

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	<b>Eesti Reumatoloogia Selts</b>
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt 104, Tallinn 11312
1.3 Taotleja telefoninumber	■
1.4 Taotleja e-posti aadress	ers@ers.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Sandra Meisalu
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Sandra.meisalu@itk.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) ravi anifrolumabiga, 4-nädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmise) <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 <sup>6</sup>	

<sup>1</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

## 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

*Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.*

Taotluse eesmärgiks on lisada Eesti Haigekassa poolt rahastavate ravimite loetellu bioloogiline ravim anifrolumab süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) näidustusega. Alates juulist 2021 on Ameerika Ühendriikide Föderaalne Ravimiagentuuri (FDA) otsusega anifrolumab näidustatud süsteemse erütematoosse luupuse raviks, toetudes läbi viidud III faasi uuringutele TULIP-1 ja TULIP-2(1).

Süsteemne erütematoosne luupus on harva esinev krooniline põletikuline sidekoehaigus, mis haarab liigeseid, neerusid, serooskelmeid ja veresoonte seinu. SLE puhul on kirjeldatud üle 100 erineva autoantikeha ning autoimmuunset protsessi vahendavad valdavalt rakutuuma vastased antikehad. Autoimmuunse reaktsiooni käigus suurenenud dentriitrakkude aktivatsioon ja interferooni produktsioon võimendavad omakorda kahjustavat põletikulist protsessi. (2) SLE on organismi kurnav haigus, mille ravivõimalused on ebapiisavad, sh esineb vajadus püsiva suukaudse glükokortikosteroidi järele. Aktiivne SLE põhjustab elundikahjustusi, mis omakorda suurendab tervishoiuressurside kasutamise vajadust. SLE haigete suremus on tavarahvastikuga võrreldes 3 korda suurem, sagedasemateks surmapõhjusteks on kardiovaskulaarne haigus, aktiivne luupus, infektsioon ja maliigne haigus (3).

SLE näol on tegemist polümorfse kliinilise pildi ja vahelduva kuluga kroonilise haigusega, mille ravitaktika sõltub haiguse aktiivsusest ja organohaaratusest(4). Haigus võib aja jooksul kulgeda korduvate ägenemistega, krooniliselt progresseeruvalt aktiivse, remissioonis oleva haiguse või nende kombinatsiooniga, mis muudab ravi määramise ja hea raviefekti saavutamise keerulisemaks (5). Siiani on SLE raviks kasutusel glükokortikosteroidid, immuunmodulaatorid ja -supressandid (metotreksaat, asatiopriin, hüdroksüklorokviin, mükofenolaatmofetiil, tsüklofosfamiid) ja bioloogiline ravi (belimumab ning rituksimab), kuid kõiki SLE kliinilisi sündroomi haaravat ravi veel ei ole. Sagedase glükokortikosteroidide kasutamisega kaasneb kõrge ravitüsistuste risk (infektsioonide riski tõus, gastrointestinaaltraktiga seotud kõrvaltoimete riski tõus, osteoporoos, kardiovaskulaarse riski tõus, naha kõrvaltoimed, diabeet). Senine immuunmoduleeriv ravi on mittespetsiifiline põletikuprotsessi pidurdamine immuunsüsteemi mõjutamise kaudu, millega saavutatakse osaline haiguse aktiivsuse langus, kuid saavutatud raviefekt ja ravimite ohutusprofiil ei ole piisavad, et saada ametlik näidustus SLE raviks. Samuti ei ole ravimuuringutes õnnestunud reprodutseerida kliinilises praktikas luupusnefriidi puhul nähtavat ravi efektiivsust B raku vastase ravi rituksimabiga. Siiani on SLE ametliku näidustusega ravimiteks hüdroksüklorokviin ja belimumab. (4)

Anifrolumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis seondub tüüp I interferooni subühik 1-ga blokeerides sellega tüüp I interferooni poolt juhitud immunoloogilise kaskaadi. Anifrolumabi toimemehhanism on uudne SLE patsientide raviks ning ühtlasi on tüüp I interferooni poolt juhitud immunoloogiline kaskaad sagedasemaid SLE avaldumise põhjusi patsientidel. (6)

Anifrolumabi on uuritud kahes III faasi uuringus TULIP-1(7) ja TULIP-2 (8), milles võrreldi anifrolumabi efektiivsust platseeboga mõõduka kuni raske SLE'ga patsientidel, kelle haigus püsis aktiivsena hoolimata standartravist.

Anifrolumabi lisamine Eesti Haigekassa poolt rahastavate ravimite nimekirja avardaks Eesti patsientide ravivõimalusi, võimaldades neile kaasaegset bioloogilist ravi ja paremat ravivastust.

