

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi sarilumabiga reumaatilise polümüalgia korral, neljanädalane ravikuur
Taotluse number	1688
Kuupäev	20. märts 2025

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse eesmärk on lisada Eesti Tervisekaasa poolt rahastatavate tervishoiuteenuste hulka bioloogiline ravi sarilumabiga reumaatilise polümüalgia (RPM) korral juhtudel kui haigus ei allu glükokortikoidravile, RPM ägenemise korral glükokortikosteroidravi (GKS) foonil või GKS vastunäidustuse korral.

Sarilumab (Kevzara) on näidustatud reumaatilise polümüalgia raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus kortikosteroididele on olnud ebapiisav või kellel esineb kortikosteroidide annuse vähendamise ajal retsidiiv, Euroopa Ravimiameti poolt on Kevzara kiidetud heaks RPM ravis 17.10.2024.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses on adekvaatselt ja ajakohaselt esitatud tervises seisundi iseloomustus ning kirjeldatud põhjalikult haiguse raviga (eeskätt glükokortikosteroidravist tulenevaid) probleeme.

Reumaatiline polümüalgia (RPM) esineb ainult vanemaealistel ning on kõige sagedasem põletikuline liigesehaigus üle 50a. vanustel inimestel. Haigus on enam levinud Põhja-Euroopas: haigestumus Rootsis 34-50 juhtu 100 000, harvem Lõuna- Euroopa riikides (Itaalias 12-27/100 000 üle 50a inimese kohta)(1). Eestis pole uuringuid RPM levimuse kohta läbi viidud, kuid Eesti Tervisekassa andmebaasi alusel osutati 2024a RPM diagnoosiga (M35.3) tervishoiuteenuseid 945 isikule, neist reumatoloogi poolt 580 isikule (61%)(2).

RPM diagnoosimiseks kasutatakse iseloomulike tunnuste kompleksset hindamist, diagnostilisi kriteeriume olemas ei ole. Tüüpiline on üle 50a vanusel inimesel tekkiv bilateraalne sümmeetriline öla- ja puusavöötme lihasvalu koos põletikunäitajate kõrgenemisega. Toetuda võib diagnoosimisel EULAR RPM klassifikatsiooni kriteeriumidele (3).

RPM ravi nurgakiviks on juba alates 1960. aastatest madalas- mõõdukas annuses GKS kasutamine, muid immunosupressante on kasutatud peamiselt steroidsäästval eesmärgil(4). Ravi eesmärgiks on haigusnähtude taandumine ehk remissioon (5).

RPM on üks vähestest põletikulistest reumaatilistest haigustest, mis võib olla möödum- umbes 1/3 haigetest paraneb raviga paari aasta jooksul. Hiljutises meta- analüüsis leiti, et 43% RPM patsientidest tekib vähemalt üks suuremat GKS annust vajav haiguse relaps esimese aasta jooksul ning 77%, 51% ja 25% jäävad kasutama GKS vastavalt 1, 2 ja 5a. möödumisel diagnoosist (6).

Kuna tõestatud toimega raviviise GKS ebaefektiivsuse või kõrvaltoimete tekkel RPM korral napib, on metotreksaati EULARi poolt soovitatud kasutada RPM korral kõrge ägenemise või GKS riskiga patsientide ravis steroidsäästval eesmärgil, kuigi selle ravimi efektiivsus RPM korral ei ole selgelt tõestatud(4). Alternatiivina on võimalik kasutada leflunomiidi,

mis hiljutise reaal- elu uuringu tulemuste alusel võib olla veidi efektiivsem, kuid randomiseeritud- kontrollitud uuringud selle ravimiga RPM ravis puuduvad (7)

Lisaks GKS ravi positiivsele efektile RPM patsiendi vaevuste vähenemises ja elukvaliteedi paranemisel tuleb pikaajalise GKS ravi korral arvestada potentsiaalsete elu mõjutavate kõrvaltoimetega- näiteks katarakt, glaukoom, infektsioonid, diabeet, düslipideemia, kehakaalu suurenemine, tsentraalne rasvumine, seedetrakti kahjustus, hüpertensioon, südamepuudulikkus, vedelikupeetus, ärevus ja unehäired, naha atroofia, osteoporoos jpm (5). Euroopa Reumavastase liiga (EULAR) steroidravi soovitude aluseks olev süstemaatilises ülevaates leiti, et 4/100 GKS kasutava patsiendi- aasta kohta esineb silmakahjustust, 15/100 kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid, 7/100 endokriinseid kõrvaltoimeid, 15/100 infektsioone ja 4/100 muskuloskeetaalseid nähte(8). RPM ravi potentsiaalsed kõrvaltoimed ja nende esinemissagedus on taotluses põhjalikult kirjeldatud.

