doosi võiks suurendada või ravimi manustamise intervalli vähendada, kui ravimi annus on liiga väike (näiteks patsiendi rasvumise tõttu või psoriaasi sagedaste ägenemiste korral). Sellisel juhul tuleb silmas pidada, et kaasneb suurenenud risk infektsioonide ja teiste kõrvaltoimete tekkeks.

Kui teine või järgmine preparaat on ebaefektiivne, peaks võimaluse korral muutma muudetavaid faktoreid (näiteks patsiendi kehakaalu), hindama annuse adekvaatsust (näiteks rasvunud patsientidel), optimeerima adjuvantset ravi (näiteks minna üle suukaudselt metotreksaadilt subkutaansele vormile), vahetama bioloogilist ravimit või lisama lokaalse või süsteemse ravimi [2].

Itaalia ravijuhendi soovitusel on bioloogilise ravimi toime vähenemise korral võimalik suurendada doosi, vähendada ravimi manustamiste vahelist intervalli ning lisada raviskeemi toopiline või mõni teine süsteemne preparaat [7]. Doosi suurendamise ja manustamise intervalli vähendamise strateegiat ei saa praegu rakendada guselkumabil, brodalumabil, risankizumabil ja sekukinumabi kasutamisel [2]. Bioloogilise ravimi vahetamisel tuleb arvesse võtta psoriaasiga seotud faktoreid (ravieesmärki, nt PGA 0–1, haiguse raskusastet ja mõju patsiendile, psoriaatrilise artriidi olemasolu ja selle fenotüüpi, eelnevate ravimite efektiivsust), patsiendiga seotud faktoreid (vanus, varasemad või praegused kaasuvad haigused, rasestumise plaanid, kehakaal, patsiendi eelistused seoses ravimi manustamisviisi ja sagedusega, ravisoostumus) ja ravimi omadusi (hind, ohutus, taluvus, farmakoloogia) [2].

Raviefektiivsust ennustavatest biomarkeritest võib nimetada spetsiifilised TNFAIP3 üksikute nukleotiidide polümorfismid (*single nucleotide polymorphism*, SNP), mida seostatakse parema ravivastusega etanertseptile ja adalimumabile [41]. Samuti suurendavad IL-17F SNP-d ustekinumabi, infliksimabi ja adalimumabi efektiivsust [42] ning HLA-Cw6-positiivsetel patsientidel tekib ustekinumabile kiirem ja tugevam ravivastus [43].

4.4. Reeglid bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamiseks Eestis

Psoriaasivastastest bioloogilistest ravimitest on 2020. aastal kaks (adalimumab ja etanertsept) Eesti Haigekassa 100% soodusravimite loetelus ning kolm ravimit

(infliksimab, ustekinumab, ja sekukinumab) Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus. Ravim adalimumab lisati soodusravimite loetellu 01.07.2019 ja etanertsept 01.01.2020.

Retseptiga väljastatavate 100% soodustusega ravimite adalimumab ja etanertsept väljakirjutamiseks peab ekspertkomisjoni otsusel patsiendi haigus olema väldanud vähemalt kuus kuud ning PASI skoor või BSA skoor olema ≥ 10 ja DLQI ≥ 10 . Samuti on eeldus, et senised ravimeetodid on olnud ebaefektiivsed või talumatud ning esineb vähemalt üks järgnevatest:

- alternatiivne standardne süsteemne ravi (atsitretiin, tsüklosporiin, metotreksaat, kitsakimbu UVB ja psoraleen + UVA fotokemoteraapia) on vastunäidustatud;
- esineb psoriaasivorm, mis vajab korduvaid hospitaliseerimisi;
- esineb ebastabiilne, eluohtlik psoriaasivorm (erütrodermne või pustulaarne psoriaas).

Tervishoiuteenuste loetelus on kaks koodi (223R ja 226R), mis käsitlevad vastavalt esimese ja teise valiku bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi kasutamist psoriaasi korral. Ravi alustamise ja katkestamise infliksimabi, ustekinumabi ja sekukinumabiga otsustab patsiendi raviarsti moodustatud kolmest dermatoveneroloogist koosnev ekspertkomisjon.

Ravi alustatakse raske psoriaasiga patsiendil, kellel PASI või BSA skoor on ≥ 10 ja DLQI ≥ 10 ning haigus on väldanud vähemalt kuus kuud ja olnud resistentne senistele ravimeetoditele. Ravi alustatakse siis, kui peale nimetatud kriteeriumite esineb vähemalt üks alljärgnevatest:

- 1) alternatiivne standardne süsteemne ravi (atsitretiin, tsüklosporiin, metotreksaat, kitsakimbu UVB ja psoraleen + UVA fotokemoteraapia) on vastunäidustatud;
- 2) esineb standardsete süsteemsete ravimite ja ravimeetodite talumatus;
- 3) vähemalt kuus kuud kestnud standardsel süsteemsel ravil puudub efekt;
- 4) esineb psoriaasivorm, mis vajab korduvaid hospitaliseerimisi;
- 5) esineb ebastabiilne, eluohtlik psoriaasivorm (erütrodermiline või pustulaarne psoriaas).

Ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeainega lõpetatakse või asendatakse teise bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga juhul, kui patsiendil ei parane 14. ravinädalaks PASI skoor 75% võrra ravieelsega võrreldes või PASI või BSA skoor ei parane 50% võrra ja DLQI ei vähene viie punkti võrra ravieelsega võrreldes.

Ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga lõpetatakse psoriaasipatsiendil ebaefektiivsuse tõttu, kui kolme toimeaine kasutamisel ei ole saavutatud eespool mainitud tulemusi [35].

Vastuolud ja ebakõlad kahe regulatsiooni vahel

1. Tervishoiuteenuste loetelus eristatakse esimest ja teist valikut, kuid soodusravimite seas järjestust ei määrata ning ei ole teada, kas need kaks soodusravimit on osa esimesest, teisest või kolmandast valikust.
2. Kahel ravimil soodusravimite nimekirjas ei ole piirangut, et neid ei tohiks kasutada, kui kolme ravimiga tervishoiuteenuste loetelust on juba ravitud ja need on osutunud ebaefektiivseks.
3. Kohustus ravi bioloogilise ravimiga lõpetada ebaefektiivsuse tõttu on teenuste loetelus, kus ongi kolm võimalust, kuid seda, kas arvestama peaks ka soodusravimeid, ei ole sätestatud. Lisaks tuleb turule uusi bioloogilisi ravimeid, mida kolme ravimi reeglit järgides ei saaks patsientidele manustada, kuigi need võivad vanematest preparaatidest olla tunduvalt tõhusamad.

5. Bioloogilised ravimid psoriaasi ravis

Siinses raportis käsitletakse kaheksat bioloogilist ravimit, mille toimemehhanism on tsütokiinide (tuumorinekroosifaktori, TNF; ja interleukiinide, IL) inhibeerimine. Tsütokiinide „düsregulatsioonil“ arvatakse olevat tähtis osa psoriaasi haigusnähtude ilmnemisel ja haiguse kulus:

TNF-alfa-inhibiitorid	adalimumab, etanertsept ja infliksimab
IL-17 inhibiitorid	sekukinumab ja iksekizumab
IL-23 inhibiitorid	guselkumab, risankizumab
IL-12 ja IL-23 inhibiitor	ustekinumab

Nimetatud ravimitest kolmel on lisaks originaalravimile Eestis müügil biosimilarid (tabel 1).

Tabel 1. Bioloogiliste psoriaasiravimite nimetused, müügiload ja soodustuse määr

Toimeaine	ATC kood	Originaal-ravim	Müügiluba alates	Geneerilised alternatiivid	Soodusravim või raviteenus
adalimumab	L04AB04	Humira	2002	alates 2014	100% L40
etanertsept	L04AB01	Enbrel	1998	alates 2016	100% L40
infliksimab	L04AB02	Remicade	1999	alates 2013	223R
ustekinumab	L04AC05	Stelara	2009	ei ole	223R
sekukinumab	L04AC10	Cosentyx	2015	ei ole	226R
iksekizumab	L04AC13	Taltz	2016	ei ole	ei ole
guselkumab	L04AC16	Tremfya	2017	ei ole	ei ole
risankizumab	L04AC18	Skyrizi	2019	ei ole	ei ole

5.1. Ravimite näidustused ja annustamine

Siin alapeatükis esitatud informatsioon pärineb ravimi omaduste kokkuvõtetest, mis kinnitatakse ametlikult Euroopa Ravimiametis ravimile müügiloa andmisel ja mida nüüdisajastatakse uue informatsiooni lisandumisel.

5.1.1 Adalimumab [44]

Adalimumab on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel on mõõdukas kuni raske krooniline naastuline psoriaas ja kellel on näidustus süsteemseks raviks. Adalimumab on näidustatud raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel, kelle ravivastus paiksele ravile ja valgusteraapiatele on olnud ebapiisav või kellele selline ravi ei sobi.

Adalimumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha, mis inhibeerib tuumornekroosifaktori alfa (TNF-alfa) indutseeritud või reguleeritud bioloogilisi reaktsioone, sealhulgas leukotsüütide migratsiooni ja TNFi koostoimet rakupinna TNF-retseptoritega.

Adalimumabi manustatakse subkutaanse süstena 20 mg või 40 mg igal teisel nädalal.

5.1.2. Etanertsept [45]

Etanertsept on näidustatud keskmise kuni raske naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile (sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleeni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA)), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil ja mille toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv tuumornekroosifaktori (TNF) seondumise pärssimine rakupinna TNF-retseptoriga, mis ennetab TNFi vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNFi bioloogilises inaktiivsuses.

Etanertsepti manustatakse subkutaanse süstena 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

5.1.3. Infliksimab [46]

Infliksimab on näidustatud keskmise raskusega ja raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on vastunäidustatud teised süsteemsed ravimid, näiteks tsüklosporiin, metotreksaat või PUVA ravi, või kes ei allu nendele ravimitele.

Infliksimab on kimeerne inimese-hiire IgG1 monoklonaalne antikeha, mis moodustab inimese tuumorinekroosifaktori alfaga (TNF-alfa) püsivaid ühendeid, millega kaasneb TNF-alfa bioaktiivsuse vähenemine.

Infliksimabi manustatakse intravenoosse infusioonina 5 mg/kg, seejärel 5 mg/kg lisaannused kaks ja kuus nädalat pärast esimest infusiooni ning iga kaheksa nädala järel pärast seda. Kui patsient ei reageeri ravile 14 nädala jooksul (ehk pärast neljandat annust), siis ravi infliksimabiga ei jätkata.

5.1.4. Ustekinumab [47]

Ustekinumabi näidustus on mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel teised süsteemsed raviviisid ei anna ravivastust või esineb vastunäidustusi või talumatust teiste süsteemsete raviviiside, sh tsüklosporiini, metotreksaadi (MTX) või PUVA-ravi (psoraleen ja ultraviolet-A) suhtes.

Ustekinumab on rekombinantne inimese IgG1 monoklonaalne antikeha, mis seondub tugevalt ja spetsiifiliselt inimese tsütokiinide interleukiin (IL)-12 ja IL-23 valguliste p40 ühisalaühikutega ning takistab nende tsütokiinide seondumist vastavate retseptorvalkudega immuunrakkude pinnal.

Ustekinumabi manustatakse subkutaanse süstena 45 mg, millele järgneb 45 mg annus neli nädalat hiljem ja seejärel iga 12 nädala järel. Patsientidel, kes ei ole ravile reageerinud ka pärast 28-nädalast ravi, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

5.1.5. Sekukinumab [48]

Sekukinumab on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes vajavad süsteemset ravi.

Sekukinumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt proinflammatoorse tsütokiini interleukiin-17A-ga (IL-17A) ja neutraliseerib selle. Selle tulemusena inhibeerib sekukinumab proinflammatoorsete tsütokiinide, kemokiinide ja koekahjustuse mediaatorite vabanemist ning vähendab IL-17A vahendatud toimeid autoimmuunsete ja põletikuliste haiguste puhul.

Sekukinumabi manustatakse subkutaanse süstena 300 mg esialgu nädalatel 0, 1, 2, 3 ja 4, seejärel jätkatakse igakuise säilitusannusega. Iga 300-milligrammine annus manustatakse kahe 150-milligrammise subkutaanse süstena.

5.1.6. Iksekizumab [49]

Iksekizumab on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel ja alates 6-aastastel lastel, kes vajavad süsteemset ravi.

Iksekizumab on rekombinantne inimese IgG4 monoklonaalne antikeha, mis seondub kõrge afiinsusega ja selektiivselt interleukiin-17A-ga. IL-17A suurenenud kontsentratsioonid on kaasatud psoriaasi patogeneesi, soodustades keratinotsüütide proliferatsiooni ja aktivatsiooni, ning IL-17A neutraliseerimine iksekizumabi poolt inhibeerib neid toimeid.

Soovitatav iksekizumab annus on 160 mg subkutaanse süstena (kaks 80 mg süstet) 0-nädalal, seejärel 80 mg (üks süste) 2., 4., 6., 8., 10. ja 12. nädalal, seejärel jätkatakse säilitusannusega 80 mg (üks süste) iga nelja nädala järel (Q4W).

5.1.7. Guselkumab [50]

Guselkumab on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes on süsteemse ravi kandidaadid.

Guselkumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil toodetud interleukiin (IL)-23 valgu vastane täielikult humaniseeritud immunoglobuliin G1 monoklonaalne antikeha. Naastulise psoriaasiga patsientide nahas on IL-23 tase tõusnud ja on tõestatud, et IL-23 selektiivne blokeerimine normaliseerib nende tsütokiinide tootmist inimestel.

Guselkumabi soovitatav annus on 100 mg subkutaanse süstena 0-nädalal ja 4. nädalal, seejärel säilitusannustena iga kaheksa nädala järel. Patsientidel, kellel pärast 16-nädalast ravi ei täheldata ravivastust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

5.1.8. Risankizumab [51]

Risankizumab on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes vajavad süsteemset ravi.

Risankizumab on humaniseeritud immunoglobuliin G1 (IgG1) monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese interleukiin 23-ga (IL-23). IL-23 on tsütokiin, mis osaleb põletiku- ja immuunvastustes, ning blokeerides IL-23 seondumise vastavate retseptoritega, inhibeerib risankizumab IL-23-vahendatud rakusignaale ja proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemist.

Soovitatav risankizumabi annus on 150 mg (kaks 75 mg süstet) subkutaanse süstena 0-nädalal, 4. nädalal ja edasi iga 12 nädala järel. Patsientidel, kellel pärast 16-nädalast ravi ei täheldata ravivastust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

5.2. Ravimite efektiivsuse ja kõrvaltoimete võrdlus

AAD (*American Academy of Dermatology*) ja NPF (*National Psoriasis Foundation*) on teinud ülevaate psoriaasi ravis kasutatavatest bioloogilistest ravimitest ning nende efektiivsuse võrdlustest. Andmed on võetud uuringutest, kus võrreldi siinses raportis käsitletavaid bioloogilisi ravimeid platseebo või mõne teise bioloogilise preparaadiga. Uuringuid võrreldes nähtub, et uuemate bioloogiliste ravimitega on keskendutud ka senisest parema ravivastuse saamisele. Näiteks TNF-alfa inhibiitoritega on alati võrreldud PASI 75, kuid mitte ühelgi PASI 100 saavutamist [3].

Adalimumabi vahetus guselkumabi vastu [52]

Reich *et al.* on leidnud, et patsientidest, kellel ei esinenud adalimumabile oodatud ravivastust, saavutas guselkumabile üle minekul PASI 90%-lise vähenemise võrreldes algväärtusega 48. nädalaks 66,1%. Leiti ka, et guselkumabi raviefekt oli adalimumabiga võrreldes parem nii 16. (arvestades *Investigator Global Assessmenti* ehk IGA skoori 0/1, 75% või suuremat PASI skoori vähenemist võrreldes algväärtusega ning PASI 90) kui ka 24. nädalal (arvestades IGA skoori 0/1 ja 0, PASI 90 ning PASI 100). Järeldati, et guselkumab on väga efektiivne ja hästi talutav.

TNF-alfa inhibiitori vahetus ustekinumabi vastu [30]

Bioloogiliste ravimite vahetamise tulemusi analüüsinud uuringus leiti, et kui ravi TNF-alfa inhibiitoriga ebaõnnestus ja see vahetati välja ustekinumabi vastu, paranes enamik patsiente, kuid ravivastus ei pruukinud olla nii hea kui bioloogilise ravi naiivsetel patsientidel.

Adalimumab vs etanertsept vs infliksimab [53]

2013.–2014. aastal TNF-alfa inhibiitorite adalimumabi, etanertsepti ja infliksimabiga ravitud psoriaasiga patsientide seas saavutati parimad tulemused adalimumabiga. Hinnati nii PASI 75, PASI 90 ja PASI 100 saavutamist kui ka vastava tulemuse säilitamist ja ravimi kasutamise jätkamist. Kaheksa-aastase jälgimise jooksul jätkasid kõige enam ravi adalimumabi saavad patsiendid, kuuendal aastal oli ravi

jätkamise tõenäosus adalimumabi saajatel 10% suurem kui etanertsepti ja 30% suurem kui infliksimabi saavatel patsientidel. Nii PASI 75, PASI 90 kui ka PASI 100 saavutamises ja säilitamises olid esikohal adalimumabiga ravitavad patsiendid.

Sekukinumab vs etanertsept [5]

Sekukinumabi võrdluses etanertseptiga on leitud, et sekukinumab on efektiivsem nii induktsioonifaasis kui ka pikaajalisel kasutamisel, samuti võrdluses ustekinumabiga induktsioonifaasis (antud uuringus ei olnud pikaajalise kasutamise mõju hinnatud).

Võrgustiku metaanalüüs 13 ravimiga [54]

Xu *et al.* tehtud võrgustiku metaanalüüsis võrreldi 13 bioloogilist ravimit, millest 6 (adalimumab, infliksimab, etanertsept, ustekinumab, guselkumab ja sekukinumab) on kasutusel ka Eestis. Esmase tulemina hinnati PASI väärtuse langust võrreldes baasväärtusega ehk PASI 50, PASI 75, PASI 90 ja PASI 100, teisesteks tulemiteks olid PGA ja DLQI. Ohutusprofiili hindamiseks vaadeldi ravi katkestamist, peavalu ja infektsiooni. Platseeboga võrreldes esines bioloogiliste ravimite kasutamisel enim peavalu ja infektsioone. Peavalurisk oli platseeboga võrreldes statistiliselt palju suurem infliksimabi kasutamisel, infektsioonirisk adalimumabi ja etanertsepti korral. PASI 75 saavutamisel oli infliksimab samas esikohal ning infektsioonirisk oli võrreldes paljude teiste preparaatidega väiksem. Ustekinumab leiti olevat parim ravi vähese katkestamise seisukohalt. Selles uuringus ei leitud, et ükski vaadeldud bioloogilistest ravimitest oleks teistest tunduvalt parem.

