

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Hiidrakulise arteriidi ravi totsilizumabiga, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number	1296
Kuupäev	juuni 2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Reumatoloogia Selts taotleb uue teenuse „Hiidrakulise arteriidi ravi totsilizumabiga, 4-nädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotleja kirjelduse järgi on hiidrakuline arteriit (RHK-10 järgi M31.5; M31.6) harvaesinev kõrge põletikulise aktiivsusega krooniline haigus, mis haarab suuri ja keskmiseid artereid, kõige sagedamini on haaratud temporaal-, silma-, näo-, keele- ja oksipitaalarter, kuid põletik võib esineda ka aordis ja selle harudes. Patsiendil esineb pea- ja skalbivalu, mälumisraskus ja nägemislangus ning üldised haigestumise tunnused. Kui haigusega käib kaasas ka reumaatiline polümüalgia, esinevad lisaks öla- ja puusaliigeste ning ölavarre- ja reelihaste põletik ja valu. Haiguse kõige tõsisemateks tüsistusteks ebapiisava ravi korral on aordi aneurüsm, aordidissekatsioon ja pimedaks jäämine. Haigus esineb enamasti üle 50-aastastel patsientidel.

Hiidrakulise arteriidi patogeneesis on keskne roll interleukiin 6 (IL-6) vahendatud põletikuprotsessil.^{1,2} Käesolevalt on hiidrakulise arteriidi ainsaks ravivõimaluseks kõrges annuses glükokortikosteroidid, mis pole alati piisavalt efektiivsed ning millega esineb kõrge tüsistuste risk.^{3,4} Alates septembrist 2017 on totsilizumabil, mis pidurdab IL-6 vahendatud põletikulist protsessi, ainukese ravimina näidustus hiidrakulise arteriidi raviks. Totsilizumab-ravi oodatavateks tulemusteks on GiACTA III faasi uuringu tulemustele tuginedes parem ravitulemus (suurem remissiooni tõenäosus, vähem ägenemisi), madalam haiguse aktiivsus, väiksem kumulatiivne glükokortikosteroidi annus, väiksem haiguse ja ravi tüsistuste arv ning patsientide parem elukvaliteet ja suurenenud töövõime.⁵

Euroopa Ravimiameti ravimi omaduste kokkuvõtte alusel on ravimpreparaat RoActemra (totsilizumab) süstelahus süstlis 162 mg näidustatud hiidrakulise arteriidi raviks täiskasvanud patsientidel.⁶ Eesti Reumatoloogia Selts taotleb teenuse lisamist loetellu järgmistel patsiendigruppidel:

- püsivalt kõrge aktiivsuse (kiirenenud ESR, kõrge CRV) ja kõrge tüsistuste riskiga (haaratud silmade veresooneid, aort ja selle harud) kulgeva hiidrakulise arteriidiga patsiendid;
- patsiendid, kel on hiidrakulise arteriidi raviks kasutatud suurtes doosides glükokortikosteroididest tingitud toksilisus ja sellest tulenevad tüsistused.

1.2. Taotletav teenus

Totsilizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis blokeerib nii lahustunud kui ka membraaniga seotud IL-6 retseptori alfa ahela ja seega pidurdab IL-6 vahendatud põletikulist protsessi.⁷

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud võrdlusgrupiga III faasi uuringus (GiACTA).^{5,8} Uuringu eesmärgiks oli hinnata, kas totsilizumab suurendab võrreldes platseeboga püsiva glükokortikoidide vaba

remissiooni määra hiidrakulise arteriidiga patsientidel. Uuringusse, mis kestis 52 nädalat, kaasati 251 esmase diagnoosi (47%) või ägenenud (53%) hiidrakulise arteriidiga patsienti. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1:1:1 saama

- kord nädalas nahaalusi manustatavat totsilizumabi + prednisooni, mille annus langetati 26 nädalaga (n=100);
- üle nädala nahaalusi manustatavat totsilizumabi + prednisooni, mille annus langetati 26 nädalaga (n=50);
- nahaalusi manustatavat platseebot + prednisooni, mille annus langetati 26 nädalaga (n=50);
- nahaalusi manustatavat platseebot + prednisooni, mille annus langetati 52 nädalaga (n=51).

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 52. nädalaks püsiva prednisoonivaba remissiooni, võrrelduna totsilizumabi ravigruppide ja 26-nädalase prednisooni annuse langetamisega platseebogrupi vahel. Püsivaks remissiooniks loeti remissiooni 12. kuni 52. nädalani, pidades seejuures kinni prednisooni annuse langetamise skeemist.