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed metoodika määruuse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Anifrolumab on näidustatud täiskasvanutele täiendavaks raviks aktiivse, autoantikehapositiivse süsteemse erütematoosse luupuse korral, mis ei allu piisavalt standartravile.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	M32
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	
<i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Süsteemne erütematoosne luupus on heterogeenne mitmeid erinevaid organeid kahjustav autoimmuunne põletikuline haigus, mille patogenees ei ole tänaseni lõpuni selge. Tegemist on polümorfse kliinilise pildi ja vahelduva kuluga kroonilise haigusega, mille ravitaktika sõltub haiguse aktiivsusest ja organhaaratusest(4). SLE võib haarata kõiki organeid, nii nahka, liigeseid, neerusid, kopse, südant, kesknärvisüsteemi kui ka seedetrakti, võib esineda erinevat hematoloogilist ja immunoloogilist sündroomi. Väga varieeruva kliinilise leiu ja kulu tõttu arvatakse, et SLE sündroomi varjus on mitu erineva patogeneesimehhanismiga haigust. Interferoonijälg (interferoonsõltuvate geenide ekspressioonitaseme mõõtmisel saadav info) on tuvastatav 80%-l haigetest (9) ning lõplik organkahjustus on vahendatud immuunkomplekside, T rakkude ning teiste immuunrakkude ebaadekvaatse aktiveerimise kaudu. (1)</p> <p>SLE esineb sagedamini naistel kui meestel, suhe on 9/1. Süsteemse erütematoosse luupuse üldine esinemissagedus vastavalt geograafilisele regioonile varieerub 37 - 200 juhtu 100.000 elaniku kohta (3). Eestis oli perioodil 2006 - 2010 haiguse esinemise sageduseks 20aastaste ja vanemate inimeste hulgas 39-48 juhtu 100.000 elaniku kohta ning esmashaigestumus 1,4-1,7 juhtu 100.000 elaniku kohta (10). SLE haigete suremus on tavarahvastikuga võrreldes 3 korda suurem, sagedasemateks surmapõhjusteks on kardiovaskulaarne haigus, aktiivne luupus, infektsioon ja maliigne haigus (3).</p> <p>Interferoone (IFN) on I, II, III tüüpi ning I tüüpi interferoon on kõige suurem interferooni perekond, kus on esindatud 13 alagrüppi, nende hulgas IFN <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\epsilon</math>, <math>\kappa</math> ja <math>\omega</math>. I tüüpi interferoonide põhiliseks tootjaks on dendriitrakud (11) ning teada on üle 100 SEL'ga seotud geeni riskipiirkonda, millest üle poole kodeerivad I tüüpi interferooni produktsiooni ja vastusega otseselt või kaudselt seotud proteiine (12).</p> <p>Tavapäraselt on I tüüpi IFN vastus esile kutsutud mustrituvastuse retseptorite kaudu viiruste, bakterite või mikroobide nukleiinhapete poolt. Selliste mustrituvastuse retseptorite hulka kuuluvad tollitaolised retseptorid (TLR-id), retinoidhappega indutseeritava geeni 1 sarnane retseptor (RLR'id) ja nukleotiid-oligomerisatsiooni domeeni sarnased retseptorid (NLR-id). Esimest tüüpi interferoonid seonduvad kõik üldlevinud I tüüpi interferooni retseptori (IFNAR) külge, mis koosneb kahest polüpeptiidi IFNAR 1 ja IFNAR 2 ahelast. Edasine signaali tee läheb Jaanus kinaasi (JAK) 1 ja türosiin kinaasi (TYK) 2 kaudu interferooni stimuleeritud geeni faktor 3 kompleksi (IGSF3) moodustumisega, mis sisaldab signaali ülekande ja transkriptsiooni aktivaator (STAT) 1, STAT 2 ja interferooni regulaatorfaktorit (IRF) 9 ning seonduvad IFN reguleeritud geenide promootoritele. (11,12)</p> <p>Interferooni produktsioonis on olulisel kohal autoantikehadest ja nukleiinhappeid siduvatest valkudest koosnevad interferogeensed immuunkompleksid, mis aktiveerivad dendriitrakke. Samuti SLE korral esinev ekstratsellulaarse DNAas I vähenenud funktsiooni tõttu esinev neutrofiilide ekstratsellulaarsete lõksude (NETs) suurenenud moodustumine, mis lisaks B rakkude aktiveerimisele ja autoantikehade tekke soodustamisele, vahendab interferooni</p>	

produktiooni dendriitrakkude aktiveerimise kaudu. Lisaks on näidatud SEL neutrofiilidest oksüdeeritud mitokondriaalse DNA (mtDNA) vabanemisega seotud interferooneeni stimulaatori (STING) vahendatud IFN $\alpha$  produktiooni suurenemist. Vähenenud soolestiku barjääriga SEL patsientidel võib ka soolestiku mikrobioom aktiveerida STINGi ja esile kutsuda interferooni vabanemist Th17 ja Tfh rakkude ning dendriitrakkude aktiveerimise kaudu. (9,11) I tüüpi interferoon käitub ka kui immuunsüsteemi aktiveerijana, ühe mehhanismina esineb peamise koosobivuskompleksi (MHC) I molekulide üleproduktioon, mis vahendab eksogeensete antigeenide presentatsiooni ja viirusega seotud rakkude ära tundmist tsütotoksiliste T rakkude poolt. IFN poolt stimuleeritud dendriitrakud küpsevad ja saavutavad tugeva antigeeni esitlemise võime ning soodustavad naiivsete CD4+ T rakkude diferentseerumist ning CD8+ mälorakkude kujunemist. Samuti põhjustab I tüüpi interferoon Th17 rakkude diferentseerumist ja Treg funktsiooni supressiooni, mis soodustab autoreaktiivsete T rakkude kujunemist. I tüüpi IFN mõjutab ka B rakkude funktsiooni parandades B rakkude elulemust, aktiveerumist ja diferentseerumist ning suurendades antikehade produktiooni. Esineb ka monotsüütide B rakke aktiveeriva faktori produktiooni tõus ja naturaalsete killerite tsütotoksilisuse ning IFN  $\gamma$  produktiooni tõus, mis omakorda seob I ja II tüüpi IFN omavahel. (11, 13)

SLE haigetel esinevad üldsümptomid, nagu väsimus, palavik, pea-, lihas-, liigesvalu, on vahendatud I tüüpi interferooni poolt. Interferoonil on samuti luuüdi supimeeriv toime, põhjustades hematoloogilist sündroomi ning kõrge interfeerijälg ja interferoonreguleeritud geenide ekspressioon on näidatud nahahaaratus korral nahalesioonides, artriidi puhul sünoviaalkoes, kesknärvisüsteemi haaratus korral liikvoris ning neeruhaaratus korral neerukoos. Noorematel patsientidel on suurem interferooni aktiivsus ning SLE aktiivsus korreleerub IFN $\alpha$  taseme ja interferoonijälje tugevusega. Lisaks põhjustab I tüüpi IFN veresoonte endoteeli kahjustust, suurendab vahtrakkude moodustumist ja muudab trombotsüütide funktsiooni, mis võib olla ateroskleroosi ja kardiovaskulaarhaiguse kõrge esinemissageduse põhjuseks SLE haigetel. (12,14)

Uusi efektiivseid ravimeid on SLE jaoks vähe, sest enamus spetsiifilisi märklaudu mõjutavaid ravimeid ei suuda kliinilistes uuringutes näidata piisavat efektiivsust. Seniste ravimite loodetud efekti puudumise põhjuseks on haiguse heterogeensus, mille tõttu on ka ravieffektiivsuse saavutamine ja selle hindamine keeruline. Hetkel olemasoleva raviga saavutavad haiguse remissiooni või madala haiguse aktiivsuse seisundi 25-40% patsientidest(15).