Sekukinumab vs ustekinumab [55]

CLEARi uuringus võrreldi sekukinumabi ja ustekinumabi efektiivsust 52 nädala jooksul. Leiti, et sekukinumab oli parem nii PASI muutuses (52. nädalal saavutas PASI 90 76% sekukinumabi kasutajatest ja 61% ustekinumabi kasutajatest, PASI 100 vastavalt 46% ja 36%) kui ka PGA muutuses (sekukinumabi kasutajatest oli 52. nädalal PGA 0/1 80%-l, ustekinumabi kasutajatest 65%-l). Samuti oli sekukinumabil suurem mõju patsientide elukvaliteedile: 52. nädalal oli 72%-l sekukinumabi patsientidest ja 59% ustekinumabi patsientidest DLQI 0/1 ($p = 0,0008$).

Risankizumab vs adalimumab [56]

Uuringus IMMvent võrreldi risankizumabi ja adalimumabi saavate patsientide PASI 90 ja PGA 0/1 saavutamist. 16. nädalaks saavutas PASI 90 72% risankizumabi ja 47%

adalimumabi saajatest ning PGA 0/1 84% risankizumabiga ja 60% adalimumabiga ravitud patsientidest. Adalimumabi raviga keskmise ravivastuse saanud patsiendid randomeeriti edasi jätkama adalimumabiga või vahetati ravi risankizumabi vastu. 44. nädalaks oli PASI 90 saavutanud 21% adalimumabiga jätkanud patsientidest ja 66% risankizumabi saajatest.

Risankizumab vs ustekinumab [57]

UltIMMA-1 ja UltIMMA-2 uuringus võrreldi PASI 90 ja PGA 0/1 saavutamist 150 mg risankizumabi, vastavalt kehakaalule 45 või 90 mg ustekinumabi ja platseebot saavatel patsientidel. 16. nädalaks saavutas PASI 90 UltIMMA-1 ja UltIMMA-2 uuringus vastavalt 75,3% ja 74,8% risankizumabi, 42% ja 47,5% ustekinumabi ning 4,9% ja 2% platseebot saavatest patsientidest. PGA 0/1 saavutas 87,8% risankizumabi, 63% ustekinumabi ja 7,8% platseebo saajatest UltIMMA-1 uuringus ning 83,7% risankizumabi, 61,6% ustekinumabi ja 5,1% platseebot saavatest patsientidest UltIMMA-2 uuringus.

Risankizumab vs sekukinumab [58]

IMMerge uuringus võrreldi risankizumabi ja sekukinumabi 52 nädalat väldanud ravi jooksul. 16. nädalaks saavutas PASI 90 73,8% risankizumabi ja 65,6% sekukinumabi patsientidest ning 52. nädalaks 86,6% risankizumabi ja 57,1% sekukinumabi saajatest. PASI 100 saavutas 52. nädalaks 65,9% risankizumabi ja 39,9% sekukinumabi patsientidest, PASI 75 vastavalt 89,6% ja 69,9% ning PGA 0/1 87,8% risankizumabi ja 58,3% sekukinumabi patsientidest.

Võrdlus PASI ja DLQI skaalal [59]

Esimese 12 nädala raviefekti PASI 75, 90 ja 100 ning DLQI väärtusi arvesse võttes leidsid Warren *et al.*, et PASI 75 saavutas 2., 4. ja 8. nädalal kõige enam iksekizumabi ja brodalumabiga ravi saavaid patsiente, 12. nädalal olid efektiivseimad iksekizumab ja risankizumab. PASI 90 saavutas 2., 4., 8. ja 12. nädalal enim iksekizumabi ja brodalumabi patsiente ning PASI 100 saavutanute seas oli 4. ja 12. nädalal samuti kõige rohkem iksekizumabi ja brodalumabi, 8. nädalal brodalumabi patsiente. 12. nädalal hinnatud DLQI 0 või 1 väärtusi oli kõige enam iksekizumabi, brodalumabi ja sekukinumabiga ravitavate patsientide seas. Uuringus olid lisaks teistele esindatud kõik Eestis kasutusel olevad bioloogilised ravimid.

Võrdlus PASI skaalal [60]

Sarnased tulemused said Warren *et al.* 12.–16. nädalal erinevate bioloogiliste preparaatidega saavutatud PASI 75, 90 ja 100 tulemusi võrreldes. Nimelt leiti, et IL-17 inhibiitorid iksekizumab ja brodalumab olid 12. nädalal efektiivseimad, järgnes sekukinumab ja seejärel teised bioloogilised preparaadid. Eestis kasutatavatest bioloogilistest psoriaasiravimitest olid esindatud kõik peale risankizumabi. 16. nädalal võrreldi iksekizumabi, sekukinumabi, guselkumabi, ustekinumabi ja adalimumabi efektiivsust ning leiti, et parima kumulatiivse kliinilise efekti saavutab ravides iksekizumabiga. Kõige suuremad erinevused leiti IL-17 inhibiitorite ja ustekinumabi efektiivsuse vahel, kuid arutleti, et see võib olla tingitud ustekinumabi toime aeglasemast saabumisest, sest IL-23 inhibiitorid mõjutavad IL-17 produktsiooni kaudselt ja seetõttu võtab nende raviefekti saabumine kauem aega.

Ülevaade ja metaanalüüs [61]

Sbidiani *et al.* koostatud ülevaates ja metaanalüüsis leiti, et IL-17 inhibiitorid ja IL-23 inhibiitorid (v.a tildrakizumab) olid lühiajalisel kasutamisel palju efektiivsemad kui TNF-alfa inhibiitorid (v.a infliksimab) ja IL-12/23 inhibiitor ustekinumab. Statistiliselt olulised erinevused ilmnesisid ravimrühmade võrdluses platseeboga efektiivsuses ja elukvaliteedis, kuid mitte tõsiste kõrvaltoimete esinemises (tabelid 2 ja 3). Ravimrühmade omavahelises võrdluses olid IL17- ja IL23-vastased antikehad efektiivsemad kui TNF-alfa inhibiitorid.

Tabel 2. Bioloogiliste psoriaasiravimite efektiivsus PASI 90 saavutamisel võrreldes platseeboga (ravimrühmiti) [61]

Ravimrühm*	Analüüsi kaasatud uuritute arv		Riskisuhe, 95% CI
	Ravimrühm	Platseebo	
TNF-alfa inhibiitorid (etanertsept, adalimumab, certolizumab, infliksimab)	7897	3845	14,0 (10,6; 17,4)
Anti-IL12/23 (ustekinumab)	2586	1645	20,0 (13,0; 30,8)
Anti-IL17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, bumekizumab)	7892	2640	30,6 (21,7; 43,0)
Anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab)	3887	1259	23,7 (16,6; 33,8)

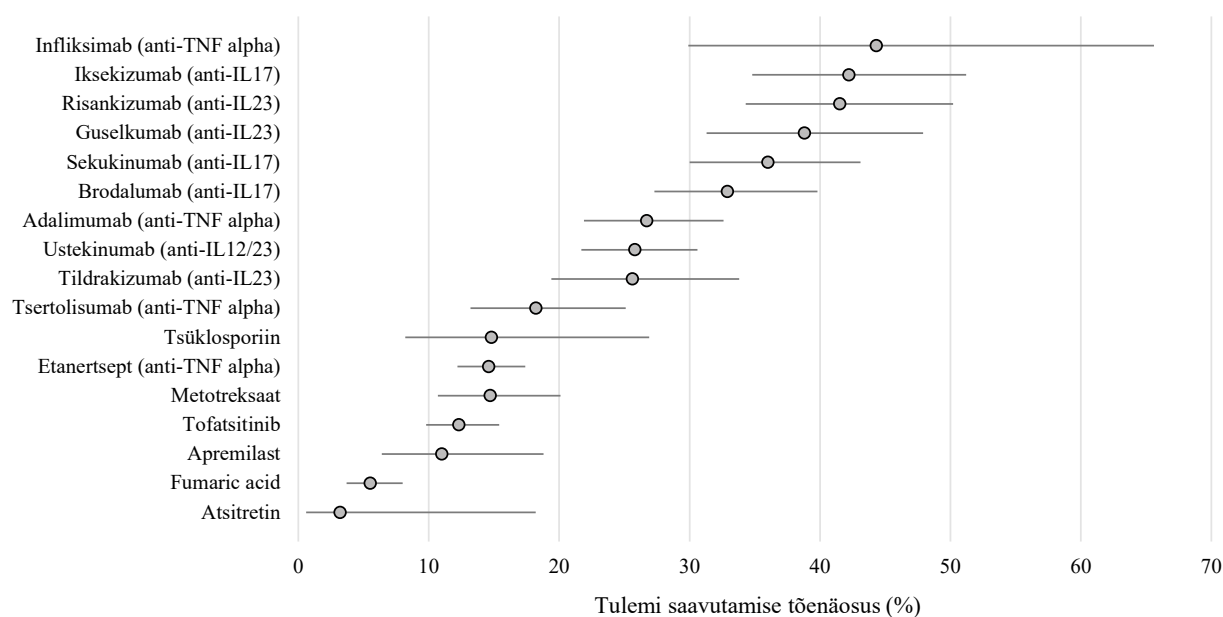
*sihtmärk tsütokiini alusel

Tabel 3. Bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamisel tõsiste kõrvaltoimete esinemine ja elukvaliteet võrreldes platseeboga (võrgustikupõhise metaanalüüsi hinnangud) [61]

Ravimrühm*	Tõsiste kõrvaltoimete esinemise riskisuhe (95% CI)	Elukvaliteet, standarditud keskmine erinevus (95% CI)
TNF-alfa inhibiitorid (etanertsept, adalimumab, certolizumab, infliksimab)	0,94 (0,74; 1,21)	–1,06 (–1,22; –0,91)
Anti-IL12/23 (ustekinumab)	0,93 (0,66; 1,30)	–1,29 (–1,57; –1,01)
Anit-IL17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, bumekizumab)	1,08 (0,82; 1,42)	–1,29 (–1,60; –0,99)
Anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab)	0,74 (0,52; 1,03)	–1,41 (–1,64; –1,18)

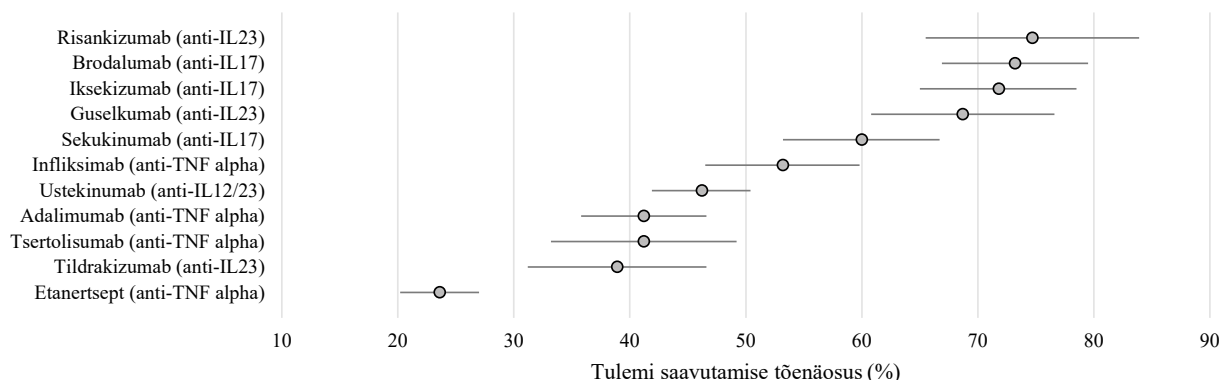
*sihtmärk tsütokiini alusel

Adalimumab ja ustekinumab olid PASI 90 saavutamises palju efektiivsemad kui certolizumab ja etanertsept. Platseeboga võrreldes olid Sbidiani *et al.* andmetel PASI 90 saavutamiseks parimad Eestis kasutatavatest ravimitest risankizumab ja sekukinumab (kõrge tõendus) ning infliksimab ja guselkumab (keskmine tõendus), Smithi *et al.* andmetel oli PASI 90 saavutamises esikohal risankizumab, järgnesid iksekizumab ja guselkumab (joonised 3 ja 4). Efektiivsuse (PASI 90) ja tõsiste kõrvaltoimete esinemise vahекord oli parim risankizumabil ja bimekizumabil.



Joonis 3. Süsteemsete ravimite efektiivsus PASI 90 saavutamises 8.–24. ravinädalaks (Cochrane'i 2020. aasta süstemaatilise ülevaate põhjal). [61]

Joonisel 4 on Briti Dermatoloogia Akadeemia ravijuhendis esitatud 12.–16. ravinädalal PASI 90 saavutanute osakaal 95% usaldusintervalliga, millelt nähtub, et parim ravivastus saavutatakse selleks ajaks risankizumabi, brodalumabi, iksekizumabi ja guselkumabi kasutajatel. Märkimisväärselt väiksema efektiivusega on etanertsept.



Joonis 4. Bioloogiliste ravimite efektiivsus puhta või peaaegu puhta naha saavutamisel (PASI 90) 12.–16. ravinädalaks (British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 – a rapid update, tabel S3 põhjal). [2]

Võrreldes Sbidiani *et al.* [61] metaanalüüsi tulemustega on Briti Dermatoloogia Akadeemia ravijuhendis (Smith *et al.* [2]) avaldatud andmete puhul PASI 90 saavutanute osakaal kõikide bioloogiliste ravimite osas suurem. Sellegipoolest on efektiivsuse järjestus sarnane: Sbidiani *et al.* andmetel on efektiivsuse kahanemise järjekorras esimesed viis preparaati infliksimab, iksekizumab, risankizumab, guselkumab ja sekukinumab, Briti Dermatoloogia Akadeemia ravijuhendi andmetel risankizumab, brodalumab, iksekizumab, guselkumab ja sekukinumab. Kõige vähem efektiivsemate hulka kuuluvad mõlemal juhul etanertsept, certolizumab ja tildrakizumab.

Efektiivsuse erinevuste põhjused võivad olla erinev ajavahemik, mil PASI 90 saavutamist hinnati (8.–24. ravinädalal Sbidiani *et al.* puhul vs. 12.–16. ravinädalal Smithi *et al.* puhul), samuti mõnevõrra erinev populatsioon (Smithi *et al.* puhul 12-aastased või vanemad patsiendid, kes said ravi peamiselt nahahaiguse tõttu, ning Sbidiani *et al.* puhul 18-aastased või vanemad patsiendid, kes said ravi mõõduka või raske naastulise psoriaasi või psoriaatilise artriidi tõttu, või kel oli kaasuvana mõõdukas kuni raske psoriaas) [2, 61].

Tabelis 4 on esitatud nende kahe metaanalüüsi tulemuste koondhinnang, mis näitab, et bioloogiliste ravimite risankizumab, iksekizumab, guselkumab, infliksimab ja

sekukinumab kasutamisel saavutatakse ravitulemus enam kui 47%-l haigetest ning adalimumabi, ustekinumabi ja etanertsepti kasutamise korral vähem kui 36%-l haigetest.

Tabel 4. Bioloogiliste psoriaasiravimite võrdlus platseeboga PASI 90 saavutamises (originaaluuringute andmete võrgustiku metaanalüüside tulemuste koondhinnang)

Toimeaine	Sbidian E 2020 [61]	Smith CH 2020 [2]	Koondhinnang
Risankizumab (anti-IL23)	415* (343–502)	767 (675–839)	557 (499–617)
Iksekizumab (anti-IL17)	422 (348–512)	718 (650–785)	597 (546–649)
Guselkumab (anti-IL23)	388 (313–479)	687 (608–766)	544 (488–602)
Infliksimab (anti-TNF alpha)	443 (299–656)	532 (465–598)	521 (459–583)
Sekukinumab (anti-IL17)	360 (300–431)	600 (533–667)	476 (430–523)
Ustekinumab (anti-IL12/23)	258 (217–306)	462 (419–504)	364 (244–485)
Adalimumab (anti-TNF alpha)	267 (219–326)	412 (358–466)	339 (190–488)
Etanertsept (anti-TNF alpha)	146 (122–174)	236 (202–270)	191 (110–272)

*PASI 90 saavutamise tõenäosus 1000 ravimisaaja kohta

Võrgustiku metaanalüüs 13 ravimiga [23]

Armstrong *et al.* uurisid bioloogiliste ravimite lühi- ja pikaajalist efektiivsust, kasutades vastavalt võrgustiku metaanalüüsi ja metaanalüüsi. PASI 75, 90 ja 100 hinnati induktsioonravi lõpus (10.–16. nädalal) ja pärast 44.–60. ravinädalat, et teada saada eri preparaatide säilitusravi efektiivsus.

Lühiajalist efektiivsust hinnates leiti, et kõige enam saavutasid PASI 90 risankizumabiga ravitud patsiendid (71,6%), järgnesid brodalumab ja iksekizumab ning seejärel Eestis kasutatavad guselkumab (61,4%), sekukinumab (57,4%) ja infliksimab (45,6%) ning teised.

Kõigi bioloogiliste ravimite võrdluses saavutasid esmase hindamise lõpus kõige enam PASI 75, 90 ja 100 väärtusi brodalumabi, guselkumabi, iksekizumabi ja risankizumabi tarvitajad ning nimetatud ravimite efektiivsuse vahel puudus statistiliselt oluline erinevus.

PASI 75 ravivastuse saavutamiseks oli NNT risankizumabi puhul 1,19 ja guselkumabi puhul 1,23. PASI 90 saavutamiseks oli NNT risankizumabil 1,42 ja guselkumabil 1,51 ning PASI 100 saavutamiseks risankizumabil 2,48 ja guselkumabil 2,81.

Pikaajalise efektiivsuse hindamisel saavutas parima tulemuse samuti ravi risankizumabiga, mille puhul PASI 90 oli 79,4% patsientidest, järgnes guselkumab (76,5%), brodalumab, iksekizumab, sekukinumab (71,3%), ustekinumab (52,4%), adalimumab (46,2%), infliksimab (40,1%), etanertsept (33,4%) ja apremilast.

Võrreldes teiste bioloogiliste ravimitega olid kõrgeimad hinnangulised PASI 75, 90 ja 100 saavutanute protsendid brodalumabil, guselkumabil, iksekizumabil, risankizumabil ja sekukinumabil.

Sealhulgas oli statistiliselt palju suurem PASI 90 saavutanute protsent risankizumabil võrreldes iksekizumabi ja sekukinumabiga; PASI 100 saavutanute oluliselt suurem osakaal risankizumabil, brodalumabil ja iksekizumabil võrreldes sekukinumabiga. Lisaks oli PASI 100 saavutanuid võrreldes guselkumabiga ravi saajatega tunduvalt rohkem risankizumabi ja iksekizumabi rühmas.

Eestis kasutatavaid ravimeid arvesse võttes kahaneb 10.–16. nädalal guselkumabi ja risankizumabi patsientidel PASI väärtus palju rohkem võrreldes adalimumabi, etanertsepti ja ustekinumabiga. Pikaajalist raviefekti hinnates kahanes PASI väärtus palju rohkem guselkumabi, risankizumabi ja sekukinumabi kasutamisel võrreldes adalimumabi, infliksimabi, etanertsepti ja ustekinumabiga.

5.3. Uuringud, kus on hinnatud ravimite järjestikuse kasutamise efektiivsust

Andmeid ja analüüse selle kohta, kui kasutatakse bioloogilisi psoriaasiravimeid järjestikku siis, kui ravi teise või järgmise preparaadiga ebaõnnestub, on vähe ning nende metoodika on väga varieeruv (registritepõhisest vaatlusuuringust kuni mudeldamiseni). Enamasti on võrreldud kas ravimite efektiivsust omavahel või ravi teise preparaadiga, kui esimene bioloogiline ravim ei ole andnud soovitud tulemust või on kaotanud toime.

