

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	L. Puusepa nimeline Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 8, 50406, Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	7318500
1.4 Taotleja e-posti aadress	Pille.Taba@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	Medison Pharma Estonia OÜ
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	hiien@medisonpharma.com
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Hiie Nurm
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+ 372 56 636 117
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	hiien@medisonpharma.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Generaliseerunud <i>myasthenia gravis</i> ravi alfaefgartigimoodiga
2.3. Taotluse eesmärk	
<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) <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 muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <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	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Myasthenia gravis (MG) ehk raskekujuline müasteenia on haruldane neuromuskulaarne autoimmuunne haigus. Sageli on esimesed kaebused seotud silmadega (kahelinägemine, ptoos), kuid ca 85% patsientidel haigus generaliseerub, põhjustades lihasnõrkust kätes ja jalgades, raskusi neelamise, mälumise ja kõnelemisega, ning hingamispuudulikkust, mis võib rasketel juhtudel nõuda mehaanilist ventilatsiooni.

MG esineb peamiselt noortel naistel (20-40 aastat) ja vanematel meestel (50-70 aastat). Ravi eesmärk on sümptome vähendada miinimumini, et võimaldada iseseisvat toimetulekut ning normaalset pere- ja tööelu. Siiski on hinnatud, et kuni 80% patsientidest ei saavuta remissiooni (st MG sümptomite ja tunnuste puudumist) ning ca 10-30% patsientidest on praeguste ravimeetodite suhtes refraktaarsed.

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu alfaefgartigimood, mis on näidustatud generaliseerunud MG raviks lisaks standardravile. Alfaefgartigimoodi efektiivsus on leidnud kinnitust 3. faasi kliinilises uuringus ning on hinnatud patsientide poolt hästi talutavaks.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

Alfaefgartigimood on näidustatud lisaks standardravile atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes positiivsete generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega täiskasvanud patsientide raviks.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

G70.0 Raskekujuline müasteenia

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Haigusseisundi ülevaade

Myasthenia gravis (MG) ehk raskekujuline müasteenia on haruldane neuromuskulaarne autoimmuunne haigus, mida põhjustavad neuromuskulaarse ühenduse vastased autoantikehad, mis häirivad neuromuskulaarse sünapsi tööd, põhjustades rasket ja potentsiaalselt eluohtlikku lihasnõrkust [1].

Tüüpiline müasteenia avaldub lihasnõrkuse ja lihasväsimusena, mis on päeva jooksul väga muutlik ning leeveneb puhates. Võimalikud haiguse vallandajad ja süvendajad on näiteks stress, infektsioon, operatsioon, aga ka mõned ravimid. Sageli on esimesed kaebused kahelinägemine ja silmalau allavaje ehk ptoos [1].

Kuni 15%-l võibki haigus jääda silmavormiks, kuid suuremal osal lisanduvad järgneva kahe aasta jooksul uued sümptomid ja haigus generaliseerub [1]. Haiguse progresseerumisel võivad nõrkus ja väsimus muutuda tõsiseks ja mõjutada rohkem lihasrühmi [2]. Nõrkus on enam väljendunud jäsemete proksimaalsetes lihastes, sageli tekib ka bulbaarsete lihaste haaratus neelamisraskuse, miimiliste lihaste nõrkuse või isegi hingamispuudulikkusega [1]. Kuni 20% generaliseerunud MG-ga patsientidest kogeb müasteenilist kriisi, mis tekib siis, kui hingamislihased muutuvad funktsioneerimiseks liiga nõrgaks, mille tulemuseks on hingamispuudulikkus ning patsiendid vajavad mehaanilist ventilatsiooni [3]. Kuni 20% MG-ga patsientidest kogeb müasteenilist kriisi vähemalt kord elus [3].

MG korral esinevad 85%-l juhtudest atsetüülkoliini retseptori (*acetylcholine receptor*, AChR) vastased antikehad. AChR-vastased antikehad takistavad närvisignaali ülekannet lihasele, sest seostuvad lihasmembraani postsünaptilise AChR-iga. Vallandub kaskaad, kus aktiveerub komplemendi süsteem, AChR-i hulk väheneb, osa AChR-ide atsetüülkoliini siduv piirkond membraanil blokeeritakse ja postsünaptiline membraan kaotab oma voldilisuse ning lameneb. Nende protsesside tulemusena häirub signaali ülekanne närvilt lihasele [1].

Kõige sagedamini ilmneb MG naistel vanuses 20-39 aastat ja meestel vanuses 50-70 aastat [4]. Varase algusega (<50 a vanuses) MG-ga patsientidel esineb sageli AChR-vastaseid antikehasid ning samuti harknäärme ehk tuumuse hüperplaasia. Hilise algusega (>50 a) MG esineb sagedamini meestel [1].

Diagnostika ja klassifikatsioon

MG diagnoosimisel on esmatähtis iseloomuliku kliinilise pildi äratundmine, mida peaksid kinnitama elektrofüsioloogilised uuringud ning antikehade esinemine. Neurofüsioloogiliselt on MG diagnoosimiseks kasutusel korduv närvistimulatsioon ning veelgi tundlikum üksikku müograafia – mõlemad diagnostilised meetodid aitavad kinnitada neuromuskulaarse ülekande häiret, kuid pole haigusspetsiifilised. Korduv närvistimulatsioon aitab MG-d eristada Lamberti-Eatoni sündroomist ja botulismist [1].

Antikehadest on Eestis vereseerumist määratavad AChR-i antikehad ja MuSK (lihasspetsiifiline türosiinkinaas) antikehad. Samas aga ei korreleeru antikehade sisaldus haiguse raskusega ega aita prognoosida edasist kulgu. Seetõttu käivad praegu teadusuuringud uute biomarkerite leidmiseks [1].

MGd saab klassifitseerida erinevalt, sõltuvalt haigust põhjustavatest antikehadest, patsiendi vanusest või kliinilisest pildist. Kõige sagedamini jaotatakse haigus selle järgi, mis vanuses tekivad sümptomid ja millised on verest leitavad antikehad (Tabel 1) [1]. Antud taotluses käsitleme **generaliseerunud MG-d**, mis võib haarata sisuliselt kõiki lihaseid ja lihasgruppe, mõjutades seeläbi patsiendi elukvaliteeti suuremal määral, kui teised müasteenia vormid.

Tabel 1. Müasteenia alarühmad

Haiguse algus	Varase algusega MG, < 50 aasta Hilise algusega MG, > 50 aasta
Autoantikehad	Atsetüülkoliini retseptori vastased antikehad MuSK retseptori vastased antikehad LRP-4 vastased antikehad Seronegatiivne MG
Haaratud lihased	MG silmavorm Generaliseerunud MG
Tuumuse patoloogia	Follikulaarne hüperplaasia Tuumoom Tuumuse atroofia

MuSK, lihasspetsiifiline türosiinkinaas; LRP-4, väikse tihedusega lipoproteiini retseptoriga seotud proteiin-4.

Ameerika *Myasthenia Gravis*'e Sihtasutuse (*Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) kliinilise klassifikatsiooni järgi liigitatakse haigus viited klassi (Tabel 2) [2]. Taotletava ravimi alfaefgartigimoodi 3. faasi kliinilistesse uuringutesse olid kaasatud II, III ja IV raskusklassi kuuluvad patsiendid.

Tabel 2. MGFA kliiniline klassifikatsioon

Klass	Iseloomustus
I	Mis tahes silmalihaste nõrkus; võib olla silmade sulgemise nõrkus. Kogu muu lihasjäud on normaalne.
II	Kerge nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid peale silmalihaste; võib esineda ka mis tahes raskusastmega silmalihaste nõrkust.
III	Mõõdukas nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid peale silmalihaste; võib esineda ka mis tahes raskusastmega silmalihaste nõrkust.
IV	Tõsine nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid peale silmalihaste; võib esineda ka mis tahes raskusastmega silmalihaste nõrkust.
V	Määratletakse intubatsiooniga, mehaanilise ventilatsiooniga või ilma, välja arvatud juhul, kui seda kasutatakse rutiinse operatsioonijärgse ravi ajal.

Levimus

Generaliseerunud raskekujuline müasteenia (gMG) on Euroopa Raviameti määratluse järgi haruldane haigus, kuna seda esineb vähem kui 50 inimesel 100 000-st [5].

MG esinemissagedus Euroopa riikides on vahemikus 0,4–3,0 juhtu 100 000 inimese kohta aastas [6]. MG globaalne levimus hiljuti avaldatud kirjandusülevaate kohaselt on 12,4 juhtu 100 000 elaniku kohta [7].

