

Tervishoiuteenuse loetelu muutmise algatamise taotlus

Ravi intravenoosse BLYS blokaatori belimumabiga

1. Taotluse algataja

1.1 Nimi

Eesti Reumatoloogia Selts

1.2 Postiaadress

Pärnu mnt. 104, Tallinn 11312

1.3 Telefoni- ja faksinumber

Tel: 606 7781

Fax: 606 7634

1.4 Kontaktisiku e-posti aadress

kati.otsa@itk.ee

1.5 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed

Dr Kati Otsa

Reumatoloog

AS Ida-Tallinna Keskhaigla

e-posti aadress: kati.otsa@itk.ee

Tel: 606 7781



2. Tervishoiuteenuse nimetus

2.1. Teenuse nimetus:

Süsteemse erütematoosse luupuse (SEL) ravi bioloogilise ravimiga elimumab

Eesti Reumatoloogia Selts taotleb süsteemse erütematoosse luupuse bioloogilise ravimi belimumabi lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

2.2 Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva teenuse korral

2.3. Kohaldamise tingimus(ed)

Hetkel reumatoloogias bioloogilise ravi osutamiseks kehtiv kood on 342R.

Kood 342R on sõnastatud järgvalt: “Bioloogiline ravi TNF alfa inhibiitoriga, IL-inhibiitoriga või monoklonaalse antikehaga reumaoidartriidi, anküloseeriva spondülartriidi, psoriaatilise artropaatia ja juvaniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur”

Kuna ükski teenuses 342R nimetatud ravimitest ei ole ametlikult näidustatud süsteemse erütematoosse luupuse raviks ja taotletav uus bioloogiline ravim belimumab ei ole näidustatud ühegi koodis 342R nimetatud haiguse raviks, siis Eesti Reumatoloogia Selts taotleb eraldi uue koodi lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenuse nimetuseks pakume:” Süsteemse erütematoosse luupuse ravi bioloogilise ravimiga belimumab”.

2.4. Ettepaneku eesmärk

Ettepaneku eesmärk on lisada olemasolevale teenuskoodile 342R uus kood, milles sisalduks uus näidustus ja samuti uus bioloogiline ravim mis ei sisaldu nimetatud kasutuselolevas koodis. Uueks näidustuseks on reumatoloogiline haigus - süsteemne erütematoosne luupus.

Ettepaneku eesmärk on võimaldada kaasaegset bioloogilist ravi süsteemset erütematoosset luupust põdevatele patsientidele, seega avardades Eesti patsientide ravivõimalusi, võimaldada enam individualiseeritud ravi ja suurendada nende haigete osakaalu, kellel saavutatakse optimaalne ravivastus.

2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma

Meditsiiniseadmed ja ravimid

3. Tõenduspõhisus

3.1. Meditsiiniline tõenduspõhisus Euroopa riikides aktsepteeritud standardite järgi

Süsteemne erütematoosne lupus on krooniline, multisüsteemne autoimmuunhaigus (1), mis esineb peamiselt fertiilses eas naistel (2). SEL-i patogeneetiliseks aluseks on kõrvalekalded B- ja T- lümfotsüütide aktiveerimisel ja interaktsioonil, erinevate patogeensete autoantikehade teke ning seejärel tsirkuleerivate immuunkomplekside ilmumine vereringesse. Tsirkuleerivad immuunkompleksid ladestuvad membraanidele, põhjustades seal põletikku, mis viib laialdasele kudede ja organite kahjustusele (3). Püsivad organkahjustused hõlmavad tavaliselt mitut orgnsüsteemi (vt. tabel 1) ja võivad olla fataalsed.

Tabel 1. SEL kliinilised nähud

Organsüsteem	Organkahjustuse nähud
Kardiovaskulaarne	perikardiit, endokardiit, müokardiit, Raynaud fenomen, haavandid, gangrene, enneaegne ateroskleroos
Seedetrakt	autoimmuunne hepatiit, soole vaskuliit
Vereloome	aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia
Nahk, limaskestad	väga erinevad nahalööbed, limaskestade haavandid, alopeetsia
Luud-liigesed	artriit, artralgia, liigesdeformatsioonid, osteoporoos
Lihaskond	müosiit, lihaste atroofia
Neuropsühhiaatiline	psühhoos, krambid, transversaalne müeliit, kraniaalsed ja perifeersed neuropaatiad, pareesid, pleegiad
Kops	pleuriit, interstistiaalne kopsuhaigus, pulmonaal-hüpertensioon
Neer	hematuuria, proteinuuria, nefrootiline sündroom
Retikuloendoteliaal	lümfadenopaatia, splenomegalia, hepatomegalia

Varajane organkahjustus prognoosib haigestumust ja suremust. SELiga patsientide seas on suremuse risk rohkem kui kolm korda suurem kui üldises rahvastikus (4).

SEL ravivõimalused on piiratud. Vaatamata laialdasele kasutusele ei ole enamuse kehtiva ravistandardi ravimite toime SELi ravis tõestatud ja neid ei ole ka spetsiaalselt luupuse raviks heaks kiidetud. Kuni tänaseni on spetsiaalselt SEL raviks heaks kiidetud ainult kolm ravimit: aspiriin, hürdoksüklorokviin ja glükokortikosteroidid (6).

Viimase 50 aasta jooksul ei ole SEL raviks heaks kiidetud ühtegi ravimit (6). Praegune **SEL standardravi** hõlmab analgeetilist (NSAID-d), hormonaalset (glükokortikosteroidid), malaariavastast (hürdoksüklorokviin), immunomoduleerivat (asatiopriin, tsüklosporiin-A, mükofenolaatmofetiil, metotreksaat) ja tsütotoksilist (tsüklofosfamiid) ravi, mida kasutatakse põletiku alandamiseks immuunsüsteemi pärssimise kaudu (4). Siiani ongi empiirilisel SEL raviks kasutatud laia immunosupressiooni põhjustavaid ravimeid. Samu ravimeid on aastaid kasutatud ka teiste reumatoloogiliste autoimmuunsete haiguste raviks. Seega on tegemist ühele haigusele mittespetsiifiliste immunosupressantidega. Need immunomoduleerivad ravimid võivad küll sümptomeid leevendada ja sageli ka haiguse aktiivsust vähendada, kuid toksilisuse ja haiguse aktiivsuse ebapiisava kontrolli tõttu ei ole neil spetsiifilist näidustust SEL ravis.

Enamus ravimeid, s.h uusi bioloogilisi ravimeid, ei ole SELi põdevatel patsientidel piisavalt uuritud ja neid ei ole seetõttu spetsiaalselt SELi raviks heaks kiidetud. Nende ravimite *off label* kasutamine põhineb samuti empiirilisel kogemusel. Näiteks kasutavad kogunud reumatoloogid SEL standardravile allumatu haigusega patsientidel B-raku vastast ravimit rituksimaabi. Kuna aga ravimi toimet ei ole kliinilistes uuringutes tõendatud, puudub ekspertarstide konsensuse alusel välja antud ravijuhend ravimi kasutamise kohta SELi korral. Euroopa Reumavastase Liidu (EULAR) SELi ravisoovitustes on kirjas, et vaatamata praeguste immunosupressiivsete ravimite efektiivsusele (luupuse standardarvi) ei ravi need luupust ja umbes kolmandikul patsientidest esineb pärast remissiooni ägenemisi (7). Praeguste ravivõimaluste kasutamisel on SEL-iga patsientide seas suremus endiselt kolm korda kõrgem kui üldrahvastiku samas vanuse- ja soorühmas (8).

Ravimite järele, mis oleks suunatud SELi põhjustavate mehhanismide vastu, esineb suur rahuldamata vajadus. Kui reumatoidartriidi (RA), anküloseeriva spondülartriidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse artriidi raviks on juba üle kümne aasta kasutusel innovatiivsed, ühte kindlat põletikuahelas osalevat tsütokiini blokeerivad bioloogilised ravimid, siis SEL puhul pole kliinilistes uuringutes enne belimumabi ükski bioloogiline ravim näidanud tõestatud raviefekti. Juhtivad reumatoloogid üle maailma armastavad suurtel kongressidel mainida, et SEL ravis on 20-aastane mahajäämus võrreldes RA raviga.

Esineb vajadus efektiivsete suunatud selektiivsete SELi ravimite järele, mille kasutamiseks kaasneks vähem kõrvaltoimeid ja väiksem toksilisus. EULAR-i

suunise kohaselt peaks uute ravimite uuringutes hindama ravimi võimet vähendada SELi ägenemisi või pikendada ägenemiste tekkeni kuluvat aega, vähendades steroidide kasutamise vajadust, ravida tõsiseid akuutseid haigusilminguid, parandada patsiendi antavaid hinnanguid ja vältida organkahjustusi (9).

Immunoloogia kiire areng viimasel kümnendil on paremini võimaldanud mõista reumaatiliste autoimmuunhaiguste patogeneetilist mehhanismi. Tänu sellele on jõutud uute väga tõhusate innovatiivsete ravimite väljatöötamiseni. Need ravimid on suunatud põletikuahelas osaleva ühe kindla tsütokiini vastu, põhjustades sellega põletikulise protsessi vaibumise, tekitamata seejuures laialdast immunosupressiooni. Selliste ravimite tootmine põhineb väga keerulisel biotehnoloogial ja seda ravi nimetatakse bioloogiliseks raviks.

Belimumab on esimene bioloogiline ravim, mis on välja töötatud spetsiaalselt SEL raviks. Erinevalt muudest siiani SEL ravis kasutusel olevatest ravimitest on belimumab välja töötatud nii, et see oleks spetsiaalselt suunatud SEL immunopatogeneesis osaleva olulise tsütokiini vastu ja seostuks sellega ilma inimese immuunsüsteemi kahjustamata.

Belimumab on rekombinantne, täielikult inimese IgG1 monoklonaalne antikeha (firma *Human Genome Sciences* kaubamärk, Rockville, MD, USA), mis seostub spetsiifiliselt inimese lahustuva BlyS-ga ja inhibeerib selle bioloogilist aktiivsust (10).