TNF-alfa inhibiitorite ja ustekinumabi järjestikune kasutamine [62, 63]

2012. aastal avaldatud etanertsepti, adalimumabi, infliksimabi ja ustekinumabi omavaheliste vahetuste võrdluses leiti, et pärast ebaõnnestunud ravi TNF-alfa inhibiitoriga teise TNF-alfa inhibiitori vastu on ravivastus tavaliselt olemas, kuid teise TNF-alfa inhibiitori ravivastus on sel juhul üldiselt madalam. Samuti leiti, et

võrreldes bioloogilise ravi naiivsete patsientidega oli ustekinumabi saavate patsientide ravivastus madalam patsientidel, kes olid enne saanud muud bioloogilist ravi.

TNF-alfa inhibiitorite ja ustekinumabi kasutamine teise ja kolmanda valiku preparaadidena [64]

Kanadas tehtud uuringu põhjal saavutas olulise ravitulemuse 60% teise TNF-alfa inhibiitoriga ja 84% ustekinumabiga ravitud patsientidest, kellel ravi esimese valiku preparaadiga oli ebaõnnestunud, ning 50% kolmanda bioloogilise ravimiga ravitud patsientidest, kellel ravi kahe eelmise preparaadiga oli ebaõnnestunud. Ravivastus loeti positiivseks, kui 12. nädalal esines PASI 75 ravivastus või PGA oli 0 või 1. Järeldati, et pärast ühe TNF-alfa inhibiitoriga ravi ebaõnnestumist võivad patsiendid saavutada hea ravivastuse järgmise preparaadiga.

TNF-alfa inhibiitorite järjestikune kasutamine [65]

Pooltel patsientidel, kellel oli etanertsept vahetatud adalimumabi ja adalimumab infliksimabi vastu, tuli selleks, et hoida PASI suurem kui 75, manustada infliksimabi lühema, kuuenädalase intervalliga. Pärast etanertsepti vahetust adalimumabi vastu oli viimase toime tunduvalt parem saledatel inimestel; ülekaaluliste puhul tuli adalimumab vahetada infliksimabi vastu, mille puhul arvestatakse manustamisel inimese kehakaalu. Samas aitas ülekaalulistel raviefekti saavutamisele kaasa etanertsepti või adalimumabi tavapärase annuse kahekordistamine.

Efalizumabi vahetus etanertsepti ja selle kombinatsioonide vastu [66]

2010. aastal avaldatud Antoniou *et al.* tehtud uuringus võrreldi ravitulemust patsientidel, kellel vahetati efalizumab eri põhjustel (ravitoime puudumine või kadu, ravimi turult eemaldamine) etanertsepti vastu. Ravi etanertseptiga alustati kolmel viisil: etanertsept kombinatsioonis tsüklosporiiniga, etanertsept kombinatsioonis metotreksaadiga ja etanertsept monoteeraapiana. Raviefekti hinnati 24. ravinädalal ning patsiendid jaotati rühmadesse kaasuvate haiguste, anamneesi ja kõrvaltoimete järgi. Etanertsepti kombinatsiooni metotreksaadiga alustati patsientidel, kellel oli varem tsüklosporiin tekitanud kõrvaltoimeid, oli vastunäidustatud või ei toiminud, samuti artriidi või artralgiaga patsientidel saavutamaks liigesvaevuste üle paremat kontrolli; etanertsepti kombinatsiooni tsüklosporiiniga kasutati ebastabiilse psoriaasi puhul ning patsientidel, kel esines tagasilöögiefekt. Mõlemat kombinatsioonravi kasutati 2–4 kuu vältel, mille järel jätkati ravi etanertseptiga.

Tsüklosporiini (3 mg/kg/p) ja etanertsepti kombinatsiooni saanud patsientidest saavutas 24. nädalaks PASI 75 85% patsientidest ning PASI 50 15% patsientidest, metotreksaadi (15 mg/näd) ja etanertsepti kombinatsiooni saanud patsientidest saavutas PASI 75 36% ja PASI 50 27%, 27% ei allunud ravile ning ühel patsiendil 11-st tekkis tagasilöögiefekt. Etanertsepti monoterapiat saavatest patsientidest oli PASI 75 24. nädalaks 42%-l, PASI 50 8%-l, 42% patsientidest ravile ei allunud ja ühel patsiendil 12-st tekkis tagasilöögiefekt. Uuringu põhjal ei selgunud, miks patsient võib ühele bioloogilisele ravimile alluda ja teisele mitte, kuid leiti, et etanertsepti lühiajaline kombinatsioon teise süsteemse ravimiga (tsüklosporiini või metotreksaadiga) võib olla efektiivne ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele üle mineku ajal.

TNF-alfa inhibiitorite ja ustekinumabi järjestikune kasutamine [67]

Prantsusmaal 12 aasta pikkust (jaanuarist 2005 kuni detsembrini 2016) bioloogilise ravi kogemust analüüsid leiti, et neljast bioloogilisest ravimist infliksimabist, adalimumabist, etanertseptist ja ustekinumabist on kõige pikem kasutuskestus ustekinumabil ning seda nii varem bioloogilist ravi saanutel kui ka bioloogilise ravi naiivsetel patsientidel. Hinnati 269 patsiendi ravivastust, sealhulgas oli 269 esimese valiku ravi juhtu, 153 teise, 74 kolmanda ja 49 neljanda valiku ravi juhtu. Ustekinumabi kasutuskestuse mediaan oli 45,3 kuud, infliksimabil 12,2, adalimumabil 19,9 ja etanertseptil 5,8 kuud. Esimese valiku puhul oli lühim kasutuskestus etanertseptil, teise ja kolmanda valiku puhul vähenes kõigi nelja ravimi kasutuskestus, kuid neljanda valikuna ustekinumabi ja etanertsepti kasutuskestuse mediaan kasvas. Arvati, et selle põhjus võis olla kas patsientide suurem motiveeritus või püüd säilitada ravi bioloogilise preparaadiga, isegi kui efektiivsus oli väike, sest edasised valikud bioloogiliseks raviks puudusid. Lisaks leiti, et suurem risk ravi lõpetada oli naissoost patsientidel ning neil, kel oli kehamassiindeks > 30.

Kaheksa bioloogilise ravimi vahetuste võrdlus [68]

Hu *et al.* analüüsisid aastatel 2009 kuni 2017 avaldatud artiklite põhjal erinevaid bioloogiliste ravimite vahetuste variante ning enamikul juhtudel paranesid objektiivsed näitajad (PGA või PASI) pärast bioloogilise ravimi vahetamist, kui oli tekkinud primaarne või sekundaarne ebaõnnestumine või oli muul põhjusel ravimi vahetus vajalik. Viidati ka juba varem teadaolevale väitele, et efektiivsuse kadu ühe bioloogilise preparaadi puhul ei tähenda, et raviefekti ei võiks saavutada teise bioloogilise preparaadiga. Uuemate ravimite sekukinumabi ja brodalumabi vastu vahetamise kohta andmeid veel ei olnud, kuid leiti, et esimene on efektiivsem

kui etanertsept ja ustekinumab ning teine efektiivsem kui ustekinumab. Kuigi efektiivseimat bioloogiliste ravimite kasutamise järjekorda ei selgunud, soovitati samuti varasemate andmete põhjal järgmise preparaadi valikul arvestada nii ravimi farmakoloogiat kui ka patsiendi kliinilisi andmeid ja eelistusi.

Bioloogiliste ravimite ja konventsionaalsete psoriaasiravimite omavaheline võrdlus [69]

Zidane *et al.* uurisid nii bioloogiliste ravimite (adalimumabi, iksekizumabi, infliksimabi ja sekukinumabi) omavaheliste kui ka bioloogiliste ravimite ja konventsionaalsete psoriaasiravimite (metotreksaadi, tsüklosporiini ja fumaraadi estrite) vaheliste järjestuste aja-efektiivsust. Randomeeritud kliiniliste uuringute süstemaatilisel läbivaatusel koostati mudel ning ravimi toime alguseks otsustati pidada hetke, kui 25% patsientidest saavutab PASI 75. Efektiivsuse hindamiseks kasutati keskmist DLQI muutust. Ekspertide (Saksamaa psoriaasispetsialistid) hinnangul levinuimate psoriaasi ravi järjestuste ja nende modifikatsioonide alusel koostati kolmest preparaadist koosnevad järjestused ning hinnati nende efektiivsust 46 nädala jooksul. Leiti, et ravijärjestused, mis algavad bioloogilise ravimiga, viivad DLQI absoluutse skoori 9,46–9,47-lise languseni 2,6–5,2 nädalaga, samas kui konventsionaalsete ravimitega alustatud järjestuste puhul saavutatakse DLQI 9,38-line langus 12,6 või enama nädalaga. Ainult bioloogilisi ravimeid sisaldavad järjestused olid peaaegu võrdselt efektiivsed. Kiireim toime algus oli järjestusel, mis algas iksekizumabiga – 25% patsientidest märkas muutust oma tervisega seotud elukvaliteedis 1,4 nädalaga. Kuna raviefekti kiire algus on eri psoriaasitüüpide puhul kliiniliselt erineva tähtsusega, siis soovitatakse kiirema algusega preparaate eelistada eriti raske ja tugeva põletikuga psoriaasi puhul. Uuringu negatiivsetest külgedest tõsteti muu hulgas esile, et ravimite puhul, mille induktsiooniperiood on lühem kui 16 nädalat, võivad tulemused olla üle hinnatud.

5.4. Kokkuvõtte võrdleva efektiivsuse uuringutest

Seni on tunduvalt rohkem tehtud uuringuid bioloogiliste ravimitega, mis on olnud turul kauem ja mille toimet on saadud hinnata pikema aja jooksul, eelkõige TNF-alfa inhibiitorite infliksimabi, adalimumabi ja etanertsepti ning IL-12/IL-23 inhibiitori ustekinumabiga. Uuringutest nähtub, et parema ravivastuse saavutavad pigem need patsiendid, kellel ravitoime kadumisel või puudumisel vahetatakse ühe toimemehhanismiga bioloogiline ravim teise toimemehhanismiga bioloogilise preparaadi vastu. Uuemate preparaatide (sekukinumab, iksekizumab, guselkumab,

brodalumab ja risankizumab) puhul on ka raviefekt enamasti suurem ning sagedamini saavutatakse PASI 90 ja PASI 100.

Kõigi siin raportis käsitletavate bioloogiliste ravimite efektiivsus psoriaasi ravis on tõendatud kliinilistes uuringutes. Kõigi ravimitega on uuringutes suurel osal haigetest saavutatud statistiliselt ja kliiniliselt oluline paranemine. Kõik ravimid on ka hästi talutavad ja ravimitest tingitud kõrvaltoimete tõttu katkestab ravi keskmiselt 4% haigetest [70].

Tähtis on arvestada, et kliiniline paranemine bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamisel ei ilmne kõigil haigetel, mistõttu ravitoime puudumisel tuleb ravimi kasutamine neil haigetel kindlaksmääratud aja möödudes (vahemikus 14 kuni 28 nädalat) lõpetada ja proovida haigete seisundit teiste ravimitega parandada.

Kahte ja enamat bioloogilist psoriaasiravimit on võrreldud otstes kliinilistes uuringutes väga vähe, mistõttu ei ole võimalik neid ravimeid efektiivsuse alusel pingeritta seada.

Samas on usaldusväärsete teadusuuringute metaanalüüsides tõendatud, et bioloogiliste ravimite iksekizumab, risankizumab, infliksimab, guselkumab ja sekukinumab kasutamisel saavutatakse ravitulemus suuremal osal haigetest kui adalimumabi, ustekinumabi ja etanertsepti kasutamise korral.

6. Bioloogiliste psoriaasiravimite kulutõhusus

Järgmisena antakse ülevaade kaheksa raportis käsitletava bioloogilise psoriaasiravimi kulutõhususe uuringutest ja nende tulemustest. Ülevaatesse kaasati kõik uurimused, kus hinnati raportis käsitletavate bioloogiliste psoriaasiravimite monoterapiiana või erinevas järjekorras kasutamise kulusid ja tervisetulemeid.

Raportisse kaasati kokku 11 kulutõhususe analüüsi ja üks süstemaatiline kulutõhususe kirjanduse ülevaateuuring. Tulenedes raporti lähteülesandest jäeti analüüsist välja uuringud, mis ei sisaldanud ühtegi raportis analüüsitavat bioloogilist ravimit.

6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika ja tulemused

Kaasatud kulutõhususe uurimuste metoodika kokkuvõtted on esitatud tabelis 5. Kulutõhusust hinnati USAs, Hispaanias, Jaapanis, Hollandis, Inglismaal, Saksamaal ja Brasiilias. Kõigis uuringutes kasutati täiskasvanute populatsiooni, keda ei olnud varem bioloogiliste ravimitega ravitud. Ravimite efektiivsuse mõõdikuna kasutati PASI väärtuse muutumist. Ravile allumiseks loeti PASI vähemalt 75%-list vähenemist võrreldes algväärtusega.

Kulutõhususe hindamiseks on ülevaatesse kaasatud uuringutes kasutatud Markovi mudel või otsustuspuu. Kahes uuringus ei selgitatud, millist majandusliku analüüsi mudelit on täpsemalt kasutatud. Kümnel korral kasutati mudelites tervishoiu rahastaja (nn kolmanda osapoole) perspektiivi, milles kaasatakse vaid otsesed tervishoiukulud. Kahel korral lähtuti kulude arvestamisel ühiskonna perspektiivist, mis arvestab lisaks patsiendi enda tehtud ja kaudsete kuludega. Ühes uuringus kasutati peale tervishoiu rahastaja ja ühiskonna perspektiivi patsiendi perspektiivi, mis arvestab ainult patsiendi tehtavaid kulusid. Analüüside tervisetulemid olid nii kvaliteetsed eluaastad kui ka PASI väärtus. Kulusid ja terviseväljundeid modelleeriti uuringutes, milles väljundeid hinnati kvaliteetsetes eluaastates, eluea või 3–10 aastat perspektiivis. Uuringutes, milles terviseväljundeid hinnati PASI väärtuses, modelleeriti kulusid 1–2 aasta perspektiivis.

Kui ajaperspektiiv oli pikem kui kaks aastat, rakendati nii kulude kui ka väljundite diskonteerimist 3–5% määraga aastas. Raviskeemide kulutõhusust väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER) kvaliteetse eluaasta kohta või kuluna PASI 75/90 väärtuse saavutanud patsiendi kohta.

Tabel 5. Bioloogilisi psoriaasiravimeid võrdlevate uuringute metoodika, kui väljundid hinnati QALYdes

Uurimus	Riik	Perspektiiv	Aja-perspektiiv	Mudel	Kulud	Tervise-tulem	Diskonto-määr
Saeki <i>et al.</i> 2020 [71]	Jaapan	tervishoiu rahastaja, ühiskonna, patsiendi	eluiga	Markov	2019 JPY	QALY	2%
Igarashi <i>et al.</i> 2018 [72]	Jaapan	tervishoiu rahastaja	5 a	otsustuspuu, Markov	täpsustamata	QALY	2%
Klijn <i>et al.</i> 2018 [73]	Holland	tervishoiu rahastaja	10 a	järjestusmudel	2016 €	QALY	täpsustamata
Johansson <i>et al.</i> 2018 [74]	Inglismaa	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2015 £	QALY	3,5%
Johansson <i>et al.</i> 2018 [75]	Hispaania	tervishoiu rahastaja	eluiga	Markov	2015 €	QALY	3%
Augustin <i>et al.</i> 2018 [76]	Saksamaa	tervishoiu rahastaja	1 a	otsustuspuu	2016 €	PASI 90	ei rakendatud
Wu <i>et al.</i> 2018 [77]	USA	tervishoiu rahastaja	1 a	majandusliku analüüsi mudel	2017 US \$	PASI90	ei rakendatud
Puig <i>et al.</i> 2017 [78]	Hispaania	tervishoiu rahastaja	2 a	otsustuspuu	täpsustamata	PASI 90	ei rakendatud
Riveros <i>et al.</i> 2014 [79]	Brasiilia	tervishoiu rahastaja	3 a	Markov	täpsustamata	PASI 75	5%
Ahn <i>et al.</i> 2013 [80]	USA	tervishoiu rahastaja	12 nädalat	majandusliku analüüsi mudel	2010 US \$	PASI 75	ei rakendatud
Villacorta <i>et al.</i> 2013 [81]	USA	ühiskonna	3 a	Markov	2011 US \$	QALY	3%

6.2. Süstemaatiline kirjanduse ülevaate uuring

Lähteülesandele sobiva 12 uuringu seast ühes [82] oli koostatud süstemaatiline kirjanduse ülevaade bioloogiliste psoriaasiravimite kulutõhususe uuringute kohta. Selles analüüsis hinnati bioloogiliste ravimite erinevas järjestuses manustamise kulutõhusust, kui ravi esimese valiku bioloogilise ravimiga on ebaõnnestunud. Analüüsi kaasati 25 kulutõhususe uuringut. Hinnatavad ravimid olid aastatel 2000–2013 kasutusel olnud etanertsept, adalimumab, infliksimab, ustekinumab, samuti efalizumab (mille kasutamine lõpetati surmaga lõppevate kesknärvisüsteemi infektsioonide tõttu) ja alefasept (mida samuti enam ei kasutata). Kümnes kulutõhususe uuringus arvutati lisakulu patsientide kohta, kellel ravi toimis. Uuringute pikkus oli 12–18 kuud ning ravimite erinevas järjekorras manustamist ei arvestatud. 15 uuringus arvestati ravimite erinevas järjekorras manustamist ning kestus oli kuni 10 aastat.

Nendest viies uuringus alustati mittemedikamentooset ravi või parimat toetavat ravi, kui ravi esimese valiku bioloogilise ravimiga oli ebaõnnestunud. Järgmise viie uuringu kohta oli kättesaadav ainult lühikokkuvõte, mitte täistekst. Ülejäänud viies uuringus kasutati pärast esimese valiku bioloogilist ravimit teise valiku bioloogilist ravimit. Leiti, et TNF-alfa inhibiitorite raviefektiivsus võib pärast aastast kasutamist väheneda, mille tõttu võib olla vajalik lisada raviskeemi fototeraapia või metotreksaat või vahetada bioloogilist ravimit. TNF-alfa inhibiitoritest oli efektiivseim infliksimab, seejärel adalimumab ning viimasena etanertsept. Ühes uuringus leiti, et varasem bioloogiline ravi vähendab järgmise bioloogilise preparaadi raviefektiivsust (näiteks etanertsept ja ustekinumab pärast esimese bioloogilise ravimi ebaefektiivsust), teises leiti, et efektiivsus ei muutu (näiteks varem TNF-alfa inhibiitoriga ravitud patsiendid, kes hakkasid kasutama ustekinumabi). Ühegi kulutõhususe analüüsi tulemuste põhjal ei olnud võimalik järeldada, millises järjekorras on bioloogiliste ravimite kasutamine kulutõhus.