MG esinemissagedust Eestis on uurinud Ööpik jt (2003) [8], kes 1970.-1996. aastate andmete põhjal leidsid esinemissageduseks 4,0 juhtu miljoni kohta (naised 5,2; mehed 2,6) ja levimuseks 99 juhtu miljoni kohta (naised 133; mehed 59). Teises uuringus (Ööpik, 2008) võrreldi kliiniliselt diagnoositud MG esinemissagedust laboratoorselt kinnitatud juhtudega [9]. Uuringu teostamise ajal (1997. a) oli Eestis MG diagnoosiga 144 patsienti, kellest uurijatel oli võimalik korduv läbivaatus teostada 89 (62%) patsiendil. Korduva läbivaatuse alusel kinnitati MG diagnoos 70 patsiendil, samas kui 6 patsiendil kinnitati alternatiivne diagnoos ja 13 patsiendil ei olnud võimalik diagnoosi määrata, kuid ei saanud välistada kergekujulist või remissioonis MG-d. Kinnitatud MG diagnoosiga patsientide alusel hinnati MG levimuseks Eestis 78 juhtu miljoni kohta (95% CI 65-94).

Läbilõikeuuring Eesti ja Rootsi MG-patsientide hulgas (Sabre jt, 2017) leidis MG levimuseks 172,6 juhtu (95% CI 131,1–214,1) miljoni inimaasta kohta, ning et levimus on eelneva aastakümne jooksul suurenenud [10]. Sarnaselt Ööpik 2008 uuringule leiti, et MG on Eestis ülediagnoositud, sest paljudel patsientidel puuduvad autoantikehad ja neurofüsioloogiliselt kinnitatud diagnoos [9], [10].

Haiguskoormus

MG on invaliidistav ja potentsiaalselt eluohtlik seisund. Puue tuleneb peamiselt kurnavast lihasnõrkusest, sealhulgas nägemis-, neelamis- ja mälumisraskustest, häiritud kõnest, hingamisfunktsiooni probleemidest ja üldiselt takistatud liikumisest [11].

Mitmetes uuringutes on leitud, et MG-ga patsientide tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL) on võrreldes tervete kontrollpopulatsioonidega madalam [11], [12]. Saksamaal läbi viidud tervisega seotud elukvaliteedi uuring, milles osales 1518 MG-ga patsienti, kelle haiguse keskmine kestus oli 10,2 aastat, näitas, et kuigi enamik patsiente (82%) pidas oma haigust stabiilseks, oli 75%-l piiratud liikuvus lihasnõrkuse tõttu pärast füüsilist pingutust, 71%-l esines nõrkus ülajäsemetes ja 70%-l olid kõndimisprobleemid [12]. Sagedased olid ka neelamis-, mälumis-, roojamis- ja nägemisprobleemid. Umbes kolmandikul gMG-ga patsientidest esineb depressioon ja peaaegu pooltel ärevushäire [13]. Elukvaliteeti võivad mõjutada ka raviga seotud kõrvaltoimed, mis tulenevad peamiselt immunosupressiivsete ravimeetodite pikaajalisest kasutamisest [11].

MG-ga patsientidel on tavapopulatsiooniga võrreldes oluliselt suurem risk tõsiste infektsioonide tekkeks, seda peamiselt haigusseisundi raviks kasutatavate immunosupressantide tõttu [11], [14]. Kanadas läbi viidud uuringus, milles osales 3823 MG-ga patsienti, keda jälgiti üle 5 aasta, leiti, et MG on seotud 39% suurema infektsiooniriskiga võrreldes vastavate kontrollrühmadega [15]. Kõige levinumad infektsioonid olid hingamisteede infektsioonid, sealhulgas bakteriaalne kopsupõletik, septitseemia ja naha/pehmete kudede infektsioonid [11].

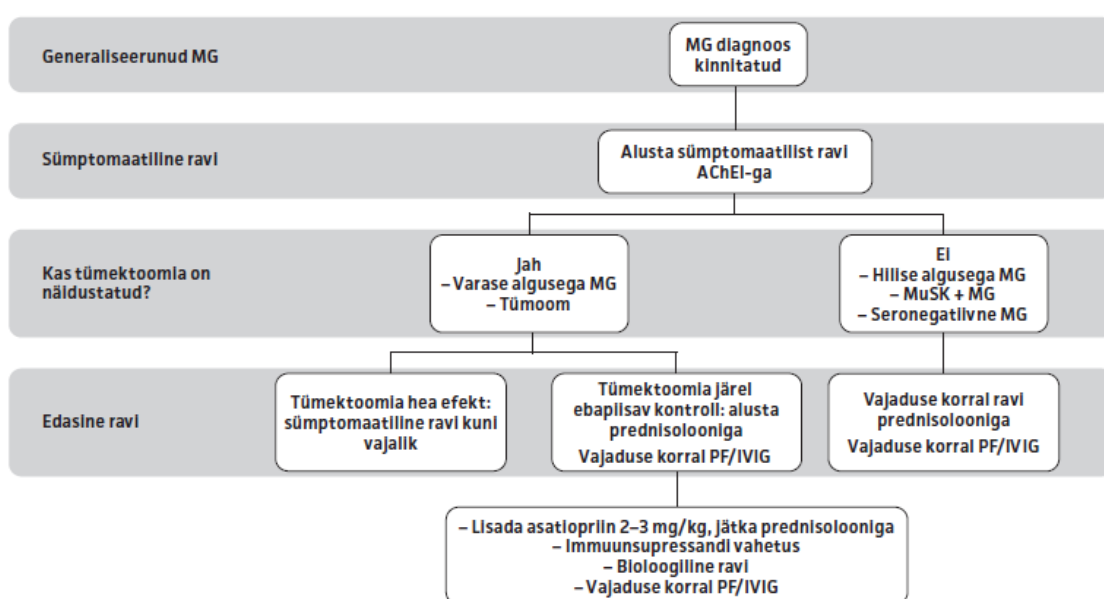
Üldine suremus on MG-ga patsientidel oluliselt kõrgem kui üldpopulatsioonis (suremuskordaja [MRR]: 1,41 [95% CI 1,24, 1,60]), eriti esimese 5 aasta jooksul pärast diagnoosimist (MRR: 1,67 [95% CI 1,41], 1,98]) [16].

Ravivõimalused

Raskekujulise müasteenia ravi jaguneb sümptomaatiliseks ja immuunmoduleerivaks. Sümptomaatiliste ravimite alla kuuluvad **koliinesteraasi (AChE) inhibiitorid** (püridostigmiin), mis aga põhjustavad kõrvaltoimeid (kõhulahtisus, suurenenud süljeeritus, liigne higistamine, bradükardia), mille vältimiseks ei tohiks päevane annus ületada 360 mg. Suuremate annuste korral on oht kolinergilise kriisi tekkeks. Sümptomaatilise raviga ei ole võimalik autoimmuunset protsessi pidurdada ning enamik patsientidest vajab immuunteraapiat, mis viiks haiguse remissiooni. **Glükokortikoidid** parandavad 80%-l MG-patsientidest seisundit umbes kahe nädalaga. Nii ravitoime kui ka kõrvaltoimed sõltuvad annusest [1].

Patsientidel, kellel on glükokortikosteroidide kasutamine vastunäidustatud, on teiseks võimaluseks ravi **mittesteroidsete immuunsupressantidega** (*non-steroidal immunosuppressive therapy*, NSIST), nagu asatiopriin, mükofenolaat-mofetiil, tsüklosporiin, takroliimus või metotreksaat. Eri riikide ravijuhendites on soovitusel, lähtudes kogemusest ja tavast, erinevad. Samas tuleb meele pidada, et kortikosteroididest erinevalt hakkab nende ravimite toimel kliiniline paranemine oluliselt pikema aja möödudes (asatiopriini puhul 1 aasta, mükofenolaatmofetiili puhul 9 kuu, tsüklosporiini puhul 7 kuu, metotreksaadi puhul 1 aasta, takroliimuse puhul 1 aasta pärast). Isikutel, kelle tiopuriini metüültransferaasi aktiivsus on madal, on oht asatiopriini tarvitamisel saada juba standardannuses rasked kõrvaltoimed [1].

Raviks on ka **tümektoomia** – see on ravisoovitus varase algusega MGga patsientidel, kellel esinevad AChR-vastased antikehad [1].