Anifrolumab on inimese immunoglobuliin G1 kapa monoklonaalne antikeha, mis seondub suure spetsiifilisuse ja afiinsusega I tüüpi interferooni retseptori alaühikuga 1 (IFNAR1). Selline seondumine inhibeerib I tüüpi interferooni signaaliülekanne, blokeerides seeläbi I tüüpi interferoonide (IFN) bioloogilise aktiivsuse. Anifrolumab indutseerib ka IFNAR1 internalisatsiooni, vähendades seeläbi retseptoriga seondumiseks rakupinnal olevat IFNAR1 hulka. Retseptori vahendatud I tüüpi IFN-i signaaliülekanne blokeerimine pärsib interferoonile reageerivate geenide ekspressiooni ning samuti allavoolu põletikulisi ja immunoloogilisi protsesse. I tüüpi IFN-i inhibeerimine blokeerib plasmarakkude diferentseerumise ja normaliseerib perifeersete T-rakkude alamrühmi, taastades tasakaalu adaptiivse ja kaasasündinud immuunsuse vahel, mis on SLE korral düsreguleeritud.(6) Anifrolumab on kliinilistes uuringutes näidanud efektiivsust SLE naha- ja liigete haaratus osas ning vähendanud haiguse ägenemisi ja võimaldanud langetada raviks vajalikku glükokortikosteroidi annust (7,8). Tegemist on viimase 10 aasta jooksul ainukese SLE näidustusega registreeritud ravimiga.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Teaduskirjanduse otsinguks kasutasime PubMed-i (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „systemic lupus erythematosus“ ja „anifrolumab“, valikukriteeriumiks olid kliinilised uuringud ning täistekstina kättesaadavad artiklid.

Otsingu tulemusel leidsime 3 uuringut, mille tulemused on taotluses kajastatud.

Tummala R, et al. 2021. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Science & Medicine* 2021;8:e000464.

Furie RA, et al. 2019. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e208–19.

Morand EF, et al. 2020. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382:211–21.

##### 4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  
*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*

Anifrolumabi on uuritud kahes 3 faasi uuringus **TULIP-1(7) ja TULIP-2(8)**.

Uuringusse kaasati täiskasvanud mõõduka kuni raske süsteemse erütematoosse luupusega (SLE) patsiendid, kes olid seropositiivsed (ANA ja/või anti-dsDNA ja/või anti-Smith) ja olid ravil rohkem, kui ühe SLE järgmise ravimiga:

- Prednisoloon või ekvivalent
- Malaariavastased ravimid
- Asatiopriin
- Misoriibiin
- Mükofenolaatmofetiil
- Mükofenoolhape
- Metotreksaat

TULIP-1 uuringusse kaasati 457 patsienti 123 keskusest, kes randomiseeriti kolme uuringugruppi:

- anifrolumab 300mg (180 patsienti)
- anifrolumab 150mg (93 patsienti)\*
- platseebo (184 patsienti).

\*Käesolevas taotluses anifrolumab 150mg grupi tulemusi ei esita, sest antud annus ei ole SLE raviks näidustatud.

	<p>TULIP-2 uuringusse kaasati 362 patsienti 119 keskusest, kes randomiseeriti kahte uuringugruppi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anifrolumab 300mg (180 patsienti)</li> <li>• platseebo (182 patsienti).</li> </ul> <p>Mõlemas uuringus stratifitseeriti patsiendid randomiseerimisel vastavalt SLEDAI-2K skoori (&lt;10 või &gt;10), algtaseme glükokortikoidi annuse (&lt;10 mg päevas või ≥10 mg päevas prednisolooni või ekvivalenti) ja tüüp I interferoonijälje (kõrge või madal) järgi.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	TULIP-1 ja TULIP-2 Anifrolumabi 300mg manustati intravenoosselt iga 4 nädala tagant koos standartraviga kuni 48 nädalat
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusgrupile manustati iga 4 nädala tagant intravenoosselt platseebot koos standartraviga.
4.2.4 Uuringu pikkus	52 nädalat
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>TULIP-1 uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaalude erinevus 52.nädalal anifrolumabi 300mg ja platseebo gruppides, kes saavutasid ravivastuse <i>SLE responder index-4 (SRI-4)</i><sup>7</sup> järgi. SRI-4 koosneb kolmest erinevast rahvusvaheliselt valideeritud küsimustikust: SELENA-SLE Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI)<sup>8</sup>, Physician Global Assessment (PGA)<sup>9</sup> ja British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)<sup>10</sup>.</p> <p>TULIP-2 uuringu efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli kahe rühma erinevus patsientide osakaalus, kellel oli 52. nädalal BICLA ravivastus, mida defineeriti kui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kõigi raske (BILAG-2004 A) või mõõdukalt raske (BILAG-2004 B) haiguse aktiivsuse vähenemine (BILAG-2004 B, C, või vastavalt D ja C või D) algtasemest ja ühtegi haiguse süvenemist teistes elundisüsteemides (süvenemine on defineeritud kui ≥1 uut BILAG-2004 A kirjet või ≥2 uut BILAG-2004 B juhtumit);</li> <li>• haiguse aktiivsus ei süvene, mis määratleti SLEDAI- 2K skoori (ei suurene algväärtusest) ja PGA skoori järgi (tõus algväärtusest mitte rohkem, kui 0,3 punkti);</li> <li>• ei katkestatud uuringut ja ei tarvitatud ravimeid, mis olid protokoll järgi keelatud.</li> </ul>