Hiljutiste ekspertgrupi poolt koostatud soovitude poolt peaks iga RPM kahtlusega patsient käima reumatoloogi konsultatsioonil (võimalusel enne glükokortikoidravi alustamist). Patsiendid, kes saavutavad esmase GKS-raviga hea ravivastuse ning kellel ei teki kõrvaltoimeid, võivad jääda edaspidi perearsti jälgimisel, raviprobleemide ja GKS kõrvaltoimete tekkel soovitakse reumatoloogi käsitlust.(9). Eesti Tervisekassa andmebaasi andmetel on 61% RPM haigetest reumatoloogi jälgimisel(2), reumatoloogidel on varasem laialdane ja pikaajaline kogemus immunosupresseeriva bioloogilise ravi rakendamisel, seetõttu on adekvaatne raviteenuse piiramine reumatoloogia erialale nagu märgitud taotluses.

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

Esitatud taotlus põhineb oktoobris 2023 ajakirjas the New England Journal of Medicine publitseeritud SAPHYR uuringu andmetel(10). Uuringu andmed on igati asjakohased ning tulemused taotluses esitatud näidustuse osas usaldusväärsed ning kliiniliselt olulised.

Uuringusse olid haaratud 118 RPM patsienti, kellel oli olnud vähemalt üks haiguse ägenemine GKS annuse vähendamisel 12 nädala jooksul enne skriiningvisiiti ja olid eelnevalt olnud vähemalt 8 nädalat GKS ravil >10mg prednisolooniga päevas. Kõigil uuringus osalenud patsientidel pidid olema esinenud RPM sümptomid, ESR vähemalt 30mm/h või CRV üle mg/l skriiningvisiidile eelneva 12 nädalase perioodi jooksul. Uuringus kasutatud näidustused on vastavuses taotluses esitatud ravi osutamise kriteeriumidega.

Uuring kestis 52 nädalat, osalejad olid randomiseeritud 1:1 saama 2x kuus nahaaluse platseeboinjektsiooni koos 52- nädalase fikseeritud GKS vähendamise skeemiga või 2x kuus nahaaluse sarilumabi injektsiooni lisaks 14- nädalase fikseeritud GKS vähendamise skeemiga. Esimesel 2 ravinädalal said mõlemas grupis osalejad prednisoloni annuses 15mg päevas. Mõlema grupi patsiendid, kes ei saavutanud haiguse remissiooni või kellel tekkis haiguse ägenemine esimese 12 nädala jooksul võisid saada lisaks kuni 5mg prednisolooni lisaks pimendatud GKS vähendamise skeemile. Patsiendid, kes vajasisid GKS päästeravimit pärast 12 nädalat hinnati ravile mitte- vastajateks.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli püsiva remissiooni saavutamine 52. nädalaks st. kliiniline remissioon (vaevuste taandumine ja CRV normaliseerumine 12. ravinädalaks) ja haiguse ägenemise puudumine, püsivalt normiväärtuses (<10mg/l) CRV tase ja uuringus ettenähtud GKS vähendamise skeemil püsimine 12.-52. uuringunädalani.

Uuringus oli kasutatud mitmeid meetmeid topeltpimendatuse säilitamiseks- näiteks CRV tsentraalne hindamine (kuna sarilumab mõjutab otseselt CRV väärtust) ning topelt efektiivsuse hindajate kasutamine.