BLyS ehk B lümfotsüütide stimulaator kuulub tuumornekroosifaktori ligandide perekonda (11) ja ta on B-rakkude ellujäämisel võtmetegur, millel on keskne roll B-rakkude, sealhulgas nii CD20 kui ka CD22 ekspresseeritavate B-raku alaliikide proliferatsioonil ja diferentseerumisel (12, 13).

SEL patsientidel põhjustab BLySi üleekspressioon lahustuva BLySi ülemäära kontsentratsiooni veres. Selline BLySi üleekspressioon soodustab autoreaktiivsete B-rakkude ellujäämist, suurendades apoptoosivastaste valkude tootmist, takistades sellega apoptooside esilekutsumist (14, 15). Lisaks autoantikehade tootmise suurendamisele vabanevad ja küpsevad B-rakkudes sellise protsessi käigus ka autoreaktiivsete B-rakkude kloonid, mis normaalses olukorras põrnas või vereringes diferentseerumise käigus surevad (16). SEL korral on täheldatud, et plasma kõrge BLySi tase korreleerub nii autoantikehade taseme kui ka haigusaktiivsusega (17, 18).

Belimumab seostub kõrge afiinsusega lahustuva BLySga ja takistab nii BLySi seostumist oma B-raku retseptoriga, neutraliseerides sellega B-raku bioaktiivsust (10). BLySi inhibeerimise teel aitab belimumab pärssida autoreaktiivsete B-rakkude aktiveerumist, ellujäämist ja autoantikehade moodustumist, säilitades samal ajal seerumi IgG tavapärasel tasemel, mis on vajalik normaalse immuunsüsteemi toimimiseks. On näidatud, et belimumab vähendab B-rakkude arvu nii põrnas kui ka lümfisõlmedes (19). Lisaks näitavad loomkatsetest saadud prekliinilised andmed, et belimumab inhibeerib BLyS-ist tingitud IgA taseme tõusu, aga avaldab

nõrka mõju IgM taseme tõusule ja vähest või mitte mingit mõju IgG normaalsele tasemele (10, 19).

Vastupidiselt ravimitele, mis on suhteliselt mittespetsiifiliselt suunatud kõikide B-rakkude vastu, toimib belimumab ainult valitud B-rakkude alaliikide vastu (BR3, TACI või BCMA retseptoritega B-rakud, millega BLYS seostub), mistõttu saab sellega SELi ravida ilma omandatud ja loomulikku humoraalset immuunsust oluliselt kahjustamata (12). Olles suunatud BLYSi vastu, soodustab belimumab spetsiaalselt aktiveeritud mälorakkudest tekkinud perifeersete ebaküpsete või naiivsete B-rakkude ja antikehasid tootvate plasmarakkude ellujäämist. Selle tulemusena säilitatakse organismi immuunkaitse võtmeelemendid (20, 21, 22). Kuna BLYSi retseptoreid ei ekspresseerita igas B-rakkude arengustaadiumis, on belimumab spetsiifiliseks BLYSi inhibeerimiseks suunatud just varases arengustaadiumis perifeersete B-rakkude vastu, ilma, et see mõjutaks hilises staadiumis olevaid rake, nagu näiteks mälorakud või lümfoidi plasmarakud, mis aitavad immuunsust säilitada. On oluline, et belimumab inhibeerib ainult inimese lahustuvat BLYSi, mis on valgu bioloogiliselt aktiivne vorm. Belimumab ei seostu rakkudega, mille pinnal on membraanseotud BLYS – sellised rakud on näiteks neutrofiilid, monotsüüdid, makrofaagid ja dendriittrakud (23, 24). Seega on tegemist väga selektiivse ravimiga, mis erinevalt siiani kasutuses olevatest standardravi immunosupressantidest ei põhjusta laialdast immunosupressiooni, ravides nii rasket autoimmuunset haigust organismi normaalset immuunvastust mõjutamata.

SEL kliinilise aktiivsuse hindamiseks kasutatakse mitmeid erinevaid indekseid. Kõige laialdasemalt on kasutust leidnud SELINA (*Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment*) -SLEDAI (*SLE Disease Activity Index*) ja BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) indeks. Need indeksid on valdavalt kasutusel teadus- ja kliinilistes uuringutes, kuid mitte igapäevases praktikas. Nende indeksite abil saab küll mõõta haiguse aktiivsust, kuid ei saa hinnata remissiooni (51).

SLEDAI indeksi alusel on haiguse aktiivsuse skoorid järgmised: ei ole aktiivsust (SLEDAI = 0), kerge aktiivsus (SLEDAI = 1-5), mõõdukas aktiivsus (SLEDAI = 6 - 10), kõrge aktiivsus (SLEDAI = 11-19) ja väga kõrge aktiivsus (SLEDAI = 11-19). BILAG indeks on organispetsiifiline indeks, milles hinnatakse haiguse aktiivsust kaheksas organsüsteemis: üldine, mukokutaanne, neuroloogiline, muskuloskeletaalne, kardiorespiratoorne, vaskulaarne, renaalne ja hematoloogiline (51).

Igapäevases kliinilises praktikas peetakse haiguse ägenemiseks seisundit, mille puhul peab muutma või tõhustama ravi.

Bioloogiline ravi belimumabiga on näidustatud aktiivse luupuse puhul.

Belimumabi kasutuselevõttuga seoses hakkavad bioloogilist ravi osutavad arstid arvutama eelpoolnimetatud indekseid ja hindama ravi efektiivsust nende alusel.

Lisaks on vajalik anda arsti üldhinnang haigusele 10 cm-l visuaalsel analoogskaalal ning patsient täidab ka SEL eluklalliteedi küsimustiku. Ka 2012.a. kasutuselevõetav Eesti Reumatoloogia Seltsi biloogilise ravi register nõuab SEL aktiivsuseindeksite arvutamist ja sisestamist.

SEL ravivastuse indeks

Uus kombineeritud tulemusnäitaja, SEL ravivastuse indeks töötati välja, et täita USA Toidu- ja Ravimiameti (FDA) suunist SELi ravimite väljatöötamiseks; indeks hõlmab haigusaktiivsuse indekseid, haiguse ägenemisi ja organkahjustusi. Vastavalt FDA soovitusel peaks ideaalse ravivastuse indeksi abil olema võimalik kindlaks teha kliinilist kasulikkust patsiendile ja näidata, et haigusaktiivsuse paranemisega ei kaasne teiste haigusilmingute süvenemist.

Selle saavutamiseks hõlmab SELi ravivastuse indeks järgmisi komponente:

- **SELENA-SLEDAI skoor, üldise haigusaktiivsuse vähenemise objektiivne näitaja**
 - Kriteeriumid: SELENA-SLEDAI skoori vähemalt neljapunktiline vähenemine;
- **BILAG indeks, tagamaks, et haigusest haaratud organsüsteemides haigus oluliselt ei süveneks või haigusest haaramata organsüsteemid ei haigestuks**
 - Kriteeriumid: mitte ühtegi uut BILAG A-kategooria või mitte üle ühe uue BILAG B-kategooria skoori;
- **Arsti üldhinnang haigusele, tagamaks, et haigusaktiivsuse paranemisega ei kaasneks patsiendi üldseisundi halvenemine**
 - Kriteeriumid: arsti üldhinnangu alla 0,3 punktiline suurenemine algtasemega võrreldes.

Ravivastuse kindlakstegemiseks patsiendil peab SEL ravivastuse indeks hõlmama kõiki kolme komponenti. Kui kasvõi üks kriteeriumitest ei ole täidetud, loetakse patsient ravile mitteallujaks. Kokkuvõttes peab patsient SELi ravivastuse indeksile vastamiseks saama kolm "rohelist tuld", mille ta saavutab siis, kui ta SELENA-SLEDAI skoor väheneb vähemalt nelja punkti võrra JA mitte ühtegi uut organsüsteemi kahjustuse olulist süvenemist BILAG indeksi põhjal ei esine ja arst on arvamusel, et patsiendi seisund ei ole oluliselt halvem kui ravi alguses.

Belimumabi registreerimisel tuginesid FDA ja Euroopa Komisjon ühele teise faasi ning kahele randomiseeritud, topeltpimedale, platseebokontrollitud, paralleelgruppidega rahvusvahelise III faasi kliinilise uuringu tulemustele:

- LBSL02
- BLISS-52
- BLISS-76

II faasi uuring LBSL02 oli erinevate annustega uuring, mis kavandati belimumabi üldise ohutuse, talutavuse, biloogilise aktiivsuse ja efektiivsuse hindamiseks manustamisel koos ravistandardi ravimitega aktiivse SELiga patsientidel, kes saavad ravistandardi ravi. Belimumabi toime täielikuks hindamiseks ja III faasi kliinilise uuringuprogrammi uuringupopulatsiooni kindlakstegemiseks teostati sekundaarsed ja uurimuslikud analüüsid.

II faasi uuring oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles hinnati belimumabi toimet aktiivse SEL-iga patsientidel 59 keskuses USAs ja Kanadas. Kokku randomiseeriti 476 patsienti ja kolmes plaanijärgses uuringuetapis (52-nädalane topeltpime etapp, 24-nädalane jätkuetapp ja pikaajaline avatud jätkamisetapp) sai ravi 449 patsienti.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1:1 rühmadesse, kus manustati kas belimumab 1, 4 või 10 mg/kg või platseebot, kõikidel juhtudel võtsid patsiendid lisaks ravistandardi ravimeid (immuunsupressiivsete ravimite ja kortikosteroidide annuseid lubati kliinilisel näidustusel muuta). Ravimeid manustati intravenoosse infusioonina kahe tunni vältel päevadel 0, 14 ja 28 ning seejärel iga 28 päeva tagant kogu algse 52-nädalase raviperioodi, jätkuetapi ja ka pikaajalise jätkamisetapi jooksul.

