

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) ravi anifrolumabiga, 4- nädalane ravikuur
Taotluse number	1487
Kuupäev	03. aprill 2022

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustus on asjakohane, õige ja Eesti oludes põhjendatud. Anifrolumab on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel esineb standardravile vaatamata mõõdukas kuni raske aktiivne autoantikehade positiivse leiuga süsteemne erütematoosne luupus (andmed anifrolumabi ravimiomaduste kokkuvõttest).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Haiguse iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane-

SLE etioloogia ja patogenees on osaliselt ebaselged. Väga varieeruva kuluga multisüsteemse haiguse ja heterogeense immunoloogilise profiili tõttu ei ole ühtset kõigile SLE patsientidele sobivat ravimit (Yasuda, 2019). Enamik seni kasutatavaid SLE ravimeid on laia toimega immunosupressandid, mille kasutamisega kaasneb kõrge kõrvaltoimete risk, seetõttu on hädavajalik uute, spetsiifilisemate ja soodsama kõrvaltoimete profiiliga ravimite kasutuselevõtt SLE raviks. Kliinilistes uuringutes uute SLE ravimite efektiivsuse näitamine keeruline kuna selle haiguse korral kasutatakse erinevaid mitmetest komponentidest koosnevaid komposiit- skoore, ei ole ühte üldtunnustatud tulemusnäitajat, mille alusel ravimite efektiivsust hinnata.

I tüüpi interferooni peetakse keskseks teguriks SLE patogeneesis, kliiniliste nähtude kujunemises ja aktiivse protsessi püsimises ning on seetõttu saanud oluliseks haiguse ravi sihtmärgiks (Postal et al., 2020). Taotluses on põhjalikult ja korrektselt kirjeldatud IFN signaali olulisust SLE patogeneesis ja anifrolumabi toimemehhanismi.

SLE levimuse andmed on kõrge geograafilisuse varieeruvusega, Eestis on hinnatud haiguse levimuseks 39-48 juhtu 100 000 elaniku kohta (Otsa et al., 2017) nagu taotluses märgitud.

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

Anifrolumabi efektiivsust on hinnatud kahes 3. faasi randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus, mille tulemused on taotluses põhjalikult ja korrektselt kirjeldatud.

- a) **Tulip-1** (R. A. Furie et al., 2019) uuringus esmase tulemusnäitaja SLE ravivastuse komposiit- indeks (SRI-4) võrdluses anifrolumab 300mg vs. platseebo 52. nädalal ega ka enamiku teiseste eesmärkide saavutamises statistiliselt olulist erinevust uuritava ravimi ja platseebogrupi vahel esile ei tulnud. Numbriline erinevus oli

anifrolumabi kasuks püsiva prednisooni annuse vähendamises nädalaks 52 ja statistiliselt oluline erinevus gruppide vahel tuli esile luupuse nahaahaaratuse raskusastme (CLASI) alanemises $\geq 50\%$ nädalaks 12.

Post-hoc analüüsil kohandatud reeglite rakendamisel piiratud ravimite kasutamise kohta vähenes ravile mittealluvate patsientide arv kõigis gruppides, olulist erinevust tulemusnäitajate saavutamises gruppide vahel esile ei tulnud.

- b) **Tulip-2** (Morand et al., 2020) uuringus muudeti esmast tulemusnäitajat (enne uuringu avamist) Tulip-1 uuringu tulemuste selgumisel. Esmase tulemusnäitajana kasutati selles uuringus BILAG komposiitnäitaja BICLA ravivastust 52. ravinädalal. Esmase tulemusnäitaja saavutamise tulemus oli statistiliselt erinev anifrolumab 300mg grupis võrreldes platseeboga (47.8% anifrolumabi grupis ja 31.5% platseebogrupis, $p=0.001$) nagu korrektselt märgitud taotluses. Ka teiseste tulemusnäitajate saavutamine on taotluses põhjalikult kirjeldatud.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Anifrolumabi ohutusprofiili on hinnatud TULIP-1 ja TULIP-2 uuringute ühendandmete Tummala ja kaasautorite poolt (Tummala et al., 2021).

Tõsiste kõrvaltoimete sageduses TULIP-1 uuringus olulist erinevust ei olnud (Anifrolumab 300mg rühmas 14%, platseeborühmas 16%), TULIP-2 uuringus esines tõsiseid kõrvaltoimeid (mh. SLE ägenemisi) enam platseeborühmas (17%) võrreldes anifrolumabi saanud patsientidega (8.3%).

Anifrolumabi saanud SLE haigetel oli kõrgem herpes zoster infektsioonide esinemissagedus: 6% anifrolumabi saanutel ja 1% platseeborühmas, enamik herpes zoster juhte olid kerged või mõõduka raskusastmega, aga esinesid ka üksikud dissemineeritud ja tõsised infektsioonid anifrolumabi grupis. Muid infektsioone esines 70% anifrolumabi saanutest ja 55% platseeborühma kuulunutest, erinevus rühmade vahel tuli peamiselt kergete-mõõdukate ülemiste hingamisteede infektsioonide arvelt.

