



## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Reumatoloogia Selts</i>
Postiaadress	<i>Pärnu mnt 104, Tallinn 11311</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel: 697 3179</i>
E-posti aadress	<i>ers@ers.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Piia Tuvik</i> <i>e-post: <a href="mailto:piia.tuvik@ers.ee">piia.tuvik@ers.ee</a></i> <i>GSM: 52 23 949</i>
<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Süsteemse erütematoosse luupuse bioloogiline ravi rituksimabiga, 4-nädalane ravikuur</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>393R</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Taotleme teenuse kohaldamise tingimuse (44) muutmist nii, et vajadusel (haiguse ägenemise nähtude tekkimisel) oleks rahastatud kuni kaks ravikuuri aastas.</i> <i><u>Hetkel kehtiv sõnastus:</u> Koodiga 393R tähistatud ravimiteenuse eest võtab haigekassa aastas tasu maksmise kohustuse üle <b>ühe</b> 4-nädalase ravikuuri eest rituksimabiga.</i> <i><u>Ettepanek uueks sõnastuseks:</u> Koodiga 393R tähistatud ravimiteenuse eest võtab haigekassa aastas tasu maksmise kohustuse üle <b>kuni kahe</b> 4-nädalase ravikuuri eest rituksimabiga.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise <sup>2</sup> <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise <sup>6</sup>

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

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

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

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

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

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



	<input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

### 3. Tõendus põhjus ja näidustused

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

Alates 2015. aastast on Eestis võimalik ravirefraktaarsetel süsteemse erütematoosse luupuse (SEL) diagnoosiga patsientidel, kellel esineb võimalik oht standardravi (tsüklofosfamiid) fertiilsust mõjutavatele tüsistustele, kõrge aktiivsusega haigus (SLEDAI-2K > 6) ja seropositiivne haigus, kasutada raviks rituksimabi. Haigekassa võtab aastas tasu maksmise kohustuse üle ühe 4-nädalase ravikuuri eest rituksimabiga.

Kahjuks ägeneb osal patsientidest haigus kiiremini kui 12 kuud pärast eelmist ravikuuri ning nad vajavad ägenemise ärahoidmiseks rohkem kui ühe ravikuuri aastas.

Käesolevas taotluses käsitletav meditsiiniline näidustus ega patsientide grupp ei erine hetkel Haigekassa tervishoiuteenuse 393R poolt kaetavast. Taotleme vaid rakendustingimuste leevendamist nii, et haiguse ägenemisel oleks korduv rituksimab-ravi kuur lubatud ka enne 12 kuu möödumist eelmisest ravikuurist, s.t. et Haigekassa tasuks kuni kahe ravikuuri eest aastas.

Ravirefraktaarseid kõrge haiguse aktiivsusega SEL patsiente, kes vajavad rituksimab-ravi, on Eestis hinnanguliselt kokku umbes 55 (5 raviaasta lõikes igal aastal 15 patsienti). 2015. aastal raviti Eestis rituksimabiga 13 SEL patsienti.

Kõik haiged ei vaja mitut rituksimabi kuuri aastas. Hinnanguliselt vajab kalendriaasta jooksul korduvat rituksimab-ravi kuuri alla poole patsientidest. Eestis 2015. aastal rituksimab-ravi saanud 13 SEL diagnoosiga patsiendist vajaks raviarstide hinnangul kordusravikuuri sama aasta sees 4 patsienti.