6.3. Kulutõhususe uuringute tulemused ja järeldused

Bioloogiliste psoriaasiravimite kulutõhusust hindavate uuringute tulemused on esitatud tabelites 6 ja 7. Tabelis 6 on esitatud tulemused, kui väljundid hinnati kvaliteetsetes eluaastates, ning tabelis 7 on esitatud tulemused, kui väljundid hinnati PASI väärtuses.

Üheski uuringus ei võrreldud kõiki raporti lähteülesandes olevat kaheksat (adalimumab, etanertsept, infliksimab, ustekinumab, sekukinumab, guselkumab, risankizumab, iksekizumab) bioloogilist ravimit omavahel. Üldiselt võrreldi bioloogilisi ravimeid esimese valiku ravimitena. Kui ravivastus ei tekkinud hiljemalt 16. nädalaks, siis kolmes uuringus valiti järgmine bioloogiline ravim. Kui ka teise bioloogilise ravimi kasutamisega ravivastust ei tekkinud, valiti kahes uuringus kolmas bioloogiline ravim. Ülejäänud juhtudel, ravivastuse mittetekkimisel, lõpetati bioloogilise ravimi kasutamine ja valiti parim toetav ravi (süsteemsed konventsionaalsed ravimid, fototeraapia, toopilised ravimid).

Kuna uuringutes kasutatud eeldused, võrreldavad ravimid ja nende efektiivsus ning ajaperspektiiv olid erinevad, ei saa saavutatud tervisevõite kvaliteetsetes eluaastates otseselt võrrelda (tabel 6). Uuringute tulemuste põhjal ei saa väita, et mõne bioloogilise ravimi kasutamisel oleks võit kvaliteetsetes eluaastates teiste bioloogiliste ravimitega võrreldes tunduvalt suurem või väiksem.

Uuringus [73], milles võrreldi adalimumabi, etanertsepti ja ustekinumabi erinevas järjekorras kasutamise kulutõhusust, leiti, et kõige väiksemad kulud ja suurim kvaliteetsete eluaastate arv saavutati siis, kui ravi alustati adalimumabi või ustekinumabiga. Etanertseptiga alanud kombinatsioonide kasutamisel oli kvaliteetne eluiga kõige lühem.

Tabelis 7 kirjeldatud kahes uuringus [76, 77] erines sekukinumabi, adalimumabi ja ustekinumabi kasutamise kulu ühe PASI 90 saavutanud patsiendi kohta kaks korda. Kahes uuringus [79, 80], milles hinnati adalimumabi, ustekinumabi, infliksimabi ja etanertsepti kasutamise kulu ühe PASI 75 saavutanud patsiendi kohta, oli kulu erinevus sama ravimi kasutamisel kuni 15-kordne.

Uuringus [78], milles võrreldi etanertsepti, infliksimabi, adalimumabi, ustekinumabi ja sekukinumabi erinevas järjekorras kasutamise kulu ühe PASI 90 saavutanud patsiendi kohta, leiti, et kõige kallima ravijärjestuse (etanertsept → ustekinumab; 25 365 €) ja kõige odavama ravijärjestuse (adalimumab → etanertsept; 23 257 €) kulu erinevus oli ainult 8,4%. Kõige väiksem kulu (32 833 €) oli ühe PASI 90 saavutanud patsiendi kohta sekukinumabi-ustekinumabi ravijärjestuse kasutamisel ja kõige suurem kulu (88 035 €) oli ühe PASI 90 saavutanud patsiendi kohta etanertsepti-adalimumabi ravijärjestuse kasutamisel.

Tabel 6. Bioloogilisi psoriaasiravimeid võrdlevate uuringute tulemused, kui väljundid hinnati QALYdes

Uurimus	Võrreldavad ravimid/ravijärjestused	Kulud			Tervise-tulem (QALY)	Tulemus (ICER)		
Saeki <i>et al.</i> 2020 [71]		Tervishoiu rahastaja (JPY)	Ühiskonna (JPY)	Patsiendi (JPY)		Tervishoiu rahastaja (võrreldes risankizumabiga, JPY)	Ühiskonna (võrreldes risankizumabiga, JPY)	Tervishoiu rahastaja (võrreldes risankizumabiga, JPY)
	risankizumab	16 325 662	25 538 283	991 462	1,844*	–	–	–
	adalimumab	12 054 076	22 480 073	998 489	1,141*	6 077 134	4 350 879	domineeriv
	infliksimab	12 712 867	23 377 766	831 525	0,954*	4 062 325	2 429 345	179 838
	ustekinumab	14 599 721	24 913 367	664 715	1,166*	2 545 812	921 770	481 961
	sekukinumab	13 697 978	23 809 351	1 063 439	1,289*	4 737 628	3 117 208	domineeriv
	brodalumab	13 319 400	23 401 688	1 066 492	1,293*	5 457 188	3 878 505	domineeriv
	iksekizumab	12 852 717	23 322 043	902 970	1,057*	4 412 042	2 815 520	112 421
	guselkumab	15 008 768	24 725 929	1 227 616	1,543*	4 371 176	2 696 454	domineeriv
Igarashi <i>et al.</i> 2018 [72]	sekukinumab	7 951 434 JPY			4,07	8 418 222 JPY/QALY võrreldes sekukinumabiga domineeriv võrreldes sekukinumabiga domineeriv võrreldes sekukinumabiga		
	adalimumab	6 289 767 JPY			3,87			
	infliksimab	8 961 400 JPY			4,04			
	ustekinumab	8 466 420 JPY			4,03			
Klijn <i>et al.</i> 2018 [73]	ETA→ADA→UST	148 442 €			7,79			
	ETA→UST→ADA	147 499 €			7,79			
	UST→ETA→ADA	142 917 €			7,97			
	ADA→ETA→UST	146 343 €			7,91			
	ADA→UST→ETA	143 661 €			8,03			
	UST→ADA→ETA	141 962 €			8,02			
Johansson <i>et al.</i> 2018 [74]	IKS→UST→INF	176 203 £			1,45**	domineeriv võrreldes SEK→UST→INF skeemiga		
	SEK→UST→INF	177 101 £			1,42**			
Johansson <i>et al.</i> 2018 [75]	iksekizumab	70 148 €			1,333	domineeriv võrreldes sekukinumabiga		
	sekukinumab	72 099 €			1,297			
Villacorta <i>et al.</i> 2013 [81]	ustekinumab 45 mg	50 926 US \$			2,149	domineeriv võrreldes etanertseptiga 384 401 US \$/QALY võrreldes etanertseptiga		
	ustekinumab 90 mg	82 103 US \$			2,180			
	etanertsept 50 mg	54 845 US \$			2,109			

ETA – etanertsept; ADA – adalimumab; UST – ustekinumab; IKS – iksekizumab; SEK – sekukinumab; INF – infliksimab

* lisanduvad QALYd võrreldes QALYdega enne bioloogiliste ravimite kasutamist.

**QALYd arvatati ainult bioloogilise ravi kasutamise ajal, hilisema, parima toetava ravi ajal QALYsid ei arvatatud.

Tabel 7. Bioloogilisi psoriaasiravimeid võrdlevate uuringute tulemused, kui väljundid hinnati PASI väärtuses

Uurimus	Võrreldavad ravimid/ravijärjestused	Kulud	PASI 90 saavutanute osakaal %	Kulu / PASI 90 saavutanu
Augustin <i>et al.</i> 2018 [76]	sekukinumab	26 333 €	62	42 409 € / PASI 90
	adalimumab	18 637 €	33	57 696 € / PASI 90
	etanertsept	21 724 €	32	70 363 € / PASI 90
	infliksimab	30 407 €	51	59 786 € / PASI 90
	ustekinumab	24 526 €	48	51 273 € / PASI 90
Wu <i>et al.</i> 2018 [77]	brodalumab	38 538 US \$	75	51 383 US \$ / PASI 90
	adalimumab	51 246 US \$	43	119 178 US \$ / PASI 90
	iksekizumab	65 484 US \$	69	94 904 US \$ / PASI 90
	sekukinumab	57 510 US \$	53	108 509 US \$ / PASI 90
	ustekinumab	57 013 US \$	44	130 615 US \$ / PASI 90
Puig <i>et al.</i> 2017 [78]	sekukinumab → ustekinumab	24 151 €	74	32 833 € / PASI 90
	sekukinumab → infliksimab	24 080 €	72	33 385 € / PASI 90
	sekukinumab → adalimumab	24 035 €	71	33 491 € / PASI 90
	sekukinumab → etanertsept	24 031 €	70	34 183 € / PASI 90
	ustekinumab → sekukinumab	24 497 €	67	36 606 € / PASI 90
	ustekinumab → infliksimab	24 366 €	60	40 290 € / PASI 90
	ustekinumab → adalimumab	24 251 €	60	40 725 € / PASI 90
	infliksimab → sekukinumab	24 504 €	56	43 064 € / PASI 90
	ustekinumab → etanertsept	24 241 €	56	43 455 € / PASI 90
	adalimumab → sekukinumab	23 785 €	54	43 563 € / PASI 90
	etanertsept → sekukinumab	25 253 €	56	45 094 € / PASI 90
	infliksimab → ustekinumab	24 537 €	52	47 332 € / PASI 90
	adalimumab → ustekinumab	23 891 €	49	48 849 € / PASI 90
	infliksimab → adalimumab	24 133 €	43	55 575 € / PASI 90
	etanertsept → ustekinumab	25 365 €	45	55 886 € / PASI 90
	adalimumab → infliksimab	23 516 €	41	56 865 € / PASI 90
	infliksimab → etanertsept	24 070 €	37	65 869 € / PASI 90
	adalimumab → etanertsept	23 257 €	32	73 357 € / PASI 90
	etanertsept → infliksimab	24 789 €	31	79 196 € / PASI 90
	etanertsept → adalimumab	24 421 €	28	88 035 € / PASI 90

Uurimus	Võrreldavad ravimid/ravijärjestused	Kulud	PASI 90 saavutanute osakaal %	Kulu / PASI 90 saavutanu
Riveros <i>et al.</i> 2014 [79]	adalimumab	32 702 US \$	53*	61 412 US \$ / PASI 75
	infliksimab	37 977 US \$	20*	191 704 US \$ / PASI 75
	ustekinumab	38 408 US \$	60*	64 130 US \$ / PASI 75
	etanertsept	59 228 US \$	52*	114 251 US \$ / PASI 75
Ahn <i>et al.</i> 2013 [80]	adalimumab			
	40 mg subkutaanne süstimine kord nädalas pärast 80 mg algdoosi	13 023 US \$	—	—
	40 mg subkutaanne süstimine iga kahe nädala järel pärast 80 mg algdoosi	7537 US \$	72*	10 526 US \$ / PASI 75
	40 mg subkutaanne süstimine iga kahe nädala järel	6623 US \$	58*	11 439 US \$ / PASI 75
	80 mg subkutaanne süstimine iga kahe nädala järel	13 023 US \$	81*	16 078 US \$ / PASI 75
	etanertsept			
	25 mg subkutaanne süstimine kord nädalas	3250 US \$	23*	14 130 US \$ / PASI 75
	50 mg subkutaanne süstimine kord nädalas	5813 US \$	38*	15 501 US \$ / PASI 75
	25 mg subkutaanne süstimine kaks korda nädalas	5813 US \$	42*	13 974 US \$ / PASI 75
	50 mg subkutaanne süstimine kaks korda nädalas	11 404 US \$	71*	15 972 US \$ / PASI 75
	infliksimab			
	3 mg/kg intravenoosne infusioon kolm korda	6615 US \$	71*	9370 US \$ / PASI 75
	5 mg/kg intravenoosne infusioon kolm korda	10 378 US \$	79*	13 087 US \$ / PASI 75
	ustekinumab			
	45 mg subkutaanne süstimine kaks korda	11 360 US \$	67*	16 981 US \$ / PASI 75
	90 mg subkutaanne süstimine kaks korda	22 551 US \$	72*	31 277 US \$ / PASI 75

*PASI 75 saavutanute osakaal, %

Enne interleukiinidevastaste ravimite (iksekizumab, risankizumab, guselkumab, sekukinumab) turule tulekut vahetati algne bioloogiline ravim adalimumabi, etanertsepti või ustekinumabi vastu. Seni on uuemate bioloogiliste ravimite kohta tehtud vähe kulutõhususe analüüse.

Bioloogiliste psoriaasiravimite kohta on otseseid kliinilisi võrdlusuuringuid vähe avaldatud, mistõttu nende ravimite võrdleva kulutõhususe hindamiseks ei ole võimalik kasutada tõendatud erisusi efektiivsuse kohta. Enamik kulutõhususe uuringuid tuginevad kaudsetele võrdlustele.

Kuna kulutõhususe uuringutes kasutati väga erinevaid eelduseid ja sisendandmeid, samuti erines võrreldavate ravimite arv ja ka see, kas ravimeid võrreldi monoteraapiana või erinevas järjestuses kasutamiseks, ei ole võimalik avaldatud uuringute tulemusi omavahel otseselt võrrelda ega nende alusel usaldusväärselt eristada bioloogiliste psoriaasiravimite kulutõhusust.

7. Bioloogiliste psoriaasiravimite optimaalne kasutamine Eestis

Siin peatükis esitatakse argumendid senise regulatsiooni muutmiseks, mille alusel on arvutatud muudatustest tulenev eelarvemõju (ptk 8) ja sõnastatud soovitused (ptk 9).

7.1. Ravimite kasutamine Eestis 2019–2020

Eesti Haigekassa raviarvete ja retseptide alusel hindasime bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamise ulatust Eestis, ravi järjepidevust ja ravimite vahetamist. Siin peatükis kirjeldame ravimite kasutamist alates juulist 2019, mil bioloogilised psoriaasiravimid lisati soodusravimite loetellu. Lisas 4 on kirjeldatud ravimikasutust vahemikus 01.01.2017–27.11.2020.

Ajavahemikul 02.07.2019–30.09.2020 (15 kuud) oli haigekassa tasunud 236 isiku 1496 raviarvet, millel oli teenusekood 223R või 226R. Ajavahemikul 02.07.2019–27.11.2020 (17 kuud) oli haigekassa tasunud 147 isiku 979 retsepti, millel oli märgitud realiseeritud ravimiteks adalimumab või etanertsept. Nii raviarvetel kui ka retseptidel olid diagnoosikoodid L40, L40.0, L40.1, L40.3, L40.4, L40.5. Haigete keskmine vanus oli 45,9 aastat ja neist 70% olid mehed.

Ravi algust adalimumabiga või etanertseptiga arvestati alates esimese retsepti realiseerimise kuupäevast. Ravi algust infliksimabi, ustekinumabi või sekukinumabiga arvestati alates esimese teenuse 223R või 226R osutamise kuupäevast. Ravijärgimuse hindamisel arvestati, et üks ravikuur kestab 30 päeva. Kui kahe järjestikuse tervishoiuteenusega (223R ja 226R) väljastatud raviepisoodidest viimase teostamise kuupäeva või kahe järjestikuse retsepti realiseerimise kuupäeva vahe oli üle 90 päeva ja vähem kui 210 päeva, siis oli tegu ravikatkestusega. Samuti loeti ravikatkestuseks, kui isikule oli viimane teenus (223R või 226R) osutatud vähemalt 90 päeva, kuid mitte rohkem kui 210 päeva enne 30.09.2020, või viimase retseptiga ostetud ravikuurid lõppesid vähemalt 90 päeva, kuid mitte rohkem kui 210 päeva enne 27.11.2020.

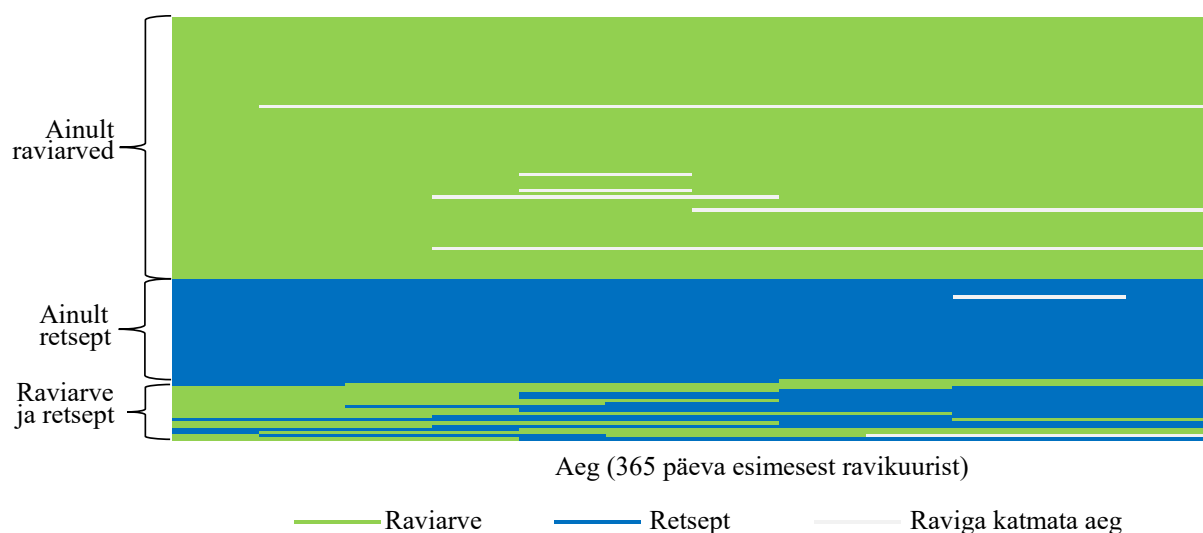
Ravi lõpetajaks loeti isik, kellel jäi viimase ravikuuri ja vaatlusperioodi lõpukuupäeva (adalimumabi ja etanertsepti kasutajatel 27.11.2020 ning 223R ja 226R teenuse saajatel 30.09.2020) vahele vähemalt 210 päeva. Patsiendikuude koguarv leiti vaatlusaja lõpukuupäeva (adalimumabi ja etanertsepti kasutajatel 27.11.2020 ning 223R ja 226R teenuse saajatel 30.09.2020) ja esimese realiseeritud retsepti või

esimese raviteenuse kuupäeva vahena, tulemused summeeriti. Ravi lõpetamist ja katkestamist selgitab joonis 5.

		2020. aasta 8 kuud									
	Teenuse kuupäev	Teenuse kood ja hulk	Veebruar	Märts	Aprill	Mai	Juuni	Juuli	August	September	
Isik 1	01.02.2020	223R; 2	X	X							Katkestaja (raviga kaetud 5,5 kuud)
	28.03.2020	223R; 1			X						
	15.07.2020	223R; 3						X	X	X	
			79 päeva								
Isik 2	01.02.2020	226R; 1	X								Kogu periood raviga kaetud
	01.04.2020	226R; 2			X	X					
	26.05.2020	226R; 5					X	X	X	X	
			30 päeva								
Isik 3	01.02.2020	223R; 2	X	X							Lõpetaja (raviga kaetud 2 kuud)
	rohkem arveid ei ole										
			182 päeva								

Joonis 5. Ravi katkestamise ja lõpetamise arvutamine.

Ainult raviarve oli 194 isikul, ainult retsept 105 isikul ja 42 isikul oli nii raviarve kui ka retsept. Seega oli kokku raviarveid ja retsepte 341 isiku kohta. Raviarved ja retseptid reastati kuupäevade järgi isikute kaupa, et jälgida ravimite vahetamist ja hinnata raviga kaetud aega (vt joonis 6).