Esialgse uuringuplaani alusel oli eesmärgiks kaasata 280 patsienti, uuringusse kaasamist takistas alates juulist 2020 COVID- 19 epideemia, lõpuks osales uuringus 118 patsienti (60 sarilumabi grupis, 58 platseebo grupis), plaanipäraselt läbisid kogu 52- nädalase uuringu 78 patsienti. Vähenenud uuringugrupi suuruse tõttu tehti muutusi algelt planeeritud statistilise

analüüsi skeemis- näiteks esmalt määratletud statistilise olulise tõenäosuse näitajat 0.01-> 0.05. Kasutati erinevaid imputeerimise meetodeid puuduvate andmete asendamiseks.

Vaatamata esmalt planeeritud uuringugrupi suuruse ja sellest tulenevale uuringu statistilise jõu vähenemisele saavutati planeeritud esmane uuringu eesmärk: nädalaks 52 saavutasid püsiva remissiooni olulisel suurem hulk sarilumabi kasutatajatest võrreldes platseebogrupiga (28% vs 10%, $p=0.02$). Sarilumabi kasutamisel näidati statistiliselt olulist paremust platseebost enamiku sekundaarsete efektiivsusnäitajate osas (põhjalikult taotluses kirjeldatud), muuhulgas oli kumulatiivne glükokortikoidi annus sarilumabi grupis oluliselt väiksem kui platseebogrupis (777mg vs 2044 mg, $p<0.001$).

Glükokortikoidi toksilisusindeksi osas statistiliselt olulist erinevust käesolevas uuringus ei leitud. Kliiniliselt oluline oli tulemus GKS- ga seostatava luukao osas- luu mineraalse tiheduse langust üle 3% täheldati oluliselt suuremal hulgal platseebogrupi patsientidest.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on toodud välja põhjalikud ohutusandmed sarilumabi kohta vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele(11) ja taotluse aluseks oleva Saphyr uuringu tulemustele(10). Antud uuringus kirjeldati RPM patsientidel sarilumabi kasutamise korral platseebost statistiliselt oluliselt enam neutropeeniat (15% vs 0 $p<0.05$), neutropeenia oli ka kõige sagedasem ravimi katkestamise põhjus sarilumabi grupis, samas neutropeeniaga seostatavaid infektsioone uuringus osalejatel ei esinenud. Ei saa välistada, et suurema osalejate arvu korral oleks tulnud esile ka enam kliiniliselt olulisi neutropeenia juhtumeid. Muudest kõrvaltoimetest esines sarilumabi kasutajatel enam artralgiat, kõhulahtisust ja vereõhu kõrgenemist (statistilist erinevust gruppide vahel ei ole raporteeritud)(10).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Saphyr kliinilise uuringu tulemust vt. punktis 3

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Sarilumabi ainsaks tõestatud toimega alternatiiviks on pikaajaline glükokortikosteroidravi. Glükokortikoidi kiire redutseerimine ja võimalusel lõpetamine on oluliseks eesmärgiks RPM ravis kuna GKS kõrvaltoimete profiil (eriti vanematel inimestel) on hästi tuntud. Senini on soovitatud kasutada alternatiivina GKS-le metotreksaati, kuigi selle ravimi toime RPM ravis ei ole selge tõenduspõhisusega ning võib olla (eriti just eakatel patsientidel, kes seda haigust põevad) seotud suurenenud väärkasutuse ja kõrvaltoimete riskiga.

Sarilumabi raviga on võimalik saavutada oluliselt madalama GKS kogudoosi ja potentsiaalselt välditavate GKS kõrvaltoimetega väiksem ägenemiste arv ja suurema tõenäosusega haiguse remissioon.

Oodatavad ravi tulemused on taotluses adekvaatselt esitatud ja põhjalikult võrreldud alternatiividega.

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

Euroopa (EULAR)/Ameerika (ACR) reumatoloogide ühenduste poolt 2015a välja antud RPM ravijuhendis(12) ei ole sarilumabi kasutamist käsitletud kuna selle avaldamise ajaks ei olnud veel vastavaid uuringuid teostatud ega tulemusi publitseeritud. Ravijuhendi soovitusel on taotluses kirjeldatud. Sarilumabi heakskiit EMA poolt Saphyr uuringu tulemuste alusel tuli 2024 hilissügisel, sellele järgneva aja jooksul ei ole ühtegi RPM ravijuhendit valminud.