Lisaks on anifrolumabi ohutust hinnatud II faasi MUSE uuringu pikaajalises avatud jätkuprogrammis 218 patsiendil kolme aasta jooksul (Chatham et al., 2021). Kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks olid selles uuringus ülemiste hingamisteede infektsioonid, tõsistest kõrvaltoimetest esines kõige enam SLE ägenemisi (2.3% patsiendidest). Herpes zoster infektsiooni raporteeriti 5% uuritutest, 2 juhtu olid dissemineeritud (kumbki neist ei olnud klassifitseeritav raske raskusastmega). Üksikutel juhtudel esines ravimist tingitud allergilisi reaktsioone.

Taotluses esitatud andmed võimalike kõrvaltoimete ja nende ravi kohta on asjakohased.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed kliinilise uuringute osas on kirjeldatud taotluse osas 4. Maailmapraktika kohta käesolevalt andmed puuduvad.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on toodud välja alternatiivsete raviviisidena tervishoiuteenus 393R belimumab ja 276R rituximab. Alternatiivsete raviisidena SLE ravis käsitleksin lisaks taotluses toodud ravivõimalustele soodusravimite nimekirja kuuluvaid hüdroksüklorokviini ning konventsionaalseid immunosupressante (metotreksaat, asatiopriin ja mükofenolaat). Eelmainitud ravimitega (standardravina platseeborühmas) on võrreldud anfirolumabi uuringutes TULIP-1 ja TULIP-2 ning leitud statistiliselt oluliselt kõrgem efektiivsus anafirolumabi kasutamisel erinevate tulemusnäitajate osas (R. A. Furie et al., 2019; Morand et al., 2020).

Teiste SLE ravis kasutusel olevat bioloogiliste B-raku vastaste ravimite belimumabi, rituksimabi kohta võrlduses anfirolumabiga otsesed võrdlusuuringud puuduvad, tegemist on erineva toimemehhanismiga ravimitega, mille kasutusala SLE korral võib olla erinev.

Rituximabi kasutamisel ei ole randomiseeritud uuringutes võrdlusravimite kõrgeimat efektiivsust õnnestunud näidata ei renalse ega neeruvälise kahjustuse ravis- võimalik et tingituna ebaõnnestunud uuringute disainist. On palju erinevaid reaalelu tulemuste raporteid (juhtude seeriad, retrospektiivsed uuringud), kus on täheldatud ravimi efektiivsust luupuse kontrollimisel ning ravimi kasutamine on muutnud tavapraktikaks agressiivsete eluohustavate SLE juhtude korral (Wise & Stohl, 2020).

Belimumabil on tõestatud efektiivsus nii muude luupuse väljenduvormide kui ka luupunefriidi raviks mitmete suuremahuliste randomiseeritud uuringute andmetel (R. Furie et al., 2011; Navarra et al., 2011; Stohl et al., 2017). Siiski peab arvestama, et 40% SLE patsientidest ka belimumabile piisavat ravivastust saavutanud, näidates olulist katmata ravivajadust selle haiguse ravis.

Arvestades anfirolumabi erinevat toimemehhanismi võrreldes belimumabi ja rituksimabiga ja haiguse suurt patogeneetilist, immunoloogilist ja kliinilise väljenduse varieeruvust võimaldab see anda olulise lisavõimaluse luupuse ravis.

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

Taotluses on käsitletud vajaliku põhjalikkusega asjakohast ravijuhendit. Käesolevas 2019a. uuendatud Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) SLE ravijuhendis anfirolumabi mainitud ei ole kuna juehndi koostamisel ajal ei olnud ravimil veel Euroopa Raviameti heakskiitu

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus on asjakohane ja õige, põhjalikult kirjeldatud, ei erine tavapärasest bioloogilise ravimi intravenoossest manustamisest ja ohutuse jälgimisest, milles on kõigil taotluses märgitud keskustel pikaajaline kogemus.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Konkreetsed teenuse osutamise kogemused Eestis ei ole- nagu märgitud taotluses.

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

Taotluses on teenust vajavate patsientide arvu piisava põhjalikkusega ja adekvaatselt hinnatud.

Taotluses märgitud tervishoiuteenuse mahtude jagunemise alused ei ole päris üheselt mõistetavad. Tartu Ülikooli Kliinikumi hinnanguliseks ravimahuks on planeeritud 10% teenuse osutamise kordadest. Arvestades sellega, et tegemist on Eesti suurima haiglaga, asutuses töötab spetsialiseeritud reumatoloogia keskus, hindaksin mahuks 25% õiglasema piirkondliku raviteenuse jagunemise huvides (jaotus: 40% AS Ida-Tallinna Keskhaigla, 25% SA Põhja- Eesti Regionaalhaigla, 25% SA Tartu Ülikooli Kliinikum, 10% SA Pärnu Haigla).

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

Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

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

Ei ole kohaldatav.

