

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Hiidrakulise arteriidi ravi totalsilizumabiga, 4-nädalane ravikuur.
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1296
<b>Kuupäev</b>	

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotlus on esitatud lisamaks Eesti Haigekassa poolt rahastavate ravimite loetellu bioloogiline ravim totalsilizumab hiidrakulise arteriidi näidustusega. Täna seni on Euroopa Ravimiameti otsusega totalsilizumabil ainukese ravimina näidustus hiidrakulise arteriidi ravis, toetudes läbi viidud III faasi GiACTA uuringu tulemustele. (Stone et al, 2016)

Taotleja soovib teenust rasketele HA haigetele, kus diagnoos oleks vastav järgmistele kriteeriumitele;

- otsuse teenuse rakendamiseks peaks tegema reumatoloogide konsiilium;
- haiguse kõrge aktiivsus (SR, CRV) ja glükokortikoidide suurte dooside pikaajalise kasutamise võimatus tulenevalt haige seisundist.

**Ekspert** peab vajalikuks rõhutada vajadust diagnoosi kinnitamiseks biopsiaga (a.temporalis) ja/ või piltdiagnostikaga (nt värvi- Doppler-ultrasonograafia, MRT, PET). Piltdiagnostika roll on oluline, kuna on nii valenegatiivset biopsiat kui normaalse SR haigeid. (Laria, 2012). Suurte arterite haaratus võib tekkida aastaid peale haiguse algust (Kermani T.A et al 2013), mistõttu võib vajalik olla teenuse rakendamine pikka aega peale esmast vaskuliidi diagnoosi.

Konsiiliumi otsus teenuse rakendamiseks

- arvestatakse kaasuvaid haigusi, mille tõttu glükokortikoidide pikaajaline ravi on oluliste tüsistustega (diabeet, haavandtõbi jmt),
- 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).

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Hiidrakuline arteriit (HA) on kõrge põletikulise aktiivsusega kulgev keskmisi ja suuri artereid tabav haigus, millel on ravi puudumisel rasked tagajärjed sh pöördumatu nägemise kaotus, infarkt). Tegemist on haigusega, mis tabab enamasti eakaid, kellel on varasemalt erinevaid tervisprobleeme. Varasemalt kirjeldati seisundit kui "peavalu haigust", mis tekkis eeskätt a.temporalise varusatusala. Ravimata juhul võib esineda aordi eluohtlikke kahjustusi, mis mõjutavad elulemust. **Ekspert nõustub taotleja esitatud iseloomustusega lisades järgmist.**

Epidemioloogiast on teada, et entiline päritolu on oluline ja kõige sagemini esineb haigust Skandinaavia maades, Üle 50 aastastel leitakse 17-29juhtu/100000 kohta. (Dejaco 2017). Eestis uuringud puuduvad

Bioloogilise ravimi lisandumine HA ravis oli prognoositav arvestades mitmete mediaatorite osalemist haiguse patogeneesis. Nende hulgas on oluline ka interleukin 6 (IL-6), mille düsregulatsioon ja pidev produktsioon soodustab mitmete põletikuliste haiguste, sealhulgas HA arengut. Siiani on HA ravis kasutatud pikaajalist (mõnikord aastaid) glükokortikosteroid-ravi (GKS) koos sellest tingitud rohkete kõrvalnähtudega nagu infektsioonid, seedetrakti verejooks, metaboolse sündroomi süvenemine ning osteoporoosist tingitud luumurdude sagenemine..

Totsilizumab on humaniseeritud immunoglobuliin G1 kapp monoklonaalne antikeha, mis blokeerib IL-6 retseptori alfa ahela pidurdades sellega IL-6 vahendatud põletikku., Varasemate uuringute andmetel on leitud, et interleukiin 6 (IL-6) vahendatud põletiku protsessil on hiidrakulise arteriidi patogeneesis oluline roll. HAga patsientide seerumi ja põletikulise koe histoloogilisel uuringul on leitud suurenenud IL-6 kontsentratsioon . Erinevalt glükokortikoididest, mis inhibeerivad vaid Th17, võimaldab IL-6 supressioon tosilizumabiga T127/Treg tasakaalus hoida (Miyabe C et al 2016) . langetades põletikulist aktiivsust ja vähendades sellega GKS vajadust ja kõrvaltoimete sagedust..

