

## Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravi intravenoosse BLYS blokaatori belimumabiga
<b>Taotluse number</b>	852

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks; Belimumab on näidustatud täiendava ravina autoantikeha positiivsetel SLE-haigetel, kellel standardravile vaatamata on kõrge haiguse aktiivsus. Kuna raske nefriidi ja KNS luupuse korral ravimit uuritud ei ole, siis neil haigetel belimumab näidustatud ei ole.

Esitatud näidustus on asjakohane.

2. Tõenduspõhisus

### 2.1. kliiniliste uuringute järgi

Belimumab on registreeritud ja saanud ravinäidustuse 3 kliinilise uuringu tulemuste põhjal.

- 1) II faasi uuring „A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus“ Wallace et al Arthritis Rheum. 2009 Sep 15;61(9):1168-78.
- 2) III faasi uuring „A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus“ Furie et al Arthritis Rheum. 2011 Dec;63(12):3918-30.
- 3) III faasi uuring „Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial“ Navarra et al Lancet. 2011 Feb 26;377(9767):721-31.

Tegemist on rahvusvaheliste topeltpimedate platseebo rühmaga randomiseeritud uuringutega. Belimumab 10 mg/kg raviga saavutati III faasi uuringutes esmase tulemusnäitaja oluline paranemine ( $p < 0.0001$ ), milleks oli SLE ravivastuse indeksi (SELENA-SLEDAI skoori vähenemine  $> 4$  punkti) paranemine 52 nädalaks. Teistest tulemusnäitajatest prednisolooni kasutus vähenes belimumab 10 mg/kg grupis võrreldes platseeboga 52 nädalaks.

Platseebo grupis oli rohkem haigeid, kes vajasis prednisolooni doosi tõstmist ka vahemikus 52-76 nädalat. Üheks teiseseks tulemusnäitajaks BLISS-76 uuringus oli SLE ravivastuse indeksi paranemine 76 nädalaks, mida uuringus ei saavutatud. Autorid põhjendavad 76 nädala tulemuse mitte saavutamist katkestajate suure arvuga (7%) ja platseebo grupis prednisolooni vabama kasutamisega.

*Post-hoc* analüüsis selgus, et patsiente SELENA-SLEDAI skoori muutusega rohkem kui 5-10 punkti oli belimumab 10 mg/kg grupis nii 52 kui ka 76 nädalaks statistiliselt olulisel määral rohkem kui platseebo grupis. Lisaks oli belimumab 10 mg/kg grupis 76 nädalaks vähem tõsiseid SLE ägenemisi, mida hinnati modifitseeritud SLE ägenemiste indeksi abil.

Uuringud on usaldusväärsed ja heal tasemel. Tõendus põhise tase on B.

2.2. ravijuhiste järgi – ei ole kohaldatavaid ravijuhiseid;

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

Ravitulemust on uuringutes hinnatud haiguse aktiivsuse vähenemise mõõdiku SLE ravivastuse indeksi (SELENA-SLEDAI skoori muutus) abil. Lisaks on mõõdetud haiguse ägenemiste vähenemist SLE ägenemiste indeksi abil. Hinnatud on ka kõrvaltoimete esinemise sagedust ning elukvaliteeti. Uuringutes kasutatud tulemusnäitajad on asjakohased ja tulemuste andmed on võrreldavad ja usaldusväärsed.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Taotluses on esitatud andmed uuringutes esinenud kõrvaltoimete ja nende sageduse kohta on piisavad ja asjakohased.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Taotluses on tehtud ettepanek lisada teenus uue koodi alla tervishoiuteenuste nimekirja. Tervishoiuteenuse nimeks pakutakse: Süsteemse erütematoosse luupuse ravi bioloogilise ravimiga belimumab. Teenuse kohaldamise tingimusi pole taotluses otseselt välja toodud kuid need on kindlasti vajalikud. Ettepanek on ravi võimaldada täiskasvanud süsteemse erütematoosse luupuse haigetele, kellel on auto-antikeha positiivne haigus ja vaatamata