II faasi uuringus oli kaks esmast efektiivsuse tulemusnäitajat:

- SELENA-SLEDAI skoori protsentuaalne muutus 24. nädalaks uuringu algusega võrreldes;
- SEL-i haigushoogude indeksi järgi defineeritud esimese kerge/mõõduka või raske haigushoo tekkeni kuluv aeg 52 nädala jooksul.

Peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid:

- SELENA-SLEDAI ja BILAG skooride muutused 52. nädalaks
- SEL-i haigushoogude indeksi või BILAG skoori põhjal hinnatud esimese SEL-i ägenemiseni kuluv aeg 52 nädala jooksul ja vahemikus 24. – 52. nädal.
- Nende patsientide osakaal, kelle prednisolooni annus on $\leq 7,5$ mg/ööpäevas või vähenes 40. – 50. nädalal uuringu algusega võrreldes 50%.

II faasi uuringus ei õnnestunud esmast tulemusnäitajat saavutada; kõikide aktiivse ravi rühmade ja platseeborühma SELENA-SLEDAI skoori vahel olulist erinevust 24. nädalal ei esinenud. Vaatamata sellele näitas alarühma uurimuslik analüüs, et seroloogiliselt aktiivsetel patsientidel (defineeritud kui patsiendid, kellel uuringu alguses oli Hep-2 tuumavastaste antikehade tiiter $>1:80$ ja /või kaksikahelalise DNA vastaste antikehade tase >30 RÜ/ml) oli belimumabi efektiivsusprofiil soodne ja ohutusanalüüsid näitasid, et belimumab on hästi talutav. Nimetatud tulemuste põhjal valiti seroloogiliselt aktiivse SEL-ga patsiendid III faasi kesksete

uuringute sihtpopulatsiooniks. Lisaks valiti seetõttu, et efektiivsuse ja ohutuse tulemusnäitajate osas puudus doosivastus, edasiseks uurimiseks annused 1 ja 10 mg/kg.

II faasi jätkuetaapis osalevate patsientide pikaajaline (viieaastane) analüüs on siiani näidanud, et ravi belimumabiga vähendab seroloogiliselt aktiivsete patsientide haigusaktiivsust püsivalt, samal ajal kui kõrvatoimete esinemissagedus on kas stabiilne või väheneb ajas. Oluline on ka see, et II uuringu andmeid kasutati ka selleks, et välja töötada ja valideerida SEL-i ravivastuse indeks, mis oli uudne koondnäitaja, mida kasutati seejärel kahes III faasi uuringus (BLISS-52 ja BLISS-76) patsientide ravivastuse hindamiseks.

BLISS-52 ja BLISS-76 olid vastavalt 52-nädalane ja 76-nädalane randomiseeritud, topeltpimedad platseebo-kontrollitud kolme võrdlusgrupiga III faasi uuringud kliiniliselt ja seroloogiliselt aktiivsetel süsteemse erütematoosse luupuse patsientidel.

Uuringus hinnati rekombinantse täielikult inimese monoklonaalse antikeha Belimumabi (HGS1006, LymphoStata-B™)

- efektiivsust
- ohutust ja taluvust
- mõju elu kvaliteedile

BLISS-52 uuringusse kaasati Aasia ja Vaikse ookeani, Lõuna-Ameerika ja Ida-Euroopa 13 riigi 90 keskuses 867 patsienti ja BLISS-76 uuringusse kaasati Põhja- ja Kesk-Ameerika ning Euroopa 19 riigi 136 keskuses 826 patsienti.

BLISS-52 uuring kavandati eesmärgiga hinnata patsiente 52 nädala jooksul. BLISS-76 uuring kavandati eesmärgiga hinnata patsiente 76 nädala jooksul. Esmast efektiivsuse tulemusnäitajat, mis oli SELi ravivastuse indeksi paranemine, hinnati 52. nädalal. SELi ravivastuse indeks oli peamine teisene tulemusnäitaja.

Uuringus oli kaks aktiivse ravi rühma, belimumab 1 ja 10 mg/kg ja platseeborühm.

Lisaks uuritavale ravimile said kõikide kolme rühmade patsiendid vähemalt ühte SEL ravistandardi (vt.lk 4) ravimit stabiilses doosis vähemalt 30 päeva jooksul enne uuringu algust.

Belimumabi ja platseebot manustati intravenoosselt ühetunnise infusioonina. Pärast randomiseerimist manustati patsientidele ravimit või platseebot päevadel 0, 14 ja 28, ning seejärel iga 28 päeva tagant kuni 48. nädalani (14 annust).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli SELi ravivastuse indeksi paranemine 52. nädalaks. Patsient loeti ravile alluvaks, kui ta oli 52. nädalaks uuringu alguse tasemega võrreldes saavutanud kõik kolm SELi ravivastuse indeksi kriteeriumit:

- SELENA-SLEDAI skoori ≥ 4 -punktine vähenemine uuringu algusega võrreldes, ja;
- ükski uus organsüsteem ei vasta BILAG skoorile 1A/2B, ja
- arsti üldhinnang ei halvene (alla 0,3-punktine suurenemine uuringu algusega võrreldes)

Teiseseks tulemusnäitajaks olid:

- ravivastuse tase 76. nädalal (nagu eespool 52. nädala kohta kirjeldatud; ainult BLISS-76)
- patsientide osakaal, kelle SELENA-SLEDAI skoor vähenes 52. nädalaks uuringu algusega võrreldes ≥ 4 punkti
- arsti üldhinnangu keskmine muutus/protsentuaalne muutus 24. nädalaks
- SF-36 küsimustiku füüsiliste komponentide kokkuvõtte skoori keskmine muutus 24. nädalaks
- Patsientide osakaal, kelle keskmist prednisolooni annust on 40. – 52. nädalal uuringu algusega võrreldes vähendatud $\geq 25\%$ annuseni kuni $\leq 7,5$ mg/ööpäevas.

Nii BLISS-52 kui ka BLISS-76 uuringus saavutati esmane tulemusnäitaja, mis oli heakskiidetud annuse, belimumab 10 mg/kg rühmas 52. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt paranenud SELi ravivastuse indeks.

SELi ravivastuse indeksiga 52. nädalal mõõdetud ravivastuse esmase efektiivsuse analüüsi põhjal osutus belimumab 10 mg/kg manustatuna koos ravistandardi ravimiga statistiliselt oluliselt paremaks kui platseebo koos ravistandardi ravimiga nii BLISS-52 kui ka BLISS-76 uuringus (vastavalt $P=0,0006$ ja $P=0,021$).

Belimumab 1 mg/kg manustatuna koos ravistandardi ravimiga osutus statistiliselt oluliselt paremaks kui platseebo koos ravistandardi ravimiga BLISS-52 uuringus ($P=0,0129$), kuid ravivastuse määr oli väiksem kui 10 mg/kg rühma vastav näitaja. BLISS-76 uuringus belimumab 1 mg/kg platseeboga võrreldes paremaks ei osutunud.

SEL ravivastuse indeksi analüüs ajas näitas, et belimumab 10 mg/kg rühmas esines alates 16. nädalast SELi ravivastuse indeksi statsistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga ($P=0,0486$); statistiliselt erinev ravivastus säilis 52. nädalani. Belimumab 1 mg/kg rühmas tuvastati SELi ravivastuse indeksi oluline paranemine hiljem kui belimumab 10 mg/kg rühmas (28. nädalal)

52. nädala SELi ravivastuse indeks ja selle üksikkomponendid BLISS-52,^{134,29} -76³⁰ uuringus ning BLISS-52 ja -76 uuringu post-hoc koondanalüüsis.³²

	BLISS-52			BLISS-76			Koondanalüüs		
	Platseeb o	Belimuma b 1mg/kg	Belimuma b 10mg/kg	Platseeb o	Belimuma b 1mg/kg	Belimuma b 10mg/kg	Platseeb o	Belimuma b 1mg/kg	Belimuma b 10mg/kg
	N = 287	N = 288	N = 290	N = 275	N = 271	N = 273	N = 562	N = 559	N = 563
52. nädala SELi ravivastuse indeks, %	43,6	51,4 <i>P</i> = 0,0129	57,6 <i>P</i> = 0,0006	33,8	40,6 <i>P</i> = 0,104	43,2 <i>P</i> = 0,021	38,8	46,2 <i>P</i> = 0,006	50,6 <i>P</i> < 0,0001
≥4-punktine SELENA-SLEDAI skoori alanemine, %	46	53,1 <i>P</i> = 0,0189	58,3 <i>P</i> = 0,0024	35,6	42,8 <i>P</i> = 0,087	46,9 <i>P</i> = 0,0062	40,9	48,1 <i>P</i> = 0,007	52,8 <i>P</i> < 0,0001
Arsti üldhinnang ei halvenenud ≥0,3 punkti võrra, %	69,3	78,8 <i>P</i> = 0,0078	79,7 <i>P</i> = 0,0048	62,9	72,7 <i>P</i> = 0,012	69,2 <i>P</i> = 0,13	66,2	75,8 <i>P</i> = 0,0003	74,6 <i>P</i> = 0,0017
Uusi BILAG skoorile 1A või 2B vastavaid organkahjustusi ei esinenud, %	73,2	78,5 <i>P</i> = 0,1064	81,4 <i>P</i> = 0,0181	65,1	74,9 <i>P</i> = 0,011	69,2 <i>P</i> = 0,32	69,2	76,7 <i>P</i> = 0,0043	75,5 <i>P</i> = 0,019

BLISS-52 ja BLISS-76 uuringus hinnatud peamised teised tulemusnäitajad toetasid üldjoontes belimumab 10 mg/kg ravitoimet aktiivse SELga seropositiivsetel patsientidel.

Peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad: 76. nädala SELi ravivastuse indeks ja teised peamised tulemusnäitajad 52. nädalal.^{29,30,32}

	BLISS-52			BLISS-76			Koondanalüüs		
	Platseeb o	Belimuma b 1mg/kg	Belimuma b 10mg/kg	Platseeb o	Belimuma b 1mg/kg	Belimuma b 10mg/kg	Platseeb o	Belimuma b 1mg/kg	Belimuma b 10mg/kg
	N = 287	N = 288	N = 290	N = 275	N = 271	N = 273	N = 562	N = 559	N = 563
76. nädala SELi ravivastuse indeks, % ^b	-	-	-	32,4	39,1 <i>P</i> = 0,105	38,5 <i>P</i> = 0,1323	-	-	-
SELENA-SLEDAI skoori ≥4-punktine alanemine, %	46,0	53,1 <i>P</i> = 0,0189	58,3 <i>P</i> = 0,0024	35,6	42,8 <i>P</i> = 0,087	46,9 <i>P</i> = 0,0062	40,9	48,1 <i>P</i> ≤ 0,01	52,8 <i>P</i> < 0,0001
Arsti üldhinnang ei halvenenud ≥0,3 punkti võrra, %	69,3	78,8 <i>P</i> = 0,0078	79,7 <i>P</i> = 0,0048	62,9	72,7 <i>P</i> = 0,012	69,2 <i>P</i> = 0,13	66,2	75,8 <i>P</i> ≤ 0,01	74,6 <i>P</i> ≤ 0,01

Uusi BILAG skoorile 1A või 2B vastavaid organkahjustusi ei esinenud, %	73,2	78,5 $P=0,1064$	81,4 $P=0,0181$	65,1	74,9 $P=0,0108$	69,2 $P=0,3193$	69,2	76,7 $P=0,0043$	75,5 $P=0,019$
Prednisooniannuse vähenemine 40.-52. nädalal $\geq 25\%$ uuringu alguse tasemest annuseni $\leq 7,5$ mg/ööpäevas, % ^c	(n = 192)	(n = 204)	(n = 204)	(n = 126)	(n = 130)	(n = 120)	(n = 318)	(n = 334)	(n = 324)
	12,0	20,6	18,6	12,7	19,2	17,5	12,3	20,1	17,9
		$P=0,0252$	$P=0,0526$		$P=0,203$	$P=0,532$		$P \leq 0,01$	$P \leq 0,05$

Teiseste tulemusnäitajate kokkuvõtteks:

- Belimumab 10 mg/kg manustamine koos ravistandardi ravimiga suurendas platseebo ja ravistandardi ravimi manustamisega võrreldes oluliselt patsientide osakaalu, kelle SELENA-SLEDAI skoor alanes 52. nädalaks uuringu algusest ≥ 4 punkti, nii BLISS-52 ($P=0,0024$) kui ka BLISS-76 ($P=0,0062$) uuringus. Seda täheldati ka koondanalüüsis, kus oluliselt rohkem belimumab 10mg/kg rühma patsiente saavutas 52. nädalaks uuringu algusest ≥ 4 punktise SELENA-SLEDAI skoori vähenemise kui platseeborühmas (52,8% ja 40,9%; $P \leq 0,001$).
- BLISS-52 uuringus kaasnes belimumab 10 mg/kg manustamisega oluliselt suurem arsti üldhinnangu keskmine muutus 24. nädalaks uuringu algusega võrreldes kui platseebo manustamisega ($P=0,0003$), aga mitte BLISS-76 uuringus ($P=0,7962$). Kuigi tegemist ei olnud peamise teisese tulemusnäitajaga, täheldati belimumab 10 mg/kg manustamisel 52. nädalaks arsti üldhinnangu olulist paranemist mõlemas uuringus.
- BLISS-52 uuringus esines tendents selles suunas, et keskmine prednisooniannus vähenes 40.-52. nädalal uuringu algusega võrreldes $\geq 25\%$, annuseni $\leq 7,5$ mg/ööpäevas, suuremal osal belimumab 10 mg/kg rühma patsientidest kui platseeborühma patsientidel ($P=0,0526$), aga BLISS-76 uuringus seda ei täheldatud. Koondanalüüsi põhjal suurendas aga ravi belimumab 10 mg/kg platseeboga võrreldes oluliselt nende uuringu alguses $\geq 7,5$ mg/ööpäevas manustanud patsientide osakaalu, kelle keskmine steroidiannust vähendati 40.-52. nädalal uuringu alguse tasemest $\geq 25\%$, annuseni $\leq 7,5$ mg/ööpäevas ($P=0,0451$).
- Vaatamata sellele, et kummaski uuringus ei täheldatud 24. nädalal annuse 10 mg/kg korral erinevust SF-36 füüsiliste komponentide summas, oli BLISS-52 uuringu 52. nädalal selle näitaja vähimruutude keskmine muutus belimumab 10 mg/kg manustamisel oluliselt suurem kui platseeborühmas (platseebo: 2,84; belimumab 10 mg/kg: 4,19; $P=0,0247$ võrreldes platseeboga). BLISS-76 uuringus 10 mg/kg annuse korral olulist muutust ei täheldatud.

- Koondanalüüs näitas, et belimumabi mõlemad annused parandasid 52. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt SF-36 füüsiliste komponentide summa vähimruurude keskmist (platseebo: 3,38; belimumab 1 mg/kg: 4,83, $P=0,0011$ võrreldes platseeboga; belimumab 10 mg/kg: $P=0,0374$ võrreldes platseeboga).

3.2 Kogemus maailmapraktikas ja Eestis

Kogemus maailmas

Esimesena maailmas registreeriti belimumab USA-s, kus FDA andis 9. märtsil 2011.a. nõusoleku ravimi kasutamiseks täiskasvanueas patsientidel, kellel on aktiivne, autoantikeha-positiivne SEL ja kes saavad standardravi.

Ravim on registreeritud sama näidustusega ka Euroopas (14. juuli 2011) ja Kanadas.

2011 a detsembri seisuga on belimumab rahastatud järgmistes Euroopa riikides: Saksamaa, Norra, Rootsi, Hispaania, Taani, Soome.

Kogemus Eestis

Kuna tegemist on uue ravimiga ja belimumab ei ole Eestis haigekassa teenuste nimekirjas, siis kogemus selle ravimiga igapäevases kliinilises praktikas puudub.

Eesti ravikeskused ei ole osalenud ka üheski belimumabiga seotud kliinilises uuringus, seega puudub ka kogemus ravimiuuringute kaudu.

3.3 Viited rahvusvahelisele kirjandusele

On esitatud taotluse lõpus punktis 12.

3.4 Võrdlus kasutatavate alternatiivsete meetoditega

Bioloogiline ravi kasutuselevõtt 1998. aastal tähendas suurt murrangut kogu reumatoloogilise ravi ajaloos. Reumatoidartriidi, anküloseeriva spondülartriidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse artriidi bioloogilise ravi arsenali on sellest ajast lisandunud hulk täiesti erineva toimemehhanismiga selektiivseid bioloogilisi ravimeid (TNF alfa blokaatorid, IL-1 retseptori blokaator, IL-6 blokaator, B-raku vastane ravi, kostimulatsiooni vastane ravi). Bioloogiline ravi nimetatud haiguste puhul on osutunud väga efektiivseks, võimaldades enamusel patsientidest saavutada madal haiguse aktiivsus või remissioon.

TNF alfa blokaatoreid SEL raviks on katsetatud väikestes ravimiuuringutes või üksikute haigusjuhtumite puhul. Infliximab vähendas proteinuuriat rohkem kui 80% kuuel luupusnefriidi haigel väikeses avatud uuringus (25). Nende patsientide jälgimisuuringus täheldati pikaajalist efektiivsust luupusnefriidi puhul patsientidel, kes said lühiaegselt (4 kuuri) infliksimabi. TNF vastane ravi on head tulemust näidanud ka SEL-ga kaasneva raske artriidi juhtudel. Kuna TNF alfa vastane ravi võib ise põhjustada tuumavastaste antikehade (ANA) teket ja seeläbi luupusesarnaseid sündroome, siis pole TNF alfa vastane ravi kinnitust saanud SEL raviks. Küll aga kasutatakse nimetatud ravimeid vajadusel *off label* korras.

IL-1 retseptori antagonisti anakinrat on samuti katsetatud väikese hulga haigusjuhtumite puhul ja ravi on osutunud efektiivseks juhtudel, kus kaasneb ka liigete haaratus ehk artriit.

IL-6 tase on SEL puhul tõusnud ja hiirkatsetes on IL-6 blokeerimine andnud häid tulemusi luupuse ravis. I faasi kliiniline uuring IL-6 blokaatori totsilizumabiga on hetkel käimas ja tulemusi on veel vara hinnata.

Samuti on käimas varaste faaside uuringud anti-IFN alfaga. Tulemusi pole veel publitseeritud.

B-raku vastane ravi rituksimabiga on näidanud häid tulemusi. Täpsemalt, positiivne kogemus rituksimabiga pärineb kontrollimata uuringutest ja haigusjuhtumitest, millesse on haaratud patsiendid haiguse väga erineva kliinilise avaldumisega (neeruhaaratus, kesknärvisüsteemi haaratus, nahalööbed, tsütopeeniad) ja mille puhul on teada, et eelnevalt pole saavutatud raviefekti luupuse standardraviga. Nendes uuringutes kasutati erinevaid protokolle ja erinevaid ravimimanustamise skeeme.

Suureks pettumuseks B-raku vastase ravi osas oli III faasi uuringu LUNAR ebaõnnestumine – ei saavutatud soovitud tulemusnäitajat 52.-ks nädalaks. Uuringu ebaõnnestumine oli suureks üllatuseks, sest patogeneetiliselt on oodatav, et B-raku vastane ravi on efektiivne SEL puhul. Väga palju on saanud kriitikat uuringu disaini ja metodoloogia. Kuna kliinilisest praktikast on teada, et rituksimabiga saavutatakse hea raviefekt luupusnefriidi puhul, siis maailmapraktikas kasutavad reumatoloogid ravirefraktaarse nefriidi raviks võimalusel rituximabi *off label*. On teada, et standardravile alumatu nefriidi puhul 5-7%-l juhtudest kasutatakse rituksimabi (26). Probleemiks on ka ravimivastaste antikehade moodustumine (rituksimabi puhul antikimäärised antikehad) 26-30%-l patsientidest (27, 28). Nende antikehade toime väheneb ravimi efektiivsus.