Kordusravi vajadus ei teki mitte 6, vaid pigem 9-10 kuud pärast eelmist ravikuuri. Nii võib aasta jooksul olla küll vaja kaht ravikuuri, kuid kahe aasta jooksul ei vajata mitte nelja, vaid kolme ravikuuri (s.t. aastas võiks vaja minna mitte kaks, vaid 1,5 ravikuuri).<sup>1</sup> (Ng 2007)

Suurbritannia *National Health Service* (NHS) juhised 29/10 kinnitavad eelpoolöeldut: „Kõik haiged ei vaja mitut rituksimabi kuuri aastas. Hinnanguliselt saab umbes 50% patsientidest üle 18 kuu kestva ravivastuse ning umbes 50% patsientidest vajab korduvat rituksimab-ravi kuuri 6-18 kuu jooksul pärast esmast ravikuuri (mediaan 12 kuud).“<sup>2</sup> (NHS policy 29/10)

#### 3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes; Andmed teenuse 393R (ehk rituksimabi efektiivsuse ja ohutuse kohta SEL patsientide ravis)



tõendus põhise kohta said esitatud koos vastava taotlusega ning neid me uuesti ei esita.

Järgnevalt on esitatud tõendus põhised andmed teenuse kohaldamise tingimuste muutmise kohta ehk rituksimabi korduravikuuride vajaduse ja sageduse kohta SEL patsientidel. Et selliseid tõendus põhiseid andmeid on vähe ja reeglina ei ole kordusravi olnud publikatsioonide fookuses, ei ole andmed esitatud taotluse vormis ette nähtud tabeli kujul, vaid tekstina.

### Kliinilised uuringud

Randomiseeritud platseebokontrollitud kliinilisi uuringuid on rituksimabiga luupuse näidustusel viidud läbi vaid kaks: II/III faasi EXPLORER uuring SEL patsientidel ja III faasi LUNAR uuring luupusnefriidiga patsientidel. Mõlemas ühe-aastasest uuringus said patsiendid rituksimabi ravikuuri fikseeritud aegadel: uuringu alguses ja 6. ravikuul. Järgnevalt rituksimabi ravikuure ei uuritud ning käesoleva teenuse kohaldamise tingimuste muutmise jaoks olulist infot kordusravikuuride kohta neist ei leia.<sup>3,4</sup> (Merrill, Rovin)

Pinto ja kaastöötajate poolt läbi viidud prospektiivses kontrollitud uuringus hinnati rituksimabi mõju SEL naispatsientide luu mineraalsele tihedusele (n=30) vrs kontrollrühm (n=46). Patsiendid said uuringu alguses ühe rituksimabi kuuri ning neid jälgiti ühe aasta jooksul. Ka selle uuringu fookus oli mujal ning andmeid SEL ägenemise aja ja kordusravikuuride kohta siit ei leia.<sup>5</sup> (Pinto)

Carcia jt raporteerisid 52 rituksimabiga ravitud refraktaarse SEL patsiendi ravi tulemused. Patsiente jälgiti vaid 6 kuud pärast rituksimabi kuuri ning rituksimabi kordusravi kohta ei ole publikatsioonides infot välja toodud.<sup>6</sup> (Garcia)

Enim andmeid rituksimabi kordusravi kohta võib leida Londoni Ülikooli Kolledži Haigla uurijate grupi poolt aastatel 2006-2009 publitseeritud SEL patsientide ravikogemuse kokkuvõtetes.<sup>1,7,8</sup> (Ng 2007, Ng 2006, Lu 2009) Neist viimases ja ulatuslikuimas, 2009. aastal Lu jt poolt avaldatud kohortis on võetud kokku keskuse 7 aasta ravitulemused 50 rituksimabiga ravitud SEL patsiendil. 50 patsiendist 45 oli jälgitud vähemalt 6 kuud. 45-st patsiendist 20-l (44%) ei tekkinud pärast üht rituksimab-ravi kuuri rohkem ägenemisi. 25-l patsiendil (56%) tekkis pärast esimest ravikuuri ägenemine: 5 patsiendil (11%) esimese 6 kuu jooksul, 13 patsiendil (29%) 6-12 kuud ja 7 patsiendil (16%) enam kui 12 kuud pärast esimest rituksimabi kuuri. Rituksimabi kordusravi sai 20 patsienti. Kordusravi alustati haiguse ägenemisel. Ravitulemus oli sarnane esimese ravikuuri tulemusega ning ilmnes tendents raviefekti pikemale püsimisele.<sup>8</sup> (Lu 2009) Keskmise (*mean*) aeg haiguse ägenemiseni oli 10 kuud ja keskmine (*mean*) aeg kordusravini 13 kuud.<sup>1</sup> (Ng 2007)