standardravile (vähemalt 3 immuunomoduleerivat ravimit) kõrge haiguse aktiivsus. Neil ei tohi olla rasket nefriiti ega kesknärvisüsteemi haaratusega luupust. Täpsem tingimuste sõnastus tuleks kokku leppida koostöös Eesti Reumatoloogia Seltsi juhatusega.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Taotluse punktis 3.1. on välja toodud SLE standardravi (lk 4), mida võib lugeda Eestis kasutatavaks alternatiivseks raviviisiks. Kuna tegemist on empiirilisel kasutusele võetud ravimitega, siis täpsemad andmed kliinilistest uuringutest nende ravimite kohta puuduvad. Taotluses esitatud alternatiivsete teenuste kirjeldus on asjakohane.

Lisaks on taotluses kirjeldatud punktis 3.4 võrdlus alternatiivsete raviviisidega, mis Eestis kasutusel ei ole. Eelkõige SLE haigete raske nefriidi *off-label* ravi B-raku vastase ravimi rituksimabiga. Rituksimabi on edukalt kasutatud SLE haigetel ka muudel põhjustel (4, 5). Vaatamata näidustuse puudumisele on rituksimabi kasutus SLE haigetel väga levinud Euroopa muudes maades.

4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotluses ei ole esitatud tõenduspõhisust Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel. EULAR on viimati välja andnud süsteemse erütematoosse luupuse ravijuhendi 2008. aastal ja sel ajal veel ei olnud belimumabi kohta informatsiooni (6). Seetõttu pole võimalik ka viidata Euroopa ravijuhenditele.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Taotluses on esitatud andmed belimumabi kasutamise kogemuse kohta maailmas. Kuna belimumabil on kasutusluba nii Euroopas kui ka Ameerikas on alates 2011. aastast, siis kasutusaeg on olnud lühike.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Taotluses esitatud andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta on asjakohased ja õiged. Ainuke parandus taotluses esitatud andmetele on alates 2014 aasta jaanuarist lisandunud uus keskus, kus võib läbi viia bioloogilist ravi. Selleks on Pärnu Haigla.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotluses on esitatud teenust vajavate SLE haigete arvu hinnang ja prognoos toetudes Eesti Haigekassa andmetele ja mujal maailmas tehtud uuringute kogemusele. Ravi vajavate patsientide üldarvuks pakutakse 130-150. Ning teenuse vajaduse prognoosiks 25-45 patsienti aastas. Kuna ravi belimumabiga on pidev, siis ravivajadus võib aasta-aastalt tõusta. Taotluse esialgne hinnang ja prognoos patsientide arvu kohta on ebareaalselt suur. Hilisem realistlikum hinnang on esitatud seoses rituksimabi lisataotlusega, milles pakutakse 15 ravirefraktaarset SEL patsienti aastas.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Taotluses esitatud kirjeldus patsiendi isikupära võimaliku mõju kohta ravitulemustele on asjakohane.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

Lisaks taotluses esitatud andmetele saab bioloogilist ravi osutada Pärnu Haiglas alates jaanuar 2014.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Taotluses esitatud andmed infrastruktuuri kohta on piisavad.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Taotluses esitatud andmed piisavad.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Nõustun taotluses esitatud väitega, et tegemist on rutiinse intravenoosse infusiooniga ning see ei vaja eraldi minimaalset teenuste arvu kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Taotluses esitatud andmed piisavad.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Taotluses esitatud väitega nõus, et puuduvad alternatiivsed teenused, millega belimumab ravi võrrelda.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotluses on punktis 8.1. antud hinnang belimumab raviga kaasnevatele kuludele koos ravimi maksumusega 2011 aasta hinnakirja põhjal. Kirjeldus on asjakohane 2011 aasta hinnakirja arvestades.