### **3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel**

Taotluse eesmärgiks on lisada Eesti Haigekassa poolt rahastavate ravimite loetellu bioloogiline ravim tosilizumab hiidrakulise arteriidi näidustusega. Alates septembrist 2017 on Euroopa Ravimiameti otsusega tosilizumabil ainukese ravimina näidustus hiidrakulise arteriidi ravis, toetudes läbi viidud III faasi GiACTA uuringu tulemustele.(1) Hiidrakuline arteriit (HA) on harvaesinev kõrge põletikulise aktiivsusega kulgev haigus, mis haarab suuri ja keskmisi artereid ning mille kõige tõsisemaks sagedasemaks tüsistuseks ebapiisava ravi korral on pimedaks jäämine. Ravimata juhul võib tekkida aordi aneurüsm, mis võib vajada operatiivset ravi, aordidissektsiooni puhul, võib see kujuneda eluohtlikuks. Patsiendil esinevad üldised haiguse sümptomid pärsivad tema elukvaliteeti ja muudavad töövõimetuks.

Käesolevalt on HA ainukeseks ravivõimaluseks olnud kõrges annuses GKS, mis ei ole alati piisavalt efektiivne ning mille puhul esineb kõrge ravitüsistuste risk (infektsioonide, gastrointestinaaltraktiga seotud kõrvaltoimete ja kardiovaskulaarse riski tõus, osteoporoos, naha kõrvaltoimed, diabeet).

Samuti ei ole glükokortikoidravi suhtes olemas RCT uuringuid (6). Vajadus GKS säästva medikamendi suhtes on suur (13).

Varasemate uuringute andmetel on leitud, et IL-6 vahendatud põletiku protsessil on HA patogeneesis tsentraalne roll. HA patsientide seerumi ja põletikulise koe histoloogilisel uuringul on leitud suurenenud IL-6 kontsentratsioon ja selle taset peetakse olulisemaks aktiivsuse näitajaks kui ESR (5).

Totsilizumab, mida varasemalt on kasutatud reumatoidartriidi ja juveniilse artriidi ravis, on humaniseeritud immunoglobuliin G1 kapp monoklonaalne antikeha, mis pidurdab IL-6 vahendatud põletikulist protsessi sh vähendab C-reaktiivse valguga produktsiooni hepatotsüütides. Pikka aega püsiv kõrge CRV seerimis on promootoriks ägeda põletiku muutumises krooniliseks (6)

Teenuse taotluses on põhjalik ülevaade ja analüüs käesoleva ajani tehtud kahe RCT tulemustest. Tegemist II ja III faasi (251 haiget) uuringutega (1, 11) üheaastase ravi vältel. Kõrvalnähte ei leitud sagedamini kui reumatoidartriidi korral: infektsioonid, neutropeenia, lipiide hulga tõus, maksafunktsiooni häired. Lisaks on varasemalt väikesearvulisi jälgimisuuringuid, milles tocilizumabi rakendati.

Samas on ka rõhutatud (14), et kuna ravim otseselt pidurdab CRV sünteesi, siis vaskuliidi remissiooni ja ravi lõpetamist saab otsustada eeskätt korduvate pildidiagnostika võtetega. Samuti on vajalik selgitada, kas tocilizumabi kõrval on vajalik ka metotreksaadi rakendamine.

Ravi tulemuslikkuse hindamiseks kliinilistes uuringutes saab kasutada vaid randomiseeritud uuringuid või nende metaanalüüse. Antud teemal on olemas vaid 2 uuringut, mis on ka põhjalikult taotluses refereeritud.