### Registriandmed ja retrospektiivsed uuringud

Rituksimabi kasutamise kohta SEL patsientidel on avaldatud palju erinevaid retrospektiivsete uuringute ja registrite andmeid. Hinnanguliselt on ligi 30-sse avatud disainiga uuringusse kaasatud umbes ligikaudu 1000 rituksimabiga ravitud SEL patsienti.<sup>9</sup> (Ramos Casals)

Enamus uuringuist näitab, et haigus ägeneb tavaliselt 6-18 kuud pärast esmast rituksimab-ravi, kui B-rakkude tase on normaliseerunud.<sup>9</sup> (Ramos Casals)

Järgnevalt on toodud andmed suuremate, üle 100 patsiendiga uuringute kohta.

Van Vollehoven jt poolt publitseeriti 2013. aastal 455 patsiendi retrospektiivsed andmed



rahvusvahelisest SEL bioloogilise ravi registrist (*International Registry for Biologics in SLE, IRBIS*). Rituksimabi kordusravi kohta ei ole andmeid välja toodud.<sup>10,11</sup> (van Vollenhoven)

Terrier jt publitseerisid 136 SEL patsiendi andmed Prantsusmaa prospektiivsest rituksimabi autoimmuunhaiguste registrist (*Autoimmunity and Rituximab, AIR*). Ravi efektiivsust sai hinnata 113 patsiendil (83%), kelle kohta olid olemas vähemalt 3-kuulise jälgimise andmed. Neist saavutati ravivastus 87 patsiendil (77%) raviarsti hinnangul ja 80 patsiendil (71%) SELENA-SLEDAI skooriga hinnatuna. 76 ravivastuse saanud patsiendist, kelle kohta on olemas üle 6-kuulise jälgimise andmed, sai ägenemise 31 (41%) ning haigus ei ägenenud 45 patsiendil (59%). Keskmiselt tekkis ägenemine  $14,9 \pm 7,6$  kuud (*mean*  $\pm$  *SD*) pärast viimast rituksimabi kuuri. Kaasuvaid immunosupressante mitte tarvitanud patsientidel tekkis ägenemine varem kui immunosupressiivseid ravimeid tarvitanud patsientidel. Ägenemist mitte saanud patsiente jälgiti keskmiselt  $16,6 \pm 7,6$  kuud (*mean*  $\pm$  *SD*) pärast viimast rituksimabi kuuri. 31-st ägenenud patsiendist 25 sai kordusravi rituksimabiga ja 6 ei saanud (5 patsienti ägenemise kerguse ja 1 patsient rituksimabiga seotud kõrvaltoime tõttu). Ravi saanud patsientidest enamus (91%) sai taas ravivastuse. 4 patsienti sai rituksimabi kordusravi iga 6 kuu järel ning 2 pärast esimest relapsi. Neil patsientidel ägenemist ei kirjeldatud (keskmine jälgimise aeg  $22 \pm 9$  kuud [*mean*  $\pm$  *SD*]).<sup>12</sup> (Terrier)