12. Kokkuvõte

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Ravi intravenoosse BLYS blokaatori belimumabiga	<i>Taotluses on teenuse nimetuseks pakutud: Süsteemse erütematoosse luupuse ravi bioloogilise ravimiga belimumab See nimi kirjeldab teenust paremini</i>
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Reumatoloogia Selts	
<b>Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>	<b><i>Tõenduspõhisus B &gt;4 punktine SELENA-SLEDAI skoori paranemine 52 nädalaks: platseebo 40.9% versus belimumab 10mg/kg 52.8% (p&lt;0.0001)</i></b>	
<b>Senine praktika Eestis</b>	puudub	

<b>Vajadus</b>	Taotluses 25-45 patsienti aastas vajaksid ravi belimumabiga	
<b>Muud asjaolud</b>	-	
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>	-	<i>1) Täiskasvanud SLE patsiendid</i> <i>2) Auto-antikeha positiivne haigus</i> <i>3) Kõrge aktiivsusega haigus</i> <i>4) Vähemalt 3 immunomoduleerivat ravimit mitte tõhusad või vastunäidustatud</i> <i>5) Patsiendil ei ole rasket glomerulonefriiti</i> <i>6) Patsiendil ei ole kesknärvisüsteemi haaratusega luupus</i>

13. Kasutatud kirjandus:

- 1) Wallace DJ et al. „A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus“ *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1168-78.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24699/pdf>
- 2) Furie R et al. „A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus“ *Arthritis Rheum* 2011 Dec 63(12):3918–30.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30613/pdf>
- 3) Navarra et al. „Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial“ *Lancet* 2011 Feb 26;377(9767):721-31.

- 4) Ramos-Casals M et al „Rituximab in systemic lupus erythematosus A systematic review of off-label use in 188 cases“ Lupus 2009, 18:767-76. <http://lup.sagepub.com/content/18/9/767.full.pdf>
- 5) Rovin BH et al „Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis“ Arthritis Rheum 2012 Apr 64(4):1215-26. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.34359/pdf>
- 6) Bertias G 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. <http://ard.bmj.com/content/67/2/195.full.pdf+html>

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

1. Ravi rituximabiga alustatakse SEL diagnoosiga patsientidel järgnevatel näidustustel:

- a. SEL on diagnoositud ACR(American College of Rheumatology) kriteeriumite alusel JA;
- b. Haigus on aktiivne, mis on defineeritud BILAG (British Isles Assessment Group index) või SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) alusel; BILAG skooris on 1A või 2B taseme skoori; SLEDAI- 2K = >6 JA
- c. Ebapiisav ravivastus või kõrvalnähud kahele või enamale standardsele immunosupressandile (millest üks peab vastunäidustuste puudumisel olema tsüklofosfamiid) kombinatsioonis glükokortikosteroididega.

Ebapiisav ravivastus: haiguse kontroll, defineerituna BILAG skooringuga (BILAG 1A või 1B), ei ole saavutatud või haiguse kontrolliks on vajalik mitteaktsepteeritavalt kõrges annuses pikaajaline glükokortikosteroidravi.

Ravi rituximabiga lõpetatakse SEL diagnoosiga patsientidel järgnevatel näidustustel: SEL on remissioonis, defineerituna SLEDAI skooringuga (SLEDAI 0) ja on lõpetatud glükokortikosteroid ning immuunosupressiivne ravi

2. Täiendavad andmed rituximab efektiivsuse kohta SEL ravis

Uusi randomiseeritud kontrollitud uuringute andmeid rituximabi kasutamisest SELnäidustusel vahepealsel ajaperioodil (s.t. pärast 2013. aasta kevadet) avaldatud ei ole. Seega on rituximabiga SLE näidustusel läbi viidud jätkuvalt vaid 2 randomiseeritud kontrollitud uuringut: LUNAR (LupusNephritisAssessmentwith