Peamine teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid totsilizumabi ravigruppides 52. nädalaks haiguse püsiva remissiooni, võrrelduna 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupiga. Hinnati ka haiguse ägenemise sagedust pärast saavutatud remissiooni ja kumulatiivset prednisolooni annus 52 nädala jooksul.

Haiguse püsiva remissiooni saavutas 52. nädalaks 56% patsientidest iganädalaselt manustatava totsilizumabi rühmas ja 53% patsientidest üle nädala manustatava totsilizumabi rühmas, võrreldes 14% patsientidega 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo rühmas (p-väärtus <0,001 mõlema totsilizumabi rühma võrdluses platseeboga) ja 18% patsientidega 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo rühmas (p-väärtus <0,001 mõlema totsilizumabi rühma võrdluses platseeboga).

Haiguse ägenemist esines totsilizumabi iganädalase manustamise grupis 23%-l patsientidest (ägenemise HR võrreldes 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupiga 0,23; 99% UI 0,11-0,46; p-väärtus <0,001), totsilizumabi üle nädala manustamise grupis 26%-l patsientidest (ägenemise HR võrreldes 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupiga 0,28; 99% UI 0,12-0,66; p-väärtus <0,001), 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupis 68%-l patsientidest ning 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupis 49%-l patsientidest.

Prednisolooni kumulatiivne mediaanannus 52-nädalase uuringu jooksul oli mõlemas totsilizumabi grupis 1862 mg (iganädalase ravi grupi 95% UI 1582-1942; ülenädalase ravi grupi 95% UI 1568-2240), 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupis 3296 mg ja 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupis 3818 mg (p-väärtus <0,001 kõigis totsilizumabi ja platseebo gruppide võrdlustes).

1.3. Alternatiiv

Hiidrakulise arteriidi ravi nurgakiviks on kõrges annuses glükokortikosteroidid, kuigi pole ühtki randomiseeritud kontrollitud uuringut, mis toetaks glükokortikoidide kasutamist hiidrakulise arteriidi ravis ja võrdleks erinevaid annustamisrežiime. Enamik arste tugineb ravi määramisel isiklikule kogemusele ning EULAR ja BSR ravijuhenditele.^{9,10} Meditsiinilise eksperdi andmetel kasutatakse glükokortikoidide kumulatiivse doosi langetamiseks tsütostaatikume, peamiselt metotreksaati, mis ei ole samuti uuringutega kaetud.

BSR ja BHRP hiidrakulise arteriidi ravijuhend³ aastast 2010 soovib kõrges annuses (40-60 mg/päevas) glükokortikosteroidi kasutamist (soovituse tugevus C) ja korduva ägenemise või ebaõnnestunud glükokortikoidide annuse vähendamise korral alates kolmandast ägenemisest metotreksaadi või muu immunosupressandi lisamist raviskeemi (soovituse tugevus B).

EULAR ravijuhend⁴ aastast 2009 soovib kõrges annuses (maksimaalselt 60 mg/päevas) glükokortikosteroidi kasutamist (soovituse tugevus C ja tõenduspõhisus 3) ning lisada immunosupressiivne ravi (metotreksaat või alternatiivina asatiopriin) glükokortikosteroidi annuse vähendamise eesmärgil (soovituse tugevus B ja tõenduspõhisus 1A).

Totsilizumabi kasutamist hiidrakulise artriidi ravis pole haigekassale teadaolevalt veel ravijuhendites käsitletud. Totsilizumab sai hiidrakulise artriidi näidustusel Euroopa Liidus müügiloa septembris 2017, kuid BSR ja EULAR ravijuhendid pärinevad vastavalt aastast 2010 ja 2009.

Glükokortikosteroidid (prednisoloon, metüülprednisoloon), metotreksaat ja asatiopriin kuuluvad Eesti Haigekassa ravimite loetellu ning on hiidrakulise artriidiga patsientidele kättesaadavad soodusmääraga 75/90%. Eesti Haigekassa retseptikeskuse andmetel on hiidrakulise artriidiga patsiendid (diagnoosikoodid M31.5 ja M31.6) aastatel 2013-2017 kasutanud peamiselt metüülprednisolooni, prednisolooni ja metotreksaati. Üksikutel kordadel on kasutatud ka asatiopriini, tsüklofosfamiidi, tsüklosporiini, diklofenaki, ibuprofeeni ja hüdroksüklorokviini.