Kuna belimumab on puhas inimese IgG1 monoklonaalne antikeha, siis ravimivastaste antikehade teke on minimaalne ja ravimi toime on püsivam.

Siiani läbiviidud 2 kolmanda faasi uuringut näitasid, et patsientide puhul, kellele manustati belimumab 10 mg/kg koos ravistandardi ravimitega, saavutati 52. nädalaks oluliselt suurem SELi ravivastus võrreldes patsientidega, kellele

manustati platseebot ja ravistandardi ravimeid (BLISS-52: 57,6% võrreldes 43,6%, $P=0,0006$; BLISS-76: 43,2% võrreldes 33,8%, $P=0,021$) (29, 30). Aja jooksul esines patsientidel, kellele manustati belimumab 10 mg/kg koos ravistandardi ravimitega rohkem steroidiannuse vähendamist ja vähem steroidiannuse suurendamist kui patsientidel, kellele manustati platseebot ja ravistandardi ravimeid (31). Selline üldine steroidide kasutamise vähenemine on kliiniliselt oluline eriti seetõttu, et samaaegselt vähenes haiguse aktiivsus ja raskete ägenemiste tekkerisk (32).

4. Näidustused

4.1. Meditsiinilised näidustused teenuse osutamiseks

Belimumab (Benlysta®) on näidustatud kasutamiseks täiendava ravina täiskasvanud patsientidel, kellel esineb aktiivne, autoantikehade positiivse leiuga süsteemne erütematoosluupus (SLE) ning haiguse aktiivsus on standardravile vaatamata kõrge (nt positiivne anti-dsDNA ja komplemendi madal sisaldus)

Ravimiga kaasneb täiendav informatsioon: belimumabi efektiivsust ei ole hinnatud raske aktiivse luupusnefriidi ega ka raske aktiivse kesknärvisüsteemi luupuse puhul. Ei ole uuritud ravimi kasutamist kombinatsioonis teiste bioloogiliste ravimite ega ka tsüklofosfamiidiga. Seetõttu ei ole belimumabi kasutamine näidustatud ülalpool nimetatud seisundite raviks.

4.2 Keskmised oodatavad ravitulemused

Belimumabi oodatavad ravitulemused saab välja tuua, tuginedes taotluse punktis 3.1. tutvustatud randomiseeritud, topeltpimedas, kontrollitud kliiniliste uuringute tulemustele. Uuringutulemustest toome välja andmed belimumabi registreeritud annuse kohta. Registreeritud raviannus on 10 mg/kg, mida manustatakse 0., 14 ja 28. päeval ja sealt edasi 4-nädalaste intervallidega. Belimumabi peab ordineerima kombinatsioonis SEL standardraviga (kortikosteroid, antimalaaria, NSAID-id või immunosupressiivsed/tsütotoksilised ravimid).

Kliiniline ravivastus.

BLISS-52,²⁹ BLISS-76^{32,30} uuringus ja koondanalüüsis³² hinnatud peamiste teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte.

	BLISS-52			BLISS-76			Koondanalüüs		
	Platseeb o	Belimuma b 1mg/kg	Belimuma b 10mg/kg	Platseeb o	Belimuma b 1mg/kg	Belimuma b 10mg/kg	Platseeb o	Belimuma b 1mg/kg	Belimuma b 10mg/kg
	N = 287	N = 288	N = 290	N = 275	N = 271	N = 273	N = 562	N = 559	N = 563
Peamised teiseseid efektiivsuse tulemusnäitajad									
≥4-punktine SELENA-SLEDAI skoori alanemine 52. nädalaks uuringu algusega võrreldes, %	46,0	53,1 <i>P</i> = 0,0189	58,3 <i>P</i> = 0,0024	35,6	42,8 <i>P</i> = 0,105	46,9 <i>P</i> = 0,1323	40,9	48,1 <i>P</i> = 0,007	52,8 <i>P</i> < 0,0001
SF-36 füüsiliste komponentide kokkuvõtte muutus 24. nädalaks uuringu algusega võrreldes, vähimruutude keskmine ± SE	3,26 ± 0,54	3,39 ± 0,53 <i>P</i> = 0,8127	3,34 ± 0,55 <i>P</i> = 0,8870	5,63 ± 0,74	6,16 ± 0,75 <i>P</i> = 0,3848	5,36 ± 0,72 <i>P</i> = 0,6601	4,05 ± 0,44	4,33 ± 0,44 <i>P</i> = 0,4904	3,98 ± 0,44 <i>P</i> = 0,8679
Arsti üldhinnangu muutus 24. nädalaks uuringu algusega võrreldes, keskmine ± SE	-0,39 ± 0,03	-0,44 ± 0,03 <i>P</i> = 0,2712	-0,54 ± 0,03 <i>P</i> = 0,0003	-0,49 ± 0,04	-0,47 ± 0,04 <i>P</i> = 0,9703	-0,44 ± 0,03 <i>P</i> = 0,7962	-0,44 ± 0,02	-0,45 ± 0,02 <i>P</i> = 0,4324	-0,49 ± 0,02 <i>P</i> = 0,0167
SELi ravivastuse indeks 76. nädalal (ainult BLISS-76), %	-	-	-	32,4	39,1 <i>P</i> = 0,1050	38,5 <i>P</i> = 0,1323			
	Platseeb o N = 192	Belimuma b 1mg/kg N = 204	Belimuma b 10mg/kg N = 204	Platseeb o N = 126	Belimuma b 1mg/kg N = 130	Belimuma b 10mg/kg N = 120	Platseeb o N = 318	Belimuma b 1mg/kg N = 334	Belimuma b 10mg/kg N = 324
Kortikosteroidide kasutamise vähenemine 40.-52. nädalal ≥25% uuringu alguse tasemest, keskmise prednisooniannuse ni ≤7,5 mg/ööpäevas, %	12,0	20,6 <i>P</i> = 0,0252	18,6 <i>P</i> = 0,0526	12,7	19,2 <i>P</i> = 0,2034	16,7 <i>P</i> = 0,5323	12,3	20,1 <i>P</i> = 0,0097	17,9 <i>P</i> = 0,0451

Tervisega seotud elukvaliteedi näitajad

SELi põdevate patsientide tervisest sõltuv elukvaliteet on madalam kui vastavatel tervetel kontrollisikutel (33-36). Kahjustatud on kõik tervisest sõltuva elukvaliteedi aspektid, sealhulgas füüsiline funktsioon, psühholoogiline seisund, emotsionaalne seisund, elujõud, üldine tervis ja osalemine ühiskondlikus elus (37-39). SEL vähendab ka patsientide üldist õnnetunnet ja mõjutab nende suhteid perekonna, sõprade ja partneriga (40). Väsimus ja neurokognitiivsed häired põhjustavad sageli töövõimetust. Väsimus on SELi puhul väga sageli esinev sümptom, mis vaevab 50 - 90% patsientidest (41, 43) On leitud seos haiguse aktiivsuse ja väsimuse vahel (44).

Belimumabi III faasi kliinilistes uuringutes täheldati kõigi patsiendi poolt kirjeldatud näitajate olulist paranemist.

- 52. nädalaks paranes SR-36 füüsiliste komponentide kokkuvõtte põhjal hinnatud tervisest sõltuv elukvaliteet
- 52. nädalaks paranes oluliselt FACIT- väsimuse skoor

4.3. Ravi võimalikud kõrvaltoimed

Andmed ravi võimalike kõrvaltoimete kohta põhinevad läbiviidud kliiniliste uuringute ohutusandmetel.

Belimumab 1 mg/kg ja 10 mg/kg taluti 52 nädalat kestnud topeltpimedates II/III faasi uuringutes (patsientide N = 2022) üldiselt hästi (45).

- Üldine kõrvaltoimete esinemissagedus oli kolmes ravirühmas sarnane.
- Raskete kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja kõrvaltoimete, mille tõttu tuli uuringuravimi manustamine lõpetada, esinemissagedused olid kolmes ravirühmas võrreldavad
- Erihuvi pakkuvate kõrvaltoimete iseloom ja esinemissagedus olid 1 mg/kg või 10 mg/kg ja platseebot saanud patsientidel sarnased
- Infusioonireaktsioonide esinemissagedus oli veidi kõrgem belimumabi rühmades kui platseeborühmas; enamus juhtudest olid kerged kuni mõõdukad ja allusid rutiinsele ravile

Patsientidel, kellel manustati SELi kliinilistes uuringutes belimumabi, ei tuvastatud tendentsi pahaloomuliste kasvajate tekkeks ega ka mingi kindla kasvaja liigi esinemise sagenemist. Belimumab-raviga seotud pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (v.a. mittemelanoomtüüpi nahavähk) oli II/III faasi uuringutes 0,20 1000 patsiendiaasta kohta ja kõigi belimumabiga ravitud SELi patsientide seas 0,53 100 patsiendiaasta kohta. Kirjanduse andmetel on üldine pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus SELi patsientide seas 0,91 100 patsiendiaasta kohta (45, 46).