Rituximab) ja EXPLORER (ExploratoryPhase 2/3 SLE Evaluation of Rituximab)uuringud, milles osales vastavalt 144 neerukahjustuseta ja 257 neerukahjustusegapsienti. Kuigi kumbki uuring ei olnud esmase tulemusnäitaja suhtes edukas, leiavad rahvusvahelised erialaekspertid üksteiselt, et nende uuringute disainis olulisipuudujäärke, nt: probleemne tulemusnäitajate valik, väga liberaalne glükokortikosteroidide ja kaasuvate immunosupressantide kasutamine mõlemas uuritavate rühmas, mis raskendas tulemuste interpreteerimist, liiga väike võimsus kliiniliselt olulise paranemise näitamiseks jaliiga lühike uuringuperiood statistiliselt oluliste gruppidevaheliste erinevustena näitamiseks (luupusnefriidi korral võib erinevuse tõestamiseks olla vaja 3-5-aastaseid uuringuid). Uuringuandmed viitavad, et rituksimab võib olla efektiivne mitmes patsientidealagrupid (nt halvema haiguse prognoosiga musta rassi esindajatel). Rituksimabi rühmas vajas oluliselt vähem patsiente haiguse halvenemise tõttu alternatiivsele immunosupressandile ümberlülitamist, mis viitab, et rituksimabil võib olla kasulik toime haiguse kontrollimisel, aga uuring oli selle kinnitamiseks liiga väikse võimsusega ja liiga lühike. Rituksimabi rühmas täheldati seroloogiliste näitajate paranemist, sh olulist toimetanti-dsDNA antikehade ja C3/C4 komplemendi tasemetele. Et mõlemad nimetatud testid on tundlikud luupuse-spetsiifilised haiguse aktiivsuse markerid, mille paranemine ennustab kliinilist ravivastust, on see leid oluline ning toetab rituksimabi bioloogilist efektiivsust.

Lisaks on oluline märkida, et uuringutesse värvatud patsiendid erinesid patsientidegrupist, kellele me rituksimab-ravi rahastamist taotleme. Uuringutes lisatirituksimab standardravile patsientidel, kes ei olnud ravirefraktaarsed ning uuringutest välistati patsiendid, kellel standardravi (tsüklofosfamiid) oliebaõnnestunud (kuna neil esines tõsiseid organkahjustuse tunnuseid). Meie taotleme rituksimabi rahastamist ravirefraktaarse haigusega SEL patsientidel, kellel standardravi on ebaõnnestunud. Samuti on tavapraktika, et rituksimab-ravialustamisel lõpetatakse senine (mittetoiminud ja/või -sobinud) immunosupressiivne ravi, uuringuis aga lisati rituksimab eelnenud ravile. Kuigi uusi randomiseeritud kontrollitud rituksimabi uuringuid ei ole SEL näidustusel algatatud, on publitseeritud registreeritud andmeid ning avatud disainiga uuringute tulemusi. 2013. aastal publitseeriti Weidenbusch jt poolt läbi viidud süstemaatilise analüüsi tulemused, kus hinnati rituksimabi uuringuid ravirefraktaarsetel



luupusnefriidipatsientidel. 26 välja valitud publikatsioonis kirjeldati kokku 300 patsientikeskmiselt 60-nädalase jälgimise ajaga.

Täielik või osaline ravivastus saavutati:

III klassi luupusnefriidiga patsientidest 87%-l

IV klassi luupusnefriidiga patsientidest 76%-l

V klassi luupusnefriidiga patsientidest 67%-l

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

Täielik ravivastus saavutati:

III klassi luupusnefriidiga patsientidest 60%-l

IV klassi luupusnefriidiga patsientidest 45%-l

V klassi luupusnefriidiga patsientidest 40%-l

segaklassiga luupusnefriidiga patsientidest 24%-l.

Autorid järeldasid, et rituksimab on patsientidel, kellel ei ole standardravigasaavutatud piisavat ravivastust, luupusnefriidi osalise või täieliku remissiooniindutseerimisel efektiivne. Saavutatud ravivastused olid võrreldavad kõrges annusestüklofosfamiidraviga saavutatavaga. Ronald van Vollenhoven võttis 2013 ACR-l kokku rahvusvahelise SLE bioloogiliseravi registri (International RegistryforBiologicsin SLE, IRBIS) andmeid.