Joonis 1. Müasteenia ravisoovitused

Katmata ravivajadus

MG on raskelt invaliidistav ja potentsiaalselt eluohtlik seisund, mis nõuab patsientidelt ja tervishoiuteenuse osutajatelt aktiivset järelevalvet. Haigusega kaasnev koormus on ühiskondlikust seisukohast suur, sest tervishoiuressursse kasutatakse palju ja kulud on suured ning patsientide töötusest tulenev tootlikkuse vähenemine on märgatav. Haigusel on märkimisväärne kliiniline koormus ja suur mõju patsientide tervisele seotud elukvaliteedile, mis mõjutab igapäevaseid tegevusi ning füüsilist ja vaimset tervist. Pikaajalised populatsioonipõhised uuringud on näidanud, et MG-ga patsientidel on suurem risk enneaegseks surmaks [16].

MG ravi eesmärk on tagada patsientidele normaalne või peaaegu normaalne igapäevane funktsioneerimine minimaalse MG-st tingitud nõrkuse või väsimusega (st remissioon) ning et ravimite kõrvaltoimed oleks minimaalsed või puuduksid [17]. Siiski on hinnatud, et kuni 80% patsientidest ei saavuta remissiooni [18]. Lisaks sellele ei reageeri umbes 10-30% patsientidest piisavalt praegustele ravimeetoditele ja neid patsiente peetakse ravirefraktaarseks [18], [19].

Ebapiisava ravivastusega MG-ga patsiendid vajavad uusi ravivõimalusi, mis võimaldavad paremat kontrolli sümptomite üle ja on paremini talutavad kui kortikosteroidid ja NSISTid.

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 ingliskeelsed 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).

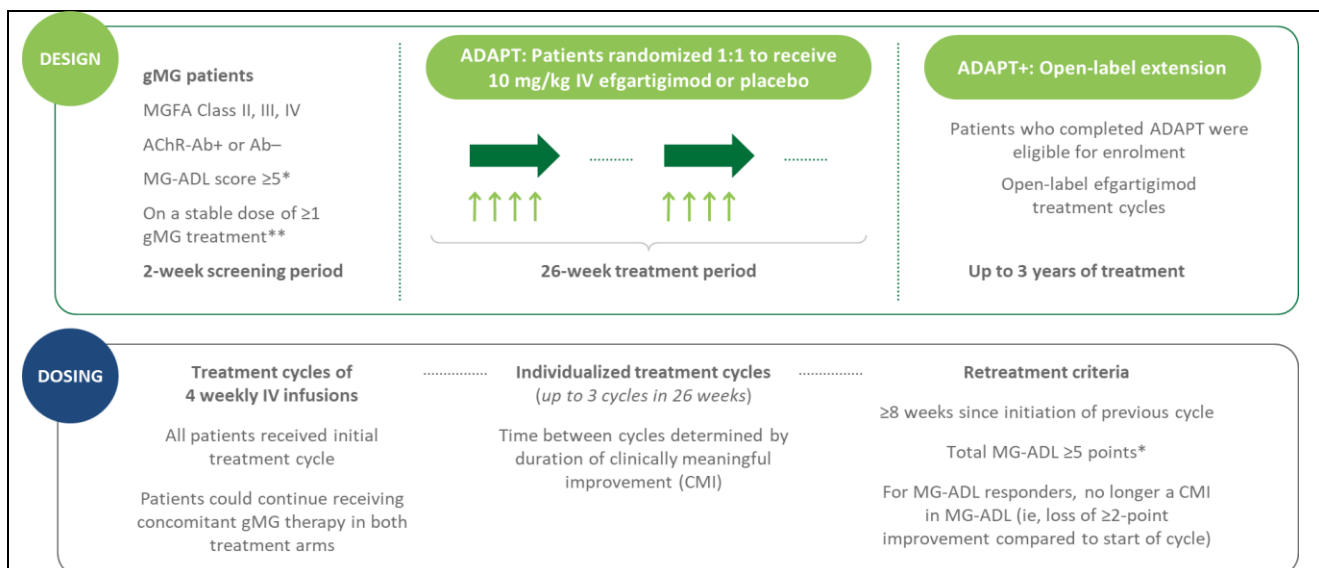
Alfaefgartigimood on inimese antikeha immunoglobuliin G1 fragment, mis seondub neonataalse Fc retseptoriga, mille tulemusena väheneb ringleva IgG sisaldus. IgG autoantikehad on MG patogeneesi algpõhjus. Need pärsvivad neuromuskulaarset edasikandumist seondudes AChR retseptorite, lihasspetsiifilise türosiinkinaasi (MuSK) või väikese tihedusega lipoproteiini retseptoriga seotud valguga 4 (LRP4) [20].

Alfaefgartigimoodi efektiivsusest gMG ravis on publitseeritud kahe 3. faasi uuringu tulemused:

- **ADAPT**: randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga 3. faasi uuring (Howard, 2021) [21]
- **ADAPT+**: ADAPT uuringu pikaajaline jätku-uuring, mille esmaseid vahetulemusi esitleti Ameerika Neuroloogiaakadeemia (AAN) konverentsil (Howard, 2022) [22]

Uuringute disain [20]

Uuringus ADAPT said patsiendid 26 nädala jooksul maksimaalselt 3 ravitsükli kas alfaefgartigimoodi või platseeboga. Uuringus ADAPT+ said patsiendid jätkata avatud sildiga alfaefgartigimood ravi kuni 3 aasta jooksul.



Joonis 2. ADAPT ja ADAPT+ uuringute disain

gMG, generaliseerunud myasthenia gravis; MGFA, Ameerika Myasthenia Gravis Sihtasutus; MG-ADL, Myasthenia gravis Activities of Daily Living skaala; AChR Ab+/-, atsetüülkoliini retseptori autoantikeha positiivne/negatiivne.

*Vähemalt 50% skoorist peab tulenema mitte-okulaarsetest sümptomitest.

**AChE inhibiitor, kortikosteroid ja/või NSIST.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

ADAPT (NCT03669588) [21]

Kaasamise kriteeriumid:

- 1) Vanus ≥ 18 aastat;
- 2) MGFA klass II–IV;
- 3) AChR-vastaste antikehade suhtes kas positiivsed või negatiivsed;
- 4) MG-ADL (MG igapäevase toimetuleku) üldskoor ≥ 5 ja $>50\%$ skoorist tuleneb mitte-okulaarsetest sümptomitest;
- 5) Patsient on stabiilse annusega MG ravil (AChE inhibiitor, kortikosteroid või NSIST).
- 6) IgG tase ≥ 6 g/l.

Patsiendid randomiseeriti 1:1 suhtes kahte rühma:

- Alfaefgartigimood (n=84)
- Platseebo (n=83)

Ravieelsed näitajad olid ravirühmade vahel sarnased (Tabel 3). Mediaanvanus oli alfaefgartigimoodi rühmas 45,9 aastat ja platseebo rühmas 48,2 aastat. Naiste osakaal rühmades oli vastavalt 75% ja 66%. Enamik ($>80\%$) patsiente mõlemas rühmas olid valgenahalised. 77% kummaski rühmas olid AChR vastaste antikehade (AChR-Ab) suhtes positiivsed. MG-ADL üldskoor oli alfaefgartigimoodi rühmas 9,2 punkti ja platseebo rühmas 8,8 punkti.