Hispaanias viidi reumatoloogia seltsi süsteemsete autoimmuunhaiguste tööühma eestvedamisel läbi retrospektiivne longitudinaalne jälgimisuuring LESIMAB. Uuringusse kaasati 131 ravirefraktaarset SEL patsienti, kes oli ajavahemikus november 2003 kuni veebruar 2009 saanud vähemalt ühe rituksimab-ravi kuuri. 69 patsienti oli saanud mitu rituksimabi kuuri: 2 kuuri (n=30), 3 kuuri (n=22), 4 kuuri (n=11), 5 kuuri (n=4), 7 kuuri (n=1) ja 9 kuuri (n=1). 31 patsienti sai korduva ravikuuri haiguse ägenemisel, ülejäänud regulaarselt iga 6 kuu järel. Ravivastust oli võimalik hinnata 125 patsiendil, ravivastuse saavutas 97 patsienti (77,6%). Parim ravivastus saavutati keskmiselt 6,5 kuuga (mediaan). Ägenemine tekkis 37 patsiendil (38,1%) keskmiselt 10,8 kuud pärast esimest rituksimabi kuuri (mediaan); ägenemine oli tõsine 7 ja kerge või keskmise raskusega 29 patsiendil.<sup>13</sup> (Fernandez-Nebro)

Hispaania BIOGEAS registri põhjal viidi läbi prospektiivne kohortuuring, milles hinnati bioloogiliste ravimite kasutust standardravile refraktaarsetel süsteemsete autoimmuunhaigustega täiskasvanud patsientidel. SEL patsientide alarühmas oli 139 rituksimabiga ravitud patsienti, keda jälgiti 2 aastat. Ravivastust sai hinnata 118 patsiendil, neist 92 (78%) sai täieliku või osalise ravivastuse. 27 patsiendil (29%) haigus ägenes. Keskmine (*mean*) aeg ägenemiseni oli 16 kuud.<sup>14,15</sup> (Diaz-Lagares x 2)

Dias jt publitseerisid 144 rituksimabiga ravitud patsiendi retrospektiivse analüüsi tulemused, mille fookuses oli B-rakkude taseme rituksimab-ravi järgse taastumise kiiruse ja ravivastuse vaheline seos. Analüüsiti 101 patsiendi ja 190 ravikuuri andmed. 57 patsiente said enam kui ühe ravikuuri. 41,7% patsientidest taastus B-rakkude populatsioon <12 kuuga ning 58,3% patsientidest  $\geq 12$  kuuga. Pikema B-rakkude depletsiooniga patsientidel täheldati paremat ravivastust nii 6. kui 12. ravikuul. Ägenemiste ja kordusravi aja kohta infot ei ole.<sup>16</sup> (Dias)

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet</i> <sup>7</sup>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
----------------	---------------------------------	---------------------------------------	---	-----------------------------------	-----------------------------	---------------------------------	---	--------------------------

<sup>7</sup> Märgitakse järgmiselt:



			<i>lühiseloomus</i>		<i>hinnati</i>	<i>mõõdeti/</i>		
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>

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

Rituksimabi kasutamist luupuse näidustusel soovivad 2012 novembris publitseeritud EULAR (*European League Against Rheumatism*) ja ERA-EDTA (*European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*) ühised juhised täiskasvanud ja pediaatriliste luupusnefriidiga patsientide käsitlemiseks. Rituksimabi kordusravikuuride aja ega sageduse kohta juhistes viiteid ei ole.<sup>17</sup> (EULAR/ERA-EDTA juhised)

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

Kõige paremini iseloomustavad rituksimabi kasutamiskogemust maailmapraktikas erinevate registrite ja avatud uuringute andmed, mille kokkuvõtte on toodud punktis 3.2.

Rituksimabi rahastamist SEL patsientidel toetab näiteks Suurbritannia *National Health Service (NHS)*. NHS juhistes on fikseeritud, et rituksimabi kordusravi tehakse eelnevale ravile vastanud patsientidel haiguse ägenemise nähtude tekkimisel. Kordusravi on lubatud, kui arsti hinnangul on ägenemine algamas/alanud, isegi kui ravi alustamiseks vajalikud BILAG skoori kriteeriumid ei ole täidetud (s.t. on taastekkinud üks või enam BILAG skoori B tunnust; A tunnuste teket ei oodata). See on vajalik, kuna raskete ägenemistega kaasneb organkahjustuse süvenemise risk.<sup>18</sup> (NHS uus)