<sup>7</sup> Viide metoodikale

<sup>8</sup> Viide küsimustiku metoodikale

<sup>9</sup> Viide küsimustiku metoodikale

<sup>10</sup> Viide küsimustiku metoodikale

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>TULIP-1 uuringus oli patsientide osakaal 52. nädalal, kellel esines SRI-4 ravivastus (SRI-4 skoori paranemine) sarnane 300 mg anifrolumabi ja platseebo grupi vahel, vastavalt 65 [36%] 180- st ja 74 [40%] 184-st ning erinevus -4,2 [95% CI -14,2 - 5,8], p=0,41.</p> <p>TULIP-2 uuringus oli patsientide osakaal, kellel esines BICLA ravivastus, 47,8% anifrolumabi rühmas ja 31,5% platseeborühmas (erinevus 16,3 protsendipunkti; 95% CI 6,3 - 26,3; p=0,001).</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>TULIP-1 ja TULIP-2 teisesed tulemusnäitajad olid 300 mg anifrolumabi rühma ja platseeborühma patsientide osakaalude erinevus hinnatuna järgmiste parameetrite järgi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SRI-4 (TULIP-1) ja BICLA (TULIP-2) ravivastus 52. nädalal kõrge interferoonijäljega patsientidel;</li> <li>• Patsientide osakaal, kellel uuringu eelselt oli suukaudse glükokortikosteroidi päevane annus vähemalt 10 mg ja kes saavutasid püsiva annuse vähenemise 7,5 mg'ni/päevas või vähem ning saavutatud annuse langus kestis 40. nädalast 52. nädalani;</li> <li>• CLASI (nahahaiguse raskusastme mõõt skooriga 0 [kõige vähem rasked] kuni 70 [kõige raskemad]) skoori 50% või rohkem vähenemine 12. nädalaks patsientidel, kellel on naha erütematoosne luupus ja kelle raskusastme indeksi (CLASI) algväärtuse aktiivsuse skoor oli 10 või rohkem;</li> <li>• TULIP-2 uuringus 52. nädalal nii turses kui ka valulike liigeste arvu vähenemine algväärtusest 50% või rohkema võrra patsientide seas, kellel oli uuringu alguses 6 või enama turses ja valuliku liigese haaratus (hinnati 28 liiget);</li> <li>• aastane ägenemise määr 52. nädalani (ägenemine määratletud kui <math>\geq 1</math> uut BILAG-2004 A kirjet või <math>\geq 2</math> uut BILAG-2004 B kirjet võrreldes eelmise visiidiga).</li> </ul>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>TULIP-1 teiste tulemusnäitajate tulemused:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kõrge interferoonijäljega patsientide alapopulatsiooni 300 mg anifrolumabi ravirühma ja platseebo rühma 24. nädala ja 52. nädala SRI-4 ravivastus ei erinenud.</li> <li>• Patsientide osakaal, kellel uuringu eelselt oli suukaudse glükokortikosteroidi päevane annus vähemalt 10 mg ja kes saavutasid püsiva annuse vähenemise 7,5 mg'ni/päevas või rohkem oli 300 mg anifrolumabi rühmas 41% (42 patsienti 103-st) ja platseeborühmas 32% (33 patsienti 102-st) ning erinevus uuringu rühmade vahel 8,9 [95% CI -4,1 – 21,9].</li> <li>• Patsientide osakaal, kelle CLASI aktiivsuse skoori algväärtus oli vähemalt 10 ja kes saavutasid 12. nädalal vähemalt 50% vähenemise oli 300 mg anifrolumabi rühmas 42% (24 patsienti 58-st) ja 25% (14 patsienti 54-st) platseeborühmas ning erinevus uuringu rühmade vahel 17,0 [95% CI -0,3 – 34,3].</li> <li>• Aastane ägenemise määr 52. nädalaks oli anifrolumabi puhul 0,60 ja platseebo puhul 0,72 (määrade suhe 0,83 [95% CI 0,60 — 1,14]).</li> </ul> <p><b>TULIP-1 Post-hoc analüüs</b></p>

Pärast andmete lahti võtmist selgus, et mõnede ravimite reeglite implementeerimine efektiivsus tulemusnäitajate definitsioonides olid protokoll järgi ebakorrapärased, eriti need, mis olid seotud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA) kasutamisega. Sellest tulenevalt teostati TULIP-1 uuringu andmetega detailsem post-hoc analüüs.

Raskete haigusstaadiumite korral, kus heaks on kiidetud vaid üksikud ravimeetodid, on kliiniliselt mitte-oluliste uuringu tulemuste üksikasjalik analüüs äärmiselt oluline. Uuringutes SLE patsientidega on mitu võimalikku segajat. Üheks neist on taustaravimite kasutamise ebajärjekindlus, mis muudab uuringu tulemuste ennustamise raskeks. Sarnaselt teiste SLE III faasi uuringutega on ka TULIP-1 peamised tulemusnäitajad komposiidid, mis sisaldavad reeglit, mille järgi liigitatakse patsiendid ravile mitte vastajateks, kui nad kasutasid ravimeid, mis ei olnud protokoll järgi lubatud.

Kliiniliselt on ebakorrektne klassifitseerida patsiente ravile mitte vastavateks, kui aastase uuringu ajal kasutasid patsiendid uusi MSPVA ravimeid või suurendasid kasutatud ravimite annuseid.

Koostöös väliste SLE ekspertidega leiti konsensus kuidas TULIP-1 uuringu post-hoc analüüsis esialgseid piiratud ravimite kasutamise eeskirju kohandada. Kohandatud reeglite rakendamisel vähenes ravile mitte alluvate patsientide hulk. Nende reeglite kohaselt oli esmase tulemusnäitaja SRI-4 saavutamine numbriliselt erinev, kuid BICLA vastuse saavutasid arvuliselt rohkem patsiente anifrolumabi grupis (83 [46%] 180-st) kui platseebo grupis (54 [30%] 184-st; vahe 16.4 [95% CI 6.7–26.2]) (vt. tabel 1).