Tabel 3. Patsientide ravieelsed näitajad

	All patients		Acetylcholine receptor antibody-positive patients	
	Efgartigimod group (n=84)	Placebo group (n=83)	Efgartigimod group (n=65)	Placebo group (n=64)
Age, years	45.9 (14.4)	48.2 (15.0)	44.7 (15.0)	49.2 (15.5)
Sex				
Female	63 (75%)	55 (66%)	46 (71%)	40 (63%)
Male	21 (25%)	28 (34%)	19 (29%)	24 (38%)
Race				
Asian	9 (11%)	7 (8%)	7 (11%)	4 (6%)
Black or African American	3 (4%)	3 (4%)	1 (2%)	3 (5%)
White	69 (82%)	72 (87%)	54 (83%)	56 (88%)
Other*	3 (4%)	1 (1%)	3 (5%)	1 (2%)
Time since generalised myasthenia gravis diagnosis, years	10.1 (9.0)	8.8 (7.6)	9.7 (8.3)	8.9 (8.2)
MGFA class at screening				
II	34 (40%)	31 (37%)	28 (43%)	25 (39%)
III	47 (56%)	49 (59%)	35 (54%)	36 (56%)
IV	3 (4%)	3 (4%)	2 (3%)	3 (5%)
Previous thymectomy	59 (70%)	36 (43%)	45 (69%)	30 (47%)
Acetylcholine receptor antibody-positive	65 (77%)	64 (77%)	65 (100%)	64 (100%)
MUSK antibody-positive	3 (4%)	3 (4%)	0	0
Acetylcholine receptor or MUSK antibody-negative	16 (19%)	16 (19%)	0	0
Total MG-ADL score	9.2 (2.6)	8.8 (2.3)	9.0 (2.5)	8.6 (2.1)
Total Quantitative Myasthenia Gravis score	16.2 (5.0)	15.5 (4.6)	16.0 (5.1)	15.2 (4.4)
Total Myasthenia Gravis Composite score	18.8 (6.1)	18.3 (5.5)	18.6 (6.1)	18.1 (5.2)
Total MG-QOL15r score	16.1 (6.4)	16.8 (5.7)	15.7 (6.3)	16.6 (5.5)
At least one previous NSIST	62 (74%)	57 (69%)	47 (72%)	43 (67%)
Myasthenia gravis therapy at baseline				
Any steroid	60 (71%)	67 (81%)	46 (71%)	51 (80%)
Any NSIST	51 (61%)	51 (61%)	40 (62%)	37 (58%)
Steroid and NSIST	43 (51%)	44 (53%)	34 (52%)	31 (48%)
No steroid or NSIST	16 (19%)	7 (8%)	13 (20%)	6 (9%)

Data are mean (SD) or n (%). MG-ADL—Myasthenia Gravis Activities of Daily Living. MGFA—Myasthenia Gravis Foundation of America. MG-QOL15r—15-item revised version of the Myasthenia Gravis Quality of Life. NSIST—non-steroidal immunosuppressant therapy. *Includes American Indian or Alaska Native (n=2) and multiple (n=1) for the efgartigimod group, and not reported for the placebo group (n=1).

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Alfaefgartigimood annuses 10 mg/kg manustatuna 4 infusioonina tsüklis (üks infusioon nädalas).

Igale tsüklile järgnes vähemalt 5-nädalane jälgimisperiod. Järgnevate tsüklite manustamine toimus vastavalt individuaalsele kliinilisele ravivastusele (kui MG-ADL skoor oli ≥ 5), ja MG-ADL ravivastusega patsientide puhul siis, kui neil kadus kliiniliselt oluline (≥ 2 punkti) langus MG-ADL skooris võrreldes algtasemega. Uue tsükli alustamisel pidi eelneva tsükli algusest olema möödunud vähemalt 8 nädalat. Ravi katkestati, kui patsient vajab päästeravimit (*rescue therapy*). Uuringu lõpetanud patsiendid võisid liituda pikendusuringuga ADAPT+.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

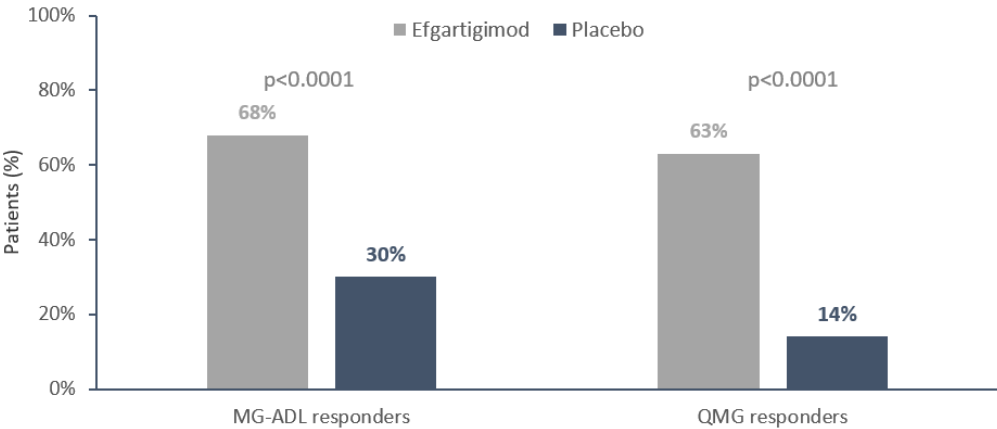
Platseebo

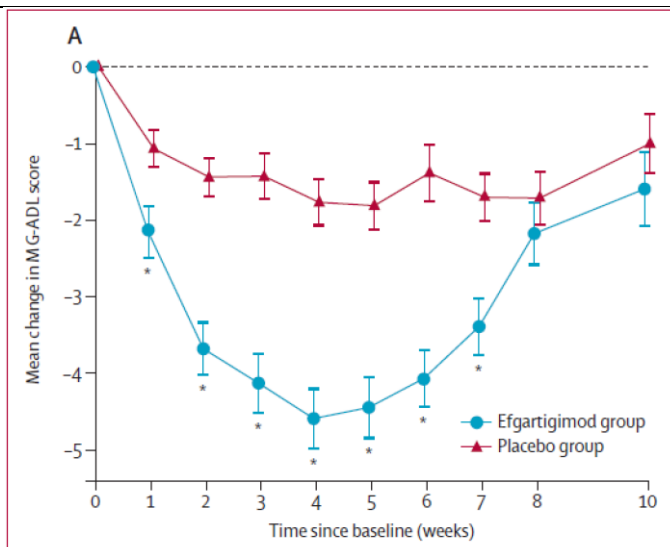
4.2.4 Uuringu pikkus

26 nädalat (maksimaalselt 3 ravitsüklit).

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja

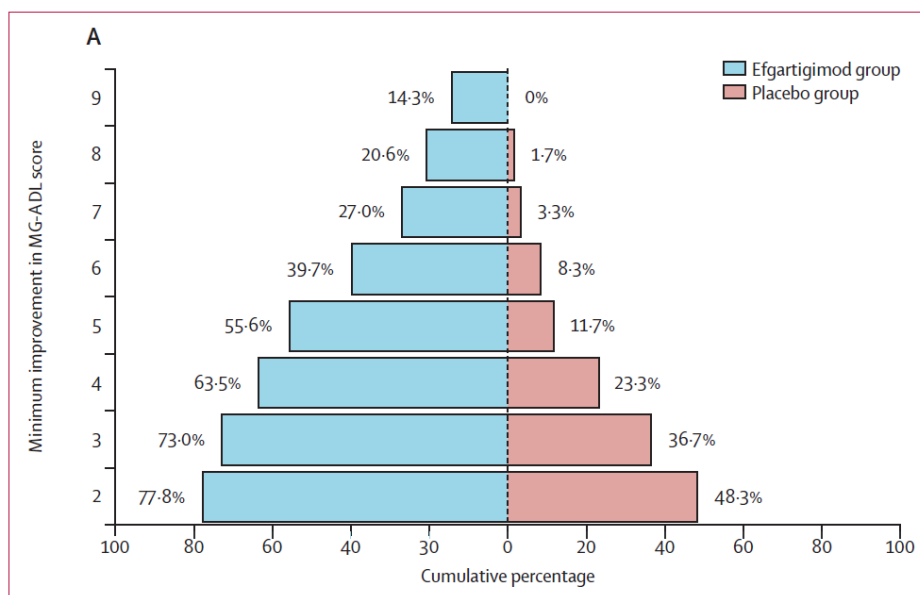
MG-ADL ravivastusega patsientide osakaal AChR autoantikeha positiivsete (AChR-Ab+) patsientide hulgas pärast esimest ravitsüklit.