Mitmetes uuringutes on hinnatud immunosupressantide (tsüklofosfamiid, asatiopriin, metotreksaat ja dapsoon) efekti hiidrakulise artriidi ravis eesmärgiga vähendada glükokortikoidide annust. Läbiviidud kliinilistes uuringutes on aga patsientide arv olnud väike ja jälgimisperiodid lühike. Lisaks võib nende ravimite kasutamisel olla probleemiks toksilisus, eriti dapsooni ja tsüklofosfamiidi puhul.^{5,11}

Olemasolevate piiratud andmete põhjal võib metotreksaadist olla kasu hiidrakulise artriidi ravis.⁵ Meta-analüüsis leiti, et metotreksaadi kasutamine vähendab vähesel määral haiguse ägenemisi ja kumulatiivset glükokortikoidide annust, kuid ei vähenda kõrvaltoimeid, samuti ilmnes metotreksaat-ravi paremus alles pärast 24-36 nädala pikkust latentsiperioodi.¹² Asatiopriini kasutamise kohta on läbi viidud üks platseebo-kontrollitud kliiniline uuring, millesse oli kaasatud 31 patsienti. Asatiopriin vähendas steroidide vajadust, kuid asatiopriini eelis platseebo ees oli statistiliselt oluline alles pärast 1-aastast kasutamist ning erinevus steroidide annuses oli limiteeritud kliinilise olulisusega.^{5,13}

Samuti on vähe tõendeid, mis toetaksid TNF α inhibiitorite kasutamist hiidrakulise artriidi ravis glükokortikoidide annuse vähendamise eesmärgil. Randomiseeritud kliinilises uuringus ei suurendanud infliksimab platseeboga võrreldes patsientide osakaalu, kes olid 22. nädalaks ägenemistevabad, ega vähendanud ka kumulatiivset glükokortikoidide annust. Adalimumab ja etanersept on näidanud efektiivsust hiidrakulise artriidi ravis, kuid vaid haigusjuhu kirjeldustes. Randomiseeritud topeltpime kontrollitud uuring, milles hinnati adalimumabi vs platseebo lisamist standardravile esmase diagnoosiga hiidrakulise artriidiga patsientidel, ei näidanud erinevust patsientide osakaalus, kes saavutasid 26. nädalaks remissiooni prednisooni annusega alla 0.1 mg/kg.¹⁴

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Totsilizumabi manustatakse hiidrakulise artriidi näidustusel 162 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena.⁶ Totsilizumabi 4-nädalase ravikuuri (RoActemra 162 mg süstelahus süstlis, 4 süstlit) hind haiglale on [REDACTED] eurot.

Taotleja hinnangul kestab ravi minimaalselt 1 aasta. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt tuleb ravi jätkamise otsus pärast 52. ravinädalat teha haiguse aktiivsust, arsti kaalutlusõigust ja patsiendi valikut arvestades. Ühe patsiendi 52-nädalase ravi (13 ravikuuri) maksumus on [REDACTED] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE¹⁵ (Inglismaa) soovib totsilizumabi hüvitamist, kui seda kasutatakse koos glükokortikoididega nende annust vähendades (ja monoravina pärast glükokortikoidide manustamise lõpetamist), vaid taastekkinud või refraktaarse hiidrakulise arteriidi korral, kui patsienti ei ole veel ravitud totsilizumabiga ja ravi kestab maksimaalselt ühe aasta ning ravimitootja tagab ravimi kättesaadavuse kokku lepitud allahindlusega.

NICE seadis nimetatud piirangud, sest üldpopulatsioonis ei olnud totsilizumabi kasutamine kulutõhus, kuid taastekkinud või refraktaarse haigusega patsientidel oli totsilizumab, kui seda kasutatakse maksimaalselt üks aasta, vaid glükokortikoidide kasutamisega võrreldes kulutõhus, ICER_{QALY}=28 182 eurot (24 977 £).

NICE tõi välja, et glükokortikoidide annuse langetamine 52 nädala jooksul GiACTA uuringus ei peegelda Inglismaa tegelikku kliinilist praktikat (18-24 kuud) ning see võib uuringus saadud tulemusi totsilizumabi paremuse suunas kallutada. Lisaks leiti, et kuna totsilizumabiga samaaegselt tuleb siiski kasutada glükokortikoide, siis pole selge, mil määral vähenevad totsilizumabi kasutamisel glükokortikoididega seotud kõrvaltoimed.