3.5. meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Ei ole teenuse kohaldamise tingimuste muutmise korral asjakohane.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Käesolev teenuse kohaldamise tingimuste muutmise ei muuda kehtivat teenust 393R, vaid täpsustab selle osutamise tingimusi, võimaldades väga raskel ravirefraktaarse SEL haigete grupil saada õigeaegset kordusravi rituksimabiga ning vältides nii haiguse rasket ägenemist ja organkahjustuse süvenemist.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Taotletav teenuse kohaldamise tingimuste muudatus puudutab ainult kehtivat tervishoiuteenust 393R ja SEL raviprotsessi kaasatud erialasid (eeskätt reumatoloogia, aga sõltuvalt organite haaratusest kaudset ka nefroloogia ja pulmonoloogia).

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

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

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

D – muu, selgitada.



<b>4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed</b>
<p>4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos);</p> <p>Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine võimaldab hoida rasket ravirefraktaarset haigust paremini kontrolli all ning vähendada ägenemistest tingitud terviseprobleeme ja kulusid ning organkahjustuse süvenemise riski. Kordusravi sõltumatus ajalisest kriteeriumist tagab haiguse parema prognoosi ning haigele parema elukvaliteedi.</p>
<p>4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega;</p> <p>Ei erine hetkel kehtivast.</p>
<p>4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));</p> <p>Ei erine hetkel kehtivast.</p>
<p>4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;</p> <p>Ei erine hetkel kehtivast.</p>
<p>4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;</p> <p>Teenuse väär-, ala- ja liigkasutamine on ka teenuse kohaldamise tingimuste muutmise korral vähetõenäolised.</p> <p>Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine võimaldaks eelnevale rituksimab-ravi kuurile vastanud patsientidel saada kordusravi koheselt ägenemise nähtude tekkimisel ning ka juhul, kui see on vajalik juba aasta jooksul pärast eelmist ravikuuri. Muudatus puudutab vaid üht osa teenust juba kasutatavast hästi piiritletud patsientide rühmast. Patsiente, keda muudatus puudutab, ei ole palju (hinnanguliselt maksimaalselt 7 (5-10) patsienti aastas) ning teenuse liigkasutamine ei ole tõenäoline. Aastal 2015 on rituksimab-ravi saanud 13 SEL diagnoosiga patsienti, kellest raviarstide hinnangul vajaks kordusravikuuri sama aasta sees 4 patsienti.</p> <p>Teenuse alakasutamine on ebatõenäoline haiguse raskuse tõttu.</p> <p>Teenuse väärkasutuse vältimiseks ja teenuse mahu piiramiseks piiritleb Eesti Reumatoloogia Selts teenuse kohaldamise tingimused.</p>
<p>4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;</p> <p>Eri patsientidel võib rituksimab-ravi tulemus olla mõnevõrra erinev.</p> <p>Kordusravi alustamist kaalutakse vaid patsientidel, kellel on positiivne ravivastus esmasele rituksimabi ravikuurile, aga kellel (tingituna haiguse raskusest) on haigus ägenenud keskmisest kiiremini. Sellistel patsientidel on oodata ka korduva ravikuuri toimimist ning ravitulemuse püsimist ja paranemist ajas.</p>



## 5. Vajadus

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

Käesolev teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ei muuda kehtivat teenust 393R vajavate patsientide arvu, vaid täpsustab kordusravi vajaduse ning viib teenuse kohaldamise tingimused kooskõlla tegeliku vajaduse ning rahvusvahelise praktikaga.

Korduva rituksimab-ravi kuuri võimaldamine haiguse ägenemise nähtudega SEL patsientidele kalendriaasta jooksul pärast eelmist ravikuuri ei puuduta kindlasti kõiki patsiente, vaid ravi saanud patsientide vähemust. Aastal 2015 Eestis rituksimab-ravi saanud 13 SEL diagnoosiga patsiendist vajaks raviarstide hinnangul kordusravikuuri sama aasta sees 4 patsienti.

Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine suurendab küll teenuse kasutust, aga ei mõjuta ravivajadust oluliselt (maksimaalselt lisandub 7 (5-10) ravikuuri aastas). Pikas perspektiivis võimaldab haiguse parem kontrolli all hoidmine vähendada organkahjustusi ja kulusid ägenemiste ravile. Nagu teiste autoimmuunhaiguste (nt reumatoidartriidi) korral, nii ka SEL korral on täheldatud, et rituksimabi ravikuuride vahelised intervallid aja jooksul pikenevad.<sup>1</sup> (Ng 2007) Nii võib ka SEL korral õigeaegne kordusravikuur olla pikas perspektiivis ravivajadust ja kulusid vähendava mõjuga.

Teenuse üldkasutus patsientide arvu järgi: nii ravi esmaselt saavad kui kordusravi vajavad patsiendid.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t^*$ (2017)	Patsientide arv aastal $t+1$ (2018)	Patsientide arv aastal $t+2$ (2019)	Patsientide arv aastal $t+3$ (2020)
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
M32	15	15	15	15

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

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

Korduva rituksimab-ravi kuuri võimaldamine sama kalendriaasta jooksul patsientidele, kelle haigus ägeneb, ei puuduta kindlasti kõiki patsiente, vaid patsientide vähemust (kuni 7 patsienti aastas).

Tabelis on olemasolev teenuse maht aastas: igal aastal 15 patsienti, kellest 50% e 7 vajaksid kordusravikuuri.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal $t$ (2017)	Teenuse maht aastal $t+1$ (2018)	Teenuse maht aastal $t+2$ (2019)	Teenuse maht aastal $t+3$ (2020)
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
M32	23 (15+7)	23 (15+7)	23 (15+7)	23 (15+7)

## 6. Taotletava teenuse kirjeldus - Ei erine hetkel kehtivast

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

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



6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

#### 7. Nõuded teenuse osutajale - Ei erine hetkel kehtivast

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

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

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

#### 8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Teenuse hind ei erine hetkel kehtivast.

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

Korduva rituksimab-ravi kuuri võimaldamine SEL patsientidele koheselt haiguse ägenemisel (sh juhul, kui ägenemine tekib kalendriaasta jooksul pärast eelmist ravikuuri) vähendab võrreldes ravikuuri edasilükkamisega vajadust nii kaasnevate teenuste kui soodusravimite kasutamiseks.

Ritüksimab-ravi määratakse SEL haiguskulu korral, mis on eluohtlik ja tavaravile allumatu.

Õigeaegne kordusravi kuur võimaldab hoida rasket ravirefraktaarset haigust paremini kontrolli all ning vähendada ägenemistest tingitud terviseprobleeme ja kulusid ning organkahjustuse süvenemise riski. Kordusravi edasilükkamisel (ootamisel, et täituks 12 kuud eelmisest ravikuurist) võib selline raske, eelnenud tavaravile mitte allunud haigus aga väga oluliselt ägeneda.

Ägenemise korral toimub ravi mitte kehtivas teenuses määratud korra järgi, vaid vastavalt vajadusele ja on reeglina väga kulukas. Kui haiguse ägenemine haarab elutähtsaid organeid, tuleb need patsiendid hospitaliseerida III etapi haiglasse, sageli III astme intensiivravi osakonda juhitavale hingamisele. Lisanduvad plasmafereesi ja dialüüsi protseduurid ning veenisisesi manustatavad immuunomoduleerivad ravimid (nt intravenoosne immunoglobuliin ehk IVIG) ja ka immuunosupressioon tsüklofosfamiidiga, mille kumulatiivse doosi tõustes on väga suur risk eluohtlikele kõrvaltoimetele). Ritüksimabi kordusravi õigeaegsel määramisel ei ole invasiivne ravi kõrgemas etapis vajalik.