	Prespecified analysis				Analysis with amended rules for restricted medications			
	Placebo (n=184)	Anifrolumab 300 mg (n=180)	Difference (95% CI)*	Nominal p value†	Placebo (n=184)	Anifrolumab 300 mg (n=180)	Difference (95% CI)*	Nominal p value
<b>Primary outcome</b>								
SRI-4 week 52	74/184 (40%)	65/180 (36%)	-4.2 (-14.2 to 5.8)	0.412	79/184 (43%)	84/180 (47%)	3.9 (-6.3 to 14.1)	0.455
<b>Key secondary outcomes</b>								
SRI-4 week 52 in Interferon gene signature test—high patients	59/151 (39%)	53/148 (36%)	-3.4 (-14.4 to 7.6)	0.549	63/151 (42%)	71/148 (48%)	6.4 (-4.8 to 17.7)	0.261
SRI-4 week 24	75/184 (41%)	74/180 (42%)	0.6 (-9.4 to 10.6)	0.905	79/184 (43%)	83/180 (46%)	3.3 (-6.7 to 13.4)	0.515
Sustained oral corticosteroid dose reduction to target at week 52‡	33/102 (32%)	42/103 (41%)	8.9 (-4.1 to 21.9)	0.180	33/102 (32%)	50/103 (49%)	16.7 (3.5 to 29.8)	0.013
≥50% reduction in CLASI activity score from baseline to week 12§	14/54 (25%)	24/58 (42%)	17.0 (-0.3 to 34.3)	0.054	14/54 (25%)	25/58 (44%)	18.7 (1.4 to 36.0)	0.034
Annualised flare rate through week 52¶	0.72	0.60	0.83 (0.60 to 1.14)	0.258	0.72	0.60	0.83 (0.60 to 1.14)	0.258
<b>Supporting disease outcomes</b>								
BICLA response at week 52	49/184 (27%)	67/180 (37%)	10.1 (0.6 to 19.7)	..	54/184 (30%)	83/180 (46%)	16.4 (6.7 to 26.2)	..

Tabel 1. Tulemuste analüüsid, sealhulgas tulemused, mida analüüsiti piiratud ravimireeglite rakendamisel, et tuvastada ravivastus.

TULIP-2 teiste tulemusnäitajate tulemused:

- Kõrge interferoonijäljega alapopulatsioon (301 patsienti 362-st, 83,1% patsientidest üldiselt), oli patsientide osakaal, kes saavutasid 52. nädalal BICLA ravivastuse 48,0% (72 patsienti 150-st) anifrolumabi rühmas ja 30,7% (46 patsienti 151-st) platseeborühmas (kohandatud erinevus 17,3 protsendipunkti ; 95% CI 6,5 - 28,2;



P = 0, 002)

- Patsientide hulk, kellel uuringu eelselt oli suukaudse glükokortikosteroidi päevane annus vähemalt 10 mg (47,0%, 170 362st) ja kes saavutasid püsiva annuse vähenemise 7,5 mg'ni/päevas või vähem oli anifrolumabi rühmas 45 patsienti 87-st (51,5%) ja 25 patsienti 83-st (30,2%) platseeborühmas (kohandatud erinevus 21,2 protsendipunkti ; 95% CI, 6,8 - 35,7; P = 0,01).
- Patsientide hulgas, kellel oli vähemalt mõõdukalt aktiivne nahahaigus (CLASI ≥10), esines 12. nädalal CLASI skoori vähenemine 50% või rohkem 49,0%-l patsientidest (24 49-st) anifrolumabi rühmas ja 25,0% (10 40-st) platseeborühmas (kohandatud erinevus 24,0 protsendipunkti; 95% CI 4.3 - 43.6; P = 0.04)
- Patsientide osakaal, kellel oli uuringusse sisenedes kuus või enam turses ja valusat liigest ja kellel 52 nädala jooksul oli vähenenud nii turses kui ka valulike liigeste arv 50% või rohkem, oli anifrolumabi rühmas 42,2% (30 71-st) ja platseeborühmas 37,5% (34 90-st) patsientidest (kohandatud erinevus 4,7 protsendipunkti; 95% CI, -10,6 – 20,0; P = 0,55).
- BiLAG-2004-l põhinev aastane ägenemise määr oli anifrolumabi grupis 0,43 ja platseeborühmas 0,64 (kohandatud riskimäärade suhe 0,67; 95% CI, 0,48 -0,94; P = 0, 08).

End Point	Placebo (N=182) <sup>a</sup>	Anifrolumab, 300 mg (N=180) <sup>a</sup>	Difference (95% CI) <sup>a</sup>	Adjusted P Value <sup>†</sup>
	number/total number (percent)		percentage points	
Primary end point: BICLA response at wk 52 <sup>‡</sup>	57/182 (31.5)	86/180 (47.8)	16.3 (6.3 to 26.3)	0.001
Key secondary end points				
BICLA response at wk 52 in patients with a high type I interferon gene signature	46/151 (30.7)	72/150 (48.0)	17.3 (6.5 to 28.2)	0.002
Glucocorticoid reduction to target dose, sustained from wk 40 to wk 52 <sup>§</sup>	25/83 (30.2)	45/87 (51.5)	21.2 (6.8 to 35.7)	0.01
≥50% Reduction in CLASI activity from baseline to wk 12 <sup>¶</sup>	10/40 (25.0)	24/49 (49.0)	24.0 (4.3 to 43.6)	0.04
≥50% Reduction in both swollen and tender joints from baseline to wk 52 <sup>  </sup>	34/90 (37.5)	30/71 (42.2)	4.7 (-10.6 to 20.0)	0.55**
Annualized flare rate through wk 52 <sup>††</sup>	0.64	0.43	0.67 (0.48 to 0.94) <sup>‡‡</sup>	0.08**

#### 4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta

##### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus (16)
Väga sage (≥1/10)	<b>Infektsioonid ja infestatsioonid:</b> Ülemiste hingamisteede infektsioonid (sh ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüüngiit, farüüngiit) Bronhiit (sh bronhiit, viiruslik bronhiit, trahheobronhiit)
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Infusioonist tingitud reaktsioonid Herpes zoster Hingamisteede infektsioon (sh hingamisteede infektsioon, viiruslik