Olulisim oli tulemustes (11) kiire raviefekt: remissioon 12 nädalaga 85% tocilizumabi grupis vs 40% platseebogrupis. ( $p < 0.03$ ); kumulatiivse GKS annus oli aastase uuringu lõpus 3x suurem platseebogrupis. Viiliger jt kasutasid oma uuringus i/v manustamisteed sagedusega kord kuus, Põhiline uuring tocilizumabi kasutamisel HA korral on GIIASTA, milles oli 251 haiget, kes jagunesid praktiliselt võrdselt: esmase HA ja HA retsidiiviga. Ravimit/platseebot manustati 1-2 nädalase intervalliga subkutaanselt 162mg. Aastase raviga saavutati remissioon 1.nädalase intervalliga ravi saanud rühmas 56%, 2-nädalase intervalliga - 56% (platseeboga võrreldes  $p < 0.001$ ). Seega on remissiooni saavutamise sagedus mõlemal manustamis-sagedusel oluliste erinevusteta.

Rohkem RCT uuringuid praegu ei leidnud erinevatest andmebaasidest

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Infektsiooni esinemissagedus oluliselt ei erinenud ravimi ja platseebogruppide vahel. Süstekoha reaktsioonid olid 6/100 haige kohta, kuid ravi nende pärast ei katkenud. Osal uuritavatest määrati ka tocilizumabi-vastasid antikehi – immunogeensus tuvastati 1/95, kuigi antud haigel ei ilmnenud mingeid ülitundlikkuse nähte. Uuringus kasutati erinevaid vaktsinatsioone enne ravi alustamist ja surmatud vaktsiiniga ka sesoonset vaktsineerimist.

Aastase uuringu tulemusel ei leitud tüsistusi, mis oleksid vajanud eraldi ravi ja infektsioonid, mis paranesid konventsionaalse raviga.

Samal ajal tuleb jälgida kõiki ravimile omaseid kõrvaltoimeid, mis ei ole spetsiifilised vaskuliidi ravile: maksafunktsiooni häired, leukopeenia (eeskätt

neutropeeniat), jms, mis vajavad tavapärasest sekkumisest ja vajadusel ravi katkestamisest.

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Arvestades, et vaskuliidi näidustuse sai tocilizumab alles 2017, siis pikaajalist kogemust ei ole. Lisaks kirjeldatud kahele RCT uuringule on retrospektiivne uuring (16), milles analüüsiti 12 haiget eesmärgiga selgitada ravi GKS piirav efekti; 6/12st haigest GKS ravi lõpetati, kuid rõhutatakse vajadust jälgida kõrvaltoimete suhtes. Lisaks uuritud 11 haiget, kus kasutati infusioone i/v kord kuus 8mg/kg (17). Uuringus leiti infektsioone, düslipideemiat ja neutropeeniat ja 12 infusiooni protsessi ägenemist 2-l haigel.

#### **6. Tõendus põhisisu võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Teenuse taotlus on esitatud HA ravi läbiviimiseks ja parema raviefekti saavutamiseks. Siiani ei ole HA ravimiseks ühtki ravimit/raviskeemi, mis oleks uuritud platseebo- kontrollitud meetodil. Edukas pikaajaline GKS ravi kasutamine arteriidi ravis eakatel on efektiivne, aga toob endaga valdavalt kaasa soovimatuid kõrvalnähte. GKS kumulatiivse doosi langetamiseks kasutatavad konventsionaalsed tsütostaatikumid (eeskätt treksaan), ei ole uuringutega kaetud.

Seega tõenduspõhiseid raviviise spetsiifiliselt HAle ei ole olemas.

#### **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses kajastatakse praegu olemasolevaid ravijuhendeid adekvaatselt. Nendes ei ole soovitus bioloogilise ravi sh tocilizumabi suhtes, kuna need juhendid on välja antud 2009-2010. Võimalik, et juunis 2018 EULAR kongressil uus juhend tuleb arutusele

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Kirjeldatud on Tocilizumabi subkutaanse manustamisviisi rakendamist. Teenuse osutamine on reeglina ambulatoorne. Esmasel ravi rakendamisel ja edasisel jälgimisel vajalikud protseduurid (analüüsid, haige informeerimine/koolitus jms) ei erine muude subkutaanselt manustatavatest ravimitest bioloogilise ravi korral. Ravimi saab haige regulaarse külastuse käigus 1-3 kuu tagant ambulatoorsel vastuvõtul.