Joonis 6. Psoriaasi ravi 365 päeva pärast esimest ravikuuri. Iga horisontaalne joon kujutab ühe patsiendi ravi ajas. Valimisse võeti kõik isikud, keda jälgiti vähemalt 365 päeva, ja seejärel valiti iga teine isik.

Tabelis 8 on esitatud psoriaasiravimitega seotud raviteenuste ja retseptiravimite kasutamine 2019.–2020. aasta 15 kuu jooksul. Ainult raviteenuste ravimeid infliksimabi, ustekinumabi ja/või sekukinumabi kasutas sel ajal 194 haiget, kellest 25 vahetas vähemalt ühel korral ravimit.

Ainult retseptiravimeid adalimumabi ja/või etanercepti kasutas 105 inimest, kellest 3 vahetas üks kord ravimit. Nii raviteenuseid kui ka retseptiravimeid kasutas 42

inimest, kes kõik olid ravimivahetajad. Kokku vahetas vaatlusperioodil ravi vähemalt korra 20,5% (70/341) bioloogilise ravi saajatest. Ravi katkestas 5,3% ja lõpetas 3,5% bioloogiliste psoriaasiravimite kasutajatest. Raviga kaetud aeg oli kõigi raviviiside kasutajate hulgas üle 95%.

Tabel 8. Psoriaasiravimitega seotud tervishoiuteenuseid ning retseptiravimeid adalimumab ja etanertsept kasutanud isikute arv aastatel 2019–2020

Raviviisid	Isikute arv (surnud)	Katkestajate arv (osakaal)	Lõpetajate arv (osakaal)	Patsiendikuude koguarv	Raviga kaetud patsiendikuude koguarv %
Isikud, kellel olid ainult raviarved					
223R	83 (1)				
226R_223R	2				
226R	86				
223R_226R	20				
226R_223R_226R_223R	1				
226R_223R_226R	2				
Kokku	194	7 (3,6%)	8 (4,1%)	2467	99,1%
Isikud, kellel olid ainult retseptid					
Ada	103				
Eta	2				
Kokku	105	5 (4,8%)	2 (1,9%)	1245	96,7%
Isikud, kellel oli nii raviarve kui retsept					
Ada_223R	11				
Ada_226R	3				
Ada_223R_226R	2				
Ada_223R_Ada	1				
223R_Ada	19				
226R_Ada	1				
223R_Ada_223R	1				
223R_Ada_226R	1				
223R_Ada_223R_Ada	2				
223R_223RjaAda_Ada	1				
Kokku	42	6 (14,3%)	2 (4,8%)	608	95,6%

7.2. Psoriaasiravimite optimaalne kasutamine

Ravi alustamine ja ravimite vahetamine

Raskekujulise psoriaasi raviks, kui ravivastus paiksele ravile, valgusteraapiale ja muule süsteemsele ravile on olnud ebapiisav, on näidustatud bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamine.

Kõigi bioloogiliste psoriaasiravimite ühine omadus on see, et osa haigetest ei reageeri ravile ja kindla hindamisperioodi möödudes tuleb neil ravi muuta (bioloogilise ravimi doosi suurendada või manustamise intervalli vähendada, lisada raviskeemi veel konventsionaalseid ravimeid) või senine ravi lõpetada ja kasutada järgmist bioloogilist psoriaasiravimit. Ka juhul, kui esmane ravivastus on hea, vaibub aja jooksul osal haigetest ravitoime või ilmnevad kõrvaltoimed. Ka neil juhtudel tuleb ravimit vahetada.

Ravimite manustamine

Kõik bioloogilised psoriaasiravimid on süstitavad ravimvormid. Infliksimab manustatakse intravenoosse infusioonina ja seetõttu on ravim osa tervishoiuteenusest. Ülejäänud ravimid manustatakse subkutaanse süstena ja pärast õppimist saab enamik haigetest süstimisega ise hakkama, mistõttu ei eelda nende ravimite kasutamine, et ravimit tuleb manustada ravisutuses.

Bioloogiliste ravimite lisamisega soodusravimite nimekirja (v.a infliksimab) paraneb psoriaasi bioloogilise ravi kasutuse ülevaade nii haigekassale kui ka patsienti ravivatele (erinevatele) arstidele. Samuti paraneb ravile juurdepääs, sest ei ole vaja pidevalt külastada ühte neljast psoriaasi bioloogilist ravi pakkuvast haiglast Eestis.

Kui ravimid on soodusravimite loetelus, on üheselt selge, mis ravimit on haigele välja kirjutatud ja millist on ta välja ostnud. Välistatud on teenuste kodeerimisest tulenevad ebakõlad ja teadmatus, kui sama koodiga on kaetud mitu ravimit.

Otstarbekas on ravimit infliksimab kasutada tervishoiuteenusena ja teisi bioloogilisi psoriaasiravimeid käsitleda soodusravimitena.

Ravi hindamine ja dokumenteerimine

Otsus bioloogilise psoriaasiravimi kasutuselevõtuks peab olema läbi kaalutud ja dokumenteeritud ning selle otsuse kinnitamine ravikonsiiliumis põhjendatud.

Seevastu juba alustatud bioloogilise ravi tulemuslikkuse hindamine ja vajaduse korral ravimite vahetamine peaks olema raviarsti (dermatoloog, pediaater) pädevuses. Ravivastust tuleb hinnata kindla protokollil alusel ja see on vaja asjakohaselt dokumenteerida.

Hiljuti on valminud Eesti nahahaiguste bioloogilise ravi register RegisDermEST, kuhu kantakse peale teiste haiguste puhul kasutatavate bioloogilise ravi haigusjuhtude veel bioloogilist ravi saavate psoriaasipatsientide andmed, mis moodustavad suure osa registri andmetest. Register on kasutusel kogu Eestis ning tulevikus saab selle põhjal koostada ka Eesti-põhiseid ülevaateid ja analüüse bioloogiliste ravimite kasutamisest.

Järgmiseks oleme sõnastanud kaks stsenaariumi bioloogilise psoriaasiravi põhimõtteliseks korralduseks. Stsenaarium A on kohaldatav olukorrale olemasolevate ravimivalikute piires. Stsenaarium B on rohkem üldistatud ja võtab arvesse ka võimaluse, et lisandub uusi ravimeid.

7.3. Muudatused psoriaasiravimite kasutamise tingimustes

Stsenaarium A – ravimite kasutamise järjekord olemasolevate valikute piires

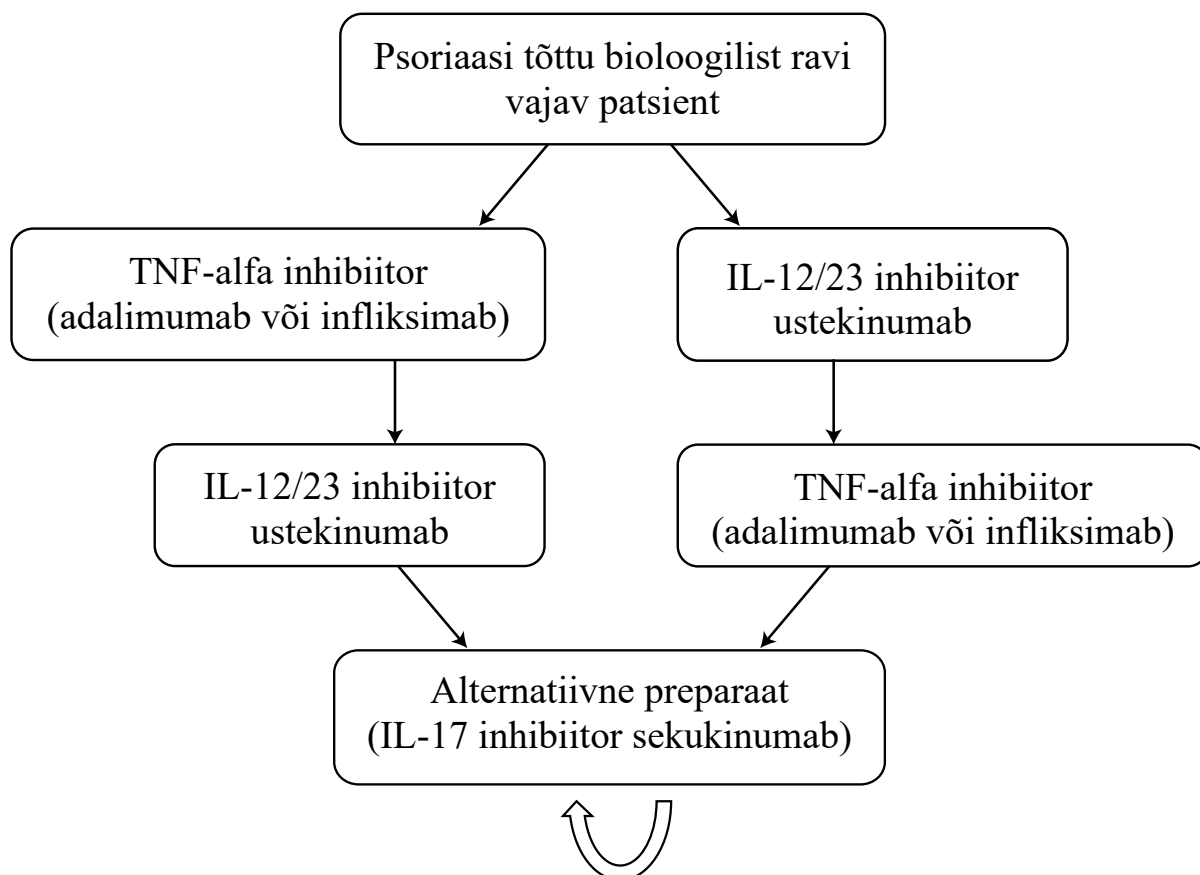
Kuigi olemasolev tõendus ei võimalda bioloogilisi psoriaasiravimeid jaotada rangelt esimese või teise rea ravimiteks, on praktilistel kaalutlustel mõistlik Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsiga kokku leppida psoriaasi bioloogilise ravi kasutamise algoritm, mis arvestab ravimite efektiivsuse kõrval ka nende kõrvaltoimete, hinnataseme ja kasutamismugavusega.

Näiteks ei peaks olema esimene valik praegu soodustatud ravimitest kõige kallima ravikuuri maksumusega sekukinumab.

Teisalt on näiteks adalimumab piisava efektiivsuse ja sobiva hinnatasemega, et olla üks ravim, millega alustada raske psoriaasi korral bioloogilist ravi.

Ravi võiks alustada (vastunäidustuste puudumisel) kas TNF-alfa inhibiitoriga (adalimumab või infliksimab) või IL-12/23 inhibiitori ustekinumabiga. Esmakasutatud ravimi ebapiisava ravitoime korral võiks neid omavahel vahetada.

Kallima hinnatasemega ravim sekukinumab tuleks kasutusele kolmandas järjekorras, kui mõlema varem kasutatud ravimi toime on osutunud ebapiisavaks või esineb nende kasutamisele vastunäidustusi.



Joonis 7. Bioloogiliste psoriaasiravimite vahetamise algoritm stsenaariumi A korral.

Stsenaarium B – ravimite kasutuselevõtu algoritm uute ravimite lisandumisel

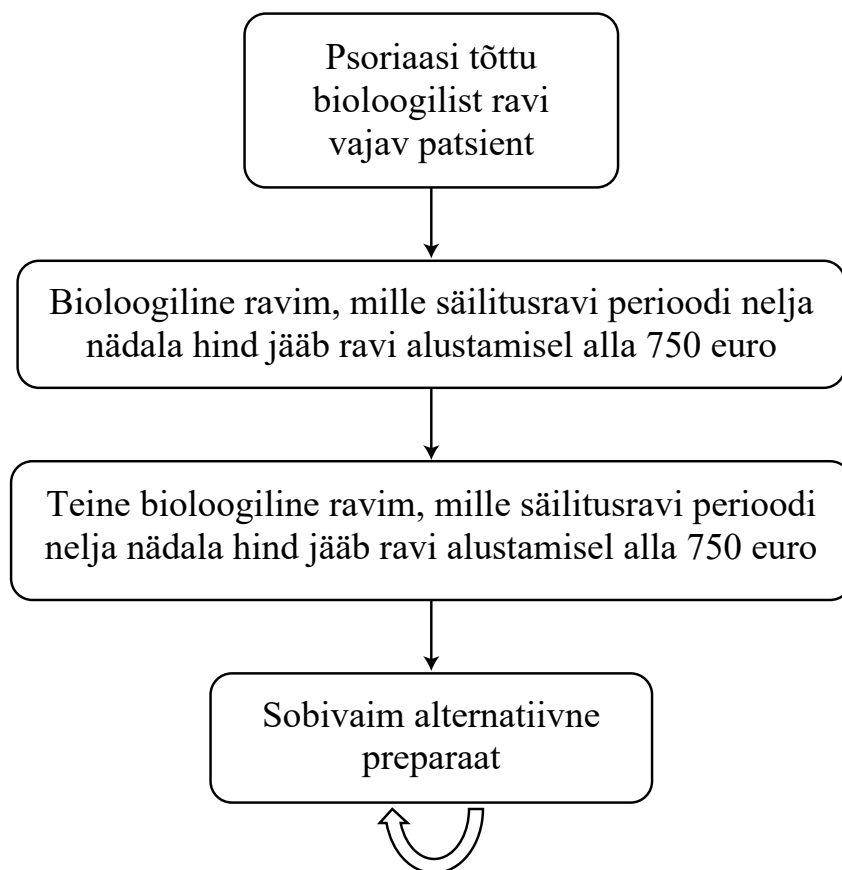
Pakume stsenaariumi psoriaasi bioloogilise ravi valikute laiendamiseks.

Uute psoriaasiravimite lisandumine

Bioloogiliste ravimite valiku tagamiseks on vajalik lähiajal täiendada soodusravimite nimekirja kahe või kolme uue efektiivse bioloogilise psoriaasiravimiga. Kui hinnaläbirääkimistel õnnestub uute ravimite hind saada vähemalt kolmandiku võrra väiksemaks kui sekukinumabi oma, võib nimekirja täienemisel tekkida kokkuvõtteid.

Ravi on soovitatav alustada preparaadiga, mille säilitusravi perioodi nelja nädala hind jääb ravi alustamisel alla 750 euro, ning esmakasutatud ravimi ebapiisava ravitoime

korral tuleks see vahetada teise samasse hinnaklassi kuuluva ravimi vastu. Teise või järgmise ravimi ebaefektiivsuse korral või kõrvaltoimete või vastunäidustuste tekkimisel võib vahetada ravimi sobivaima alternatiivi vastu.



Joonis 8. Bioloogiliste psoriaasiravimite vahetamise algoritm stsenaariumi B korral.

8. Muutuste eelarvemõjud

Viimastel aastatel on lisandunud palju uusi bioloogilisi psoriaasiravimeid, mis on senistest mõnevõrra efektiivsemad, ja on tõenäoline, et see trend lähiaastatel püsib. Järgmiseks hinnatakse bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamise mõju Eesti Haigekassa eelarvele 2021.–2025. aastal ja arvutused esitatakse kahe stsenaariumi lõikes:

- bioloogiliste ravimite valik ei muutu ja kaotatakse piirang, mille järgi võib ühel haigel kasutada ainult kolme bioloogilist ravimit;
- bioloogiliste ravimite valik laieneb kahe-kolme ravimi võrra, selle tulemusena väheneb sekukinumabi kasutamine 50% võrra, kui lisanduvate ravimite hinnatase on kolmandiku võrra madalam sekukinumabi hinnast.

Siinses peatükis arvestatakse, et Eesti Haigekassa hüvitab 2021. aastal soodusravimina või tervishoiuteenusena viit bioloogilist psoriaasiravimit: adalimumab, etanertsept, infliksimab, ustekinumab ja sekukinumab. Nende ravimite kasutamisel on kulu ühe neljanädalase ravikuuri kohta esitatud tabelis 9 seisuga 1. aprill 2021. Kõigi nimetatud toimeainete kasutamisel on ühe ravikuuri hind võrdne piirhinnaga. Alates 2021. aastast vähenes infliksimabi ravikuuri maksumus ligi kaks korda, kuid selle tähendust ravimi kasutamise sagedusele ei oska hinnata, sest raviteenusel olevat ravimit ei ole põhjust eelistada kergemalt kättesaadavale retseptiravimile. Kuna iksekizumab, guselkumab ja risankizumab ei ole praegu Eesti Haigekassa soodusravimite ega tervishoiuteenuste loetelus, on nende kolme ravimi puhul ravikuuri hinna aluseks võetud Soome ja Läti riiklikult kehtestatud jaemüügihinnad.

Tabel 9. Ravimite maksumus ühe neljanädalase ravikuuri kohta eurodes (ravimite hinnad seisuga 01.04.2021)

Toimeaine	Ravim	Pakendi/ ravikuuri hind eurodes	Allikas
Adalimumab	Humira 40 mg / 0,4 ml N2	239,16	raviminfo.ee
Etanertsept	Enbrel 50 mg N4	271,43	raviminfo.ee
Infliksimab	230 mg	124,54	SoM 2007 määruse 9 lisa 15
Ustekinumab	15 mg	461,92	SoM 2007 määruse 9 lisa 15
Sekukinumab	300 mg	1063,97	SoM 2007 määruse 9 lisa 15
		Soome/Läti	Soome/Läti
Iksekizumab	Taltz 80 mg / 1 ml N1	1094,57 / –	https://asiointi.kela.fi/www.zva.gov.lv

Toimeaine	Ravim	Pakendi/ ravikuuri hind eurodes	Allikas
Guselkumab	Tremfya 100 mg / 1 ml N1	2247,36 / 2763,91	https://asiointi.kela.fi/www.zva.gov.lv
Risankizumab	Skyrizi 75 mg / 0,83 ml N2	3317 / 4175,8	https://asiointi.kela.fi/www.zva.gov.lv

8.1. Analüüsi eeldused ja sisendid

Kasutajate arv

Eesti Haigekassa raviarvete ja retseptide analüüsi alusel (ptk 7.1) kasutas 2020. aastal bioloogilisi psoriaasiravimeid 134 erinevat inimest. Haigekassa statistika järgi kasutas 2020. aastal psoriaasiravimeid 192 inimest (tabel 10).