IRBIS registri andmeil saab registrisse kantud 455 SEL patsiendist 84% raviksrituksimabi (10% belimumabi, 5% epratuzumabi, ja <1% anti-TNF-e). Ravitulemusi jälgiti 2 aastat, mille jooksul oluliselt vähenes haiguse aktiivsus ja vähendati glükokortikosteroidide doosi; 30% patsientidel oli võimalik lõpetada GKS tarvitamine. Rituksimabi kasutamist luupuse näidustusel soovivad ka 2012 novembris publitseeritud EULAR (European League Against Rheumatism) ja ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) ühised juhised täiskasvanud ja pediatriliste luupusnefriidiga patsientide käsitlemiseks.

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

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

Eestis on ligikaudu 519 SLE diagnoosiga inimest, enamasti naised kelle haigusalgab vanuses 25-30 aastat. Keskmine esmane haigestumus on eeldatavalt 4,8patsienti 100.000 elaniku kohta. Enamasti on haigus kerge või mõõduka aktiivsusega, naha ja liigeste haaratusega, ilma siseorganite haaratuseta ja raviks kasutatakse malaariavastaseid preparaate (eriti hüdroksüklorokiin), asatiopriini ja metotreksaati kombinatsioonis glükokortikosteroididega. Ligikaudu 20-30%-l patsientidest püsib vaatamata nimetatud standardravimitele kõrge haiguse aktiivsus või kujuneb välja halvema prognoosiga seostatav organahaaratus, nt neerukahjustus, neuropsühhiaatiline või hematoloogiline haaratus. Sel juhul on vajalik ravi tugevamate immunosuppressantidega nagu intravenoosne tsüklofosfamiid (või mükofenolaatmofetiil, mida Eestis rahastusepuudumisel kasutada ei saa). Osal patsientidest ei õnnestu ka tsüklofosfamiidiga haigust kontrolli alla saada või ilmnevad kõrvaltoimed. Osal haigetest on haiguse aktiivsuse mahasurumiseks vajalik kasutada kõrgeid glükokortikosteroidide annuseid, mis põhjustavad oluliselteluiga lühendavaid haigusi (nt luude, südame-veresoonkonna ja ainevahetusprobleemid). Sellised patsiendid vajavad jälgimist spetsialiseerunud keskustes ja ravi bioloogiliste ravimitega, sh rituksimab.

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

### **Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang taotlusele Tervishoiuteenus 347R süsteemse erütematoosse luupuse (SEL) diagnoosi lisamiseks**

Tervishoiuteenus 347R on kehtivas tervishoiuteenuste nimekirjas: ANCA-ga assotsieerunud vaskuliitide (Wegeneri granulomatoos, mikroskoopiline polüangiit) ravi rituksimabiga, 4-nädalane ravikuur.

Eesti Reumatoloogia Selts on esitanud taotluse lisada diagnoos SEL tervishoiuteenus 347R-le vastavatel tingimustel (loetelu eelnevas tekstis). Rituksimabil puudub

süsteemse erütematoosse luupuse raviks ametlik näidustus kuid vaatamata sellele on ravi laialdaselt kasutusel ja ka erinevates SEL ravisoovitustes kirjas. Sama on SEL nefriidi põhilise ravimi tsüklofosfamiidiga, millel puudub SEL ravinäidustus kuid ravim on sisuliselt kuldstandard, millega teisi meetodeid võrreldakse.

Taotluses on põhjalikult tutvustatud rituksimabiga tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringuid: LUNAR (LupusNephritisAssessmentwithRituximab) ja EXPLORER (ExploratoryPhase 2/3 SLE Evaluation of Rituximab). Kumbki uuring oma esmast tulemusnäitajat ei saavutanud, samas teised tulemusnäitajad olid rituksimab ravile soodsad: platseebogrupis 8 patsienti vajab ägenemise tõttu tsüklofosfamiidravi ja rituksimabi saanud patsiendid mitte ükski; rituksimab grupis patsientide seroloogilised näidud paranesid jne.