	hingamisteede infektsioon, bakteriaalne hingamisteede infektsioon) Ülitundlikkus
Rasked kõrvaltoimed	Anifrolumabi uuringutes ei esinenud domineerivaid raskeid kõrvaltoimeid. Kõige tõsisem raske kõrvaltoime oli pneumoonia (1,9% vs 1,7% platseebo) ja SLE haiguse ägenemine (1,5% vs 3,0% platseebo)  Üldine raskete kõrvaltoimete esinemissagedus TULIP-1 uuringus oli 14% (25 juhtu) anifrolumabi ravirühmas ja 16% (30 juhtu) platseebo ravirühmas ning TULIP-2 uuringus 8,3% (15 180-st) anifrolumabi grupis ja 17% (31 182-st) platseebo grupis.
Võimalikud tüsistused	Mõlemas uuringus esines anifrolumabi grupis üks surma juhtum pneumoonia tõttu.  Vöötohatis <i>Herpes zoster</i> infektsioonide esinemissagedus oli anifrolumabi rühmas 6,1% ja platseeborühmas 1,3%. <i>Herpes zoster</i> infektsioonid piirdusid valdavalt nahanähtudega, olid kerge või mõõduka raskusega ja möödusid ilma anifrolumabi ravi katkestamata. Teatatud on ka mitme dermatoomi haaratusest ja dissemineerunud vormist.  <u>Imunogeensus</u> III faasi uuringutes tuvastati ravist tingitud ravimivastased antikehad 6 patsiendil 352-st (1,7%), kes said anifrolumabi soovitatavat annustamisskeemi 60-nädalase uuringuperioodi jooksul. Anifrolumabi vastaste antikehade leiu kliiniline tähtsus on teadmata.
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeerset dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Esineva infektsiooni raviks saab kasutada vastavalt vajadusele antiviraalseid ja antibakteriaalseid ravimeid, vastavalt infektsiooni raskusele teostada ravi kas kodus peroraalsete preparaatidega või statsionaari tingimustes parenteraalsete preparaatidega. Infektsioonide esinemist aitab vältida anifrolumabravile eelnevalt teostatav vaktsineerimine (nt. <i>Herpes zoster</i> vaktsiiniga, sesoonse gripivaktsiiniga, pneumokokivastase vaktsineerimisega). Ülitundlikkusreaktsioonide raviks kasutatakse glükokortikosteroidide ja antihistamiinikume, kui vastavast premedikatsioonist hoolimata siiski esineb tugevat ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb ravi anifrolumabiga katkestada.	

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

Tõendus põhise andmed kliiniliste uuringute alusel on olemas ja punktis 4.2 kirjeldatud, mistõttu ei ole publitseeritud maailmapraktika ravitulemuste kirjeldamine antud punktis vajalik.

## 5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu  
*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
tervishoiuteenus	393R, belimumab	
tervishoiuteenus	276R, rituksimab	

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes  
*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
<i>2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus</i>	2019	Anifrolumabi ravijuhises ei ole, kuna tegemist 2019 ilmunud soovitustega. Ravisootused: 1. Hüdroksüklorokviin (HCQ) on soovitatud kõikidele SLE patsientidele 2. Glükokortikosteroidid (GKS): - GKS manustamise annus ja viis vastavalt haiguse aktiivsusele ja organhaaratusele - Intravenoosne metüülprednisolooni pulssravi annab kiire raviefekti ja võimaldab säilitusravis kasutada väiksemaid GKS annuseid - Säilitusravina tuleks kasutada GKS annuses <7,5mg/päevas ning võimalusel ravi lõpetada - Immunomoduleeriv ravi võib soodustada annuse	1. Soovituse tugevus A ja tõendus põhise 1b  2. - Soovituse tugevus C ja tõendus põhise 2  - Soovituse tugevus C ja tõendus põhise 3b  - Soovituse tugevus B ja tõendus põhise 1b  - Soovituse tugevus B ja tõendus põhise

		<p>langetamist ja ravi lõpetamist</p> <p>3. Immuunsupresseeriv ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patsientidele, kes ei reageeri HCQ ravile koos või ilma GKS'ga või kellel ei õnnestu GKS annust langetada, tuleks lisada raviskeemi immuunmoduleeriv/supresseeriv ravi, nagu <ul style="list-style-type: none"> <li>Metotreksaat</li> <li>Asatiopriin</li> <li>Mükofenolaat</li> </ul> </li> <li>- Esmane ravi valik organkahjustuse ohu korral</li> <li>- Tsüklofosfamiidi võib kasutada raske organkahjustuse ohu või eluohtliku haiguse korral päästeravimina patsientidel, kes ei saavuta ravivastust teistele immuunsupressantidele</li> </ul> <p>4. Bioloogilised ravimid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Standartravile puuduva ravivastuse (püsivalt aktiivne haigus, mis ei võimalda GKS annuse langetamist ja/või sagedased haiguse ägenemised) korral kaaluda belimumabi raviskeemi lisamist</li> <li>- Standartravile refraktaarse või talumatusega organkahjustusega haiguse puhul kaaluda ravi rituksimabiga</li> </ul>	<p>2b</p> <p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soovituse tugevus B ja tõendus põhisis 1b</li> <li>- Soovituse tugevus C ja tõendus põhisis 2b</li> <li>- Soovituse tugevus B ja tõendus põhisis 2a</li> <li>- Soovituse tugevus C ja tõendus põhisis 2b</li> <li>- Soovituse tugevus C ja tõendus põhisis 2b</li> <li>- Soovituse tugevus A ja tõendus põhisis 1a</li> <li>- Soovituse tugevus C ja tõendus põhisis 2b</li> </ul>
--	--	---	---

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega  
*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.*

*Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.*

Käesolevalt on anifrolumab teine tõenduspõhine bioloogiline ravi süsteemse erütematoosse luupuse ravis. Ravi oodatavaks tulemuseks on vastavalt III faasi uuringutele TULIP 1 ja TULIP 2 hea ravitulemus SLE naha- ja liigeste haaratuse osas, madalam haiguse aktiivsus ja haiguste ägenemiste arv, väiksem vajalik glükokortikosteroidi annus ning vähem haiguse ja ravitüsistusi ning parem patsientide elukvaliteet ja suurenenud töövõime. (1,7,8) Siiani kasutusel olnud bioloogilistest ravimitest on SLE ametlik näidustus belimumabil (registreeritud FDA poolt 2011, lisanäidustus luupusnefriidi raviks registreeritud FDA poolt 2020). Rituksimabi puhul ei ole kliinilistes uuringutes suudetud tõestada ravi efektiivsus võrreldes tsüklofosfamiidiga. Belimumab ja rituksimab on mõlemad B raku vastased ravimid, belimumab inhibeerib B lümfotsüütide stimulaatori (BLyS) aktiivsust ning rituksimab seondub B rakkude pinnal oleva CD20 valguga pärssides B rakkude aktiivsust ja soodustades nende surma.(17, 18) Anifrolumab seondub aga I tüüpi interferooni retseptori alaühikuga 1 (IFNAR1) (6). Tegemist on erinevate toimemehhanismidega ravimitega, mis mõjutavad SLE patogeneesi erinevatest aspektidest võimaldades suuremat ja efektiivsemat ravivalikut sellisele heterogeensele haigusele nagu SLE.