Hinnang kuludele 2020. aastal kehtivatel tingimustel

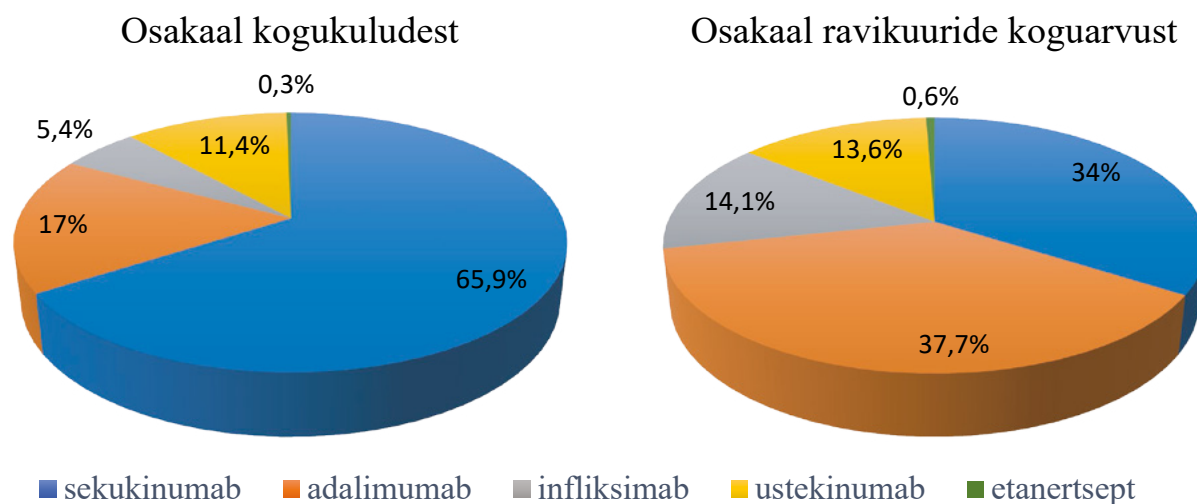
Eesti Haigekassa statistika järgi hüvitati bioloogilisi psoriaasiravimeid tervishoiuteenuste ja soodusravimite loetelu 2020. aastal kogusummas 2,19 mln eurot (tabel 10). 2019. aastal oli teenusekoodi 223R all ainult infliksimab, kuid 2020. aastal lisati teenusekoodi 223R alla ustekinumab. Infliksimabi ravikuuride osakaal teenuse hinnamudelil on 51% ja ustekinumabi osakaal 49%.

Tabel 10. Bioloogiliste psoriaasiravimite (diagnoos L40) kasutamine 2020. aastal Eesti Haigekassa soodusravimite ja haiglaravimite statistika alusel [83, 84, 85]

	Isikute arv	Teenuste ja ravimipakendite arv	Kulud eurodes
Infliksimab (223R)	52	557	118 148
Ustekinumab (223R)	50	539	248 981
Sekukinumab (226R)	126	1344	1 440 893
Adalimumab	187	1488	371 705
Etanertsept	5	24	6811
Kokku	420	3952	2 186 538

Tabelis 10 esitatud kuluandmete alusel arvutati bioloogiliste ravimite kasutamise osakaalud 2020. aastal, jagades iga ravimi kulu kogukuluga ning iga ravimi teenuste

ja realiseeritud pakendite arvu teenuste koguarvuga (joonis 9). Iga pakend on „võrdne“ ühe ravikuuriga. Joonise järgi moodustab kõige suurema osa kuludest (66%) sekukinumabi kasutamine, kõige väiksema osa moodustavad infliksimab (5%) ja etanertsept (0,3%). Ravikuuride koguarvust moodustab sekukinumab 34% ja adalimumab 38%.



Joonis 9. Bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamine osakaaluna kogukuludest ja hinnangud neljanädalaste ravikuuride koguarvust 2020. aastal.

8.2. Ravimikulude prognoos

Järgneva viie aasta bioloogiliste psoriaasiravimite kulude prognoosimiseks koostati kaks stsenaariumit (ptk 7.2). Mõlemas stsenaariumis arvestati uute raskekujuliste psoriaasijuhtude lisandumise ja ravivõimaluste laienemisega, mistõttu suureneks eksperdihinnangu järgi bioloogiliste psoriaasiravimite kasutajate arv võrreldes 2020. aastaga 15% järgmisel aastal (2021. a), 10% teisel (2022. a) ja 5% järgnevatel aastatel. Muutus kasutajate arvus esitatakse kõigi ravimite puhul kulude kasvuna samade sammudena.

Esimese stsenaariumi kohaselt bioloogiliste ravimite valik ei muutu, kuid kaotatakse piirang, mille järgi võib ühel haigel kasutada kuni kolme bioloogilist ravimit. Esimese stsenaariumi järgi on tabelis 11 esitatud kulud ravimite kaupa viie aasta perspektiivis, kusjuures ravimite omavahelised proportsioonid ravikuuride koguarvust on läbivalt samad kui 2020. aastal (joonis 9).

Tabel 11. Ravimikulude prognoos I stsenaariumi alusel, kui ravimite valik ei muutu, kuid kaotatakse piirang, mille järgi võib ühel haigel kasutada kuni kolme bioloogilist ravimit.

	Infliksimab	Ustekinumab	Sekukinumab	Adalimumab	Etanertsept
2021	79 772	286 328	1 657 027	409 251	7491
2022	87 749	314 961	1 822 730	450 176	8241
2023	92 137	330 709	1 913 867	472 684	8653
2024	96 744	347 244	2 009 560	496 319	9085
2025	101 581	364 606	2 110 038	521 135	9540

Teise stsenaariumi järgi lisanduks Eesti Haigekassa kompenseeritavate psoriaasiravimite hulka kaks kuni kolm uut, sekukinumabile alternatiivset bioloogilist ravimit, mille ravikuuri maksumus oleks kolmandiku võrra odavam sekukinumabi ravikuuri maksumusest. Kui lisandub teisi ja odavamaid võimalusi enne sekukinumabi kasutuselevõttu, väheneb eksperdihinnangu kohaselt sekukinumabi kasutamine poole võrra, mistõttu vähenevad ka kulud sekukinumabile.

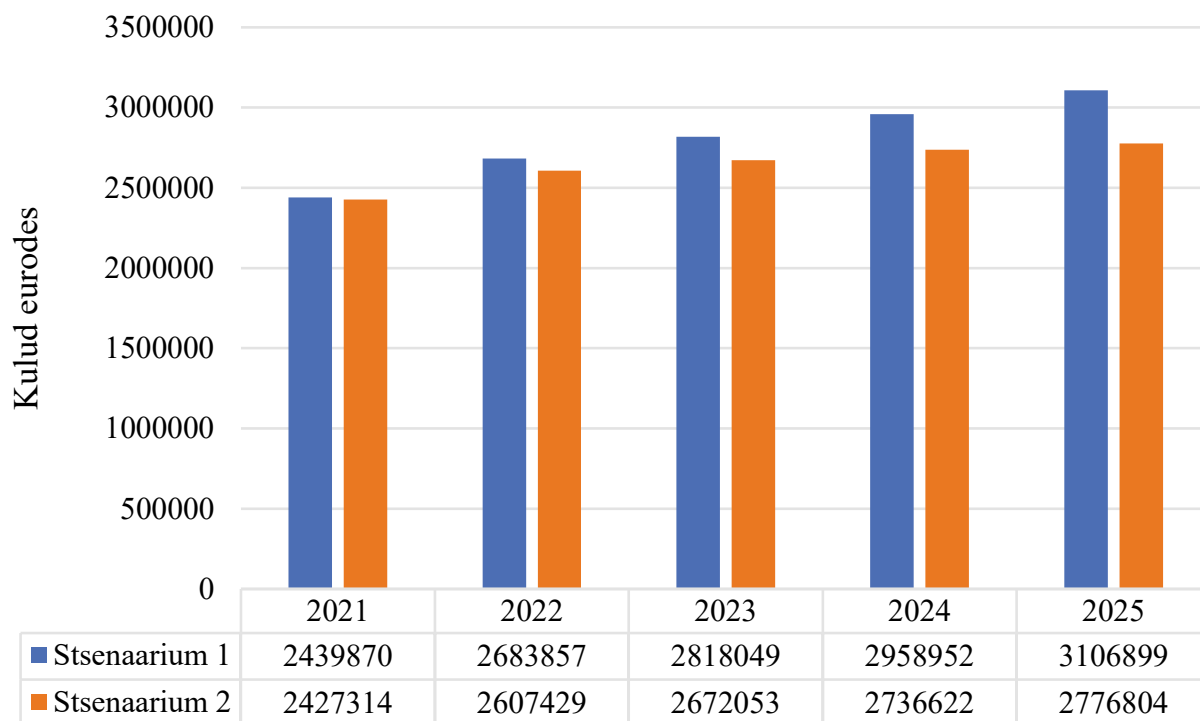
Teise stsenaariumi puhul eeldatakse, et sekukinumabi osakaal ravikuuridest langeb 2025. aastaks 34%-lt 13%-le ja uute ravimite osakaal kasvab samal ajal 13%-le, kuid ülejäänud ravimite proportsioonid ravikuuride koguarvus on läbivalt samad 2020. aastaga.

Selle prognoosi jaoks on tabelis 12 esitatud kulud iga ravimi kohta viie aasta perspektiivis. Nagu ka esimese stsenaariumi puhul põhineb tabelis 12 ravimite kasutajate arv tabelis 10 esitatud 2020. aasta isikute arvudel ning kulude leidmiseks kasutati keskmist ravimi kasutamiskordade arvu 2020. aastal inimese kohta.

Tabel 12. Ravimikulude prognoos II stsenaariumi alusel, kui ravimite valik laieneb kahe kuni kolme sekukinumabist odavama ravimi võrra.

	Infliksi- mab	Ustekinu- mab	Sekukinuv- mab	Uued ravi- mid	Adalimu- mab	Etanertsept
2021	79 772	286 328	1 644 472	0	409 251	7491
2022	87 749	314 961	1 600 198	146 105	450 176	8241
2023	92 137	330 709	1 461 050	306 821	472 684	8653
2024	96 744	347 244	1 303 987	483 242	496 319	9085
2025	101 581	364 606	1 047 025	732 918	521 135	9540

Joonisel 10 on esitatud bioloogiliste psoriaasiravimite kogukulud järgneva viie aasta jooksul kahe stsenaariumi järgi. Mõlema stsenaariumi kulud leiti summeerides tabelites 11 ja 12 esitatud ravimite kulud aastate kaupa.



Joonis 10. Bioloogiliste psoriaasiravimite kasutamisega kaasnevad kulud viie aasta jooksul, kui kaob piirang, mille järgi võib ühel haigel kasutada ainult kolme bioloogilist ravimit, või kui suureneb bioloogiliste ravimite valik paari ravimi võrra.

9. Järeldused ja soovitused

Siinse raporti eesmärk on hinnata psoriaasi ravis kasutusel olevate bioloogiliste ravimite efektiivsust ning kulusid parima ja püsiva ravivastuse saavutamisel.

Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes analüüsiti ravimivalikuid suunavate tegurite ja tingimuste vastavust rahvusvaheliste ravijuhendite soovitustele ning hinnati võimalike muudatuste mõju ravikindlustuse eelarvele.

1. Tänapäeval on psoriaasi ravi eesmärk võimalikult ulatuslik ja püsiv ravitulemus, mida iseloomustab eelkõige PASI 90 ja PASI 100 või absoluutse PASI ≤ 3 saavutamine, samuti PGA 0/1 ning DLQI paranemine. Bioloogiliste ravimitega on selle saavutamine mitu korda tõenäolisem kui ravimitega, mis ei ole bioloogilised.

2. Suurel osal raske psoriaasiga haigetel ei saavutata kolme või nelja kuu jooksul ravitulemust ning neil haigetel on vaja ravi esimesena kasutatud ravimiga lõpetada ja alustada ravi järgmise bioloogilise ravimiga. Seni ei ole teada prognostilisi tunnuseid, mis ennustaks, et konkreetse ravimiga ei saavutata ravitulemust, mistõttu tuleb lähtuda haige ravivastusest ja parimast arstlikust otsusest.

3. Ravijuhendites ega teaduskirjanduses ei esitata konkreetseid soovitusi bioloogiliste ravimite järjestuse kohta, sest eri bioloogilisi psoriaasiravimeid omavahel võrdlevaid kliinilisi ja kulutõhususe uuringuid on selleks liiga vähe. Samuti ei võimalda olemasolev tõendus ravimeid jaotada rangelt esimese või teise rea ravimiteks. Lisaks on ravijuhendites soovitused ravimi doosi suurendamiseks või manustamise vahelise intervalli vähendamiseks, samuti süsteemse konventsionaalse ravi lisamiseks, kui ravim ei ole piisavalt efektiivne.

4. Samas on usaldusväärsete teadusuuringute metaanalüüsides tõendatud, et bioloogiliste ravimite infliksimab, iksekizumab, risankizumab, guselkumab ja sekukinumab kasutamisel saavutatakse ravitulemus suuremal osal haigetel kui adalimumabi, ustekinumabi ja etanertsepti kasutamise korral.

5. Bioloogilise ravimi valikul soovitatakse lähtuda ravimi vastunäidustuste ja kõrvaltoimete profiilist, patsiendi seisundist, kaasuvatest haigustest ja elukvaliteedist ning patsiendi eelistusest ravimi manustamise viisi ja sageduse osas.

6. Arvestades asjaoluga, et bioloogiliste ravimite ravitoime paljudel haigetel aja jooksul vaibub, peab bioloogiliste ravimite valik ja järjestikune kasutamine haiguse pikaajalises ravis olema paindlik, et see oleks efektiivne ja kulusäästev.

7. Eestis kasutas ajavahemikul 02.07.2019–30.09.2020 bioloogilisi psoriaasiravimeid raviteenusena 194 isikut ja soodusretseptiga 105 isikut ning mõlemal viisil 42 isikut. Ravimit vahetas 20,5% haigetest, ravi katkestas vähemalt kaheks kuuks 5,3% haigetest ning raviga kaetud aeg oli kõigi raviviiside kasutajate hulgas üle 95%.

8. Bioloogiliste psoriaasiravimite väljakirjutamise soodustingimused Eestis ei ole kooskõlas rahvusvaheliste ravijuhiste soovitustega ja neid peaks muutma, et oleks võimalik kasutada lisaravivõimalusi seniste ravimite toime ammendumise korral.

Soovitused

Siin esitatud ettepanekud lähtuvad Eestis 2020. aastal kehtivatest bioloogiliste psoriaasiravimite soodustingimustel väljakirjutamise tingimustest.

1. Kehtivatel tingimustel võib bioloogilisi psoriaasiravimeid kasutada kahe haiguse mõju raskust hindava kriteeriumi koosesinemisel – haigus peab olema ulatuslik ja mõjutama oluliselt elukvaliteeti. Selline ravilävend ei ole põhjendatud, sest ei arvesta psoriaasi erivormidega, mille puhul haiguse ulatus on piiratud (nn tundlikud lööbe lokalisatsioonid: küünte, näonaha, peanaha, peopesade, jalataldade ja genitaalide haaratus), kuid mõju elukvaliteedile ülitugev.

Soovitus: ravi alustamine on põhjendatud, kui haigus on mõõdukas või raske või see mõjutab märgatavalt elukvaliteeti (PASI või BSA või DLQI hinnang ≥ 10).

2. Kehtivatel tingimustel hinnatakse ravitulemust suhtelise muutusena võrreldes ravi alustamisega (PASI 75, BSA 50 või DLQI vähenemine 5 punkti võrra), kuid nende mõõdikute absoluutväärtused on täpsemad ja annavad adekvaatse hinnangu haiguse raskusele konkreetsel ajahetkel.

Soovitus: psoriaasi bioloogilise ravi eesmärk on saavutada absoluutne PASI ≤ 3 , PGA 0/1, DLQI 0/1 või PASI 90/100.

3. Arvestades tõendust eri bioloogiliste ravimite efektiivsuse kohta ravitulemuste saavutamisel ja hoidmisel ei ole põhjendatud nõue, et kui kolme toimeaine kasutamisel ravitulemust ei saavutata, tuleb bioloogiline ravi lõpetada.

Soovitus: psoriaasiravimite koguarvu mitte sätestada.

4. Kehtiv teenuse 223R maksumus on arvutatud kahe ravimi (infliksimab ja ustekinumab) alusel, kusjuures nende osakaalud on sisuliselt võrdsed (51% ja 49%).

Samas näitavad nende ravimite kasutamise andmed raviasutustest, et infliksimabi kasutatakse 2–3 korda harvem.

Soovitus: psoriaasi ravis tähistada eraldi koodiga (223R asemel) infliksimabi kasutamine ning ravimid ustekinumab ja sekukinumab (kood 226R) viia teenuste alt soodusravimite nimekirja.

5. Kehtiv teenuste loetelu eristab esimese ja teise rea ravimeid, kuid soodusravimite seas järjekorda ei määrata ja ei ole arusaadav, kas need ravimid on esimeses või teises reas kasutamiseks.

Soovitus: loobuda esimese ja teise rea nimetamisest ning leppida Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsiga kokku psoriaasiravimite kasutamise algoritm, mis arvestab ravimite efektiivsuse kõrval ka nende kõrvaltoimete, hinnataseme ja kasutamismugavusega.

6. Soodustingimustel on võimalik kasutada kolme TNF-alfa inhibiitorit (adalimumab, etanertsept ja infliksimab) ja kui üks neist ravitoimet ei avalda, on meditsiinilise loogika alusel mõistlik kasutada teise toimet mehhanismiga (teise tsütokiiniga) ravimit. Alternatiivsed võimalused Eestis on piiratud ja võivad kiiresti ammenduda.

Soovitus: täiendada soodusravimite loetelu kahe või kolme bioloogilise psoriaasiravimiga, mis ei tähenda otsest kogukulude tõusu, sest suur osa neist asendab senikasutatud psoriaasiravimeid.

Kasutatud kirjandus

1. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Peleva E, MacMahon E, Nelson-Piercy C, Yiu ZZ *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017 01;177(3):628–36.
2. Smith CH, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 - a rapid update. *Br J Dermatol.* 2020 Oct;183(4):628–637.
3. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, *et al.* Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Apr 1;80(4):1029–72.
4. Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Guillot B, Viguier M, Grp Rech Psoriasis Soc Francaise. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *Ann Dermatol Venereol.* 2019 Jul;146(6–7):429–39.
5. Nast A, Rosumeck S, Werner RN, Dressler C, Spuls PI, van der Kraaij G *et al.* European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 01;31(12):1951–63.
6. Baker C, Mack A, Cooper A, Fischer G, Shumack S, Sidhu S. Treatment goals for moderate to severe psoriasis: an Australian consensus. *Medicine today.* 2016;(1/2):46.
7. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A *et al.* Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 May;31(5):774–790.
8. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009 Jul 30;361(5):496–509.
9. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet.* 2007 Jul 21;370(9583):263–71.
10. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, *et al.* A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007 Feb;156(2):258–62.
11. Piotr Sobolewski, Irena Walecka, Klaudia Dopytalska. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2017 Jul 1;55(3):131–5.
12. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017 Apr;63(4):278–85.
13. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Dec;42(12):1460–8.
14. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol.* 2009 juuni;145(6):700–3.

15. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;(1):9.
16. Naldi L. Epidemiology of Psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004 Jun;3(2):121-8.
17. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):377-85.
18. Statistikaamet. Statistika andmebaas. [cited 2020 Sep 27]. Available from: <http://andmebaas.stat.ee/Index.aspx?lang=et&DataSetCode=RV021#>
19. Norlin JM, Calara PS, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Real-world outcomes in 2646 psoriasis patients: one in five has PASI ≥ 10 and/or DLQI ≥ 10 under ongoing systemic therapy. *J Dermatolog Treat*. 2017 Sep;28(6):500-504.
20. Hjalte F, Carlsson KS, Schmitt-Egenolf M. Sustained Psoriasis Area and Severity Index, Dermatology Life Quality Index and EuroQol-5D response of biological treatment in psoriasis: 10 years of real-world data in the Swedish National Psoriasis Register. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):245-252.
21. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U *et al*. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014 Jan;12(1):48-57.
22. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov;18(11):2297.
23. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J *et al*. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020 01;156(3):258–69.
24. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A *et al*. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jan;303(1):1-10.
25. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K *et al*. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;(7):706.
26. Honda Y, Otsuka A, Egawa G, Inoue Y, Kuzuya A, Takahashi R *et al*. Multiple neurological abnormalities, including pontine hemorrhage, multiple sclerosis and aseptic meningitis, during anti-TNF- α therapy in psoriatic arthritis. *Eur J Dermatol*. 2015 Sep;25(5):487–8.
27. Dreyer L, Magyari M, Laursen B, Cordtz R, Sellebjerg F, Loch H. Risk of multiple sclerosis during tumour necrosis factor inhibitor treatment for arthritis: a population-based study from DANBIO and the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):785–6.
28. Honda H, Umezawa Y, Kikuchi S, Yanaba K, Fukuchi O, Ito T, et al. Switching of biologics in psoriasis: Reasons and results. *J Dermatol*. 2017 Sep;44(9):1015–9.
29. Di Lernia V, Ricci C, Lallas A, Ficarelli E. Clinical predictors of non-response to any tumor necrosis factor (TNF) blockers: A retrospective study. *J Dermatol Treat*. 2014 01;25(1):73–4.
30. Wang T-S, Tsai T-F. Biologics switch in psoriasis. *Immunotherapy*. 2019 Apr;11(6):531–41.

31. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii65-8; discussion ii69-73.
32. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):333-7.
33. Bozek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Aug;26(5):851-6.
34. Puig L, Dossena M, Berggren L, Ljungberg A, Zachariae C. Absolute and Relative Psoriasis Area and Severity Indices (PASI) for Comparison of the Efficacy of Ixekizumab to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: An Integrated Analysis of UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Outcomes. *Acta Derm Venereol*. 2019 Aug 1;99(11):971-7.
35. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. VV määrus, 19.03.2020 nr 19. RT I, 24.03.2020, 14. 2020.
36. Samarasekera E, Sawyer L, Parnham J, Smith CH. Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012;345(7880):42.
37. Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Oct;9(10):949-58.
38. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T *et al*. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017 Aug;31(4):299-316.
39. Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M *et al*. Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):257-262.e3.
40. Raposo I, Bettencourt A, Leite L, Selores M, Torres T. Ustekinumab in Real-Life Practice: Experience in 116 Patients with Moderate-To-Severe Psoriasis. *Acta Med Port*. 2019 Mar 29;32(3):214-8.
41. Song GG, Seo YH, Kim J-H, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Association between TNF-alpha (-308 A/G,-238 A/G,-857 C/T) polymorphisms and responsiveness to TNF-alpha blockers in spondyloarthritis, psoriasis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2015;16(12):1427-37.
42. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, Talegón M, Abad-Santos F *et al*. The polymorphism rs763780 in the IL-17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics*. 2015 01;16(15):1723-31.
43. Talamonti M, Galluzzo M, Chimenti S, Costanzo A. HLA-C*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: Outcome and long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Feb;74(2):374-5.
44. Eesti Ravimiregister. Humira SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, adalimumab. 2020.

45. Eesti Ravimiregister. Enbrel SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, etanertsept. 2020.
46. Eesti Ravimiregister. Remicade SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, infliksimab. 2020.
47. Eesti Ravimiregister. Stelara SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, ustekinumab. 2020.
48. Eesti Ravimiregister. Cosentyx SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, sekukinumab. 2020.
49. Eesti Ravimiregister. Taltz SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, iksekizumab. 2020.
50. Eesti Ravimiregister. Tremfya SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, guselkumab. 2020.
51. Eesti Ravimiregister. Skyrizi SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, risankizumab. 2020.
52. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar 1;76(3):418–31.
53. Potenza MC, Bernardini N, Peris K, De Simone C, Berardesca E, Bianchi L *et al*. Use of biological drugs in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in Italy: Results from the PSONG survey. *Dermatol Ther*. 2018 Jan;31(1).
54. Xu G, Xia M, Jiang C, Yu Y, Wang G, Yuan J, et al. Comparative efficacy and safety of thirteen biologic therapies for patients with moderate or severe psoriasis: A network meta-analysis. *J Pharmacol Sci*. 2019 Apr;139(4):289–303.
55. Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K *et al*. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan 1;76(1):60–9.
56. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG *et al*. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Aug 17;394(10198):576–86.
57. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y *et al*. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650–61.
58. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2020 Jun 28.
59. Warren RB, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther*. 2020 Feb;10(1):73.
60. Warren RB, Gooderham M, Burge R, Zhu B, Amato D, Liu KH *et al*. Comparison of cumulative clinical benefits of biologics for the treatment of psoriasis over 16 weeks: Results from a network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May 1;82(5):1138–49.

61. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C *et al*. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 9;1(1):CD011535.
62. Griffiths CEM. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):118-28.
63. Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167 Suppl 3:12-20.
64. Qiang JK, Shahbaz A, Kim W, Marinas J, Greaves S, Yeung J. Effectiveness of sequential use of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis in real world Canadian academic clinical practice: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2016 01;74(1):176–7.
65. Downs AM. Switching between antitumour necrosis factor alpha biologic agents - is patient weight an important consideration? *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1123-4.
66. Antoniou C, Dessinioti C, Vergou T, Stratigos A, Avgerinou G, Kostaki M *et al*. Sequential treatment with biologics: switching from efalizumab to etanercept in 35 patients with high need psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Dec;24(12):1413-20.
67. Roche H, Bouiller K, Puzenat E, Deveza E, Roche B, Pelletier F *et al*. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat*. 2019 Sep;30(6):540-544.
68. Hu Y, Chen Z, Gong Y, Shi Y. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Clin Drug Investig*. 2018 Mar;38(3):191–9.
69. Zidane M, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Decision-Analytic Modeling for Time-Effectiveness of the Sequence of Induction Treatments for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2019 Dec;155(12):1380–9.
70. Kim WB, Marinas JEC, Qiang J, Shahbaz A, Greaves S, Yeung J. Adverse events resulting in withdrawal of biologic therapy for psoriasis in real-world clinical practice: A Canadian multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug 1;73(2):237–41.
71. Saeki H, Ishii K, Joshi A, Bensimon AG, Yang H, Kawaguchi I. An economic evaluation of risankizumab versus other biologic treatments of moderate to severe plaque psoriasis in Japan. *J Dermatol Treat*. 2020 Apr 17;1–11.
72. Igarashi A, Igarashi A, Graham CN, Gilloteau I, Tani Y. Evaluating the cost-effectiveness of secukinumab in moderate-to-severe psoriasis: a Japanese perspective. *J Med Econ*. 2018 Oct 26;1–9.
73. Klijn SL, van de Wetering G, van den Reek JMPA, de Jong EMGJ, van der Kolk A, Kievit W. Biologic treatment sequences for plaque psoriasis: a cost–utility analysis based on 10 years of Dutch real-world evidence from BioCAPTURE. *Br J Dermatol*. 2018 01;178(5):1181–9.
74. Johansson EC, Hartz S, Kiri SH, Kumar G, Svedbom A. Cost-effectiveness analysis of sequential biologic therapy with ixekizumab versus secukinumab as first-line treatment of moderate-to-severe psoriasis in the UK. *J Med Econ*. 2018 Aug;21(8):810-820.

75. Johansson E, Nuñez M, Svedbom A, Dilla T, Hartz S. Cost effectiveness of ixekizumab versus secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Spain. *Clin Outcomes Res.* 2018 Nov 12;10:747–59.
76. Augustin M, McBride D, Gilloteau I, O'Neill C, Neidhardt K, Graham CN. Cost-effectiveness of secukinumab as first biologic treatment, compared with other biologics, for moderate to severe psoriasis in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 01;32(12):2191–9.
77. Wu JJ, Feldman SR, Rastogi S, Menges B, Lingohr-Smith M, Lin J. Comparison of the cost-effectiveness of biologic drugs used for moderate-to-severe psoriasis treatment in the United States. *J Dermatol Treat.* 2018 17;29(8):769–74.
78. Puig L, López-Ferrer A, Notario J, Jiménez-Morales A, Moreno-Ramírez D, Gozalbo I *et al.* Secukinumab is the most efficient treatment for achieving clear skin in psoriatic patients: a cost-consequence study from the Spanish National Health Service. *J Dermatol Treat.* 2017 03;28(7):623–30.
79. Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Health Reg Issues.* 2014 Dec;5:65–72.
80. Ahn CS, Gustafson CJ, Sandoval LF, Davis SA, Feldman SR. Cost effectiveness of biologic therapies for plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2013 Aug;14(4):315–26.
81. Villacorta R, Hay JW, Messali A. Cost effectiveness of moderate to severe psoriasis therapy with etanercept and ustekinumab in the United States. *PharmacoEconomics.* 2013 Sep;31(9):823–39.
82. Mauskopf J, Samuel M, McBride D, Mallya UG, Feldman SR. Treatment Sequencing After Failure of the First Biologic in Cost-Effectiveness Models of Psoriasis: A Systematic Review of Published Models and Clinical Practice Guidelines. *Pharmacoeconomics.* 2014 Apr;32(4):395–409.
83. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste statistika. Haigekassa poolt tasutud psoriaasi-ravimitega seotud raviteenused. <https://www.haigekassa.ee/haigekassa/finantsnaitajad/tervishoiuteenuste-statistika>
84. Eesti Haigekassa. Haigekassa poolt tasutud psoriaasi ja psoriaatrilise artropaatia diagnoosiga (L40, M07) soodusravimite retseptid. <https://www.haigekassa.ee/haigekassa/finantsnaitajad/soodusravimite-statistika>
85. Ravimiamet. Ravimistatistika. Psoriaasi bioloogiliste ravimite müügiarvud 2019. aastal.: <https://ravimiamet.ee/ravimistatistika>

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesmärk

Analüüsi eesmärk on hinnata bioloogiliste ravimite kulutõhusust psoriaasi ravis Eestis.

Taust

Psoriaas on krooniline ja ägenemistega kulgev põletikuline nahahaigus, mida iseloomustab naastuline ketendav nahalööve ning kaasuda võivad küünte muutused ja liigespõletik. Psoriaasi peetakse autoimmuunhaiguseks ja seda esineb 2–4%-l rahvastikust.

Psoriaasi ei ole võimalik välja ravida, küll aga erinevate ravimeetoditega sümptomeid kontrolli all hoida. Haiguse raviks kasutatakse valgusravi (ultraviolettkiirgus), lokaalseid nahal kasutatavaid ravimeid (D-vitamiini analoogid, glükokortikoidhormoonid, tõrvapreparaadid, kaltsineuriini inhibiitorid) ning süsteemset ravi (retinoidid, metotreksaat, kaltsineuriini inhibiitorid, apremilast, bioloogilised ravimid).

Raviotsuste tegemisel jagatakse psoriaas sõltuvalt lööbe ulatusest, lokalisatsioonist ja organsüsteemide haaratusest (liigesed, küüned) kahte rühma – kerge ja keskmise raskusastmega haigus ning raske haigus.

Kerge/keskmise raskusega haiguse puhul kasutatakse reeglina paikset ravi kas iseseisvalt või kombineerituna valgusraviga. Raske haigusvormi puhul lisanduvad süsteemselt kasutatavad ravimid.

Teema olulisus

Psoriaasi raviks on kasutusel erinevad bioloogilised ravimid, millel on erinevad märklaud tsütokiinid (TNF α , interleukiin 12, 23, 17) või inhibeerivad nad T-rakke. Nende ravimite kasutamine on üldiselt hästi talutav ja ravitoime tõhus, kuid ravi vastus varieerub isikuti, võib muutuda (väheneda) ajas ning haigus võib ka ravi ajal ägeneda. Tsütokiine sisaldavate ravimite vastu võivad psoriaasihaigetel tekkida neutraliseerivad antikehad, mistõttu haigus ägeneb. Ka teistel põhjustel väheneb paljudel haigetel aja jooksul kasutatud ravimite efektiivsus, mistõttu tuleb ravimeid vahetada.

Kliinilised uuringud, mis tõendavad bioloogiliste ravimite efektiivsust psoriaasi ravis on valdavas osas kasutanud kontrollrühmana platseebot ja psoriaasihaigeid on eelnevalt ravitud ultraviolettkiirguse ja/või immuunosupressiivsete ravimitega. Bioloogilisi ravimeid on kliinilistes uuringutes omavahel võrreldud harva, mistõttu ei ole otsest tõendusmaterjali, mille alusel saaks mõnda bioloogilist ravimit pidada teistest selgelt efektiivsemaks.

Tehnoloogiad

Haigekassale on esitatud taotlus bioloogiliste ravimite psoriaasi korral kasutamise väljakirjutamispääsude ja kriteeriumide muutmiseks. Käesoleva teema kontekstis on hinnatavateks ravimiteks adalimumab, etanertsept, infliksimab, ustekinumab, sekukinumab, guselkumab, risankizumab ja iksekizumab, mis on 2020.a seisuga kõik haigekassa poolt tasutud ravimite nimekirjas koos veidi erinevate väljakirjutamispääsude ja kriteeriumitega.

Sihtrühm

Keskmise ja raske haigusvormiga psoriaasi diagnoosiga täiskasvanud, kelle ravi ultraviolettkiirguse, välispidiste ravimitega ja teiste/traditsiooniliste süsteemsete ravimitega ei kontrolli psoriaasi sümptomeid.

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Milline on soovituslik eesmärk-tulem ravis psoriaasi ravis bioloogiliste preparaatidega?
2. Millal on näidustatud (põhjendatud?) bioloogilise ravimi vahetus?

Lahendus: Rahvusvahelistest ravijuhenditest otsitakse tõendusmaterjali, millele toetudes on esitatud soovitusel ravimite vahetamiseks psoriaasi ravis.

3. Kas psoriaasi raviks on mõni bioloogilistest ravimitest efektiivsem, kui teised bioloogilised ravimid?

Lahendus: Teaduskirjandusest otsitakse kliinilisi uuringuid, kus on otseselt võrdluses hinnatud kahe või enama bioloogilise ravimi efektiivsust.

4. Kas on olemas tõendusmaterjali, mis põhjendab erinevate bioloogiliste ravimite järjestuse valiku pikaajalises ravis?

Lahendus: Teaduskirjandusest otsitakse kliinilisi uuringuid, kus on hinnatud kahe või enama bioloogilise ravimi järjekorda kasutamist?

5. Milline bioloogiliste ravimite järjestus on kõige kulutõhusam bioloogilise ravi näidustusega psoriaasi haigetel?

Lahendus: Teaduskirjandusest leitud kulutõhususe uuringute alusel hinnatakse bioloogiliste ravimite erinevate järjekordade kasutamiste mõju ravikindlustuse eelarvele.

Lisa 2. PASI arvutamise juhis

PASI kaudu hinnatakse nelja kehapiirkonna (pea, käed, kehatüvi ja jalad) psoriaasilööbe ulatust ja kolme parameetrit – erüteem, induratsioon ja ketendus – skaalal 0–4 ning korrutatakse see vastava koefitsiendiga (pea puhul 0,1, käte puhul 0,2, kehatüve puhul 0,3 ja jalgade puhul 0,4-ga). Lööbe ulatuse hindamisel vastab kehapiirkonna haaratuse protsent kindlale arvule: haaratus <10% vastab 1-le, 10–29% 2-le, 30–49% 3-le, 50–69% 4-le, 70–89% 5-le ja 90–100% 6-le. Vastavate piirkondade lööbe ulatus, parameetrite hinnangute summa ja koefitsient korrutatakse omavahel ning lõpuks liidetakse kogu keha hõlmavaks punktisummaks, mis võib maksimaalselt olla 72. Valemina võib seda väljendada järgmiselt:
$$\text{PASI} = 0,1x(\text{pea erüteem} + \text{induratsioon} + \text{ketendus}) \times \text{lööbe ulatus} + 0,2x(\text{käte erüteem} + \text{induratsioon} + \text{ketendus}) \times \text{lööbe ulatus} + 0,3x(\text{kehatüve erüteem} + \text{induratsioon} + \text{ketendus}) \times \text{lööbe ulatus} + 0,4x(\text{jalgade erüteem} + \text{induratsioon} + \text{ketendus}) \times \text{lööbe ulatus}.$$

Lisa 3. Kulutõhususe uuringute lühikokkuvõtted

Saeki *et al.* 2020 [71]

Saeki *et al.* koostasid Jaapani andmetel kulutõhususe uuringu, milles hinnati risankizumabi kulutõhusust võrreldes adalimumabi, infliksimabi, ustekinumabi, sekukinumabi, brodalumabi, iksekizumabi ja guselkumabiga. Eeldati, et patsiendid polnud varem bioloogilist ravi saanud. Modelleerimisel kasutati Markovi mudelit ja eluea perspektiivi. Kulude hindamisel kasutati nii tervishoiu rahastaja, ühiskonna kui ka patsiendi perspektiivi. Kulud ja väljundid diskonteeriti 2% määraga aastas. Kui ravi esimese valiku bioloogilise ravimiga katkes, kasutati edasi parimat võimalikku ravi. Leiti, et risankizumab annab võrreldes teiste bioloogiliste ravimitega juurde 0,3–0,89 QALY ning on Jaapanis kõige suurema tõenäosusega kulutõhus. Lähtuvalt tervishoiu rahastaja perspektiivist oli täiendkulu tõhususe määra risankizumabi kasutamisel 2 545 812 Jaapani jeeni QALY kohta võrreldes ustekinumabiga kuni 6 077 134/ Jaapani jeeni QALY kohta võrreldes adalimumabiga. Ühiskonna perspektiivist lähtuvalt oli täiendkulu tõhususe määr vastavalt 921 770 Jaapani jeeni QALY kohta kuni 4 350 879 Jaapani jeeni QALY kohta. Patsiendi perspektiivist oli risankizumab odavam ja efektiivsem kui adalimumab, brodalumab, guselkumab ja sekukinab, kuid kõige suurem oli täiendkulu tõhususe määr võrdluses ustekinumabiga 481 961 Jaapani jeeni QALY kohta.

Igarashi *et al.* 2018 [72]

Jaapani kohta koostatud kulutõhususe analüüsis võrreldi 40 mg adalimumabi, 5mg/kg infliksimabi, 45 mg ustekinumabi ja 300 mg sekukinumabi kasutamist. Kui 45 mg ustekinumabi tarvitajal tekkis osaline ravivastus, suurendati selle annus 90 mg-ni. Bioloogiliste ravimite kasutamist ja psoriaasi kulgu modelleeriti otsustuspuu (esimene aasta) ja Markovi mudeli (neli aastat) abil. Mudelis loeti bioloogilise ravimi vastus tekkinuks, kui PASI väärtus vähenes vähemalt 75% ja osaliselt tekkinuks, kui PASI väärtus vähenes 50-74%. Need, kelle PASI väärtus vähenes vähem kui 50%, läksid üle metotreksaadi ja tsüklosporiini ravile. Analüüsis kasutati tervishoiu rahastaja perspektiivi. Kulud ja väljundid diskonteeriti 2% määraga aastas. Võrreldes infliksimabiga ja ustekinumabiga oli sekukinumab efektiivsem ja odavam. Võrreldes sekukinumabi kasutamist adalimumabi kasutamisega, oli täiendkulu tõhususe määr 8 418 222 Jaapani jeeni QALY kohta.