SMC¹⁶ (Šotimaa) on hindamas totsilizumabi kulutõhusust hiidrakulise arteriidi ravis. Lõplik hinnang peaks valmima 2018. aasta III kvartalis.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Haigekassa viis läbi lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, võttes aluseks uuringu GiACTA 52-nädalase raviperioodi jooksul manustatud totsilizumab-ravi maksumuse ning manustatud glükokortikoidide mediaanannuste (totsilizumabi grupis 1862 mg ja platseebogrupis 3818 mg) maksumused. Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arv taastekkinud/refraktaarse haigusega patsientidel 1-aastase ravi korral (Δ QALY=0,15) pärineb NICE'i hinnangu materjalidest.¹⁷ Kuigi totsilizumabi kasutamine vähendas uuringus GiACTA kumulatiivset glükokortikoidide annust, oli glükokortikoidide manustamisest tingitud kõrvaltoimete määr totsilizumabi ja platseebo gruppides sarnane, mistõttu on NICE'i hinnangul ebaselge, mil määral vähendab totsilizumabi kasutamine glükokortikoidide kasutamisest tingitud kõrvaltoimeid.¹⁵ Eelnevast tulenevalt pole kõrvaltoimete kulusid käesolevas analüüsis arvestatud. Samuti pole teada, mil määral vähendab totsilizumabi kasutamine haiguse ägenemise sagedust, glükokortikoidide annuseid ja kõrvaltoimete sagedust pärast 52-nädalase raviperioodi lõppu. GiACTA uuringu 2-aastane järeluurimine võib anda lisainformatsiooni totsilizumabi efektiivsuse ja ohutuse kohta pärast 52-nädalast raviperioodi.⁵ Lihtsustatud analüüsi alusel on totsilizumabi kulutõhusus taastekkinud/refraktaarse haigusega patsientidel **███ eurot/QALY**. Tulenevalt asjaolust, et analüüsis pole arvestatud glükokortikoidravi kõrvaltoimete ja haiguse ägenemisega seotud kulusid, võib kulutõhusus olla ülehinnatud. Siiski ei saa tõenäoliselt pidada totsilizumabi kasutamist hiidrakulise arteriidi näidustusel ravimi praegusel hinnatasemel kulutõhusaks. Haigekassa peab oluliseks, et hiidrakulise arteriidi bioloogilise ravi hind ei ületaks reumaatiliste liigesehaiguste bioloogilise ravi hinda.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on bioloogiline ravi hetkel kättesaadav reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia, juveniilse idiopaatilise artriidi, luupuse, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, astma, *sclerosis multiplex*'i, urtikaaria, uveiidi ja supuratiivse hidradeniidi korral. Hiidrakulise arteriidi näidustusel bioloogiline ravi kättesaadav ei ole, mis tähendab, et patsiendid lisanduksid ravile täiendavalt.

Haigekassa retseptikeskuse andmete alusel kasutas 2017. aasta jooksul diagnoosikoodidega M31.5 ja M31.6 75/90% soodustusega ravimeid kokku 93 patsienti. Haigekassal puuduvad täpsemad andmed kõrge haiguse aktiivsuse ja kõrge tüsistuste riskiga ning glükokortikoidide suurtest annustest tingitud toksilisuse ja tüsistuste tõttu totalsilizumab-ravi vajavate patsientide arvu prognoosimiseks. Taotleja hinnangul vajab esimesel aastal ravi 10 patsienti (100 teenuse osutamise korda) ja järgmistel aastatel 12 patsienti (120 korda). Taotleja on prognoosinud, et üks patsient vajab aastas 10 ravikuuri (arvestades, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest). Eelnevast lähtuvalt on hiidrakulise artriidi näidustusel kasutatava totalsilizumab-ravi orienteeruv aastane lisakulu ravikindlustusele võrreldes glükokortikosteroidide kasutamise **esimesel aastal [redacted] eurot ja järgnevatel aastatel [redacted] eurot.**

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

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

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja hinnangul on vajalikud järgmised teenuse kohaldamise tingimused:

- ravi osutatakse varasema bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskustes;
- raviotsused tehakse reumatoloogilise konsiiliumi korras.

Meditisiiniline ekspert on lisaks rõhutanud vajadust diagnoosi kinnitamiseks biopsiaga (*a. temporalis*) ja/ või piltagnostikaga (nt värvi- Doppler-ultrasonograafia, MRT, PET). Eksperti hinnangul peaks konsiilium võtma otsuse langetamisel arvesse järgmiseid asjaolusid:

- arvestatakse kaasuvaid haigusi, mille tõttu glükokortikoidide pikaajaline ravi on oluliste tüsistustega (diabeet, haavandtõbi jmt);
- ravi osutatakse, kui vaatamata varasemale konventsionaalsele ravile ei ole saavutatud püsivat remissiooni või on tekkinud vaskuliidi ägenemine koos ohustava aordi dissektsiooni, nägemise kaotuse jt eluohtlike tüsistustega (koos vastavate uuringutega: laboratoorsed ja radiograafilised uuringud).