Taotlus on suunatud SEL patsientidele, kes on ravirefraktaarsed ehk vaatamata vähemalt 2 erinevale standardravile (ka tsüklofosfamiid) on kõrge haiguse aktiivsusega või ei talu standardravi. Seega patsientide grupp, keda uuriti rituksimabi uuringutes LUNAR ja EXPLORER pole sama, mida kirjeldatakse taotluses.

Taotluses on esitatud andmed avatud disainiga uuringute ja registriandmete kohta, mis pole võrreldavad randomiseeritud kontrollitud uuringutega oma tõendus põhise osas. Kuid arvestades SEL äärmiselt heterogeenset kliinilist pilti ja organhaaratust, on randomiseeritud platseebogrupiga uuringuid SEL haigetel teha raske ja seetõttu tehtud väga vähe. Seetõttu tuleb otsuse tegemisel põhineda andmetel, mis on olemas ehk siis haigusjuhtude seerialtel ja registriandmetel.

Taotluses on tutvustatud põhjalikku süstemaatilist analüüsi (2013 a Weidenbusch jt), kus hinnati 300 patsiendi ravi tulemust ja jälgimisajaks oli keskmiselt 60 nädalat ning SEL nefriidi korral saavutati osaline või täielik ravivastus 67-87 % patsientidest sõltuvalt nefriidi klassist. Täielik ravivastus saavutati 24-60 % patsientidest sõltuvalt nefriidi klassist. Ka ACR 2013 esitatud IRBIS registri (International RegistryforBiologicsin SLE, IRBIS) andmed kinnitavad rituksimabi head ravitulemust.

Ravijuhised, mis soovivad rituksimabi SEL näidustusel kasutada on 2012 novembris publitseeritud EULAR (European League Against Rheumatism) ja ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) ühised juhised täiskasvanud ja pediaatriliste luupusnefriidiga patsientide käsitlemiseks. Lisaks soovitab rituksimabi SEL ravis ka Suurbritannia National Health Service (NHS) samadel tingimustel, mida taotleb ka Eesti Reumatoloogia Selts.

Tõsiste kõrvaltoimete esinemist on kirjeldatud LUNAR rituksimabi uuringus mõlemal grupil (ravi ja platseebo) samavõrra. Rituksimabi saanud patsientide grupis esines rohkem neutropeeniat, leukopeeniat ja hüpotensiooni.

Taotluses on esitatud rituksimabi vajaduseks SEL haigetel esimesel aastal 15 ja edaspidi 6 patsienti aastas. Enamus 519 SEL patsiendist Eestis saavutab hea ravitulemuse standardraviga, seetõttu taotluses esitatud hinnang ravivajaduse kohta on asjakohane.

Kogemused rituksimabi kasutamisega reumatoidartriidi raviks on reumatoloogidel olemas ja äsja lisandus ANCA positiivsete vaskuliitide ravi rituksimabiga, millega samuti on esimesed ravikogemused juba olemas. Seega on tegemist reumatoloogidele tuttava ja hästi toimiva ravimiga ning teenuse osutamiseks vajalikud tingimused ja oskused on olemas kõikides bioloogilist ravi kasutavates keskustes.

Süsteemse erütematoose luupuse patsiendid on enamasti noored naised ja praegu on raske nefriidi korral ainukeseks ravivõimaluseks tsüklofosfamiid koos suurtes doosides glükokortikoididega. Probleemiks on tsüklofosfamiidi kasutamise tagajärjel tekkiv viljatus, mida rituksimabi kasutamise võimaluse korral saaks vältida.

Kokkuvõtteks rituksimabi kasuks räägib Euroopas ja mujal avaldatud juhtude seeriad ja registritulemuste analüüs ning head tulemused. Eestis on reumatoloogidel kliiniline kogemus rituksimabi kasutamisega olemas seoses reumatoidartriidi raviga ja lisandunud ANCA positiivsete vaskuliitide raviga. Lisaks on SEL ravis väga suur vajadus uute ravimite järgi kuna aastakümneid pole ravimeid juurde lisandunud ja võimalused raviks on kasinad.