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Teenuse osutamise kvaliteedi suudavad PERH, ITKH, SA TÜK ja Pärnu kindlasti tagada, sest tegemist on pikaajalise kogemusega bioloogilise ravi keskustega. Täiendavaid ressursse see ei vaja Eestis.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja vt eespool

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: eeskätt ambulatoorne

9.3. Raviarve eriala: reumatoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – arvan et kvaliteedi tagab üldine bioloogilise ravi kogemus, mitte spetsiifiliselt taotletav teenus.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: praktiliselt ei ole vaja

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: olemas

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotleja esitas ühe haige andmed, kes saab firma Roche toel ravi lühikest aega (alla poole aasta). Ekspertidil puudub info haigetest, kes saavad Eestis HA tõttu tocilizumabi.

## **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Kuna käesoleva ajani on uuringuid vähe ja raviaeg uuringus kestnud vaid ühe aasta vältel, on keeruline prognoose teha. Taotleja hindab aastas lisanduvat 10-12 haiget piisavaks, millega osutatakse 100-120 teenust aastas. Eksperti arvates võib olla see piisav,

## **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule:

Taotleja poolt esitatud vajalikud tegevused (laboratoorsed uuringud ja eriarsti vastuvõtt) ei erine tavalisest haige ambulatoorsest käsitlusest. Arvan, et reumaõie vastuvõtte võib täiendavalt vaja minna ravi käigus, kuid nende arv tõenäoliselt madal ja täiendavalt vähe kulumahukas.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiivset teenust ei ole

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Ei asenda

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhudega? Praegused uuringud näitavad tocilizumabi ravi efektiivsust nii haiguse algusest algava raviga kui ka ägenemiste/ravile mitteallumise korral. Nähtavasti võiks jätta see konsiiliumi otsuseks, millal ravi alustada. Kui tegemist on juba prognoositava ravile (eeskätt glükokortikoidid) mitteallumisega või eluohtlike komplikatsioonide kujunemisega GKS ravi käigus, siis võiks ravi alustada haiguse esimese ägenemise korral. Enamik haigeid vajaksid ravi siiski pikaajalise hormoonravile mitteallumise või korduvate ägenemiste korral.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

-

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Jätkatakse tavaliselt GKS ravi enamasti peroraalselt. Täiendavaid kulusid ei põhjusta.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusel:

Eeskätt tegemist eaka kontingendiga kuid töötavate pensionäride tööle naasmine pikaajase ravi järel on reaalne, sest ei teki elukvaliteedi jäävat langust eeskätt vaskulaarsete komplikatsioonide suhtes.

### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Teenust taotletakse HA raviks, mille puuduvad praegu tõendus põhised ühtsed raviskeemid.

Antud ravi peab parandama elukvaliteeti ja pikendama elulemust hoides ära eluohtlikud tüsistused (infarkt, insult, aordi dissekatsioon jms)

Ekspert omaosaluse võimalikkust antud teenuse puhul ei näe, mis on iseloomulik siiani bioloogilise ravi kasutamisele üldiselt.

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Arvan, et kuna teenuse kasutamist otsustavad erialased keskused konsiiliumi korras, ei ole väär või liigkasutus tõenäoline.

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Isiksuslikud omadused mõjutavad ravi tulemust määral, mis on iseloomulik ka teistele raviviisidele. Tavaliselt on bioloogilise ravi haiged motiveeritumad, kuna nad mõistavad ravil olevate haigete vähesust ja nende osaks saanud kaasaegse ravi hinda.

### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Spetsiifilist kohaldamist ei ole vaja

### **17. Kokkuvõte**

Teenuse taotlus hiidrakulise arteriidi raviks on esimene selle raske haiguse raviks taotletav teenus. Teenust tuleb käsitleda eeskätt kortikosteroidide summaarset doosi piirava ja seega kõrvaltoimeid ärahoidva/vähendava raviviisina. Tocilizumabravi saab kasutada nii esmase ataki korral kui rakendada retsidiivide korral.

Seni rakendatavad teenused, mis käsitlevad bioloogilist ravi on eeskätt noortel ja keskealistel rakendatud. Hiidrakulise arteriidi edukas ravi pikendab tõenäoliselt 60+ inimeste väljavaadet elule ja elu kvaliteedile tagades nii elanikkonna võrdset kohtlemist.

Otsustades toetada taotlust möönan, et erinevad uuringud edaspidi võivad käsitleda erinevaid manustamisviise/manustamise sagedust, kestvust. Juhul kui teenuse taotlus rahuldatakse, on võimalik täpsustada manustamisviise ja sagedust ning lisanduvate uuringute vajadust (nt IL-6 määramine enne ravi alustamist lisaks tavalistele kliinilistele ja laboriuuringutele). Olemasolev esialgne info näitab ravimi subkutaansel manustamisel sama efektiivsust sõltumata ravimi manustamise sagedusest (1 või 2 nädalat).

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Stone JH, Klearman M, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1494-1495. doi: 10.1056/NEJMc1711031.
2. Laria A, Zoli A, Bocci M, Castri F, Federico F, Ferraccioli GF. Systematic review of the literature and a case report informing biopsy-proven giant cell arteritis (GCA) with normal C-reactive protein. *Clin Rheumatol*. 2012 Sep;31(9):1389-93. doi: 10.1007/s10067-012-2031-3.
3. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, TNFalpha and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;29:4-3
4. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):898-905. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210070
5. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2000 May;43(5):1041-8.
6. Mollan SP, Horsburgh J, Dasgupta B. Profile of tocilizumab and its potential in the treatment of giant cell arteritis. *Eye Brain*. 2018 Jan 23;10:1-11. doi: 10.2147/EB.S127812. eCollection 2018. *Eye Brain*. 2018 Jan 23;10:1-11. doi: 10.2147/EB.S127812. eCollection 2018
7. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):578-592. doi: 10.1038/nrrheum.2017.142. Epub 2017 Sep 14
8. Guevara M, Kollipara CS. Recent Advances in Giant Cell Arteritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Apr 2;20(5):25. doi: 10.1007/s11926-018-0737-1

9. Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, Jin A ,et al.A Review of Recent Advances Using Tocilizumab in the Treatment of RheumaticDiseases. *Rheumatol Ther*. 2018 Jun;5(1):21-42. doi: 10.1007/s40744-018-0102-x. Epub 201Mar 3.
10. Mariano VJ(1), Frishman WH(1).Tocilizumab in Giant Cell Arteritis. *Cardiol Rev*. 2018 Mar 22. doi: 10.1097/CRD.000000000000204. [Epub ahead ofprint]
11. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1921-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2. Epub 2016 Mar 4.
12. Kermani TA(1), Sreih AG(2), Cuthbertson D(3), et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. Evaluation of damage in giant cell arteritis *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1;57(2):322-328. doi:10.1093/rheumatology/kex397
13. Koster MJ(1), Warrington KJ(1).Vasculitis syndromes: Tocilizumab - a new frontier for GCA therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Dec;13(12):700-701. doi: 10.1038/nrrheum.2017.150. Epub2017 Sep 7.DOI: 10.1038/nrrheum.2017.150
14. [González-Gay MA](#), [Loricera J](#), [Blanco R](#). Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. [N Engl J Med](#). 2017 Oct 12;377(15):1493. doi: 10.1056/NEJMc1711031.
15. [Mukhtyar C](#), [Guillevin L](#), et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. [AnnRheumDis](#). 2009 Mar;68(3):310-7. doi: 10.1136/ard.2008.088096.