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus belimumabiga ravitud patsientide seas oli >10%, olid: peavalu, ülemiste hingamisteede infektsioon, artralgia, iiveldus, kuseteede infektsioon, diarröa väsimus

Kõige sagedasemad ravist tingitud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$ patsientidest) BLISS-76 uuringus^{29,49,50}

Esinemissagedus, %	Platseebo n = 275	Belimumab	
		1mg/kg n = 271	10mg/kg n = 273
Ülemiste hingamisteede infektsioon	21,0	19,6	19,8
Peavalu	13,8	20,7	16,1
Kuseteede infektsioon	15,6	18,5	16,1
Artralgia	15,6	15,9	15,0
Iiveldus	9,8	15,9	16,8
Diarröa	10,2	12,9	12,1
Nasofarüüngiit	8,7	10,7	15,8
Sinusiit	10,2	7,7	11,4
Väsimus	9,1	10,0	7,7
Püreeksia	7,6	8,5	10,6
Bronhiit	7,6	7,0	11,7
Unetus	4,7	10,0	6,2

4.4 Isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

SEL on krooniline, aastaid kestev haigus, mille kliinilises väljenduses on olulisel kohal valu, väsimus, palavikud, erinevad nahalööbed, üldine düskomforti tunne ning erinevate organite funktsioonihäired. Patsiendid on arsti korraldusel aastate jooksul tarvitanud väga erinevaid ravimeid ja nende kombinatsioone, kuid vaatamata ravile patsient ei tervistu, vaid haigus aja jooksul progresseerub. Siiani SEL standardravis kasutatavatel ravimitel on tõsised kõrvaltoimed (Kušingi sündroom, alopeetsia, naha muutused, kogu välimuse muutus, osteoporoos, halb enesetunne jm). Kui bioloogilise ravi foonil toimub kiire kliiniliste sümptomite paranemine, võib juhtuda, et patsient loobub oma algatusel standardravist, sest ei näe nende jaoks enam vajadust. See võib halvendada ravitulemust ja soodustada bioloogilise ravi vastaste antikehade moodustumist. Samas ei ole vaja bioloogilise ravi foonil jätkata suurtes doosides standardravi kombinatsioone, hea bioloogilise ravi efekti puhul piisab väikeses või mõõdukas doosis üksiku standardravimi tarvitamisest.

Kuna belimumab on meditsiini-asutuses veenisisesel tilkinfusioonina manustatav ravim, siis selle ravimi puhul ravijärgivus probleemiks ei ole.

5. Vajadus

5.1. Eeldatav patsientide hulk Eestis

Hetkel on pooleli SEL levimusuuring, mis on doktoritöö üheks teemaks. Selle uuringu käigus on välja arvatud esialgne SEL levimus Eestis, toetudes Eesti Haigekassa viimase viie aasta andmetele.

Eestis on hetkel kokku 534 SEL pt., neist täiskasvanuid 518, kellest 50 on mehed ja 468 naised.

SEL levimus Eestis on 45/100 000.

Belimumab ei ole näidustatud raske aktiivse nefriidi ning raske aktiivse kesknärvisüsteemi haaratuse puhul.

On teada, et neerude haaratus on umbes kolmandikul kõigist SEL juhtudest. Sellest omakorda 5 – 22%-l areneb kiirelt progresseeruv nefriit, mis 10 aasta jooksul vajab juba neeru siirdamist (47, 48). Seega saame me arvutuslikult raske nefriidi esinemise arvuks Eesti SEL haigete seas 9 – 39 patsienti.

On teada, et kesknärvisüsteemi haaratus kaasneb 12 – 21%-l kõigist SEL juhtudest (9), mis teeb arvutuslikult 21-37 patsienti.

Lahutades patsientide üldarvust 76 (39 + 37), saame me 458 patsienti, kellel ei ole rasket neeru ega kesknärvisüsteemi haaratust.

28 - 30% kõigist luupuse juhtudest ei allu standardravile ja vajaksid haiguse remissiooni saavutamiseks bioloogilist ravi. Eestis vajaksid SEL bioloogilist ravi 130-150 patsienti.

5.2 Andmed Euroopa Liidu riikide või kandidaatriikide avaliku sektori kaudu finantseeritava tervishoiusüsteemi poolt kaetud vajaduste kohta

November 2011 seisuga on belimumab avaliku sektori poolt rahastatud järgmistes Euroopa Liidu riikides: Saksamaa, Soome, Norra, Rootsi, Taani, Hispaania:

Riik	Benlysta kompenseerimine	Kasutamise piirangud
Saksamaa	100% kompenseeritud, alates juulist 2011, haiglaravim	Vastavalt registreeritud näidustusele
Soome	100% kompenseeritud, alates septembrist 2011, haiglaravim	Vastavalt registreeritud näidustusele
Norra	100% kompenseeritud, alates augustist 2011, haiglaravim	Vastavalt registreeritud näidustusele
Rootsi	100% kompenseeritud, alates augustist 2011, haiglaravim	Vastavalt registreeritud näidustusele
Taani	100% kompenseeritud, alates septembrist 2011, haiglaravim	Vastavalt registreeritud näidustusele
Hispaania	100% kompenseeritud, alates novembrist 2011, haiglaravim	Vastavalt registreeritud näidustusele

6. Tegevuse kirjeldus

6.1. Teenuse osutamiseks vajalik koht

Infusiooniks vajaliku veenisise kanüüli paigutamine teostatakse kas protseduuride toas või päevaravi palatis. Belimumabi intravenoosne manustamine võib toimuda kas päevaravi või statsionaarse osakonna palatis. Samades ruumides toimub ka infusiooniaegne ja -järgne patsiendi jälgimine.

Eestis teostatakse reumatoloogilist bioloogilist ravi SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, AS Ida-Tallinna Keskhaiglas ja SA Tartu Ülikooli Kliinikumis.

6.2 Patsiendi ettevalmistus

Kui patsiendile on raviarsti hinnangul näidustatud bioloogiline ravi belimumabiga, siis kõigepealt selgitab raviarst patsiendile, mida see ravi endast kujutab. Samuti teavitatakse patsienti belimumabi võimalikest kõrvaltoimetest ning kaalutakse võimalikke vastunäidustusi.

Belimumabi manustamiseks ei teostata üldjuhul premedikatsiooni. Samuti ei ole vajalik infusiooniaegne monitorjälgimine. Siiski on patsient kogu infusiooni aja õe jälgimisel. Ruumis, kus teostatakse veenisine belimumabi infusioon, peab olema kõik vajalik patsiendi elustamiseks.

6.3 Ravimitoimingu kirjeldus

Belimumabi manustatakse veeniinfusiooni teel pärast lahustamist ja lahjendamist 0,9% NaCl lahuses.

Belimumabi infusioon peab kestma ühe tunni.

Belimumabi ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel võib vähendada infusioonikiirust või infusiooni katkestada. Kui patsiendil tekib potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime, tuleb infusioon otsekohe katkestada

Infusioonilahuse valmistamine

Lahustamine ja lahjendamine tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes.

Lahustamine

Viaalil lastakse 10-15 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (15°C-25°C). Belimumabi 400 mg ühekordselt kasutatava viaali sisu lahustatakse 4,8 ml steriilse süsteveega, et saada lõplikuks kontsentratsiooniks 80 mg/ml.

Süstevee juga tuleb suunata viaali seina poole, et viia miinimumini vahu teke. Pöörata viaali ettevaatlikult 60 sekundi jooksul. Lahustamise ajal lasta viaalil seista toatemperatuuril (15°C-25°C), pöörates seda ettevaatlikult 60 sekundi jooksul iga 5 minuti järel, kuni pulber on lahustunud. Mitte loksutada. Lahustumine on tavaliselt lõppenud 10-15 minutit pärast vee lisamist, kuid võib kesta kuni 30 minutit. Saadud lahust tuleb kaitsta päikesevalguse eest.

Kui belimumab lahustamiseks kasutatakse mehaanilist lahustamiseaset, ei tohi ületada 500 pööret minutis ning viaal ei tohi pöörelda kauem kui 30 minutit.

Kui lahustumine on lõppenud, peab lahus olema opalestseeruv ja värvitu kuni kahvatukollane ning osakestevaba. Väikesed õhumullid on siiski lubatud.

Pärast lahustamist saab igast viaalist 5 ml (vastab 400 mg belimumabile).

Lahjendamine

Lahustatud ravim lahjendatakse 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

5% intravenoossed glükoosilahused ei sobi kokku belimumabiga ja neid ei tohi kasutada.

Eemaldada 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse infusioonikotist või –pudelist lahust mahus, mis vastab patsiendi annuseks vajaliku manustamiskõlblikuks muudetud belimumabi lahuse mahule ja visata see minema. Seejärel lisada vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud belimumabi lahust infusioonikotti või -pudelisse. Lahuse segamiseks pöörata kotti või pudelit ettevaatlikult. Viaalidesse allesjäänud lahus tuleb minema visata.

Enne manustamist kontrollida belimumabi lahust visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuste suhtes. Võõrosakeste või värvuse muutuse täheldamisel tuleb lahus minema visata.

Aeg belimumabi lahustamisest kuni infusiooni lõpuni ei tohi kokku ületada 8 tundi.

Manustamisviis

Belimumabi infundeeritakse ühe tunni jooksul.

Belimumabie ei tohi manustada sama veenitee kaudu üheaegselt teiste ravimitega. Ei ole läbi viidud füüsilise või biokeemilise sobivuse uuringuid, et hinnata belimumabi manustamist koos teiste ravimitega.

Enne belimumabi infusiooni võib premedikatsiooniks manustada antihistamiinikumi koos antipüreetikumiga või ilma.

Belimumabi lahus on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal hävitatakse vastavalt bioloogilise materjali utilisatsiooni nõuetele.

6.4. Patsiendi hilisema jälgimise, järelravi, rehabilitatsiooni, ravimite ja muu vajadus

Kliinilistest uuringutest on teada, et enamus kõrvaltoimetest olid kerged või mõõdukad. Infusioonireaktsioonide esinemissagedus oli veidi kõrgem belimumabi rühmades kui platseeborühmas; enamus juhtudest olid need kerged kuni mõõdukad ja allusid rutiinsele ravile.

Kuna belimumabravi foonil täheldati mõningast ülemiste hingamisteede ja kuseteede infektsiooni riski tõusu, siis on oluline patsienti jälgida selles osas.

Belimumabi ordineeritakse koos SEL standardravimitega. Standardravimite valiku ja kombinatsioonide üle otsustab raviarst.

Patsiendi seisundit tuleb belimumabravi foonil pidevalt hinnata. Kui pärast 6 kuud kestnud ravi ei ole saavutatud paremat kontrolli haiguse üle, tuleb kaaluda belimumabravi lõpetamist.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. Teenuse osutajad

Vastavalt Eesti Reumatoloogia Seltsi poolt välja antud reumatoidartriidi ravijuhistele teostavad **bioloogilist ravi** kolm spetsialiseerunud reumatoloogiakeskust:

- AS Ida-Tallinna reumaoloogiakeskus
- SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Sisekliiniku reumatoloogiaüksus sisehaiguste osakonna koosseisus
- SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Sisekliiniku reumatoloogia-sisehaiguste osakond

Kuna need osakonnad on endiselt suurimad reumatoloogiakeskused ja neil on juba 5-aastane bioloogilise ravi osutamise kogemus, siis belimumabi manustamine SEL haigetele hakkab toimuma nendes samades osakondades.

