



## Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts

Eesti Haigekassa  
Vastus lisaandmete küsimisele

29. märts 2015.a.

President:  
Pille Taba  
TÜ Närvikliinik  
Puusepa 8  
Tartu 51014  
Pille.Taba@kliinikum.ee

Vastuseks Teie kirjale nr 4-22/651-2 L. Puusepa nim. Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi poolt esitatud ettepanekute kohta:

Asepresident:  
Toomas Asser  
TÜ Närvikliinik  
Puusepa 8  
Tartu 51014  
Toomas.Asser@kliinikum.ee

### Taotlus „Parkinsoni tõve ravi apomorfiini lahusega subkutaanse püsiinfusiooni-pumba abil“:

1. Erinevate apomorfiini preparaatide omaduste kokkuvõtete kohaselt on patsientidel, kellele on näidustatud ravi apomorfiiniga, esmaseks raviviisiks apomorfiini perioodilised süstid ning alles siis kui ravi tulemus süstidega jääb mitterahuldavaks või patsientide puhul, kes vajavad sagedast süstimist (enam kui 10 ööpäevas), on põhjendatud üleminek püsivale subkutaansele infusioonravile minipumba ja/või süstlapumbaga. Sellest tulenevalt palun täpsustada, millise teenuse kaudu on planeeritud korraldada ravi apomorfiini lahusega süstimise teel ilma subkutaanse püsiinfusiooni-pumba paigaldamiseta.

Vastus: Apomorfiini lahusega süstimise taotlus on ettevalmistamisel esitamiseks Sotsiaalministeeriumi Ravimiosakonnale. Nimetatud taotlus on varasemalt esitatud ja uuesti tagasi võetud andmete täpsustamiseks, millega praegu tegeldakse.

Sekretär:  
Katrín Antsov  
Pärnu Haigla  
Ristiku 1  
Pärnu 80010  
katrin.antsov@ph.ee

Laekur:  
Kersti Brems  
Tallinna Keskhaigla  
Sisekliinik  
Ravi 18  
Tallinn 10138  
kersti.brems-neuhaus@itk.ee

2. Taotluses on välja toodud, et ravi alustamisel on vajalik ühekordse täiendava teenusena neuroloogia voodipäev, mille keskmiseks arvuks on taotleja toonud 5 päeva. Palun täpsemalt selgitada, milliseid ravitoiminguid selle perioodi vältel tehakse?

Vastus: 5 ravipäeva jooksul viiakse läbi apomorfiini annuse testimine (*apomorphine challenge*) minimaalse toimiva annuse ja kõrvaltoimeid tekitava annuse testimiseks, et määrata tunnine ja ööpäevane infusiooniannus. Esimesel päeval kasutatakse infusiooni 0,5-1 mg tunnis, 16 tundi päevas, ja tavapärase raviannus on 4-7 mg päevas. Järk-järguline annuse tõstmine on vajalik ühelt poolt selleks, et jääda vähima/optimaalse efektiivse püsiannuse juurde, ja samas vältida kõrvaltoimeid. Patsiendile õpetatakse pumba käsitlemist ja selgitatakse võimalikke kõrvaltoimeid.

Samal ajal langetatakse teiste ravimite annuseid ja lõpetatakse suukaudsete dopamiini agonistide, MAO-B inhibiitori, amantadiini ja antikolinergiliste ravimite kasutamine, jättes levodopa raviskeemi redutseeritud annusega.

Juhatuse liikmed:  
Andrus Kreis  
Janika Kõrv  
Katrín Gross-Paju

Seega on 5-päevane aeg statsionaaris vajalik apomorfiini kui pumbaravimi annuse optimeerimiseks ja teiste ravimite annuste redutseerimiseks. 5-päevane statsionaari aeg on esitatud, toetudes Euroopa elspertiisikeskuste (University College London; University of Vienna) kogemusele.

3. Keskmise patsiendi infusiooniannus taotleja andmetel ööpäevas on 50-75 mg apomorfiini (1- 1,5 ampulli) päevas, s.t. 1,5 - 2 N5 infusioonilahuse originaali nädalas. Selgitada, kas pumpa lisatakse korraga ühe päeva raviannus või täisampullid ravimit, mida saab tarvitada mitmel järjestikusel päeval ehk kas patsiendil, kes vajab päevas 75 mg (1,5 ampulli) apomorfiini päevas, läheb 0,5 ampulli ravimit raisku või mitte?

Vastus: Lahust, mis kasutatud süstlasse üle jääb, uuesti kasutusse järgmisel päeval ei võeta, kuid ravimi maksimaalse kasutuse võimaluseks on sel juhul lahustada korraga 3 ampulli ja jagada koheselt kahte süstlasse, millest järgmise päeva oma võib säilitada külmkapis. Enne kasutamist tuleb lahust hinnata visuaalselt, et veenduda, et see on värvitu ja selge.

#### Taotlus „Refraktaarse myasthenia gravise (MG) ravi rituksimabiga“:

1. Palume täiendada taotluse punktis 3.2 viidatud uuringute loetelu ka nendest saadud tulemustega või saata meile viidatud allikate täistekstid, mis toodud alljärgnevalt:

- a) Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, Muñoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juárez C, Verschuuren JJ, Illa I. Longlasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012 Jan 17;78(3):189-93. doi:10.1212/WNL.0b013e3182407982. Epub 2012 Jan 4.
- b) Desnuelle C, Jeandel P.-V, Rosenthal E et al. Efficacy of rituximab (RITUKSIMAB) in a population of 13 patients with refractory myasthenia graavis (MG). Presented at the 63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology in Hawaii; April 9- 16, AAN Abstract P04.034.
- c) Collongues N, Casez O, Lacour A, Tranchant C, Vermersch P, de Seze J, Lebrun C. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve*. 2012 Nov;46(5):687-91. doi: 10.1002/mus.23412. Epub 2012 Aug 31.

