

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ravi spesolimabiga
Taotluse number	1556
Kuupäev	mai 2023

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue teenuse „Generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ravi spesolimabiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotleja kirjelduse järgi on generaliseeritud pustuloosne ehk mädavilliline psoriaas (GPP) (RHK-10 järgi L40.1) teadmata põhjusega harvaesinev põletikuline haigus, mille ägenemisi iseloomustab laialdane villiline lööve. Lööbega võib kaasuda ka süsteemne põletikureaktsioon.

GPP patogeneesis arvatakse olevat kesksel kohal interleukiin 36 (IL-36) signaalraja negatiivse tagasiside häirumine^{1,2,3,4}. Mitmete IL-36 raja molekulide geneetilised või funktsionaalsed ekspressioonihäired põhjustavad positiivse tagasiside lingu kaudu kontrollimatu põletikuliste tsütokiinide tootmise.

GPP ägenemised võivad olla kas spontaansed või provotseeritud. Peamisteks vallandavateks teguriteks on viirusinfektsioonid, stress, ravimid, ravimite (eeskätt glükokortikoidide) ärajätmine, rasedus. Ägenemiste sagedus on patsienditi varieeruv: 80% patsientidest on kuni 1 ägenemine aastas ja 20% 2-3 ägenemist aastas. GPP potentsiaalselt eluohtliku seisundi tõttu vajab enamik patsientidest ägenemiste korral süsteemset immuunsupresseerivat ravi ning seisundi monitoorimist haiglas.

GPP ravi on empiiriline. Kuna tegemist on harvikaigusega, ei ole prospektiivseid randomiseeritud kliinilisi uuringuid varem läbi viidud. Samuti pole välja töötatud rahvusvahelist tõenduspõhist ravijuhist. GPP ravis kasutakse peamiselt tsüklosporiini, atsitreiini, metotreksaati ja infliksimabi². Spesolimabi ravi oodatavateks tulemusteks on Effisayil-1 II faasi uuringu tulemustele tuginedes märgatav valu vähenemine ning patsientide parem elukvaliteet ja suurenenud töövõime⁵.

Ameerika Ühendriikide Ravimi- ja Toiduametis (FDA) on ravimi omaduste kokkuvõtte alusel ravimpreparaat Spevigo (spesolimab) 450mg/7.5 ml N2 infusioonilahuse kontsentraat on näidustatud generaliseerunud pustuloosse psoriaasi ägenemise raviks täiskasvanud patsientidel.⁶ Spesolimab (900 mg) lahustatakse füsioloogilises lahuses ning infundeeritakse veeni 90-180 min jooksul.

Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb teenuse lisamist loetellu GPP põdevatel täiskasvanud patsientidel, kellel esineb vähemalt mõõduka raskusega haiguse ägenemine: GPPGA skoor vähemalt 3, pustulatsiooni alaskoor vähemalt 2 ning lööbest on haaratud vähemalt 5% nahapinnast.

1.2. Taotletav teenus

Spesolimab⁶ on humaniseeritud monoklonaalne IgG antikeha, mis toimib IL-36 retseptori (IL-36R) antagonistina. Ravim blokeerib IL-36 signaalahela aktiveerumise immuunraku sees. Täpne mehhanism, mis selgitaks IL-36R blokeerimisest tingitud GPP vaibumise, pole selge.

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud võrdlusgrupiga II faasi uuringus Effisayil-1⁵. Uuringu eesmärgiks oli hinnata spesolimabi efektiivsust ja ohutust GPP ägenemisega patsientidel. Uuringusse, mis kestis 12 nädalat, kaasati 53 GPP ägenemisega 21-69 aastast patsienti (keskmine vanus 43 aastat). Patsiendid randomiseeriti 2:1 rühmadesse saamaks vastavalt kas spesolimabi või platseebot. GPP ägenemine pidi olema vähemalt mõõduka raskusega, s.t *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA) skoor ≥ 3 , pustulatsiooni alaskoor ≥ 2 ning lööbest pidi olema haaratud vähemalt 5% nahapinnast.