7.2. Infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur, oskused, teadmised ja tingimused on olemas kõigis kolmes bioloogilist ravi osutavas reumatoloogiakeskuses. Täiendavate osakondade/teenistuste loomise vajadust ei ole.

7.3. Personali täiendava väljaõppe vajadus

Kõigis kolmes nimetatud keskuses on olemas hea ettevalmistusega ja eelneva bioloogilise ravi teostamise kogemusega meditsiinipersonal – arstid ja õed.

Belimumabi intravenoosne manustamine on tehniliselt väga lihtne protseduur, milleks täiendava väljaõppe vajadust ei ole. Ravimiga on kaasas detailne

eestikeelne kasutusjuhend, kust on võimalik leida juhiseid igaks raviga seotud olukorraks.

7.4. Minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Puuduvad.

Kvaliteetse teenuse tagab ühekordne tilkinfusioon, mida viib läbi kogenud õde. Tilkinfusioonid on reumaoloogiliste osakondade igapäevane rutiinne praktika.

7.5. Teenuse osutaja valmisoleku väimalik mõju ravi tulemustele

AS ida-Tallinna Keskhaigla, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ning SA Tartu Ülikooli Kliinikumi reumatoloogiakeskustel on olemas viie aasta pikkune kogemus erinevate bioloogiliste ravimite manustamise osas.

Belimumabi manustamiseks vajaminevad meditsiiniseadmed ei erine olemasolevast tavapärasest varustusest. Meditsiinipersonal omab nii teadmisi kui ka praktilist kogemust ravi läbiviimiseks. Seega võimaldab olemasolev teenuse pakujate valmisolek rakendada belimumab-ravi efektiivsusega, mida on näidanud maailmapraktika.

8. Kulutõhusus

8.1. Teenuse kulu

SEL-ga seonduvad kulud

Belimumab-ravi maksumus

Kulu arvestamisel on lähtutud eeldusest, et belimumabi kasutatakse täiendava ravina täiskasvanud patsientidel, kellel esineb aktiivne, autoantikehade positiivse leiuga süsteemne erütematoosluupus (SLE) ning haiguse püsib vaatamata standardravile aktiivsena.

Belimumabi soovitatav annustamisskeem on järgmine: 10 mg/kg manustamine päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda 4-nädalaste intervallide järel. Patsiendi seisundit hinnatakse iga infusiooni eel.

Belimumab on pakendatud klaasist viaalidesse, mis sisaldavad 120mg ja 400mg infusioonilahuse kontsentradi pulbrit. Ühe originaalpakendi hind haiglale on 146,40 EUR ja 487,25 EUR (sisaldab hulгимүүgi maksimaalset juurdehindlust

vastavalt Vabariigi Valitsuse 21.02.2005 määrusele nr.36 „Ravimite hulgi- ja jaemüügi juurdehindluse piirmäärad ning nende rakendamise kord”), millele lisandub 9% käibemaksu.

Ravimi ühe ravikuuri maksumus 70kg kaaluvale patsiendile on seega (1 vial 400mg x 487,25 EUR) + (3 vial 120mg x 146,40 EUR) = 926,45 EUR (ravikuuri maksumuse sisse on arvestatud ka teatud ravimi kadu, mis antud juhul moodustab 60mg. Tegelikult on ühe ravikuuri maksumus 70kg kaaluva patsiendi jaoks 853,30 EUR). Kokku manustatakse esimese aasta jooksul belimumabi 15 korda, järgnevatel aastatel on ette nähtud 13 ravikuuri.

Esimese aasta ravi maksumus oleks $926,45 \times 15 = 13\,896,75$ EUR (ravimi kadu sisse arvestatud).

Järgnevatel aastatel maksaks aastane ravi veidi vähem $926,45 \times 13 = 12\,043,85$ EUR (ravimi kadu sisse arvestatud).

Ravivajadus belimumabiga järgnevatel aastatel:

2013 a. - 25 pt.,

2014 a. – 37 pt.,

2015 a. - 42 pt.,

2016 a. – 45 pt.,

2017 a. – 45 pt.

Koos kõikide lisakuludega oleksid ligikaudsed Haigekassa kulutused järgnevatel aastatel (vt eelarve mõju analüüsi):

2013 a. – 403 395 EUR (sellest belimumabile kuluks 347 419 EUR),

2014 a. – 531 145 EUR,

2015 a. – 576 866 EUR,

2016 a. – 610 485 EUR,

2017 a. – 607 795 EUR.

Andmed tööjõukulu, teiste ravimite ja meditsiiniseadmete kulude kohta on toodud lisas (vt. lisatud kuluarvestustabel). Andmed pärinevad Ida-Tallinna Keskhaigla raamatupidamis-teenistusest ja internetileheküljelt www.raviminfo.ee.

Kui pärast 6 kuud kestnud ravi ei ole saavutatud paremat kontrolli haiguse üle, tuleb kaaluda Benlysta-ravi lõpetamist

8.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused, mõju tema sissetulekutele

Belimumab-ravi mõju patsiendi sissetulekule on positiivne, kuna patsiendi töövõimelisus ravi tagajärjel paraneb või taastub. Belimumab ja standardravi

kombinatsioon parandab SEL haigete füüsilist võimekust ja elukvaliteeti ning aitab paranadada ja säilitada patsientide töövõimelisust.

8.3. Täiendavalt kompenseeritavad ravimid

Belimumabi ordineeritakse koos SEL standardravimitega. Standardravimite valiku ja kombinatsioonide üle otsustab raviarst.

Praegune **SEL standardravi** hõlmab analgeetilist (NSAID-d), hormoonravi (glükokortikosteroidid), malaariavastast (hüdrosüklorokviin), immunomoduleerivat (asatiopriin, tsüklosporiin-A, mükofenolaatmofetiil, metotreksaat) ja tsütotoksilist (tsüklofosfamiid) ravi, mida kasutatakse põletiku alandamiseks immuunsüsteemi pärssimise kaudu (4). Siiani ongi empiiriliselte SEL raviks kasutatud laia immunosupressiooni põhjustavaid ravimeid. Samu ravimeid on aastaid kasutatud ka teiste reumatoloogiliste autoimmuunsete haiguste raviks. Seega on tegemist ühele haigusele mittespetsiifiliste immunosupressantidega. Need immunomoduleerivad ravimid võivad küll sümptomeid leevendada ja sageli ka haiguse aktiivsust vähendada, kuid toksilisuse ja haiguse aktiivsuse ebapiisava kontrolli tõttu ei ole neil spetsiifilist näidustust SEL ravis.

Kulud ravimitele on SEL puhul võrreldes muude otseste kuludega (haiglaravi, ambulatoorne ravi) väikesed. Suurima osa kulutustest SEL-le moodustavad kaudsed kulud: SEL-st tingitud varajane pensionile jäämine, töölt puudumine, töö produktiivsuse langus, vähenenud sissetulekud, haigushüvitised, laekumata maksud, elukvaliteedi langus ja enneaegne surm.

Belimumab-ravi rakendamine vähendab nii otseseid kui ka kaudseid SEL-st tulenevaid kulutusi.

8.4. Sotsiaalabi vajadus töövõimetuse perioodil

Sotsiaalabi vajadust seoses raviprotseduuriga ei ole ette näha.

Taotleva teenuse rakendamine ei ole seotud töövõimetuse tekke ega süvenemisega. Seetõttu ei saa sotsiaalabi vajadust antud raviteenusega seostada.

8.5. Töövõime taastamise kulu töövõimetuse perioodil

Taotletava teenuse rakendamine ei ole seotud töövõimetuse tekke ega süvenemisega. Vastupidi, belimumab-ravi parandab patsientide töövõimelisust, mistõttu vähenevad töövõimetusest tingitud kulud.

Belimumab-ravi on näidustatud SEL patsientidele: haigusest tingitud väsimuse tunne, liigesekahjustused, südame- ja veresoondkonnakahjustused ja üldseisundi halvenemine on piiranud töövõimelisust ja elukvaliteeti.

Belimumab-ravi parandab patsientide töövõimet, seetõttu vähenevad töövõimetusest tingitud kulud.

Belimumabi intravenoosne manustamine toimub kas päevaravi või statsionaarse osakonna palatis. Samades ruumides toimub ka infusiooniaegne ja -järgne patsiendi jälgimine.

8.6. Kulude võrdlus alternatiivsete meetoditega, sealhulga teiste loetelus olevate teenuste kuludega

Alternatiivsed ravimeetodid

Belimumab on näidustatud neile SEL patsientidele, kellel seni kasutatud empiirilist standardravi ei ole andnud tulemusi. Seega võib öelda, et puuduvad alternatiivsed meetodid või teenused, millega belimumab-ravi võrrelda.

Ravikulud

Kasutatud farmakoökonomilise hindamise mudel

Farmakoökonomiliseks hindamiseks kasutatud eelarve mõju analüüsi (vt lisa)

9. Omaosalus

9.1. Elukvaliteeti parandav toime, võrreldes meditsiiniliste vajadustega

SELi põdevate patsientide tervisest sõltuv elukvaliteet on madalam kui vastavatel tervetel kontrollisiskutel. Kahjustatud on kõik tervisest sõltuva elukvaliteedi aspektid, sealhulgas füüsiline funktsioon, psühholoogiline seisund, emotsionaalne seisund, elujõud, üldine tervis ja osalemine ühiskondlikus elus. SEL vähendab ka patsientide üldist õnnetunnet ja mõjutab nende suhteid perekonna, sõprade ja partneriga. Väsimus ja neurokognitiivsed häired põhjustavad sageli töövõimetust. Väsimus on SELi puhul väga sageli esinev sümptom, mis vaevab 50 - 90% patsientidest. On leitud seos haiguse aktiivsuse ja väsimuse vahel.