<p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Ravivastus oli defineeritud kui vähemalt 2-punktiline paranemine (st vähenemine) MG-ADL üldskooris, mis kestis vähemalt 4 järjestikust nädalat.</p> <p>MG-ADL (<i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i>) on 8 küsimusega patsiendiküsimustik, mille koguskoor jääb vahemikku 0 kuni 24. Skoor 0 tähistab normaalset toimetulekut ja skoor 24 tähistab haiguse olulist mõju igapäevaelule (raskesti mõistetav kõne, toititoru vajadus, ventilaatori vajadus, suutmatus enesehooldamiseks nagu hammaste pesemine ja juuste kammimine, suutmatus abita istesendist tõusta, pidev kahelinägemine ja silmalau allavaje).</p> <p>Kliiniliselt oluliseks erinevuseks kahe uuringurühma vahel loeti vähemalt 35% erinevust ravivastusega patsientide hulgas.</p> <p>Efektiiivsusanalüüs viidi läbi modifitseeritud ravikavatsusega (mITT) populatsioonis, mis hõlmas kõiki randomiseeritud patsiente, kellel oli teostatud valideeritud MG-ADL hindamine enne uuringu algust ja vähemalt üks MG-ADL hindamine uuringu jooksul.</p> <p>Esmane tulemusnäitaja testiti kahepoolse täpse testi abil, kasutades logistilist regressioonimudelit, kus algne MG-ADL koguskoor oli kovariaat ja järgmised kolm stratifikatsioonifaktorit olid muutujad: AChR-Ab staatus (positiivne vs negatiivne), NSIST (võtmine vs mittevõtmine) ja Jaapani kodakondsus (jah vs ei). Ravi mõju on esitatud šansside suhtena (OR) koos 95% usaldusvahemikuga (CI) ja kahepoolse p-väärtusega.</p>									
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Statistiliselt oluliselt suurem osa AChR-Ab+ patsientidest alfaefgartigimoodi rühmas saavutas MG-ADL ravivastuse 1. tsükli jooksul võrreldes platseeborühmaga: 67,7% vs 29,7% (OR 4,95; 95% CI 2,21-11,53; p<0,0001).</p>  <table border="1"> <caption>Data for Figure 3: MG-ADL and QMG responder rates</caption> <thead> <tr> <th>Responder Type</th> <th>Efgartigimod (%)</th> <th>Placebo (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MG-ADL responders</td> <td>68%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>QMG responders</td> <td>63%</td> <td>14%</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Joonis 3. MG-ADL-i ja QMG muutusega ravile reageerijate osakaal, AChR-Ab+ populatsioon, 1. tsükkel</i></p> <p>Statistiliselt oluline paremus püsis uuringu 1.–7. nädala jooksul (Joonis 4A).</p>	Responder Type	Efgartigimod (%)	Placebo (%)	MG-ADL responders	68%	30%	QMG responders	63%	14%
Responder Type	Efgartigimod (%)	Placebo (%)								
MG-ADL responders	68%	30%								
QMG responders	63%	14%								



Joonis 4. Muutus 1. tsükli ajal MG-ADL skooris; AChR-Ab+ patsiendid
*p<0,05

Suure (kuni 9-punktilise) paranemise MG-ADL skooris saavutasid rohkem patsiente alfaefgartigimoodi rühmas kui platseebo rühmas (Joonis 5). Skoori 0-1 (minimaalsed sümptomid) saavutasid 40% (26/65) patsiente alfaefgartigimoodi rühmas ja 11% (7/63) platseebo rühmas (p<0,0001).



Joonis 5. Minimaalne paranemine MG-ADL skooris 1. tsükli, AChR-Ab+ patsiendid

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Teised tulemusnäitajad:

- 1) **QMG** (Kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e skaala) **ravivastusega patsientide osakaal AChR-Ab+ populatsioonis**. Määratletud kui ≥ 3 -punktiline paranemine QMG üldskooris vähemalt 4 järjestikusel nädalal, kusjuures esimene paranemine toimus 1. tsükli 4. nädalaks. QMG-d hindab arst dünamomeetri ja spiromeetri abil ning selle eesmärk on mõõta haiguse tõsidust lihasjõu ja väsimuse kaudu. Skoor ulatub 0 kuni 39, kõrgemad skoorid viitavad raskemale kahjustusele.

- 2) **MG-ADL ravivastuse määr 1. tsüklis uuringu kogupopulatsioonis** (Ab+ ja Ab- patsiendid).
- 3) **Kliiniliselt olulise MG-ADL-ravivastuse kestus** AChR-Ab+ populatsioonis kuni 126. päevani.
- 4) **Aeg MG-ADL ravivastuse kadumiseni** AChR-Ab+ populatsioonis (mõõdetuna alates 28. päevast kuni kliiniliselt olulise ≥ 2 -punktilise ravivastuse kadumiseni).
- 5) **Varajase MG-ADL-vastuse saavutajate osakaal** AChR-Ab+ populatsioonis esimeses ravitsüklis (ravivastus ilmnes 2. nädalaks).
- 6) **Ohutust** hinnati kõigil patsientidel, kes said vähemalt ühe annuse või osa annusest.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Tabel 4 esitab teiseste tulemusnäitajate tulemused.

Tabel 4. ADAPT teiseste tulemusnäitajate ja tulemuste kokkuvõte

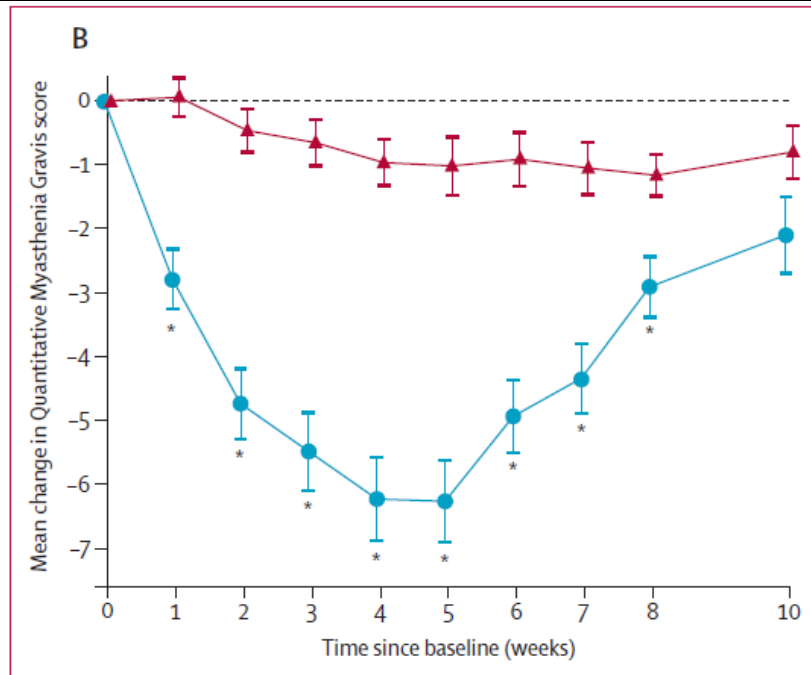
Teisene tulemusnäitaja	Alfaefgartigimood	Platseebo	OR (95% CI)	P-väärtus
QMG ravivastusega 1. tsüklis (AChR-Ab+ patsiendid)	63% (41/65)	14% (9/64)	10.84 (4.18, 31.20)	<0.0001
MG-ADL ravivastusega 1. tsüklis (kõik patsiendid)	68% (57/84)	37% (31/83)	3.70 (1.85, 7.58)	<0.0001
MG-ADL ravivastuse kestus* (AChR-Ab+ patsiendid)	48.7%	26.6%	-	0.0001
Mediaanaeg ravivastuse kadumiseni (AChR-Ab+ patsiendid)	35 päeva (IQR 18-71 päeva)	8 päeva (IQR 1-57 päeva)	-	0.26
MG-ADL varajane ravivastus (2. nädalaks) (AChR-Ab+ patsiendid)	57% (37/65)	25% (16/64)	-	Ei testitud

*Osakaal ajast vahemikus 28. kuni 126. päev, mil esines vähemalt 2-punktiline paranemine MG-ADL skooris.

1. QMG ravivastusega patsientide osakaal AChR-Ab+ populatsioonis

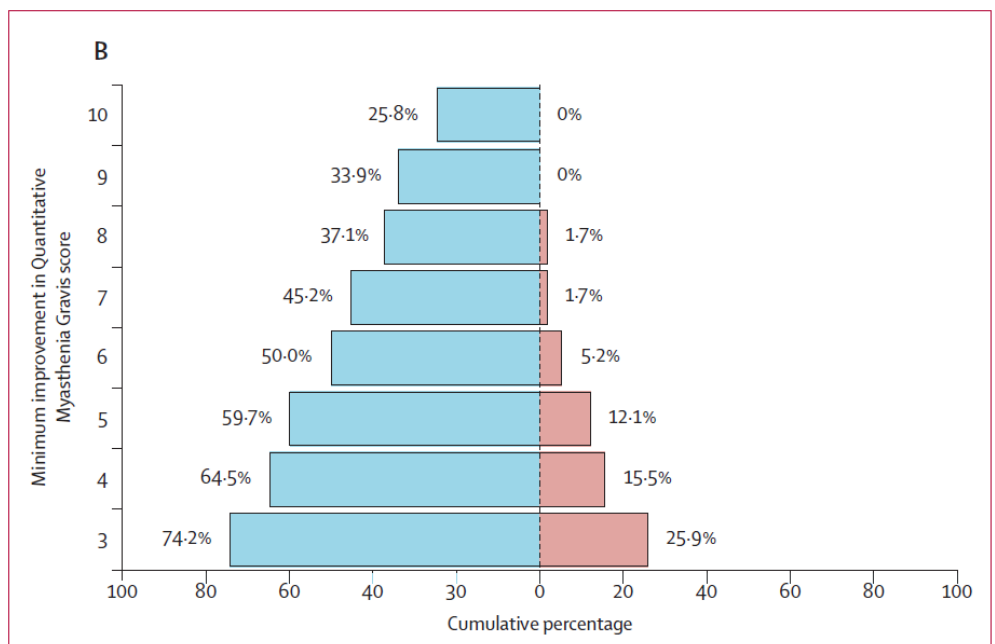
Statistiliselt oluliselt suurem osa AChR-Ab+ patsientidest alfaefgartigimoodi rühmas saavutas QMG ravivastuse 1. tsükli jooksul võrreldes platseeborühmaga: **63,1% vs 14,1%** (OR 10,84; 95% CI 4,18-31,20; p<0,0001).