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

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Teenust saab osutada statsionaarselt või päevaravi tingimustes, kuna tegemist on veenisisesel infusioonina manustatava ravimiga.

Teenuse osutamisel on olulised eelnevad ohutusuringud (vereanalüüsid) ning teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord). Samuti on oluline patsiendi juhendamine ravimi manustamise, oodatava ravi efekti ja võimalike kõrvaltoimete osas arsti ning koolitatud õe poolt. Anifrolumabi soovitatav annus on 300mg, mis manustatakse 1x kuus veenisisesel infusioonina 30 minuti jooksul. Patsient käib regulaarselt kord kuus ravil ja sellega seotud arsti vastuvõtul, kus hinnatakse ravimi toimet ja ohutust, hinnatakse tehtud analüüside tulemused ja manustatakse ravim.

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

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenust hakkavad osutama spetsialiseeritud reumatoloogia osakonnad, kus teostatakse reumatoloogilist bioloogilist ravi:  SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) AS Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK) SA Pärnu Haigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse statsionaarselt ja/või päevaravis
7.3 Raviarve eriala	Reumatoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole kohane.  Kõigis ravi pakkuvates asutustes on olemas hea

	ettevalmistusega ja eelneva bioloogilise ravi teostamise kogemusega meditsiinipersonal.
<b>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</b>	
Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub, anifrolumabi manustatakse veenisiseses infusioonina, mis on tehniliselt lihtne protseduur. Ravimiga on kaasas detailne eestikeelne kasutusjuhend, kust on võimalik leida juhiseid igaks raviga seotud olukorraks.	
<b>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</b>	
Raviasutustel on bioloogilise ravi kasutamise kogemus.	
Tartu Ülikooli Kliinikumi Sisekliiniku reumatoloogia-sisehaiguste osakonnal, Ida-Tallinna Keskhaigla Sisekliiniku reumatoloogiaosakonnal, Põhja-Eesti Regionaalhaigla Sisekliiniku reumatoloogiaüksusel ja Pärnu Haigla Sisehaiguste Kliiniku reumatoloogidel on olemas aastatepikkused kogemused erinevate bioloogiliste preparaatidega ravimisel.	
Tervishoiuteenuse osutamiseks on vajalik reumatoloogide konsiiliumi otsus, reumatoloogi olemasolu, kes hindab tehtud ohutusuuringud (vereanalüüsid, kopsu röntgenogrammi) ja selgitab patsiendile raviolemust, oodatavat ravi kasu, raviga kaasnedavad võivad ohtusi ja kõrvaltoimeid, ning vastava koolitusega õde, kes ravi alustamisel juhendaks patsienti ravimimanustamise osas. Personal omab nii teadmisi kui ka praktilist kogemust ravi rakendamisel, seega võimaldab olemasolev teenuse pakkujate valmisolek kasutada anifrolumabi efektiivsusega, mida on näidanud kliinilised uuringud.	
Ravimi hoiustamiseks on vajalik 4C temperatuuriga külmkapi olemasolu, ohutusuuringute tegemiseks on vajalik vereanalüsaatorid ja röntgenaparaat. Vajaminevad meditsiiniseadmed ei erine olemasolevast tavapärasest varustusest.	
Infusioonilahuse peab valmistama ja manustama tervishoiutöötaja aseptilist tehnikat kasutades järgmiselt:	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tuleb kontrollida viaali visuaalselt osakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Anifrolumab on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Kui esineb lahuses hägusust, värvuse muutust või osakesi, tuleb viaal minema visata. Viaali ei tohi loksutada.</li> <li>2. Lahjendada 2,0 ml Anifrolumabi infusioonilahuse kontsentrati infusioonikotis 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.</li> <li>3. Lahuse segamiseks pöörata kotti ettevaatlikult. Mitte loksutada lahust.</li> <li>4. Viaali järele jäänud kontsentraat tuleb minema visata.</li> <li>5. Infusioonilahus on soovitatav manustada kohe pärast valmistamist. Kui infusioonilahust on hoitud külmkapis, peab see enne manustamist saavutama toatemperatuuri (15 °C...25 °C).</li> </ol>	
Teenuse osutamisel ei ole vajalik ööpäevaringne valmisolek, ravi manustamine toimub tavapärasel tööajal ning eluohtlike kõrvaltoimete esinemisel on teenuse osutajad võimelised pakkuma erakorralist meditsiinilist abi.	
Kõik eelpool mainitud teenuseosutajad on valmis koheselt teenust osutama, kõikidel teenuseosutajatel on varasem kogemus bioloogilise ravi läbiviimisega süsteemse erütematoosse luupusega patsientidel ja teistel reumatoloogiliste haigustega patsientidel, nagu reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, vaskuliitide puhul.	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei ole
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis	-

osutatakse	
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Anifrolumabi manustatakse iga 4. nädala tagant, mis teeb maksimaalselt 13 korda aastas.	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	10	10	100
2. aasta	10	10	100
3. aasta	15	10	150
4. aasta	15	10	150
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Eestis oli perioodil 2006 - 2010 süsteemse erütematoosse luupuse esinemise sageduseks 20aastaste ja vanemate inimeste hulgas 39-48 juhtu 100.000 elaniku kohta ning esmashaigestumus 1,4-1,7 juhtu 100.000 elaniku kohta (3). Eestis on 2021 aasta andmete alusel 20aastaseid ja vanemaid elanikke 1 048 122, seega võiks Eestis olla 408-503 SLE patsienti ja keskmiselt 15 uut haigujuhtu aastas. Hetkel olemasoleva raviga saavutavad haiguse remissiooni või madala haiguse aktiivsuse seisundi 25-40% patsientidest (15), mis tähendab, et Eestis võiks olla umbes 300 patsienti, kes kannatavad haiguse heterogeensuse ja sellest tingitud piiratud efektiivsusega ravivõimaluste all. Umbes kolmandikul SLE patsientidest esineb neeruhaigus ning 10-20% l nendest patsientidest areneb raske nefriit lõpp-staadiumi neerupuudulikkusega (19). Lisaks kaasneb 11-60% l kõigist SLE patsientidest kesknärvisüsteemi haigus, kas raske depressiooni, krampide, peavalu või tserebrovaskulaarhaiguse näol (20). Anifrolumab ei ole näidustatud raske neeru ja kesknärvisüsteemi haiguse puhul, seega võiks täiendavat ravivõimalust vajavate patsientide hulk olla umbes 50 patsienti.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve	

		erialade lõikes
<i>SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	Reumatoloogia	30%
<i>SA Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	Reumatoloogia	10%
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	Reumatoloogia	50%
<i>SA Pärnu Haigla</i>	Reumatoloogia	10%

