



Erkki Laidmäe
Ravimiosakonna juhataja
Eesti Haigekassa
Lembitu 10 10114 Tallinn

28.märts 2014

Lisaandmed tervishoiuteenuse 347R süsteemse erütematoosse luupuse(SEL) diagnoosi lisamiseks

1. Ravi rituximabiga alustatakse SEL diagnoosiga patsientidel järgnevatel näidustustel:

- a. SEL on diagnoositud ACR(American College of Rheumatology) kriteeriumite alusel JA;
- b. Haigus on aktiivne, mis on defineeritud BILAG (British Isles Assessment Group index) või SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) alusel; BILAG skooris on 1A või 2B taseme skoori; SLEDAI- 2K = >6 JA
- c. Ebapiisav ravivastus või kõrvalnähud kahele või enamale standardsele immuno-supressandile (millest üks peab vastunäidustuste puudumisel olema tsüklofosfamiid) kombinatsioonis glükokortikosteroididega.
Ebapiisav ravivastus: haiguse kontroll, defineerituna BILAG skooringuga (BILAG 1A või 1B), ei ole saavutatud **või** haiguse kontrolliks on vajalik mitteaktsepteeritavalt kõrges annuses pikaajaline glükokortikosteroidravi.

Ravi rituximabiga lõpetatakse SEL diagnoosiga patsientidel järgnevatel näidustustel:

SEL on remissioonis, defineerituna SLEDAI skooringuga (SLEDAI 0) ja on lõpetataud glükokortikosteroid ning immuunosupressiivne ravi

2. Täiendavad andmed rituximab efektiivsuse kohta SEL ravis

Uusi randomiseeritud kontrollitud uuringute andmeid rituximabi kasutamisest SEL näidustusel vahepealsel ajaperioodil (s.t. pärast 2013. aasta kevadet) avaldatud ei ole.

Seega on rituximabiga SLE näidustusel läbi viidud jätkuvalt vaid 2 randomiseeritud kontrollitud uuringut: LUNAR (*Lupus Nephritis Assessment with Rituximab*) ja EXPLORER (*Exploratory Phase 2/3 SLE Evaluation of Rituximab*) uuringud, milles osales vastavalt 144 neerukahjustusega ja 257 neerukahjustusega patsienti.

Kuigi kumbki uuring ei olnud esmase tulemusnäitaja suhtes edukas, leiavad rahvusvahelised erialaekspertid üksmeelselt, et nende uuringute disainis olulisi puudujääke, nt:



- probleemne tulemusnäitajate valik,
- väga liberaalne glükokortikosteroidide ja kaasuvate immunosupressantide kasutamine mõlemas uuritavate rühmas, mis raskendas tulemuste interpreteerimist,
- liiga väike võimsus kliiniliselt olulise paranemise näitamiseks ja
- liiga lühike uuringuperiood statistiliselt oluliste gruppidevaheliste erinevuste näitamiseks (luupusnefriidi korral võib erinevuse tõestamiseks olla vaja 3-5-aastaseid uuringuid).

Uuringuandmed viitavad, et rituksimab võib olla efektiivne mitmes patsientide alagrupis (nt halvema haiguse prognoosiga musta rassi esindajatel).

Ritüksimabi rühmas vajas oluliselt vähem patsiente haiguse halvenemise tõttu alternatiivsele immunosupressandile ümberlülitamist, mis viitab, et ritüksimabil võib olla kasulik toime haiguse kontrollimisel, aga uuring oli selle kinnitamiseks liiga väikse võimsusega ja liiga lühike.

Ritüksimabi rühmas täheldati seroloogiliste näitajate paranemist, sh olulist toimet anti-dsDNA antikehade ja C3/C4 komplemendi tasemetele. Et mõlemad nimetatud testid on tundlikud luupuse-spetsiifilised haiguse aktiivsuse markerid, mille paranemine ennustab kliinilist ravivastust, on see leid oluline ning toetab ritüksimabi bioloogilist efektiivsust.

Lisaks on oluline märkida, et uuringutesse värvatud patsiendid erinesid patsientide grupist, kellele me ritüksimab-ravi rahastamist taotleme. Uuringutes lisati ritüksimab standardravile patsientidel, kes ei olnud ravirefraktaarsed ning uuringutest välistati patsiendid, kellel standardravi (tsüklofosfamiid) oli ebaõnnestunud (kuna neil esines tõsiseid organkahjustuse tunnuseid). Meie taotleme ritüksimabi rahastamist ravirefraktaarse haigusega SEL patsientidel, kellel standardravi on ebaõnnestunud. Samuti on tavapraktika, et ritüksimab-ravi alustamisel lõpetatakse senine (mittetoiminud ja/või -sobinud) immunosupressiivne ravi, uuringuis aga lisati ritüksimab eelnenud ravile.

Kuigi uusi randomiseeritud kontrollitud ritüksimabi uuringuid ei ole SEL näidustusel algatatud, on publitseeritud registre andmeid ning avatud disainiga uuringute tulemusi.