Statistiliselt oluline paremus püsis uuringu 1.–8. nädala jooksul (Joonis 6).



Joonis 6. Muutus 1. tsükli ajal QMG skooris; AChR-Ab+ patsiendid
*p<0,05

Suure (kuni 10-punktilise) paranemise QMG skooris saavutasid rohkem patsiente alfaefgartigimoodi rühmas kui platseebo rühmas (Joonis 7).



Joonis 7. Minimaalne paranemine QMG skooris 1. tsükli, AChR-Ab+ patsiendid

2. MG-ADL ravivastuse määr 1. tsükli uuringu kogupopulatsioonis

Kogupopulatsiooni tulemus oli sarnane AChR-Ab+ populatsioonile:

Statistiliselt oluliselt suurem osa alfaefgartigimoodi saanud patsientidest saavutas MG-ADL ravivastuse 1. tsükli jooksul võrreldes platseeborühmaga: **67,9% vs 37,3%** (OR 3,70; 95% CI 1,85-7,58; p<0,0001).

	<p>3. Kliiniliselt olulise MG-ADL-ravivastuse kestus AChR-Ab+ populatsioonis kuni 126. päevani.</p> <p>Vahemikus 28.-126. päev olid alfaefgartigimodiga ravitud AChR-Ab+ patsiendid keskmiselt 48,7% ajast ravivastusega, võrreldes 26,6%-iga platseebo rühmas (p=0,0001).</p> <p>4. Aeg MG-ADL ravivastuse kadumiseni AChR-Ab+ populatsioonis (mõõdetuna alates 28. päevast kuni kliiniliselt olulise ≥ 2-punktilise ravivastuse kadumiseni).</p> <p>Alfaefgartigimoodi saanud AChR-Ab+ patsientidel oli mediaanaeg ravivastuse kadumiseni (st korduvraviks kvalifitseerumiseni) pikem kui platseebot saanud patsientidel: 35 päeva vs 8 päeva. Kuigi <i>log-rank</i> test ei tuvastanud seda erinevust statistiliselt olulisena (p=0,26), leiti <i>post hoc</i> tehtud Wilcoxon'i testiga oluline erinevus (p=0,013).</p> <p>Teise ravitsükli saanud patsientide hulgas saavutas alfaefgartigimoodi rühmas MG-ADL ravivastuse 71% (36/51) ja platseebo rühmas 26% (11/43) patsiente. Sarnaselt esimesele tsüklile, oli ka 2. tsükli järgselt keskmine MG-ADL ja QMG skooride paranemine oluliselt suurema alfaefgartigimoodi rühmas kui platseebo rühmas.</p> <p>5. Varajase MG-ADL-vastuse saavutajate osakaal AChR-Ab+ populatsioonis esimeses ravitsüklis (ravivastus ilmnes 2. nädalaks).</p> <p>Alfaefgartigimoodi rühmas oli rohkem varajase ravivastusega patsiente kui platseebo rühmas (vastavalt 57% ja 25%).</p>
--	--

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>ADAPT+ oli pikaajaline avatud sildiga jätku-uuring, kuhu kaasati ADAPT uuringu lõpetanud patsiendid.</p> <p>Uuringu esmaseid tulemusi esitleti Ameerika Neuroloogiaakadeemia (AAN) 2022. aasta konverentsil. [22]</p> <p>ADAPT uuringu 167 osalejast liitus ADAPT+ uuringuga 151 patsienti. Veebruar 2021 seisuga oli vähemalt ühe avatud sildiga alfaefgartigimoodi annuse saanud 106 AChR-Ab+ ja 33 AChR-Ab- patsienti (sh 66 patsienti ADAPT uuringu platseebo rühmast).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Alfaefgartigimoodi (10 mg/kg i.v.) manustati kord nädalas 4-nädalastes tsüklites. Järgnevate tsüklite manustamine otsustati kliinilise vajaduse alusel.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Puudub

4.2.4 Uuringu pikkus	Vahetulemusi raporteeriti keskmise uuringu kestusega 363 päeva.
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Kliiniliselt oluline paranemine
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	ADAPT+ esmase tulemused näitavad, et alfaefgartigimoodi efektiivsus on pikaajaline. AChR-Ab+ patsiendid kogesid kliiniliselt olulist paranemist kõikides tsüklites (kuni 10 tsükli); paranemise suurusjärgud olid võrreldavad 1. tsükli 3. nädalal täheldatud muutustega: <ul style="list-style-type: none"> • MG-ADL keskmine paranemine: -5,1 (standardhälve 0,34); • QMG keskmine paranemine: -4,7 (standardhälve 0,41);
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Ohutus
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kõrvaltoimed oli peamiselt kerged või mõõdukad. Raskete kõrvaltoimete esinemismäär patsiendiaasta kohta alfaefgartigimoodi rühmas oli ADAPT ja ADAP+ uuringute vahel sarnane (vastavalt 0,11 ja 0,25). Esines 5 surma, millest ühtegi ei peetud raviga seotuks.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Ülemiste hingamisteede infektsioonid
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Kuseteede infektsioonid, Bronhiit, Müalgia, Protseduurijärgne peavalu
Rasked kõrvaltoimed	-
Võimalikud tüsistused	-
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: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Kõrvaltoimete käsitlemisega olulisi kulusid ei kaasne. Uuringus ADAPT esinenud kõrvaltoimed olid peamiselt kerged kuni mõõdukad ning ohutusprofiil sarnanes platseebole. Ainus kõrvaltoime, mida esines alfaefgartigimoodiga rohkem kui platseeboga, olid infektsioonid (vastavalt 46% vs 37%). Enamik infektsioonid olid siiski kerge kuni mõõduka raskusastmega, vaid kahel patsiendil (2,4%) esines raske infektsioon.	

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.

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
Soodusravimid	Asatiopriin, püridostigmiin ja prednisoloon Metotreksaat, mükofenoolhape, tsüklosporiin	Soodustatud 100% määraga G70 raviks Soodustatud 50% määraga
Tervishoiuteenused	276R – Rituksimab 4086 – Immunoglobuliin 7714 – Plasmaferees	

