

## Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Refraktaarse myasthenia gravise (MG) ravi rituksimabiga
<b>Taotluse number</b>	1093

### 1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks

Taotluses refraktaarse myasthenia gravise (MG) raviks rituksimabiga on näidustuseks märgitud MG patsiendid, kellel jätkuvad baasravi foonil (kortikosteroid koos asatiopriiniga) müasteenilised kriisid, mis vajavad plasmavahetust ja/või immuunoglobuliinravi vähemalt 1 kord aastas ja/või nende füüsiline puue ägenemiste vahelisel perioodil vastab MGFA skaalal III-V klassi raskusastmele.

Näidustus on asjakohane ja vastab senistes MG puhustes rituksimabiga teostatud uuringutes kasutatule.

### 2. Tõenduspõhisus

#### 2.1. kliiniliste uuringute järgi

Rituksimabi on seni MG ravis uuritud üksnes vaatlusuuringutes üksikute haigusjuhtude kirjeldusena või väikese patsientide arvuga randomiseerimata uuringutes. Puuduvad suure patsientide arvuga radomiseeritud kontrollitud ravimuuritud. Osalt selle tõttu, et refraktaarse MG patsientide arv kogu maailmas on väike, nagu on ka taotluses adekvaatselt märgitud.

Kõikide taotluses esitatud uuringute tõenduspõhisuse tase on C, mille kohta on taotluse tabelis sama märg.

Hiljutises meta-analüüsis (1) tuvastati kokku 37 vastavat uuringut, milles osales 168 MG patsienti. 15 neist uuringutest hõlmasid enam kui 2 patsiendi kohta käivaid andmeid ja suurima osalejate arvuga uuringus oli 22 patsienti (2).

Kõik meta-analüüsi haaratud uuringud viitasid tugevalt rituksimabi positiivsele toimele MG ravis.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati, tulemusnäitaja</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati, ning tulemusnäitaja</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi, tulemusnäitaja</i>	<i>Jälgimise periood</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>
1	Iorio et al., 2014	C	Meta-analüüs	Rituksimabi ravi refraktaarse MG patsientide l	Patsiendi seisundi muutus MGFA skaalal	Ravi ohutus	Puudusid	
2	Sun, F et al, 2014	C	22 refraktaarse MG patsienti, vaatlusuuring	Rituksimabi ravi 1,5 aasta	Haiguse raskusaste enne ja	16 patsiendil 22-st esines	Alternatiivid puudusid, hinnati	1,5 aastat

				<i>jooksul; kasutatud skeem: 375 mg/m2 rituksimab i i/v infusiooni 4 korral</i>	<i>pärast ravi; MGFA skoor</i>	<i>mõõdukas kuni oluline haiguse raskusastme vähenemine</i>	<i>seisundit enne ja pärast ravi</i>	
--	--	--	--	---	--	---	--	--

## 2.2. ravijuhiste järgi

Taotluses esitatud info soovitude puudumise kohta ravijuhistes on asjakohane. Euroopa ravijuhend 2010. aastast (3) märgib leukotsüütide vastaste antikehade nagu rituksimabi kasutamist paljulubava ravimeetmena refraktaarse müasteenia korral, kuid otsesed soovitud puuduvad tõendite vähesuse tõttu. Ameerika neuroloogide assotsiatsioonil analoogne ravijuhend puudub (olemas on üksnes okulaarse müasteenia ja tümektoomia juhend).

## 2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega

Taotluses on oodatavate ravitulemustena esile toodud püsiva remissiooni saavutamine, plasmavahetuste/immunoglobuliinravi vajaduse vähenemine, elukvaliteedi paranemine, töövõimetuse vähenemine ja glükokortikoidi annuse vähenemine.

Senistes uuringutes on ravi tulemuslikkuse peamise mõõdikuna kasutatud MGFA sekkumisjärgset hindamiskaalat (postintervention status; PIS). Selle näitaja alusel võib väita, et MG ravi tulemusel rituksimabiga väheneb oluliselt haiguse raskus. Meta-analüüsis leiti, et positiivne tulemus esines 83,9% ravitutest (1). Samuti on väiksema uuritavate arvuga uuringutes kirjeldatud glükokortikoidhormoonravi ja plasmafereesravi vajaduse vähenemist ja müasteenia korral esinevate autoantikehade tiitri vähenemist (4, 5).

Elukvaliteedi ja töövõimetuse vähenemise kohta uuringuid tehtud ei ole, kuigi see tulemus võib olla eeldatav.

Patsientide maksimaalne vaatlusaeg, mida on uuringutes raporteeritud peale rituksimabi kasutamist, on olnud kuni 66 kuud (5).

Kuna tegemist on vaatlusuuringutega ja kontrollitud uuringuid ei ole, ei ole andmeid võrdluse kohta alternatiividega. Seetõttu ei ole neid ka taotluses esitatud.

## 2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed

Taotluses on esitatud kõrvaltoimete profiil reumatoidartriidiga patsientide ravikogemuse põhjal. Eraldi on välja toodud progresseeruva multifokaalse leukontsefalopaatia tekke võimalus. Ei ole alust arvata, et võimalike kõrvaltoimete profiil MG patsientide puhul erineks oluliselt teiste autoimmuunsete haiguste puhusest. Kuna kogemus MG ravis rituksimabiga on tagasihoidlik, ei saa seda käesoleval hetkel täpsemalt analüüsida ja taotluses esitatud kõrvaltoimete profiil on ülevaatlik ja asjakohane.