IL-6 blokaatorite kasutamist RPM ravis on käsitletud kahe Euroopa riigi ravijuhendites (Prantsusmaa(13), Norra(14)). Norra ravijuhend soovitab IL-6 retseptori blokaatorit

(sarilumab) kasutada kõrge GKS kõrvaltoimete riski või haiguse relapsi korral juhul kui patsient ei talu metotreksaati või kui on juba lisatud metotreksaat ning ka selle ravi foonil tekib uus haiguse ägenemine. Prantsusmaa ravijuhendis märgitakse, et IL-6 inhibiitorit tocilizumabi (EMA heakskiiduta RPM ravis) võib kasutada juhtudel kui GKS ravi tuleb kiirelt redutseerida või sellest hoiduda (sel juhul erandlikult kasutada IL-6 inhibiitorit monoterapias) suure kõrvaltoimete riski tõttu.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohase ja õiged andmed teenusega seotud tegevuste kohta. Enne ravi alustamist on oluline teostada ohutusuuringud- eeskätt infektsiooniriski hindamiseks (tavapäraste bioloogilise ravi eelsete skriininguuringutena).

Põhjalikud juhendid ravimiannuse kohandamiseks ja ravi katkestamise kohta kõrvaltoimete (neutropeenia, trombotsütopeenia jt) esinemise korral on toodud ravimi infolehes. Ravi ajal tuleb analüüse kontrollida 1 kuu pärast, edaspidi 3- kuuliste intervallidega, vajadusel sagedamini.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Teenuseosutaja valmisolek on olemas täiendavate meetmete rakendamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Sarilumab on juba kasutusel reumatoidartriidi ja juveniilse idiopaatilise artriidi ravis, kogemus ravimiga on kõigil potentsiaalsetel tervishoiuteenuse osutajatel olemas.

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

Taotluse esitaja on hinnanud aasta jooksul tervishoiuteenust vajavate isikute arvuks 25, järgmisel aastal 50. Teenust vajavate isikute arv võib olla tegelikkuses suurem (arvestades, et uuringute andmetel u 40% juhtudest tekib GKS ravi foonil haiguse relaps esimese aasta jooksul). Ravijuhtude arv on esitatud asjakohaselt. Kuna RPM on haigus, millest on võimalik potentsiaalselt tervistuda, on hinnang lisanduvate patsientide arvule järgmistel aastatel, adekvaatne.

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

Taotluses esitatud tervishoiuteenuste seos kehtiva loeteluga on igati asjakohane. Alternatiivne tervishoiuteenus puudub, seetõttu ei asenda uus teenus olemasolevaid tervishoiuteenuseid. Ei lisandu muid tervishoiuteenuseid, soodusravimeid ega meditsiiniteenuseid.

Teenuse rakendamisel on võimalik vähendada GKS kogudoosi ja sellest tulenevaid pikaajalisi kõrvaltoimeid ning sellega seonduvate kulutuste mh. töövõimetuse vähenemist nagu märgitud taotluse punktis 10.5

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

Omaosalus ei ole kohaldatav.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väärkasutamine ei ole tõenäoline, ravi alustamise otsus tehakse vähemalt kolmest reumatoloogist koosnev eksperdikomisjoni poolt varasema bioloogilise ravi kogemusega keskustes.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei mõjuta ravitulemust

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Põhjendatud on kohaldamise tingimuste lisamine- tervishoiuteenuse osutamine RPM korral juhtudel kui haigus ei allu glükokortikoidravile, RPM ägenemise korral glükokortikoidravi kasutamise foonil või glükokortikoidravi vastunäidustuse korral, varasema bioloogilise ravi kogemusega keskustes, ravi alustamine toimub vähemalt kolmest reumatoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel.

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärk on lisada Eesti Tervisekaasa poolt rahastatavate tervishoiuteenuste hulka bioloogiline ravi IL- 6 retseptori blokaatori sarilumabiga RPM raviks juhtudel kui haigus ei allu glükokortikoidravile, RPM ägenemise korral glükokortikoidravi foonil või glükokortikoidravi vastunäidustuse esinemise korral.