Klijn *et al.* 2018 [73]

Klijn *et al.* võrdlesid adalimumabi, etanertsepti ja ustekinumabi erinevas järjekorras kasutamise kulutõhusust 10 aasta perspektiivis. Simulatsioonimudeli koostamisel kasutati andmeid Hollandi psoriaasi bioloogilise ravi registrist BioCAPTURE 2005 – 2015 aastate kohta. Kuludest kaasati mudelisse bioloogiliste ravimite tarvitamisega kaasneda võivate kõrvaltoimetega seotud kulud ja induktsioon- ning säilitusravi kulud. Induktsiooniperioodidel tehtavad kulutused on suuremad, kuna sellesse aega jäävad patsiendi iseseisvalt süstima õpetamine, põhjalikud laboratoorsed uuringud ja vajadusel konsultatsioonid teiste erialaspetsialistidega ning bioloogilise ravi alustamise tihedam raviskeem. Tervisetulemina hinnati kvaliteetseid eluaastaid (QALY).

Sõltuvalt kasutatud ravimite järjekorrast olid kulud 10 aasta jooksul kokku 141 962 – 148 442 eurot ja QALYde arv 7,71 – 8,03. Kõige väiksemad kulud ja suurim QALYde arv saavutati siis, kui ravi alustati adalimumabi või ustekinumabiga. Etanertseptiga alanud kombinatsioonid olid kõige ebaefektiivsemad ning ustekinumabiga alustades oli ravi hind kõige madalam. Ravimi kasutamise kestus ei sõltunud oluliselt sellest, kas ravim oli kasutusel esimese, teise või kolmanda valikuna

Johansson *et al.* 2018 [74]

Inglismaal, Johansson *et al.* koostatud kulutõhususe analüüsis kasutati Markovi mudelit. Eluea perspektiivis võrreldi kahte psoriaasi raviskeemi: iksekizumab → ustekinumab → infliksimab → parim toetav ravi (süsteemsed konventsionaalsed ravimid, fototeraapia, toopilised ravimid) ja sekukinumab → ustekinumab → infliksimab → parim toetav ravi. Omavahel võrreldi iksekizumabi ja sekukinumabi kasutamist esimese valiku ravimina. Mudelis arvestati ravi katkestamise määraks 20% aastas. Ravile allumiseks loeti PASI väärtuse 75%-list langust võrreldes algväärtusega. Analüüsis kasutati tervishoiu rahastaja perspektiivi. Kulud ja väljundid diskonteeriti 3,5% määraga aastas. Analüüsi tulemusena leiti, et esimese valiku ravimina on iksekizumabi kasutamine efektiivsem ja odavam kui sekukinumabi kasutamine. Kuna iksekizumabi ja sekukinumabi erinevused olid väikesed, siis soovitati ravimi valimisel arvesse võtta patsiendi eelistusi (nt süstimise sagedus) ja pikaajalist ohutust.

Johansson *et al.* 2018 [75]

Hispaania andmetel koostatud analüüsis võrreldi iksekizumabi ja sekukinumabi kulutõhusust tervishoiu rahastaja perspektiivist. Markovi mudeli abil modelleeriti

bioloogilise ravimi kasutamist ja psoriaasi kulgu patsientide eluea jooksul. Modelis oli neli terviseseisundit: 12- nädalane induktsiooniperiood, bioloogilise ravi säilitusperiood, parim toetav ravi ja surm. Ravivastus loeti tekkinuks, kui oli saavutatud vähemalt PASI 75. Eeldati, et 20% bioloogilise ravi saajatest katkestab ravi säilitusperioodil. Kulud ja väljundid diskonteeriti 3% määraga aastas. Võrreldes sekukinumabi kasutamisega oli iksekizumabi kasutamine eluea perspektiivis 2000 euro võrra odavam ja QALYde arv 0,037 võrra suurem.

Augustin *et al.* 2018 [76]

Saksamaa andmete põhjal koostatud otsustuspuu modelis võrreldi sekukinumabi, adalimumabi, etanertsepti, infliksimabi ja ustekinumabi kasutamist esimese valiku ravimina ühe aasta jooksul. Kasutati tervishoiu rahastaja perspektiivi. Ravitulemuslikkuse hindamine toimus 16. nädalal. Kui ravim sobis ($\text{PASI} \geq 75$), jätkati ravimist sama preparaadiga, vastasel juhul jätkati ravi metotreksaadi, tsüklosporiini, fototeraapia ja/või toopiliste kortikosteroididega. Analüüsis leiti, et 16. ja 52. nädalal oli kõige väiksem kulu PASI 90 saavutanu kohta sekukinumabi kasutamisel, vastavalt 18 026 eurot ja 42 409 eurot.

Wu *et al.* 2018 [77]

USA andmetel koostatud kulutõhususe analüüsis võrreldi brodalumabi, adalimumabi, iksekizumabi, sekukinumabi ja ustekinumabi kulu PASI 75, PASI 90 ja PASI 100 saavutanud patsientide kohta. Kasutati tervishoiu rahastaja perspektiivi. Brodalumabi kasutamisel oli kulu aastas PASI 75, PASI 90 ja PASI 100 saavutanud patsientide kohta madalaim, vastavalt 48 782, 51 383 ja 87 585 USA dollarit.

Puig *et al.* 2017 [78]

Hispaanias koostatud kulu-tulemuse analüüsis kasutati otsustuspuud, mille abil võrreldi etanertsepti, infliksimabi, adalimumabi, ustekinumabi ja sekukinumabi kasutamist monoteraapiana või nende omavahelisi kombinatsioone. Esimene ravivastuse hindamine teostati 10.–16. nädalal ning kui siis oli saavutatud PASI 75, jätkus ravi sama preparaadiga, vastasel juhul võeti kasutusele teine bioloogiline ravim. Teine hindamine toimus 24. nädalal ning kui sel hetkel ei olnud teise valiku ravimiga PASI 75 saavutatud, lisati raviskeemi juurde metotreksaat. Teise aasta lõpus pidi raviefekti positiivseks lugemiseks olema saavutatud PASI 90. Otsustuspuu abil modelleeriti bioloogiliste ravimite kasutamist 2 aasta jooksul. Kasutati tervishoiu rahastaja perspektiivi. Kuludena kasutati ainult ravimite kulusid, süstimisega seotud kulusid ei võetud arvesse. Väikseim kulu ravivastuse saavutanu kohta, kui kasutati

ühthe preparaati, oli sekukinumabi tarvitajatel, järgnesid infliksimabi ja ustekinumabi kasutajad. Ravimite erinevas järjekorras kasutamise võrdluses oli kõige väiksem raviparemus arv (ingl *number needed to treat*) ja kulu ravivastuse saavutanu kohta sekukinumabiga algavate raviskeemide korral. Leiti, et etanertsepti-adalimumabi raviskeemi kasutamisel oli kulu ühe ravivastuse saavutanud patsiendi kohta kõrgeim.

Riveros *et al.* 2014 [79]

Brasiilia kohta koostatud kulutõhususe analüüsis võrreldi adalimumabi, etanertsepti, infliksimabi ja ustekinumabi kasutamist esimese valiku ravimitena psoriaasi ravis. Markovi mudeli abil modelleeriti psoriaasi ravi 3 aasta jooksul. Mudelis eeldati, et kui PASI baasväärtus suurenes vähemalt 75%, oli ravivastus tekkinud. Kui PASI baasväärtus polnud 12 nädalaks vähemalt 75% suurenenud, siis jätkus ravi bioloogilise ravimiga. Kulu PASI 75 saavutanud patsiendi kohta oli kõige väiksem adalimumabi, seejärel ustekinumabi ja etanertsepti kasutamisel.

Ahn *et al.* 2013 [80]

USA kohta koostatud kulutõhususe analüüsis võrreldi adalimumabi, alefasepti, etanertsepti, infliksimabi ja ustekinumabi kasutamist esimese valiku ravimitena psoriaasi ravis. Andmed ravimite efektiivsuse kohta saadi PubMedist otsitud efektiivsuse uuringutest. Kuna ravimite efektiivsuse andmed olid 12-nädala kohta, ekstrapoleeriti need tulemused ühe aasta peale. Intravenoosse infliksimabi (3mg/kg) kasutamisel oli kulu ühe PASI 75 saavutanud patsiendi kohta kõige väiksem. Sellele järgnes subkutaanne adalimumab (40 mg, manustatakse iga kahe nädala järel). Uuringu puudusena toodi välja, et puudusid otsesed võrdlusuuringud ravimite efektiivsuse kohta ning efektiivsuse andmed olid liiga lühikese perioodi, 12 nädala kohta.

Villacorta *et al.* 2013 [81]

USA kohta koostatud kulutõhususe analüüsis võrreldi 45 mg ja 90 mg ustekinumabi kasutamist 50 mg etanertsepti kasutamisega. Markovi mudeli abil modelleeriti bioloogiliste ravimite kasutamist ja psoriaasi kulgu kolme aasta jooksul. Kulud ja QALYd diskonteeriti 3% määraga aastas. Mudelis loeti bioloogilise ravimi vastus tekkinuks, kui PASI väärtus vähenes vähemalt 50%. Kui ravi ustekinumabi või etanertseptiga katkestati, jätkus ravi teise bioloogilise ravimiga (nt alefasept, efalizumab, infliksimab). Eeldati, et 20% bioloogilise ravi saajatest katkestab ravi säilitusperioodil. 45 mg ustekinumab oli efektiivsem ja odavam kui etanertsept. Võrreldes 90 mg ustekinumabi kasutamist etanertsepti kasutamisega, oli täiendkulu tõhususe määr 384 401 USA dollarit.

Lisa 4. Psoriaasiravimitega seotud Haigekassa raviarvete ja retseptide kirjeldus

Haigekassast saadi 1215 isiku kohta 8087 retsepti andmed. Retseptidel oli ATC kood L04AB04 (adalimumab) või ATC kood L04AB01 (etanertsept). Retseptidel oli kokku 43 erinevat diagnoosikoodi. Kõrvale jäeti retseptid, millel polnud diagnoosikoodi L40, L40.0, L40.5 või mille alusel polnud ravimeid välja ostetud (realiseeritud pakendite arv oli 0), nende retseptide eest polnud ka Haigekassa tasunud. Alles jäi 979 retsepti 147 isiku kohta. Retseptide väljaostmise kuupäevad jäid vahemikku 02.07.2019–27.11.2020. 147 isikust 96-l oli lisaks retseptile ka raviarve teenusekoodiga 223R ja/või 226R. Ainult retsept oli 51 isikul. Tabelis L-1 on esitatud Haigekassa poolt tasutud adalimumabi ja etanertsepti retseptid.

Tabel L-1. Haigekassa poolt tasutud adalimumabi ja etanertsepti retseptid 2019. ja 2020. aastal

	2019		2020	
	Adalimumab	Etanertsept	Adalimumab	Etanertsept
Realiseeritud retsepte	312	0	652	15
Realiseeritud pakendeid	522	0	1123	25
Isikuid	92	0	132	2

Haigekassast saadi kokku 4635 raviarve andmed 304 isiku kohta. Raviarve alguskuupäevad olid vahemikus 02.01.2017–30.09.2020. Igal arvel oli märgitud teenus 223R (infliksimab või ustekinumab) ja 226R (sekukinumab).

Kõrvale jäeti kolm raviarvet, millel polnud põhi- ega kaasuv diagnoosikood ükski järgnevast diagnoosikoodist: L40.0, L40.1, L40.3, L40.4, L40.5. Alles jäi 4632 raviarvet 301 isiku kohta. Neist 96 isikul oli lisaks raviarvele vähemalt üks retsept ATC koodiga L04AB04 (adalimumab) ja/või ATC koodiga L04AB01 (etanertsept). Ainult raviarve oli 205 isikul. Tabelis L-2 on esitatud Haigekassa poolt tasutud raviteenuste 223R ja 226R kasutamine.

Tabel L-2. Haigekassa tervishoiuteenuste 223R ja 226R kasutamine

	2017		2018		2019		2020	
	223R	226R	223R	226R	223R	226R	223R	226R
Arveid	405	604	675	569	1037	498	386	458
Teenuseid	656	929	947	967	1487	1066	851	1019
Isikuid	66	79	109	105	190	93	99	114

301 isikust, kellel oli raviarve teenusekoodiga 223R või 226R, 59% said ravi Tartu Ülikooli Kliinikumis, 21% Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, 17% Ida-Tallinna Keskhaiglas, 3% Pärnu Haiglas ja 1% Tallinna Lastehaiglas.

Kokku oli retsepte ja raviarveid 352 isiku kohta, neist 70% olid mehed. Patsientide keskmine vanus oli 46 aastat, mediaanvanus 47 aastat. Noorim patsient oli 11-aastane ja vanim 83-aastane. Vaatlusaluse perioodi jooksul suri 3 inimest. Iga isiku raviarved ja retseptid järjestati raviarve alguskuupäeva või retsepti realiseerimiskuupäeva järgi.

Ravi algust adalimumabiga või etanertseptiga arvestati alates esimese retsepti realiseerimise kuupäevast. Ravi algust infliksimabiga, ustekinumabiga või sekukinumabiga arvestati alates esimese teenuse 223R või 226R osutamise kuupäevast. Ravijärgimuse hindamisel arvestati, et üks ravikuur kestab 30 päeva. Kui kahe järjestikuse tervishoiuteenuse (223R ja 226R) teenuse osutamise kuupäeva või kahe järjestikuse retsepti realiseerimise kuupäeva vahe oli üle 90 päeva ja vähem kui 210 päeva, siis oli tegemist ravikatkestusega. Samuti loeti ravikatkestuseks, kui isikule oli viimane teenus (223R või 226R) osutatud vähemalt 90 päeva, kuid mitte rohkem kui 210 päeva enne 20.09.2020 või viimase retseptiga ostetud ravikuurid lõppesid vähemalt 90 päeva, kuid mitte rohkem kui 210 päeva enne 27.11.2020.

Ravi lõpetajaks loeti isik, kellel viimase ravikuuri ja vaatlusperioodi lõpukuupäeva (adalimumabi ja etanertsepti kasutajatel 27.11.2020 ja 223R ning 226R teenuse saajatel 30.09.2020) vahel jäi vähemalt 210 päeva. Patsiendikuude koguarv leiti vaatlusperioodi lõpukuupäeva (adalimumabi ja etanertsepti kasutajatel 27.11.2020 ja 223R ning 226R teenuse saajatel 30.09.2020) ja esimese realiseeritud retsepti või esimese raviteenuse kuupäeva vahena, tulemused summeeriti.

Tabelis L-3 on esitatud psoriaasiravimitega seotud raviteenuste ja retseptiravimite kasutamine 2017–2020. aastal. Ainult infliksimabiga, ustekinumabiga ja/või sekukinumabiga raviti antud perioodil 205 inimest, kellest 66 vahetas vähemalt ühel korral ravimit. Ainult adalimumabi ja/või etanertsepti kasutas 51 inimest. Raviteenuseid ja retseptiravimeid kasutas 96 inimest, kes kõik olid ravivahetajad. Kõige rohkem oli katkestajaid raviteenuste ja retseptiravimite kasutajate hulgas (16,7%). Ravi lõpetajaid oli kõige rohkem ainult raviteenuste kasutajate hulgas (9,3%). Raviga kaetud aeg oli kõigi raviviiside kasutajate hulgas üle 95%.

Tabel L-3. Psoriaasiravimitega seotud tervishoiuteenuste ja retseptiravimite adalimumab ning etanertsept kasutanud isikute arv aastatel 2017–2020

Raviviisid	Isikute arv (surnud)	Katkes- tajate arv (osakaal)	Lõpetaja- te arv (osakaal)	Patsiendi- kuude koguarv	Raviga kaetud patsiendikuude koguarv %
Isikud, kellel olid ainult raviarved					
223R	81				
223R-lt 226R-le	50 (2)				
226R	58 (1)				
226R-lt 223R-le	5				
Korduv ravivahetus	11				
Kokku	205	21 (10,2%)	19 (9,3%)	6024,9	98,6%
Isikud, kellel olid ainult retseptid					
Adalimumab	50				
Etanertsept	1				
Kokku	51	0 (0%)	2 (3,9%)	360,90	100%
Isikud, kellel oli nii raviarve kui retsept					
Ada_223R	4				
Ada_226R	1				
Ada_223R_226R	1				
223R_Ada	56				
226R_Ada	5				
223R_223RjaAda	1				
223R_226R_Ada	1				
223R_Ada_223R	7				
223R_Ada_226R	4				
223R_Ada_223R_Ada	1				
226R_223R_Ada	11				
226R_223R_Ada_223R	1				
226R_223R_223RjaAda	2				
223R_226R_223R_226R_	1				
Eta					
Kokku	96	16 (16,7%)	2 (2,1%)	2763,1	97,7%

The biologic treatment of psoriasis in Estonia

Summary

Objectives: To evaluate the effectiveness and costs of biologic agents in the treatment of moderate to severe psoriasis. The aims were: to define the recommended treatment target and when the switch of the biologic agent is indicated, whether some biologic agents are more effective than the rest, and which sequence is the most cost-effective.

Methods: The drugs under evaluation were adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab, guselkumab, risankizumab and ixekizumab.

Literature search for research papers on efficacy of biologic treatment and cost-effectiveness in psoriasis was performed in the PubMed database and 42 studies met the predefined selection criteria. The data about biologic treatment in psoriasis during 2019–2020 was obtained from three major hospitals, which had the monopoly to prescribe biologicals in Estonia, reimbursed by the Estonian Health Insurance Fund.

The impact on the budget of Estonian Health Insurance Fund in 2021–2025 was evaluated using 2 scenarios: the choice of the biologic agents remains the same, and there will be 2–3 additional agents. The assessment was based on the prices of the biologic agents as of 01.04.2021.

Results: There are very few clinical head-to-head efficacy and cost-effectiveness studies on biologic agents in psoriasis. Therefore the efficacy and the cost-effectiveness of the biologic agents in psoriasis cannot be reliably distinguished.

Drug use study in Estonia during 2019–2021 revealed, that 341 patients received treatment with biologic agents in Estonia: 20.5% of the patients switched the treatment, 5.3% discontinued and 3.5% stopped the treatment. The time covered by biologic treatment was more than 95%.

It was estimated that the number of patients receiving biologic treatment will increase 15% first year, 10% in the second year and 5% in the following years. According to the first scenario the estimate of cost increase is approximately 700 000 euros by 2025 and according to the second scenario the cost increase is 350 000 by 2025.

Conclusions: The choice and sequential use of the biologic treatment of psoriasis needs to be flexible to be effective and cost-effective. Suggestions regarding the changes in the criteria of treatment decision, assessing the treatment results and switching the drugs were made based on the guidelines and studies.

The full report (in Estonian language) is available on the University of Tartu Public Health Library website <http://rahvatervis.ut.ee>

Citation: Ilves L, Uusküla A, Juus E, Kiivet R. *Bioloogilised ravimid psoriaasi raviks*. TTH47. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