2013. aastal publitseeriti Weidenbusch jt poolt läbi viidud süsteemilise analüüsi tulemused, kus hinnati ritüksimabi uuringuid ravirefraktaarsetel luupusnefriidi patsientidel. 26 välja valitud publikatsioonis kirjeldati kokku 300 patsienti keskmiselt 60-nädalase jälgimise ajaga.

Täielik või osaline ravivastus saavutati:

- III klassi luupusnefriidiga patsientidest 87%-l
- IV klassi luupusnefriidiga patsientidest 76%-l
- V klassi luupusnefriidiga patsientidest 67%-l
- segaklassiga (III/IV või IV/V) luupusnefriidiga patsientidest 76%-l.

Täielik ravivastus saavutati:



- III klassi luupusnefriidiga patsientidest 60%-l
- IV klassi luupusnefriidiga patsientidest 45%-l
- V klassi luupusnefriidiga patsientidest 40%-l
- segaklassiga luupusnefriidiga patsientidest 24%-l.

Autorid järeldasid, et rituksimab on patsientidel, kellel ei ole standardraviga saavutatud piisavat ravivastust, luupusnefriidi osalise või täieliku remissiooni indutseerimisel efektiivne. Saavutatud ravivastused olid võrreldavad kõrges annuses tsüklofosfamiidraviga saavutatavaga. (artikkel lisatud)

Ronald van Vollenhoven võttis 2013 ACR-I kokku rahvusvahelise SLE bioloogilise ravi registri (*International Registry for Biologics in SLE*, IRBIS) andmeid.

IRBIS registri andmeil saab registrisse kantud 455 SEL patsiendist 84% raviks rituksimabi (10% belimumabi, 5% epratuzumabi, ja <1% anti-TNF-e).

Ravitulemusi jälgiti 2 aastat, mille jooksul oluliselt vähenes haiguse aktiivsus ja vähendati glükokortikosteroidide doosi; 30% patsientidel oli võimalik lõpetada GKS tarvitamine. (abstraktid lisatud)

Rituksimabi kasutamist luupuse näidustusel soovivad ka 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 rahastamist SEL patsientidel toetab muuhulgas Suurbritannia *National Health Service* (NHS). Lisame oma kirjale NHS 2013 septembris publitseeritud kokkuvõtte rituksimabi rahastamise kohta SEL näidustusel. Usume, et ühe maailma suurima riikliku tervishoiu rahastaja argumentid võiksid olla aktsepteeritavad ka Eesti Haigekassale.

Lisame ajakohase kirjanduse ülevaate. Vt. lisa 1

3. Prognoositav teenuse 347R alusel rituksimabi vajavate SEL patsientide arv Eestis aastas ja 4aasta lõikes

Eestis on ligikaudu 519 SLE diagnoosiga inimest, enamasti naised kelle haigus algab vanuses 25-30 aastat. Keskmine esmane haigestumus on eeldatavalt 4,8 patsienti 100.000 elaniku kohta.

Enamasti on haigus kerge või mõõduka aktiivsusega, naha ja liigeste haaratusega, ilma siseorganite haaratusega ja raviks kasutatakse malaariavastaseid preparaate (eriti hüdroksüklorokiin), asatiopriini ja metotreksaati kombinatsioonis glükokortikosteroididega.

Ligikaudu 20-30%-l patsientidest püsib vaatamata nimetatud standardravimitele kõrge haiguse aktiivsus või kujuneb välja halvema prognoosiga seostatav organahaaratus, nt neerukahjustus, neuropsühhiaatriline või hematoloogiline



haaratus. Sel juhul on vajalik ravi tugevamate immunosupressantidega nagu intravenoosne tsüklofosfamiid (või mükofenolaatmofetiil, mida Eestis rahastuse puudumisel kasutada ei saa).

Osal patsientidest ei õnnestu ka tsüklofosfamiidiga haigust kontrolli alla saada või ilmnevad kõrvaltoimed. Osal haigetest on haiguse aktiivsuse mahasurumiseks vajalik kasutada kõrgeid glükokortikosteroidide annuseid, mis põhjustavad oluliselt eluiga lühendavaid haigusi (nt luude, südame-veresoonkonna ja ainevahetusprobleemid). Sellised patsiendid vajavad jälgimist spetsialiseerunud keskustes ja ravi bioloogiliste ravimitega, sh rituksimab.

Ravirefraktaarseid kõrge haiguse aktiivsusega SEL patsiente, kes vajavad rituksimab-ravi, on alla 10% kõigist SEL juhtudest (BILAG Biologics Register, www.bilagbr.org, andmeil). Selliseid haigeid võiks Eestis seega olla vähem kui 50, igal aastal lisandub 6 patsienti. Kindlasti ei vaja arvutuslik oletatav 50 patsienti esimesel aastal bioloogilist ravi, kogemuslik arvamus on kolmest reumatoloogia üksusest (TÜK, ITK, PERH), et igal aastal on ravirefraktaarseid juhte umbes 5, seega kokku vajaksid ravi rituximabiga 15 patsienti esimesel aastal ja igal järgneval aastal lisandub 6 patsienti.

Piia Tuvik
ERS juhatuse esinaine