Käesolevalt on RPM peamiseks raviviisiks pikaajaline (keskmiselt 1a kestev) glükokortikoidravi. Peamine probleem on GKS ravi foonil tekkivate ägenemiste ja GKS kõrvaltoimete/ vastunäidustuste korral alternatiivse raviviisi leidmine. Senini on steroidsäästval eesmärgil kasutatud metotreksaati, kuigi selle ravimi efektiivsus on küsitav ja puudub näidustus RPM ravis. Saphyr uuringus leiti, et sarilumabi kasutajad saavutasid püsiva remissiooni oluliselt sagedamini võrreldes platseebogrupiga ning antud ravimi kasutamisel on võimalik oluliselt vähendada glükokortikoidi kumulatiivset annust ja sellest tulenevaid tüsistusi RPM ravis.

Euroopa RPM ravijuhend on publitseeritud 2015. aastal, oluliselt varem Sarilumabi heakskiitmisest EMA poolt. Saphyr uuringu tulemuste avaldamisele järgneva aja jooksul ei ole ühtegi RPM ravijuhendit valminud. IL-6 blokaatorite kasutamist RPM ravis on käsitletud kahe Euroopa riigi ravijuhendites (Prantsusmaa(13), Norra(14)). Norra ravijuhend soovitatav sarilumabi kasutada kõrge GKS kõrvaltoimete riski või haiguse relapsi korral juhul kui patsient ei talu metotreksaati või kui on juba lisatud metotreksaat ning ka selle ravi foonil tekib uus haiguse ägenemine. Prantsusmaa ravijuhendis märgitakse, et IL-6 inhibiitorit võib kasutada juhtudel kui GKS ravi tuleb kiirelt redutseerida või sellest hoiduda suure kõrvaltoimete riski tõttu.

Tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutuse tagamiseks tuleks sätestada järgnevad kohaldamise tingimused: tervishoiuteenuse osutamine RPM korral juhtudel kui haigus ei allu glükokortikoidravile, RPM ägenemise korral glükokortikoidravi kasutamise foonil või glükokortikoidravi vastunäidustuse korral, varasema bioloogilise ravi kogemusega keskustes, ravi alustamine toimub vähemalt kolmest reumatoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel.

18. Kasutatud kirjandus

1. Sharma A, Mohammad AJ, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2020 Oct 1;50(5):1040–8.

2. Tervisekassa andmekogu. Tervishoiuteenuste kasutus kuluperioodi, raviasutuse, teenustüübi, diagnooside, erialade ja vanusrühmade lõikes, al 2021 [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 15]. Available from: <https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>
3. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):484–92.
4. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cited 2025 Mar 15]. Available from: <https://ard.bmj.com/content/74/10/1799>
5. DeJaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan;83(1):48–57.
6. Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):19–31.
7. González-Gay MA, Heras-Recuero E, Blázquez-Sánchez T, Castañeda S, Largo R. Leflunomide as a therapeutic alternative to methotrexate as a glucocorticoid-sparing agent in polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Adv Pract*. 2024 Mar 28;8(2):rkae047.
8. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1560–7.
9. Keller KK, Mukhtyar CB, Nielsen AW, Hemmig AK, Mackie SL, Sattui SE, et al. Recommendations for early referral of individuals with suspected polymyalgia rheumatica: an initiative from the international giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica study group. *Ann Rheum Dis*. 2024 Nov 1;83(11):1436–42.
10. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med*. 2023 Oct 4;389(14):1263–72.
11. Kevzara ravimi omaduste kokkuvõte. Available from: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_et.pdf
12. DeJaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct 1;74(10):1799–807.
13. Wendling D, Al Tabaa O, Chevet B, Fakih O, Ghossan R, Hecquet S, et al. Recommendations of the French Society of Rheumatology for the management in current practice of patients with polymyalgia rheumatica. *Joint Bone Spine*. 2024 Jul;91(4):105730.

14. Tengesdal S, Diamantopoulos AP, Brekke LK, Besada E, Myklebust G. Norwegian society of rheumatology recommendations on diagnosis and treatment of patients with Polymyalgia Rheumatica: a narrative review. *BMC Rheumatol.* 2024 Nov 4;8(1):58.