Arvestades NICE`i hinnangut, tuleks haigekassa hinnangul piirata ravi kestust totalsilizumabiga maksimaalselt üheaastase katkematu raviga, mille osas on kohtumisel haigekassaga väljendanud nõusolekut ka Eesti Reumatoloogia Selts.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgitustega ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Hiidrakulise arteriidi ravi totalsilizumabiga, 4-nädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Reumatoloogia Selts	
Teenuse alternatiivid	jah	Ravi glükokortikosteroididega,

		vajadusel metotreksaadiga.
Kulutõhusus	███ eurot/QALY	
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis (taotleja prognoos): 1. a - 10 edasi - 12	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 1. a – 100 edasi - 120	Arvutatud eeldusel, et üks patsient saab aastas teenust 10 korda
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus: ███ eurot	
Kohaldamise tingimused	jah	Ravi osutatakse varasema bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskustes; raviotsused tehakse reumatoloogilise konsiiliumi korras; diagnoos on kinnitatud biopsia ja/või piltagnostikaga; ravi on näidustatud refraktaarse, relapseerunud ja/või eluohtliku tüsistusega hiidrakulise arteriidiga patsientidele ja võib kesta maksimaalselt 1 aasta.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Esimesel aastal ca ███ eurot ja järgnevatel aastatel ca ███ eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Reumatoloogia Selts taotleb uue teenuse „Hiidrakulise arteriidi ravi totsilizumabiga, 4-nädalane ravikuur“ lisamist loetellu. Teenus on näidustatud kõrge aktiivsuse ja kõrge tüsistuste riskiga hiidrakulise arteriidiga patsientidele ning neile, kel on suurtes doosides glükokortikoidide kasutamisest tingitud toksilisus ja tüsistused. Ravimi efektiivsusandmed pärinevad III faasi uuringust GiACTA, milles totsilizumab suurendas võrreldes platseeboga statistiliselt oluliselt patsientide osakaalu, kes saavutasid 52. nädalaks ägenemistevaba	

	<p>elulemuse, samuti vähendas ravi tosilizumabiga haiguse ägenemist ja prednisooni kumulatiivset annust. ICER_{QALY}= [redacted] eurot, mida ei saa pidada kulutõhusaks. 10-12 patsiendi ravi korral on lisakulu eelarvele ca [redacted] - [redacted] eurot aastas.</p>
--	---

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ Emilie, D. et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. *Human Immunology*, 1994; 39, 17-24.
- ² Roche, N. E. et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatology*, 1993; 36, 1286-1294.
- ³ Dasgupta B, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology*, 2010; 49, 1594-1597.
- ⁴ Mukthiar C, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009; 68(3), 318-323.
- ⁵ Stone JH, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *The New England Journal of Medicine*, 2017, Jul; 377(4), 317-328.
- ⁶ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf
- ⁷ Mihara M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors for other members of IL-6 cytokine family. *International Immunopharmacology*, 2005, Nov; 5(12), 1731-1740.
- ⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01791153?term=NCT01791153&rank=1> (külastatud 13.03.2018)
- ⁹ Mollan, S. P. et al. Profile of tocilizumab and its potential in the treatment of giant cell arteritis. *Eye and Brain*, 2018; Jan, 23 (10), 1-11
- ¹⁰ Ponte C, et al. Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World Journal of Clinical Cases*, 2015, Jun; 3(6), 484-494.
- ¹¹ <https://emedicine.medscape.com/article/332483-treatment#d8> (külastatud 14.03.2018)
- ¹² Mahr, AD, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism*, 2007, Aug; 56(8), 2789-2797.
- ¹³ De Silva M & Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1986 Feb; 45(2):136-138.
- ¹⁴ Ostrowski, RA, et al. Biologic Therapy for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Neuro-Ophthalmology*, 2014; 38(3), 107-112.
- ¹⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta518/resources/tocilizumab-for-treating-giant-cell-arteritis-pdf-82606786726597>
- ¹⁶ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tocilizumab-roactemra-fullsubmission-smc2014/>
- ¹⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta518/documents/committee-papers-2>