Kulutõhususe hinnangu osas on taotlusele lisatud NICE hinnang belimumabi kasutamisele, mis ei ole käesoleva teenuse suhtes asjakohane.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Hinnang väär- ala- ja liigkasutamise tõenäolisuse kohta on korrektne.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole andmeid patsiendi isikupära mõju kohta ravi tulemustele. Kindlasti on oluline patsiendi individuaalne ravisoostumus.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses märgitud rakendustingimuste kohaldamine on optimaalne.

17. Kokkuvõte

Esitatud on taotlus hüvitamiseks raviteenust: süsteemse erütematoosse luupuse ravi anifrolumabiga. Anifrolumab on alates 14.02.2022 Euroopa Ravimiameti poolt kasutamiseks heaks kiidetud. Anifrolumabi kasutamist on uuritud II faasi kliinilises uuringus MUSE ning selle pikaajalises ohutuse jälgimise jätku- uuringus, kahes III faasi kliinilises uuringus(TULIP-1, TULIP-2). TULIP-1 uuringus esmast tulemusnäitajat ei saavutatud, teises uuringus leiti oluline paranemine võrreldes standardraviga esmase ja mitmete teiseste tulemusnäitajate osas. Uuringute tulemused näitavad, et anifrolumab annab lisavõimaluse SLE ravis standardravi ebaõnnestumise korral Märgitud uuringutes oli anifrolumabi ohutusprofiil võrdlemisi soodne võrreldes teiste SLE ravimitega, ohusignaalidena tulid esile hingamisteede infektsioonid ja herpes zoster, mõlemad potentsiaalselt vaktsineerimise abil vähendatava riskiga ja antiviraalse/antibakteriaalse raviga ravitavad haigusseisundid.

Kuna tegemist on alles käesoleval aastal EMA heakskiidu saanud ravimiga, siis ravijuhendites teenust kajastatud veel ei ole.

Tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutuse tagamiseks tuleks sätestada tingimused tervishoiuteenuse osutamiseks spetsialiseeritud reumatoloogia osakondades reumatoloogide konsiiliumi otsusel.

18. Kasutatud kirjandus

Chatham, W. W., Furie, R., Saxena, A., Brohawn, P., Schwetje, E., Abreu, G., & Tummala, R.

(2021). Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II Open-Label Extension Study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(5), 816–825. <https://doi.org/10.1002/art.41598>

Furie, R. A., Morand, E. F., Bruce, I. N., Manzi, S., Kalunian, K. C., Vital, E. M., Ford, T. L.,

Gupta, R., Hiepe, F., Santiago, M., Brohawn, P. Z., Berglind, A., & Tummala, R.

(2019). Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology*, 1(4), e208–e219. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30076-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30076-1)

Furie, R., Petri, M., Zamani, O., Cervera, R., Wallace, D. J., Tegzová, D., Sanchez-Guerrero, J.,

Schwartz, A., Merrill, J. T., Chatham, W. W., Stohl, W., Ginzler, E. M., Hough, D.

R., Zhong, Z. J., Freimuth, W., & van Vollenhoven, R. F. (2011). A Phase 3,

Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits BLYS, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 63(12), 3918–3930. <https://doi.org/10.1002/art.30613>

Morand, E. F., Furie, R., Tanaka, Y., Bruce, I. N., Askanase, A. D., Richez, C., Bae, S.-C.,

Brohawn, P. Z., Pineda, L., Berglind, A., & Tummala, R. (2020). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 382(3), 211–221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>

Navarra, S. V., Guzmán, R. M., Gallacher, A. E., Hall, S., Levy, R. A., Jimenez, R. E., Li, E.

K.-M., Thomas, M., Kim, H.-Y., León, M. G., Tanasescu, C., Nasonov, E., Lan, J.-L.,

Pineda, L., Zhong, Z. J., Freimuth, W., Petri, M. A., & BLISS-52 Study Group. (2011).

- Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 377(9767), 721–731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)
- Otsa, K., Talli, S., Harding, P., Parsik, E., Esko, M., Teepere, A., & Tammaru, M. (2017). Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in the adult population of Estonia. *Lupus*, 26(10), 1115–1120. <https://doi.org/10.1177/0961203316686705>
- Postal, M., Vivaldo, J. F., Fernandez-Ruiz, R., Paredes, J. L., Appenzeller, S., & Niewold, T. B. (2020). Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Immunology*, 67, 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.014>
- Stohl, W., Schwarting, A., Okada, M., Scheinberg, M., Doria, A., Hammer, A. E., Kleoudis, C., Groark, J., Bass, D., Fox, N. L., Roth, D., & Gordon, D. (2017). Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.j.)*, 69(5), 1016–1027. <https://doi.org/10.1002/art.40049>
- Tummala, R., Abreu, G., Pineda, L., Michaels, M. A., Kalyani, R. N., Furie, R. A., & Morand, E. F. (2021). Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: An integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Science & Medicine*, 8(1), e000464. <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000464>
- Wise, L. M., & Stohl, W. (2020). Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Frontiers in Medicine*, 7, 303. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00303>
- Yasuda, S. (2019). Emerging targets for the treatment of lupus erythematosus: There is no royal road to treating lupus. *Modern Rheumatology*, 29(1), 60–69. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1493909>