Vastus: artiklite täistekstid lisatud.

2. Täpsustada, mis on rituksimabi ravi lõpetamise või korduva kuuri määramise kriteeriumiks.

3. Täpsustada hinnangut ravimahtude osas. Taotluses seisab: „Enamus patsiente vajab rituksimabi ravikuuri korra aastas, kirjanduse andmetel pole olnud vajadust enam kui 3 ravikuuri järele.“ Kas ravimahtude planeerimisel peaks arvestama, et tüüpiline patsient vajab 1, 2 või 3 kuuri/aastat ravi rituksimabiga?

Vastus: Rituksimabravi metaanalüüs (Iorio et al 2014 ) rõhutab, et ehkki täpne raviskeem pole selge, on enamuse keskuse kasutanud ühekordse ravikuurina 4 x 375 mg/m<sup>2</sup> kord nädalas 4 nädala jooksul. Korduvate ravikuuride vajadus on individuaalne. Metaanalüüsi autorite andmetel (Iorio et al 2014 ) on rituksimabravi efektiivsus 83,9% (80,4 - 88,8%). Ehkki kokku on seda ravi kirjeldatud 168 patsiendil, on kõik seeriad olnud väikese haigete arvuga. Suurema haigete arvuga uuringutest on vajanud korduvat ravi 6/17 (Diaz-Manera et al 2012), 2/6 (Lebrun et al), 4/6 (Zebardast et al 2010), Collongues et al (2012) kirjeldab vaid lisaravikuure vajadusel. Ravikulude planeerimisel võiks aluseks olla suuremate seeriade alusel, et lisaravikuure võivad vajada 25-50% patsientidest.

Oleme planeerinud ravida raskeid haigeid ning ka meie praeguste haigete ravi saaks toimuda suhteliselt hilja, kuna siiani pole see ravi kättesaadav olnud ja esimesed haiged on pikka aega oma ravi oodanud. Samas metaanalüüsi andmetel on raviefekt parem varase raviga (Iorio et al 2014).

*J Clin Neuromuscul Dis.* 2014 Jun;15(4):167-78. doi: 10.1097/CND.000000000000034. **Treatment-refractory myasthenia gravis.** *Silvestri NJ<sup>1</sup>, Wolfe GI.*

*The dose of RTX was variable among studies. One hundred thirty-seven patients (AChR-Ab? 70, MuSK-Ab? 62, dSN 5) received the 4 9 375 mg/m<sup>2</sup> regimen, 12 received 500 mg/weekly 92 weeks, 8 were treated with two infusions of 1 g each while in other 11 patients different therapeutic regimens were adopted.*

4. Taotluse lisas 2 (patsiendi ravikulud) ja lisas 4 (rituksimabi haigusjuht) esitatud patsiendi loetletud ravikulud on sama aasta lõikes oluliselt erinevad (2014. a: 25 152,05 € vs. 90 490,19 €). Palume selgitada erinevuste põhjust. Lisaks selgitada, millised kulud oleks taotluses kirjeldatud juhtumi põhjal refraktaarse myasthenia gravis-e õigeaegse rituksimab-i raviga Eesti oludes tõenäoliselt välditavad/vähendatavad.

Lisa 2 ja 4 patsientide ravikulude erinevus on seotud sellega, et lisa 2 patsient on LTKH-s ravil olnud patsient ning lisa 4 toodud patsient oli ravil ITK-s, seega on tegemist kahe erineva patsiendi ravikulude analüüsiga. Kuna rituksimaab indutseerib pikaajalise remissiooni ravi-refraktaarsetel *myasthenia gravis* patsientidel, siis pärast ravikuuri saamist ligi 84% statsionaarseid ravikulusid enam ei teki. Seega rituksimaabravi oleks nende ravikulude tekkimist vähendanud. Nowaki et al 2011 andmetel ei vajanud 9/12 patsiendist enam plasmavahetust pärast ravi rituksimaabiga.

#### Kirjandus:

- Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis.
- J Neurol. 2014 Oct 12. [Epub ahead of print]
- Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, Muñoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juárez C, Verschuuren JJ, Illa I. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. Neurology. 2012 Jan 17;78(3):189-93. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182407982. Epub 2012 Jan 4.
- Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2010 Mar;41(3):375-8. doi: 10.1002/mus.21521.
- Desnuelle C, Jeandel P.-V, Rosenthal E et al. Efficacy of rituximab (RITUKSIMAB) in a population of 13 patients with refractory myasthenia gravis (MG). Presented at the 63<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology in Hawaii; April 9-16, AAN Abstract P04.034
- Collongues N, Casez O, Lacour A, Tranchant C, Vermersch P, de Seze J, Lebrun C. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. Muscle Nerve. 2012 Nov;46(5):687-91. doi: 10.1002/mus.23412. Epub 2012 Aug 31
- Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Sep;4(5):259-66. doi: 10.1177/1756285611411503