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 tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. MGFA International Consensus Guidance [23]	2021	<p>Taotletav ravi: Soovitus puudub</p> <p>Soovitused antud seoses ravimitega, mille kohta avaldatud uued andmed pärast eelneva (2016) ravijuhise avaldamist.</p> <p>Generaliseerunud MG raviks AChR-Ab+ patsientidel on soovitatud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekulizumab – raske refraktaarse haiguse raviks • Rituksimab – efektiivsus selles populatsioonis ebakindel; võib kaaluda kui muud immuun-supressiivsed ravid ei sobi. 	<p>Soovituse tugevus määrati hääletuse alusel, andes punktihinnang skaalal 1 (ei ole sobilik soovitus) kuni 9 (sobilik soovitus).</p> <p>Mediaan skoor 9 (vahemik 2-9).</p> <p>Mediaan skoor 8 (vahemik 4-9).</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Metotreksaat – valik steroide vältiva ainen, kui tugevama tõendusega steroidid ei sobi. 	Mediaan skoor 9 (vahemik 5-9).
2. MGFA International Consensus Guidance [17]	2016	Soovitatav MG ravijärjestus: <ol style="list-style-type: none"> 1. Püridostigmiin 2. Kortikosteroidid või immunosupressiivne (IS) ravi; steroidide sobimatuse korral NSIST-id (asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, metotreksaat, tsüklosporiin, takroliimus) 4. Refraktaarse haiguse korral i.v. immunoglobuliin, plasmaferees või plasmavahetus, tsüklofosfamiid, rituksimab (ainult ravile alluvad patsiendid) 	-
2. Briti neuroloogide ühenduse juhised [24]	2016	Taotletav ravi: Soovitus puudub Soovitatav gMG ravijärjestus: <ol style="list-style-type: none"> 1. Püridostigmiin 2. Prednisoloon 3. Asatiopriin (esimese rea NSIST) 4. Alternatiivne NSIST: metotreksaat, mükofenolaatmofetiil, tsüklosporiin, rituksimab. 	-
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Taotletav ravi alfaefgartigimoodiga on näidustatud lisaks standardravile AChR-Ab+ patsientide generaliseerunud MG (gMG) raviks. Täiendavad ravivõimalused gMG ravis on vajalikud, sest kuni 80% patsientidest ei saavuta olemasoleva raviga remissiooni ja ligikaudu 10-30% patsientidest on praeguste ravimeetodite suhtes ravirefraktaarsed [18], [19]. Aktiivne haigus tähendab, et patsiendid kannatavad märkimisväärse haiguskoormuse all ja neil puudub piisav leevendus invaliidistavatele sümptomitele; haigus häirib nende võimet toime tulla igapäevaelu tegevustega ja käia tööl, põhjustades seeläbi madalat tervisega seotud elukvaliteeti [18], [25], [26]. Hiljutise meta-analüüsi kohaselt on keskmiselt 50%-i MG patsiente töötud, vaatamata nende suhteliselt noorele vanusele (keskmine vanus analüüsis oli 48 aastat) [25].</p> <p><u>Alternatiivsed raviviisid</u></p> <p>Kõige värskemad rahvusvahelised konsensusjuhised soovivad raskekujulise refraktaarse gMG ravis ekulizumabi [23], mis Eestis ei ole MG raviks soodustatud. Samuti on soovitatud erinevad immuunsupressandid (asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, metotreksaat, tsüklosporiin, takroliimus, rituksimab), kuid soovitusel optimaalse ravijärjestuse osas puuduvad [17], [23], [24].</p>			

Eestis on MG näidustusel enimkasutatud mitte-steroidne immuunosupressant asatiopriin, harvemini kasutatakse metotreksaati ja mükofenoolhapet [27].

Metaanalüüs MG ravimitest

Hiljuti avaldati 14 kliinilist uuringut hõlmav metaanalüüs (Wang jt 2019), mis võrdles seitsme ravimi ja platseebo efektiivsust ja ohutust MG ravis. Peamise efektiivsuse tulemusnäitajana kasutati QMG skoori. Leiti, et platseebost on statistiliselt oluliselt efektiivsemad QMG skoori parandamisel tsüklosporiin ja ekulizumab. Ülejäänud ravivariandid (asatiopriin, belimumab, metotreksaat, mükofenoolhape, takroliimus) ei olnud platseebost tõhusamad. [28]

Standardized mean difference using traditional pairwise meta-analysis										
Standardized mean difference with network meta-analysis	Cyclosporine A	–	–	–	–	–	–	–	–	-1.19 (-1.75, -0.63)
	-0.42 (-1.19, 0.40)	Ecuzumab	–	–	–	–	–	–	–	-0.80 (-1.37, -0.23)
	-0.77 (-1.57, -0.032)	-0.34 (-1.11, 0.29)	Tacrolimus	–	–	–	–	–	–	-0.41 (-0.72, -0.096)
	-0.78 (-1.85, 0.22)	-0.37 (-1.36, 0.59)	-0.014 (-0.95, 0.95)	Belimumab	–	–	–	–	–	-0.40 (-1.08, 0.28)
	-0.79 (-1.78, 0.14)	-0.37 (-1.31, 0.47)	-0.024 (-0.90, 0.85)	-0.012 (-1.14, 1.09)	Methotrexate	–	–	–	–	-0.39 (-0.94, 0.18)
	-0.86 (-2.18, 0.49)	-0.45 (-1.73, 0.86)	-0.090 (-1.34, 1.24)	-0.084 (-1.52, 1.45)	-0.058 (-0.98, 0.92)	Azathioprine	0.041 (-0.75, 0.83)	–	–	–
	-0.98 (-1.72, -0.23)	-0.56 (-1.24, 0.062)	-0.22 (-0.80, 0.45)	-0.19 (-1.10, 0.74)	-0.19 (-0.99, 0.67)	-0.12 (-1.41, 1.13)	Mycophenolate mofetil	–	–	-0.17 (-0.41, 0.066)
	-1.18 (-1.81, -0.59)	-0.75 (-1.33, -0.30)	-0.41 (-0.88, 0.065)	-0.39 (-1.23, 0.43)	-0.38 (-1.11, 0.36)	-0.32 (-1.56, 0.83)	-0.19 (-0.64, 0.17)	Placebo	–	–

Joonis 8. Erinevused efektiivsuses mõõdetuna QMG skoori järgi

Tabeli vasakpoolses alumises osas on toodud sekkumiste mediaan efektiivsusvahe ja 95% CI (veerg vs rida). Tabeli paremas ülanurgas on toodud standardiseeritud keskmised erinevused ja 95% CI. Nullist madalamad väärtused soosivad veeru määratlevat sekkumist. Sekkumised on järjestatud vastavalt tõhususele. Paks kiri ja tumedam taust tähistab statistiliselt olulist erinevust.

Sama metaanalüüs hindas ka ravimite ohutust. Kõige paremini talutavateks (st kõige madalam kõrvaltoimete esinemismäär) osutusid belimumab ja ekulizumab; kõige halvemini talutav oli tsüklosporiin. Efektiivsust ja ohutust koos arvestades pidasid uurijad kõige tõhusamaks MG ravivariandiks ekulizumabi. [28]

Hazard ratio	Belimumab	–	–	–	–	–	–	–	–	–
1.09 (0.22, 6.70)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
1.16 (0.28, 4.80)	1.03 (0.36, 2.64)	Placebo	–	–	–	–	–	–	–	–
1.20 (0.11, 11.5)	1.05 (0.11, 8.30)	1.03 (0.15, 6.77)	Azathioprine	–	–	–	–	–	–	–
1.25 (0.19, 8.46)	1.14 (0.21, 5.53)	1.10 (0.29, 4.13)	1.09 (0.28, 4.29)	Methotrexate	–	–	–	–	–	–
1.31 (0.23, 7.31)	1.18 (0.27, 4.31)	1.13 (0.41, 2.97)	1.09 (0.13, 9.24)	1.04 (0.20, 5.41)	Tacrolimus	–	–	–	–	–
1.46 (0.42, 12.61)	1.32 (0.49, 7.77)	1.25 (0.78, 5.29)	1.21 (0.25, 16.6)	1.15 (0.38, 9.60)	1.10 (0.46, 7.27)	Mycophenolate mofetil	–	–	–	–
2.81 (0.38, 20.73)	2.48 (0.42, 13.54)	2.41 (0.58, 10.01)	2.36 (0.23, 26.29)	2.20 (0.32, 15.27)	2.11 (0.38, 12.59)	1.89 (0.22, 6.78)	Cyclosporine A	–	–	–

Joonis 9. Erinevate sekkumiste kõrvaltoimete esinemismäära riskisuhted (HR)

Tabeli vasakpoolses alumises osas on toodud sekkumiste ohutuse riskisuhete mediaanväärtused 95% usaldusvahemikuga (veerg vs rida). Ühest suuremad väärtused soosivad veeru määratlevat sekkumist. Sekkumised on järjestatud vastavalt ohutusjärjestusele.

Alfaefgartigimoodi oodatavad ravitulemused

Alfaefgartigimoodi ADAPT uuringu tulemused võrdluses platseeboga peegeldavad tänast olukorda Eestis, kuna täna kasutatavad ravivariandid (asatiopriin, metotreksaat, mükofenoolhape) ei ole tõendanud platseebost kõrgemat tõhusust ega paremat ohutust.

ADAPT uuring näitas, et alfaefgartigimood parandas oluliselt patsientide haigussümptomeid ja elukvaliteeti:

1. MG-ADL skaalaga mõõdeti patsiendi hinnangut igapäevategevustega toimetulekule, sh rääkimine, söömine, hingamine, enesehoolitsus, nägemine, liikumine.