Patsiendid said 1.ravipäeval kas infusioonina spesolimabi (900 mg) (n=35) või platseebot (n=18). Kui GPP halvenes või progresseerus 1. uuringunädala vältel, nõudes vahetut ravi, siis võis uuringuarst rakendada ravi omal äranägemisel vastavalt ravistandardile (*escape treatment*). Kui haigus püsis stabiilsena, soovitati oodata edasise otsusega kuni 8. uuringupäevani. Kõik patsiendid, kellel sümptomid püsisid, võisid 8. uuringupäeval ühekordselt (avatult) saada veel 900 mg annuse spesolimabi infusiooni. Seega said osad spesolimabravi rühma patsiendid (n=12, 34%) avatult veel 2. annuse spesolimabi. Ka pärast 8. uuringupäeva kuni uuringu 12. nädalani, võisid need patsiendid, kes esialgu saavutasid kliinilise ravivastuse, aga kellel haigus uuesti ägenes, saada avatult veel ühe korra 900 mg spesolimabi (*rescue dose*). Seega oli maksimaalne infusioonide arv 3.

Nii nagu sekkumisrühmas, võisid ka kõik platseeborühma patsiendid, kellel sümptomid püsisid, saada 8. ravipäeval avatult ühekordselt 900 mg annuse spesolimabi infusiooni. Sellega liikus enamik platseeborühma patsiente (n=15, 83%) avatud spesolimabravi rühma. Samuti võisid need patsiendid, kes esialgu saavutasid kliinilise ravivastuse, aga kellel haigus uuesti ägenes perioodil pärast 8. uuringupäeva kuni uuringu 12. nädalani, saada avatult veel ühe korra 900 mg spesolimabi (*rescue dose*). Seega oli maksimaalne infusioonide arv 2.

Esmane uuringu tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 1.ravinädala lõpuks GPPGA pustulatsiooni alaskoori 0 (ei ole nähtavaid pustuleid). Peamine teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid spesolimabi ravigruppides 1. ravinädala lõpuks GPPGA skoori 0 või 1 (lööbeta või peaaegu lööbeta nahk). Lisaks olid teiseseks tulemusnäitajaks: *Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis* paranemine $\geq 75\%$ (GPPASI 75), valu vähenemine VAS skaalal (*Visual Analogue Scale*), patsiendi subjektiivse hinnangu muutus võrreldes uuringu algusega PSS skaalal (*Psoriasis Symptom Scale*), patsiendi hinnangu muutus väsimuse mõjule igapäevastel tegevustel FACIT-Fatigue skoori põhjal (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*).

Esimese ravinädala lõpuks saavutas GPPGA pustulatsiooni alaskoori 0 19/35 (54%) spesolimabravi saanud patsientidest ja 1/18 (6%) platseeborühma patsientidest (erinevus 49%, 95% UI 21-67; p<0,001).

GPPGA skoori 0 või 1 saavutas 15/35 (43%) spesolimabravi saanud patsientidest ja 2/18 (11%) platseeborühma patsientidest (erinevus 32%, 95% UI 2-53; p=0,02).

4. ravinädala lõpuks planeeritud tulemuste võrdlus algsete rühmade vahel osutus mitteinformatiivseks, sest 8. uuringupäeval manustati avatult spesolimabi 15 platseeborühma patsiendile. Raporteeriti kirjeldavalt 4 rühma tulemusi vastavalt tegelikule saadud ravile pärast 8. uuringupäeva:

- kõik 35 patsienti, kes randomiseeriti algselt spesolimabravi rühma ja kes said spesolimabi kas 1 (1. päeval) või 2 annusena (1. ja 8. päeval);
- 23 patsienti, kes randomiseeriti spesolimabravi rühma ja said 1 annuse spesolimabi (vaid 1. päeval);
- 12 patsienti, kes randomiseeriti spesolimabravi rühma ja said spesolimabi 2 infusiooni (nii 1. kui ka 8. päeval);
- 15 patsienti, kes randomiseeriti algselt platseeborühma, aga kes said 8. päeval ühe annuse spesolimabi.

12 uuringunädala vältel sai ühe annuse spesolimabi kokku 36 patsienti, kaks annust 13 patsienti ja kolm annust 2 patsienti.

Sagedasemad kõrvaltoimed $\geq 5\%$ olid asteenia ja väsimus, iiveldus ja oksendamine, peavalu, sügelemine, süstekoha hematoomid ja urotrakti infektsioonid.

Effisayil-1 uuring näitas, et 54% GPP ägenemisega patsientidest saavutab ühekordse spesolimabi infusiooniga remissiooni 1 nädala jooksul pärast ravimi manustamist (GPPGA pustulatsiooni alaskoor 0). See on ligi $10\times$ suurem tõenäosus kui platseeboga. Spesolimabravi vähendab märgatavalt valu ja parandab patsientide elukvaliteeti. Suhteliselt hea ravivastus püsib vähemalt 12 nädala jooksul.