<b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele</b>	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ravi monitoorimiseks lisanduvad : 3075 X 1 (Päevaravi) või 2043 X 1 (Reumatoloogia statsionaarne raviteenus) 66200 X 1 (Erütrotsüütide settekiirus) 66202 X 1 (Hemogramm viieosalise leukogrammiga) 66106 X 2 (ASAT, ALAT) 66102 X 1 (Kreatiniin) 66112 X 1 (C-reaktiivne valk)
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ravi monitoorimiseks lisanduvad : 3075 X 1 (Päevaravi) või 2043 X 1 (Reumatoloogia statsionaarne raviteenus) 66200 X 1 (Erütrotsüütide settekiirus) 66202 X 1 (Hemogramm viieosalise leukogrammiga) 66106 X 2 (ASAT, ALAT) 66102 X 1 (Kreatiniin) 66112 X 1 (C-reaktiivne valk)
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Uus teenus ei asenda mõnda olemasolevat tervishoiuteenust. Anifrolumabiga ravi korral ei manustata patsiendile teisi bioloogilisi ravimeid (belimumab, rituksimab).
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Kuna tegemist on uue tervishoiuteenusega, oleks lisandunud ravijuhtude näol tegemist 100% uute ravijuhtudega. 1. aastal on oodatav teenuse osutamise kordade arv aastas 100.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv,</i>	Taotletava tervishoiuteenuse määramisel ei lisandu juurde muid tervishoiuteenuseid. Anifrolumabiga ravi osutamisel väheneb haiguse aktiivsus, seega väheneb ka lisaravi vajadus.



<i>ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.	Alternatiivse raviviisiga ei lisandu juurde muid tervishoiuteenuseid.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehel võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?	TULIP1(7) ja TULIP 2(8) uuringu andmete alusel väheneb uue tervishoiuteenuse kasutamisel haiguse aktiivsus ja ravi tüsistuste hulk (on võimalik langetada vajalikku GKS annust ning esineb vähem haiguse ägenemisi), mis võiks omakorda vähendada patsiendi töövõimetuslehel kestust ning vähendada ravi- või haigusetüsisustest tingitud täiendavat meditsiinikulu patsiendi kohta.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Andmed puuduvad.

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloa hoidja poole.

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloa hoidja poole.

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE	Expected publication date: April 2022	NICE technology appraisal 397 recommends belimumab, via a managed Access agreement, as an add-on treatment option for active autoantibody-positive SLE

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>		Ei ole tõenäoline, kuna ravi osutatakse varasema bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskustes ning raviotsused toimuvad reumatoloogilise konsiiliumi korras.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>		Ei ole tõenäoline, kuna ravi osutatakse varasema bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskustes ning raviotsused toimuvad reumatoloogilise konsiiliumi korras.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>		Ei oma mõju ravitulemusele.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>		
Ravi osutatakse varasema bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskustes ning raviotsused toimuvad reumatoloogilise konsiiliumi korras.		

<b>13. Kasutatud kirjandus</b>
<i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt: Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid. Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598. Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.</i>
<ol style="list-style-type: none"> <li><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/761123Orig1s000ltr.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/761123Orig1s000ltr.pdf</a></li> <li>Lo MS, Tsokos GC. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. Curr Opin Rheumatol 2018; 30:222-228</li> <li>Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. Curr Opin Rheumatol 2018, 30:144-150</li> <li>Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus Ann Rheum Dis</li> </ol>

- 2019;78:736–745.
5. Györi N, Giannakou I, Chatzidionysiou K, et al. Disease activity patterns over time in patients with SLE: analysis of the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Science & Medicine* 2017;4:e000192.
  6. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine* 2018;5:e000261.
  7. Furie RA, et al. 2019. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e208–19.
  8. Morand EF, et al. 2020. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382:211–21.
  9. Mustelin T, Lood C, Giltiy NV. Sources of Pathogenic Nucleic Acids in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2019; 10: 1028.
  10. Otsa K, Talli S, Harding P et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in the adult population of Estonia. *Lupus.* 2017 Sep;26(10):1115-1120.
  11. Bancheureau R. et al. Understanding Human Autoimmunity and Autoinflammation Through Transcriptomics. *Annu Rev Immunol.* 2017 Apr 26;35:337-370.
  12. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease *Lupus Science & Medicine* 2019;6:e000270.
  13. Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J Mol Med* (2016) 94:1103-1110
  14. Oke V, Gunnarsson I, Dirschner J. et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2019; 21: 107.
  15. Vera Golder, Michel W P Tsang-A-Sjoe, Treatment targets in SLE: remission and low disease activity state, *Rheumatology*, Volume 59, Issue Supplement\_5, December 2020, Pages v19–v28
  16. Tummala R, et al. 2021. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Science & Medicine* 2021;8:e000464.
  17. Furie R, Rovin BH, Houssiau F et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383:1117-1128
  18. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22231479.
  19. Menez SP, El Essawy B, Atta MG. Lupus nephritis: current treatment paradigm and unmet needs. *Rev Recent Clin Trials* 2018;13:105-113.
  20. Punnam AR, Khan ZH, Nayakanti A, et al. Prevalence of Neuropsychiatric Disorders in Patients With Systemic Luous Erythematosus (SLE). *The FASEB Journal*, 34:1-1.

Taotluse esitamise kuupäev	29.11.2021
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	(allkirjastatud digitaalselt)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	