Soodusravimite arsenal on patsiendile määratud juba enne ritüksimab-ravi ja oodatav raviefekt on nendega puudunud. Nii tulevad SEL ägenemise korral teoreetiliselt kõne alla veel vaid ravimid, mis ei ole soodusravimite nimekirjas ja mida enamus patsiente endale lubada ei saa,





nt mükofenolaatmofetiil (1 kuu ravi maksumus olenevalt annusest XXX EUR) ja takroliimus (1 kuu ravi maksumus XXX EUR). Lisaks võib ägenemise korral tekkida vajadus erinevate elutähtsate organite kahjustusega seotud soodusravimite kasutamiseks.

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

Haiguse ägenemise õigeaegsel ravimisel vähenevad ajutise töövõimetuse hüvitise kulud ja töövõime langusest tingitud sotsiaaltoetuste kulud.

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

Haiguse ägenemise õigeaegsel ravimisel patsiendi poolt tehtavad kulutused (nt kulutused ravimite ostmiseks, sõit meditsiinasutusse) vähenevad, patsient säilitab töövõime ja saab käia tööl.

## 9. Omaosalus - Ei erine hetkel kehtivast

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

10. Esitamise kuupäev	30.12.2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Piia Tuvik

## 12. Kasutatud kirjandus

1. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1259-1262.
2. NHS Yorkshire and the Humber Specialised Commissioning Group Policy 29/10. Rituximab for the treatment of SLE in adults. <http://www.sheffieldccg.nhs.uk/Downloads/Your%20Health%20docs/rituximabforsleinadults.pdf>
3. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):222-233.
4. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):1215-1226.
5. Pinto CM, Carrasco MG, Morales IE, et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus women one year after rituximab therapy. *Lupus* 2013;22:1128-1134.
6. Garcia M, Mendoza C, Sandoval M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):251. EULAR Abstract #THU0235.



7. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:942-945.
8. Lu TYT, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:482-487.
9. Ramos-Casals M, Sanz I, Bosch JH, et al. B-cell-depleting therapy in systemic lupus erythematosus. *American Journal of Medicine* 2012;125:327-336.
10. Van Vollenhoven RF, Mild M, Jacobsen S, et al. Two year follow-up on biologics use in 13 centers- data from the International Registry for Biologics In Systemic Lupus Erythematosus. Presented at the American College of Rheumatology Annual Meeting in San Diego; October 26-30, 2013. ACR Abstract #1607. <http://www.rheumatology.org/>.
11. Van Vollenhoven RF, Mild M, Doria A, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe: limited use mostly in refractory patients. Presented at the American College of Rheumatology Annual Meeting in San Diego; October 26-30, 2013. ACR Abstract #1611. <http://www.rheumatology.org/>.
12. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2458-2466.
13. Fernández-Nebro A, Marenco de la Fuente JL, Carreño L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus* 2012;21:1063-1076.
14. Díaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, de Ramón E, et al. Treatment of severe and/or refractory systemic lupus erythematosus with rituximab: analysis of 128 patients. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):550. EULAR Abstract #SAT0187.
15. Díaz-Lagares C, Pérez-Alvarez R, García-Hernández FJ, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R112. DOI # 10.1186/ar3397.
16. Dias S, Rodriguez V, Nguyen H, et al. Longer duration of B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus is associated with a better outcome. Presented at the American College of Rheumatology Annual Meeting in San Diego; October 26-30, 2013. ACR Abstract #1573. <http://www.rheumatology.org/>.
17. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-1782. Published Online First: 31 July 2012. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201940.

NHS England A13/PS/a. Clinical Commissioning Policy Statement: Rituximab for the treatment of Systemic Lupus Erythematosus in adults. First published: September 2013. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/09/a13-psa.pdf>