1.3. Alternatiiv

Euroopas ei ole GPP ravijuhist koostatud. USA ja Jaapani ravijuhised^{7,8} pärinevad vastavalt aastatest 2012 ja 2018 ning ei sisalda uuemaid andmeid. USA ravijuhises on esimese rea ravina välja toodud atsitreiin, tüklosporiin, metotreksaat ja infliksimab. Eelpool mainitud ravijuhistes toodud soovitused on valdavalt madala või väga madala tõenduse tasemega, sest puudusid prospektiivsed kontrollitud uuringud.

Spesolimab sai generaliseeritud pustuloosse psoriaasi näidustusel Euroopa Liidus müügiloa 2022. aasta detsembris⁹. Tervisekassale teadaolevalt ei ole spesolimabi generaliseeritud pustuloosse psoriaasi näidustusel veel ravijuhendites käsitletud ning ravimil puudub Eestis müügiluba.

Esmavaliku ravimitena soovitatakse tavaliselt atsitreiini, metotreksaati, tsüklosporiini või infliksimabi, aga kasutatakse ka sekukinumabi, brodalumabi, iksekizumabi, tsertolizumabpegooli, risankizumabi, guselkumabi^{2,3,7,8}. Nende ravimite kasutamise praktika toetub madala kvaliteediga tõendusele. Atsitretiin, tüklosporiin ja metotreksaat kuuluvad Tervisekassa ravimite loetellu ning on generaliseeritud pustuloosse psoriaasi patsientidele kättesaadavad soodusmääraga 75/90%. Tervisekassa retseptikeskuse andmetel on generaliseeritud pustuloosse psoriaasi patsiendid (diagnoosikood L40.1) aastatel 2021-2022 kasutanud tsüklosporiini, atsitreiini, metotreksaati ja prednisolooni.

GPP ägenemise korral on kõige kiiremini toimivad ravimid tüklosporiin ja infliksimab.² Ägenemisel kasutatakse tsüklosporiini suures annuses ning remissiooni saavutamisel jätkatakse väiksema annusega. Tsüklosporiini kõrvaltoimete spekter on lai, sh hüpertensioon ja nefrotoksilisus. Psoriaasiga patsientidel, nagu ka tavapärase immunosupressiivse ravi puhul, on kirjeldatud pahaloomuliste (eriti naha-) kasvajate teket¹⁰.

Atsitretiini¹¹ annus sõltub kliinilisest pildist ja ravimi talutavusest, toime saabub aeglaselt (nädalate kuni kuudega). Ägeda GPP puhul alustatakse (vastunäidustuste puudumisel) atsitreiiniga suures annuses, kergematel juhtudel ja säilitusravina jätkatakse madalamas.

Atsitretiin on teratogeenne. Võimalike kõrvaltoimete spekter on lai, nt alopeetsia, naha ja limaskestade kuivus, nägemishäired, maksafunktsiooni häirumine.

Metotreksaati^{7,8} soovitatakse patsientidele, kes ei allu tüklosporiini või retinoidide ravile või ei talu neid. Ravimi toime aeglane ning efektiivse annuse saavutamiseks kulub mitu nädalat. Raske haiguse puhul võib metotreksaadi imendumine soolestikust olla häiritud ja võib vaja minna parenteraalset manustamist. Metotreksaat on hemato- ja hepatotoksiline.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi müügiloahoidja sõnul maksab spesolimabi üks pakend (Spevigo 450mg/7.5 ml N2 infusioonilahuse kontsentratsioon) käibemaksuta 15 000 eurot (hind Tervisekassale 16 356,97 eur). Taotleja hinnangul manustatakse ravimit 1-3 korda (keskmiselt 1,5 korda) ühe ravijuhu kohta. Ravimit manustatakse intravenoosse infusioonina veeni (2 viaali) ning ravi viiakse läbi haiglatingimustes. Ravikulu ühe patsiendi ravijuhu kohta oleks kokku maksimaalselt ca 49 000 eurot, keskmise teenuse osutamise kordade arvu järgi ca 24 000 eurot. Kahe patsiendi kohta oleks kulu vastavalt ca 98 000 eurot ja 48 000 eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Tervisekassa rahvusvahelisi kulutõhususe hinnanguid ei leidnud. NICE¹² (Inglismaa) ravijuhendi koostamine alles käib.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi Spevigo müügiloahoidja Tervisekassa kulutõhususe analüüsi ei esitanud. Tuginedes punktile 2 on ühe patsiendi maksimaalne ravikulu aastas Tervisekassale maksimaalselt ca 49 000 eurot. Lisanduvad veel ka päeva- või statsionaarravi kulud. Uuringu järgi on ravim efektiivsem kui platseebo. Kuna ravimite tootja ei ole esitanud kulutõhususanalüüsi, on ebaselge ravimi kulutõhusus Eestis.