Belimumabi III faasi kliinilistes uuringutes täheldati kõigi patsiendi poolt kirjeldatud näitajate olulist paranemist.

- 52. nädalaks paranes SR-36 füüsiliste komponentide kokkuvõtte põhjal hinnatud tervisest sõltuv elukvaliteet
- 52. nädalaks paranes oluliselt FACIT- väsimuse skoor

Belimumab raviga saavutati oluline ravivastus – haiguse aktiivsuse vähenemine. Haiguse aktiivsuse vähenemisega paraneb haigusest kahjustatud organsüsteemide funktsioonivõime, mis loob eelduse enesetunde paranemiseks. Paranevad patsiendi elukvaliteeti negatiivselt mõjutavad nahalööbed, alopeetsia. Haiguse paranemine

ja põletikulise aktiivsuse taandumise loob ka eelduse kortikosteroidi doosi alandamiseks või täielikult hormoonravi lõpetamiseks. See omakorda loob võimaluse kortikosteroididest tingitud kõrvaltoimetest (Kušingi sündroom, osteoporoos, steroiddiabeet, katarrakt, naha muutused, müopaatia jm) vabanemiseks.

Enesetunde paranemine (kaovad jõuetus-nõrkus, püsiv väsimustunne, lihasliigesvalud, taandub palavik ja peavalud jm.) loob otsese eelduse elukvaliteedi paranemisele.

9.2. Meditsiinilise probleemi põhjuslik seos inimeste teadlike valikutega

SEL on teadmata etioloogiaga krooniline põletikuline autoimmuunhaigus.

SEL tekkel on oluline geneetiline eelsoodumus, kuid geneetilisest eelsoodumusest üksi ei piisa haiguse kujunemiseks. Haiguse vallandumist soodustavad mitmed viirusinfektsioonid (EBV, CMVjt.), hormonaalne taust (östrogeenide oluline roll), muud banaalsed infektsioonid ja kroonilised põletikulised fokaalkolded, mitmed keskkonnatekked faktorid (liigne ekspositsioon UVK-le, mitmed kahjulikud kemikaalid), negatiivsed elusündmused.

Oluline on teavitada elanikkonda liigse päevitamise kahjulikkusest, fokaalkollete saneerimisvajadusest, östrogeenidega manipuleerimise riskidest ja üldse anda soovitusi tervisekäitumise parandamiseks. Seda eriti juhul, kui on teada perekondlik eelsoodumus haigestuda reumaatilistesse haigustesse.

9.3. Hinnang patsientide valmisolekust tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotleme teenuse lisamist Haigekassa raviteenuste nimekirja, kuna teenuse kõrge hinna tõttu ei suuda patsiendid selle ravi eest ise tasuda.

10. Esitamise kuupäev: 22. detsember 2011

11. Esitaja nimi ja allkiri

Kati Otsa



12. Kasutatud kirjandus

1. D`Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113-24
3. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56:481-90
4. Kalunian K, Merrill J. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1501-14
5. N/A
6. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Arthritis Advisory Committee. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisDrugsAdvisoryCommittee/UCM241198.pdf>
7. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J. *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
8. Lau CS, Mak A. The socioeconomic burden of SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:400-4
9. Bertsias G, Gordon C, Boumpas DT. Clinical trials in systemic lupus erythematosus (SLE): lessons from the past as we proceed to the future - the EULAR recommendations for the management of SLE and the use of end-points in clinical trials. *Lupus (2008)* 17, 437 - 442.
10. Baker KP, Edwards BM, Main SH, *et al.* Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum* 2003;48:3253-65
11. Moore PA, Belvedere O, Orr A, *et al.* BLYS: member, selection, and surveillance: setting boundaries with BLYS. *J Immunol* 2006;176:6405-10
12. Cancro MP, D`Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLYS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2009;119:1066-73
13. Miller JP, Stadanlick JE, Cancro MP. Space, selection, and surveillance: setting boundaries with BLYS. *J Immunol* 2006;176:6405-10
14. Do RK, Hatada E, Lee H, Tourigny MR, Hilbert D, Chen-Kiang S. Attenuation of apoptosis underlies B Lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response. *J Exp Med* 2000;192:953-64.
15. Kanakaraj P, Migone TS, Nardelli B, *et al.* BLYS binds to B cells with high affinity and induces activation of the transcription factors NF-kappaB and ELF. *Cytokine* 2001;13:25-31.

16. Craxton A, Draves KE, Gruppi A, Clark EA. BAFF regulates B cell survival by downregulating the BH3-only family member Bim via ERK pathway. *J Exp Med* 2005;202:1363-74.
17. Zhang J, Roschke V, Baker KP, *et al.* Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;166:6.10.
18. Petri M, Stohl W, Chatham W, *et al.* Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:2453-9.
19. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, *et al.* Chronic Administration of belimumab, a BLYS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamics, and toxicologic effects. *Toxicol Sci* 2006;91:586-99.
20. Batten M, Groom J, Cachero TG, *et al.* BAFF mediates survival of peripheral immature B lymphocytes. *J Exp Med* 2000;192:1453-66.
21. Scholz JL, Crowley JE, Tomayko MM, *et al.* BLYS inhibition eliminates primary B cells but leaves natural and acquired humoral immunity intact. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:15517-22.
22. Avery DT, Kalled SL, Ellyard JI, *et al.* BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells. *J Clin Invest* 2003;112:286-97.
23. Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, *et al.* Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood* 2001;97:198-204.
24. Ng LG, Mackay CR, Mackay F. The BAFF/APRIL system: life beyond B lymphocytes. *Mol Immunol* 2005;42:763-72.
25. Aringer M, Smolen JS. Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. *Lupus* 2004;13:344-7.
26. Datamonitor. Pipeline insight: systemic lupus erythematosus. Data on file 2010.
27. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673-7.
28. Merrill JT, Nuewelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in patients with moderately to severely active systemic lupus erythematosus (SLE): Results from the randomized double-blind Phase II/III Study EXPLORER. *ACR/ARHP 2008 Program Book Supplement: Abst L12:57.*
29. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31
30. van Vollenhoven R, Zamani O, Wallace DJ, *et al.* Belimumab a BLYS-specific inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE) patients: BLISS-76 STUDY. Presented at EULAR: Annual European Congress of Rheumatology, 16-19 June, 2010; Rome, Italy.

31. van Vollenhoven RF, Gallacher A, Navarra S, *et al.* Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduced corticosteroid use in patients with active SLE: results from the phase 3 BLISS-52 and -76 studies. Presented at American College of Rheumatology 6 – 11 November 2010, Atlanta, GA.
32. Petri M, Levy RA, Merrill JT, *et al.* Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduced disease activity, flares, and prednisolone use in patients with seropositive SLE: combined efficacy results from the phase 3 BLISS-52 and -76 studies. Presented at American College of Rheumatology 6 – 11 November 2010, Atlanta, GA.
33. Alarcon GS, McGwin G, Jr., Uribe A, *et al.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum* 2004;51:465-74.
34. Almedhed K, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Health-related quality of life in systemic lupus erythematosus and its association with disease and work disability. *Scand J Rheumatol* 2010;39:58-62
35. Rinaldi S, Doria A, Cardiel MH, *et al.* Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. Relationship between psychological and mental dimension and impact of age. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1580-6.
36. Strand V, Aranow C, Cardiel MH, *et al.* Improvement in health-related quality of life in systemic lupus erythematosus patients enrolled in a randomized clinical trial comparing LJP 394 treatment with placebo. *Lupus* 2003;12:677-86.
37. Barta Z, Harrison MJ, Wangrangsimaikul T, *et al.* Health-related quality of life, smoking and carotid atherosclerosis in white British women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:231-8.
38. Dobkin PL, Da CD, Fortin PR, *et al.* Living with lupus: a prospective pan-Canadian study. *J Rheumatol* 2001;28:2442-8.
39. Wolfe F, Michaud K, Li T, Katz RS. EQ-5D and SF-36 quality of life measures in systemic lupus erythematosus: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010;37:296-304.
40. Boomsma MM, Bijl M, Stegeman CA, Kallenberg CG, Hoffman GS, Tervaert JW. Patients' perceptions of the effects of systemic lupus erythematosus on health, function, income, and interpersonal relationships: a comparison with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2002;47:196-201
41. Burgos PI, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Crews KQ, Reveille JD, Vila LM. Disease activity and damage are not associated with increased levels of fatigue in systemic lupus erythematosus patients from a multiethnic cohort: LXVII. *Arthritis Rheum* 2009;61:1179-86
42. Taylor J, Skan J, Erb N, *et al.* Lupus patients with fatigue- is there a link with fibromyalgia syndrome? *Rheumatology (Oxford)* 2009;39:620-3.

43. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1249-54.
44. Da Costa D., Dritsa M, Bernatsky S, *et al.* Dimensions of fatigue in systemic lupus erythematosus: relationship to disease status and behavioral psychosocial factors. *J Rheumatol* 2006;33:1282-8.
45. Wallace DJ, Navarra S, Gallacher A. Safety profile of belimumab, a BLYS-specific inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE): pooled data from phase 2 and 3 studies. Presented at ACR; 7-11 November 2010, Atlanta, GA. USA.
46. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, *et al.* An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1481-90.
47. MacGowan JR, Ellis S, Griffirhs M, Isenberg DA. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:981-7
48. Houssiau F. Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus* 2007;16:212-6.
49. Furie R, Zamani O, Wallace D, *et al.* Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduced disease activity and severe flares in seropositive SLE patients: BLISS-76 study results through wk 76. Presented at the annual meeting of the American College of Rheumatism, 6-11 November 2010; Atlanta, GA, USA. *Arthritis Rheum* 2010;62:S606, Abstract 1454.
50. Petri M, van Vollenhoven R., Zamani O. Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduces disease activity and severe flares in seropositive systemic lupus erythematosus (SLE) patients: BLISS-76 study. Presented at APLAR, 11-15 July 2010; Hong Kong, China.
51. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (Suppl.43): S100-S104.