Meta-analüüsi põhjal on rituksimabi kasutamisel MG ravis seni kirjeldatud kõrvaltoimeid 7 juhul 168 patsiendist (1). Nendeks on olnud herpes zoster,

giardiaas, bronhiit, pneumoonia, kahel patsiendil kujunes pikenenud B-rakkude defitsiit ja ühel juhul tekkis rituksimabi kolmanda infusioonikorra järel südamepuudulikkus (1).

#### 2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus

Kuna müasteenia näol on tegemist üsna harva esineva haigusega ja refraktaarse MG patsiente on veelgi vähem, on põhjendatud rituksimab-ravi teostamine üksnes loetletud neuroloogiakeskustes.

#### 3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid

Kui MG hetkel saadaolev konventsionaalne immuunmoduleeriv ravi ja plasmaferees või IVIG ägenemiste korral ei ole andnud head tulemust, siis tõsiseltvõetavad alternatiivid puuduvad. Rituksimabile analoogselt toimivat ravimit MG ravis ei ole.

Samuti puuduvad võrdlevad uuringud.

Taotluses on lõigus 3.5 esitatud üksnes kommentaar ravikulude võrdluse kohta.

#### 4. Tõendus põhisisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel

Nagu eespool ja taotluses kirjeldatud, puuduvad Euroopas MG ravijuhendid, kus sisalduks soovitus rituksimab-ravi osas. Eestis MG ravijuhendit välja töötatud ei ole.

#### 5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis

Maailmapraktikas on rituksimabi kasutamise kogemus MG ravis väga väike (meta-analüüsis kirjeldatud kokku 168 patsienti). Eestis rituksimabi kasutamise kogemus sisuliselt puudub, kuigi taotluses on kirjeldatud ühe rituksimabiga ravitud patsiendi haigusjuht.

#### 6. Teenuse tegevuse kirjeldus

Teenuse osutamine statsionaari või päevstatsionaari tingimustes on asjakohane. Samuti patsiendi protseduuriks ettevalmistamisega seotud tegevuste kirjeldus. Rituksimab-raviks MG korral on senistes uuringutes kasutatud varieeruvaid skeeme, kuid enamkasutatud on taotluses pakutud annustamisskeem 375 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta neljal järjestikusel nädalal, mida meta-analüüsi andmetel kasutati 137 patsiendil senistes uuringutes ravitud 168 patsiendist (1). Taotluses on asjakohaselt esitatud ravimi manustamise ajad ja kiirused. Eraldi on rõhutatud patsiendi jälgimise vajadus ravimi manustamise ajal ja järgselt, mis on igati õigustatud.

#### 7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos

Taotluses esitatud rituksimab-ravi vajavate patsientide arv on hinnanguline, kuigi ilmselt üsna realistlik.

Kui arvestada, et 15% MG patsientidest on refraktaarsed konventsionaalsele ravile (7) (Eesti 144-st patsiendist siis umbes 20), siis tegelikult puudub meil ülevaade, kui palju on nende seas neid nõ. „super-refraktaarse“ müasteeniaga patsiente, kes võiksid rituksimab-ravist kasu saada. Lisaks on Eesti andmed MG kohta pärit aastast 1997, puuduvad uuringud hilisema aja kohta.

#### 8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Teadadaolevalt puudub.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
- 9.1. teenuse osutaja  
Rituksimab-ravi teostamine taotluses loetletud neuroloogiakeskustes on põhjendatud.
- 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus  
Olemasolev infrastruktuur teenuse osutamiseks on piisav ja lisaressursse ei vaja nagu taotluses märgitud.
- 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus  
Hinnang taotluses on asjakohane.
- 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks  
Pole kohaldatav.
- 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele  
Pole kohaldatav.
10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule
- Taotluses on asjakohaselt märgitud võimalik teiste teenuste nagu plasmavahetuste ja intensiivravi vajaduse vähenemine rituksimabravi tulemusel, kuna patsiendi seisundi oodatava olulise paranemise foonil see väheneks. Samuti võib eeldada, et väheneb vajadus kasutada püsivat immuunsupresseerivat ravi patsientidel, kel esineb oluline terviseseisundi paranemine. Selle mõju ulatust on keeruline prognoosida. Arvestades nende patsientide väikest hulka on see mõju üldpildile ilmselt marginaalne, kuid iga konkreetse patsiendi jaoks märkimisväärne.
11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus
- Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduses esitatud andmed on ressursside kasutamise ja koguse aspektist korrektsed.

## 12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Refraktaarse myasthenia gravise (MG) ravi rituksimabiga	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts	
<b>Teenuse tõendus põhisis taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>	C	
<b>Senine praktika Eestis</b>	Puudub (v.a. üks taotluses esitatud haigusjuht)	
<b>Vajadus</b>	1-3 patsienti aastas	<i>Tegelikku ravi vajavate patsientide arvu prognoosimine on olemasolevate andmete alusel keeruline</i>
<b>Muud asjaolud</b>		
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>		

### 13. Kasutatud kirjandus

1. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2014  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308632>
2. Sun F, Ladha SS, Yang L, Liu Q, Shi SX, Su N, Bomprezzi R, Shi FD. Interleukin-10 producing-B cells and their association with responsiveness to rituximab in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; 49: 487-494.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23868194>
3. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893-902  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x/full>
4. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, Muñoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juárez C, Verschuuren JJ, Illa I. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; 78: 189-193.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22218276>
5. Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, Rosen JB, O'Connor KC, Goldstein JM, Nowak RJ. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1407-1409.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761915>
6. Collongues N, Casez O, Lacour A, Tranchant C, Vermersch P, de Seze J, Lebrun C. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve* 2012; 46: 687-691.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22941747>
7. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Me.* 2013; 86: 255-260.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23766745>