Lähtudes teaduskirjandusest, kasutatakse esimese rea ravimitena generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ägenemisel tüklosporiini ja infliksimabi². Tüklosporiin on kättesaadav soodusravimina 75/90%, infliksimab on kättesaadav ravimiteenusega 299R 100% soodustusega. Lisaks kasutatakse teaduskirjanduse andmetel sekukinumabi, iksekizumabi, risankizumabi, guselkumabi. Need on soodusravimina (100%) kättesaadavad patsientidele, kes vastavad Tervisekassa ravimite loetelus L40 diagnoosi korral kehtivatele TNF-alfa inhibiitori hüvitamistingimustele ning kes on saanud Tervisekassa rahastusel ravi vähemalt ühe bioloogilise haigust modifitseeriva toimeainega, mis on osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või kellele on TNF-alfa inhibiitori kasutamine vastunäidustatud. Sellest tulenevalt viis Tervisekassa läbi kulude võrdlusanalüüsi (tabel 1). Raviaasta maksumuse leidmisel on arvestatud maksimaalse kuluga, kuid antud ravi puhul on patsiendist sõltuvalt tõenäolised ka ravipausid.

Tabel 1. Generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ravi kulude võrdlus

	Annustamine ²	Päevaannus/ühekordne annus (eeldusel, et keskmine patsient kaalub 70kg)	Võrreldav pakend + hind	Raviaasta maksumus
Tüklosporiin	3,5-5 mg/kg ööpäevas, ravivastuse korral doosi vähendamine 0,5 mg/kg iga 2 nädala järel	245-350 mg ööpäevas	Sandimmun Neoral caps 100mg N50 – 64,60 €	1650,53 €

Infliksimab	Standartne annustamine 5mg/kg iga 8 nädala järel	350 mg	Teenus 299R Infliksimab, 100 mg 68,45 €	1561,55 €
Sekukinumab	300 mg iga 4 nädala järel ¹³	300 mg	Cosentyx inj sol pen-süstlis 300mg/2ml 2ml N1- 707,96 €	9203,48 €
Iksekizumab	80 mg iga 4 nädala järel ¹⁴	80 mg	Taltz inj pen-süstlis 80mg/ml 1ml N1- [redacted] €	[redacted] €
Risankizumab	150 mg iga 12 nädala järel ¹⁵	150 mg	Skyrizi 150mg süstelahus pen-süstlis N1- 2030,29 €	8797,92 €
Guselkumab	100 mg iga 8 nädala järel ¹⁶	100 mg	Tremfya süstelahus pen-süstlis 100mg 1ml N1- [redacted] €	[redacted] €
Spesolimab	450 mg x 2 ühekordse annusena	900 mg	Spevigo 450mg/7.5 ml N2- 16 356,97 €	24 000 € /49 000 €

Kulude võrdlusanalüüsi põhjal on näha, et spesolimabi hind on kordades kõrgem kui juba Eestis generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ravis kättesaadavad ravimid. Kuna puudub ka teadmine, kas ja millises ulatuses on spesolimab alternatiividest efektiivsem, siis leiab Tervisekassa et praeguste andmete juures ei saa spesolimabi kasutamist pidada kulutõhusaks.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Tervisekassa retseptikeskuse andmete alusel kasutas 2022. aasta jooksul diagnoosikoodiga L40.1 75/90% soodustusega ravimeid kokku 26 patsienti (TK kulu 3668.80 eurot). Taotleja hinnangul vajab esimesel aastal ravi 2 patsienti (1-3 teenuse osutamise korda, keskmiselt 1,5 korda), järgmistel aastatel võiks patsientide hulk olla sama. Aastatel 2011-2020 on ravitud 7 GPP patsienti (s.t vähem kui 1 patsient aastas). Arvestades, et GPP ägenemised ei kulge kõigil patsientidel raskelt, siis on prognoositud haigusjuhtude arv pigem üle- kui alahinnatud. Ravikulu ühe patsiendi ravijuhu kohta oleks kokku maksimaalselt ca 49 000 eurot, keskmise teenuse osutamise kordade arvu järgi ca 24 000 eurot. Kahe patsiendi kohta oleks kulu vastavalt ca 98 000 eurot ja 48 000 eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kui järgitakse teenuse kohaldamise tingimusi.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja hinnangul on vajalikud järgmised teenuse kohaldamise tingimused:

- tervishoiuteenust osutatakse raviasutuses, kus töötavad eelneva bioloogilise ravi kogemusega dermatoloogid;
- tervishoiuteenust osutatakse bioloogilise ravi kogemusega osakonnas, kus on ka intensiivravi võimalus kõrvaltoimete riski tõttu;

- teenust osutatakse täiskasvanud patsiendile, kellel on diagnoositud GPP ning kellel esineb vähemalt mõõduka raskusega haiguse ägenemine: GPPGA skoor vähemalt 3, pustulatsiooni alaskoor vähemalt 2 ning lööbest on haaratud vähemalt 5% nahapinnast.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ravi spesolimabiga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts	
Teenuse alternatiivid	Jah	Ravi atsitreiini, tüklosporiini või metotreksaadiga.
Kulutõhusus	Ravimi müügilohoidja Tervisekassale kulutõhususe analüüsi ei esitanud.	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Patsientide arv Eestis (taotleja prognoos): aastas 1-2	Arvestades, et GPP ägenemised ei kulge kõigil patsientidel raskelt, siis on punktis prognoositud haigusjuhtude arv pigem üle- kui alahinnatud
	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 1-3 korda ühe ravijuhu kohta (keskmiselt 1,5 korda)	
Teenuse piirhind	1 ravijuhu aastane maksumus keskmise teenuse osutamise kordade arvu järgi ca 24 000 eurot, maksimaalselt 49 000 eurot	
Kohaldamise tingimused	On vajalikud, selguvad koostöös erialaseltsiga	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku		
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue teenuse „Generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ravi spesolimabiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenus on näidustatud GPP põdevatel täiskasvanutel patsientidel, kellel esineb vähemalt mõõduka raskusega haiguse ägenemine: GPPGA skoor vähemalt 3, pustulatsiooni alaskoor vähemalt 2 ning lööbest on haaratud vähemalt 5%	

	<p>nahapinnast. Ravimi efektiivsusandmed pärinevad II faasi uuringust Effisayil-1, milles spesolimab näitas paremust platseebo ees. 12 nädalat kestnud kliinilises uuringus raviti 53 GPP ägenemisega patsienti ühe spesolimabi veenisisesse annuse või platseeboga. Üks nädal pärast uuringuravi ei täheldatud 54%-l spesolimabiga ravitud patsientidel ja 6%-l platseebot saanutel silmaga nähtavaid pustuleid. Spesolimabirühmas täheldati puhast või peaaegu puhast nahka 43%-l patsientidest, platseeborühmas 11%-l. Kuna ravimitootja ei ole Tervisekassale kulutõhususanalüüsi esitanud, leiab Tervisekassa et praeguste andmete juures ei saa spesolimabi kasutamist pidada kulutõhusaks. Hüvitamise korral oleks aastane lisakulu kahe patsiendi korral Tervisekassale keskmise teenuse osutamise kordade arvu järgi ca 48 000 eurot, maksimaalselt 98 000 eurot.</p>
--	--

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ Baum P, et al. (2022). Pustular psoriasis: molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1402-1412. doi:10.1016/j.jaci.2021.09.035
- ² Benjegerdes KE, et al. (2016). Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)* 2016;6:131-144. doi:10.2147/ptt.s98954
- ³ Hoegler KM, et al. (2018). Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1645-1651. doi:10.1111/jdv.14949
- ⁴ Marrakchi S, et al. (2022). Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23:S13–S19. doi:10.1007/s40257-021-00655-y
- ⁵ Bachelez H, et al. (2021). Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385:2431-2440. doi:10.1056/nejmoa2111563
- ⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761244s000lbl.pdf
- ⁷ Robinson A, et al. (2012). Treatment of pustular psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:279-288. doi:10.1016/j.jaad.2011.01.032
- ⁸ Fujita H, et al. (2018). Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol* 2018; 45:1235–1270. doi:10.1111/1346-8138.14523
- ⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spevigo-epar-medicine-overview_en.pdf
- ¹⁰ https://ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1008526.pdf
- ¹¹ https://ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1000731.pdf
- ¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10871>
- ¹³ Böhner A, et al (2016). Acute Generalized Pustular Psoriasis Treated With the IL-17A Antibody Secukinumab. *JAMA Dermatol.* 52(4):482–484. doi:10.1001/jamadermatol.2015.4686
- ¹⁴ www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_et.pdf
- ¹⁵ www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_et.pdf
- ¹⁶ www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_et.pdf