Kliiniliselt oluline paranemine MG-ADL skooris (vähemalt 2 punktiline paranemine, mis kestab 4 nädala jooksul) esines **68%** patsientidel alfaefgartigimoodi rühmas võrreldes **30%** platseebo rühmas ($p < 0,0001$) [21].

Märkimisväärne on, et skoori 0-1 (sümptomid on minimaalsed või puuduvad) saavutasid 40% patsiente alfaefgartigimoodi rühmas võrreldes 11%-ga platseebo rühmas ($p < 0,0001$) [21].

2. QMG skaalaga hinnati raviefektiivsust kvantitatiivselt (dünamomeetri ja spiromeetri abil mõõdetakse haiguse tõsidust lihasjõu ja väsimuse kaudu).

Kliiniliselt oluline paranemine QMG skooris (vähemalt 3 punktiline paranemine, mis kestab 4 nädala jooksul) esines **63%** patsientidel alfaefgartigimoodi rühmas võrreldes **14%** platseebo rühmas ($p < 0,0001$) [21].

3. Jätku-uuringu ADAPT+ esmased tulemused 1-aastase jälgimisajaga näitavad, et alfaefgartigimoodiga saavutatud **kliiniliselt olulised paranemised MG-ADL ja QMG skoorides püsivad kuni 10 ravitsükli jooksul** [22].

4. Alfaefgartigimoodi ohutusprofiil oli võrreldav platseeboga, väljaarvatud infektsioonide kõrgem esinemissagedus (vastavalt 46% vs 37%). Enamik infektsioonid olid siiski kerge kuni mõõduka raskusastmega.

Kokkuvõte

Ilma efektiivse ravita on MG koormus nii patsiendi kui ühiskondlikust seisukohast suur. Haigus mõjutab patsiendi toimetulekut ja töövõimet ning võib rasketel juhtudel olla eluohtlik. Alfaefgartigimood on tõendanud efektiivsust MG haigussümptomite parandamisel, sealjuures oluline osa (40%) patsiente vabanesid sümptomitest täielikult või peaaegu täielikult. Ravi oli hästi talutav.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Soovitav alfaefgartigimoodi annus on 10 mg/kg 1-tunnise intravenoosse infusioonina, mida manustatakse tsükliena üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Infusioonireaktsioonide korral võib infusiooni ajutiselt katkestada või seda aeglustada.

Järgnevate ravitsükli manustamise vajadus otsustatakse kliinilise hinnangu järgi. Ravitsükli sagedus võib olla patsienditi erinev. Kliinilises arenguprogrammis oli järgneva ravitsükli alustamise varaseim aeg 7 nädalat pärast eelmise tsükli esimest infusiooni. Uuringus ADAPT manustati uus tsükkel juhul kui patsiendi MG-ADL skoor oli ≥ 5 ja üle 50% skoorist tulenes mitte-nägemisega seotud sümptomitest, või kui patsiendil ei olnud enam kliiniliselt olulist ravivastust (≥ 2 -punktilist MG-ADL skoori paranemist võrreldes algväärtusega).

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Regionaalsed ja keskhaiglad.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Päevaravis või ühepäevases statsionaarses ravis
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Neuroloogia.
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Alfaefgartigimoodi manustatakse tsüklitena üks kord nädalas 4 nädala jooksul; järgnevate tsükli vajaduse üle otsustab raviarst (neuroloog) vastavalt kliinilisele hinnangule.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Ravimi manustamist korraldavad vaid sobiva kvalifikatsiooniga neuroloogid ning manustamist viivad läbi õed, kellel on ravimi ja vajalike vahendite kasutamise kogemus.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenust saab kasutada koheselt. Täiendavat investeeringut vaja ei ole. Ööpäevaringne valmisolek pole vajalik.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Teenust ei ole varasemalt Eestis osutatud.
--	--

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

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta

1 tsükkel (4 nädalat ravi) ühele arvele

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	34	4	136
2. aasta	45	4	180
3. aasta	56	4	224
4. aasta	67	4	268

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

2021. aastal kasutas MG näidustusel (G70.0) soodusravimeid kokku 262 isikut (Tabel 5). Kirjandusele tuginedes esineb generaliseerunud MG ca 85% patsientidel, AChR-positiivsed on 77% patsientidest, ning immunosupressiivsete ravimeetodite suhtes on refraktaarsed 10-30% patsiente. Seega võiks täiendavat ravi alfaefgartigimoodiga vajada 17-51 patsienti. Sellele tuginedes on prognoositud, et esimesel aastal alustab alfaefgartigimood ravi 34 patsienti, järgnevatel aastatel lisandub 11 patsienti aastas.

Tabel 5. Alfaefgartigimoodi raviks sobilike patsientide arvu hinnang

	Osakaal	Isikute arv	Allikas
Patsiente MG ravil	100%	262	EHK ravimimüügi statistika, 2021
Generaliseeritud MG-ga	85%	223	Gilhus 2019 [19]
AChR+	77%	172	Howard 2021 [21]
Standardravile refraktaarsed	10-30%	17-51	Gilhus 2019 [19]

Alfaefgartigimoodi manustatakse 4-nädalastes tsüklites. Uuringus ADAPT oli keskmine aeg teise ravitsüklini alfaefgartigimoodi rühmas 13 nädalat. Sellise graafikuga on võimalik ühes aastas manustada 4 tsükli ning vastavalt on arvestatud ravijuhtude arvu prognoosis.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida <u>konkreetsetesse raviasutustesse</u>, 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
-	-	-

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel	
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>	V 48, neuroloogia, 2065
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	N/A
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>	Ei.
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?	0%
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> 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, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel</i>	Standardravi jätkumine paralleelselt taotletava ravimiga: atsetüülkoliinesteraasivastased inhibiitorid, mittesteroidsed immunosuppressandid, steroidid.

<i>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 <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Standardravi jätkumine: atsetüülkoliinesteraasivastased inhibiitorid, mittesteroidsed immunosuppressandid, steroidid.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestvuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Väike uuring (n=7) tööhõivest pärast ekulizumab ravi alustamist raporteeris, et MG diagnoosi järgselt olid kõik patsiendid kas tööst loobunud (n=3) või vähendanud töömahtu (n=4), kuid 12-kuud pärast ekulizumab ravi alustamist olid kõik patsiendid kas uuesti tööd alustanud või naasnud diagnoosieelse töömahu juurde. Kõikidel patsientidel oli 12-kuuse ekulizumab raviga paranenud MG-ADL skoor ning kõik patsiendid said kas vähendada steroidide annust või steroidravi lõpetada. [29] Need tulemused viitavad sellele, et paranemine MG-ADL skooris (mis alfaefgartigimoodi puhul saavutati 68% patsientidel 1 ravitsükliks) omab positiivset mõju tööhõivele.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	2020. aasta metaanalüüs, mis hõlmas 19 uuringut ja 3600 MG diagnoosiga patsienti leidis, et töötusmäär MG patsientide hulgas on keskmiselt 50% (95% CI 41–60%). See on väga kõrge, arvestades et patsientide keskmine vanus nimetatud analüüsis oli 48 aastat. [25]

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Esitab ravimitootja.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks¹, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks

¹

https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Esitab ravimitootja.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes
Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?
N/A	N/A	N/A

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

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada:

- 1) kas teenuse osutamise taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;
- 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;
- 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Omaosalus ei ole ravimi hinna tõttu põhjendatud.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus 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.	Protseduuri korraldab spetsialist, väärkasutamise tõenäosus on madal.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus 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.	Ravi jätkamise vajaduse otsustab spetsialist kliinilise hinnangu alusel.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei mõjuta.

Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.	
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>	
Alfaefgartigimoodi kasutamine lisaks standardravile atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes positiivsete generaliseerunud <i>myasthenia gravis</i> 'ega täiskasvanud patsientide raviks.	

13. Kasutatud kirjandus

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 paberkandjal koopiad.

- [1] L. Sabre and M. Liik, "Müasteenia," *Eesti Arst*, Jun. 2020, doi: 10.15157/ea.vi.16588.
- [2] A. Jaretzki *et al.*, "Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America," *Neurology*, vol. 55, no. 1, pp. 16–23, Jul. 2000, doi: 10.1212/wnl.55.1.16.
- [3] L. C. Wendell and J. M. Levine, "Myasthenic crisis," *Neurohospitalist*, vol. 1, no. 1, pp. 16–22, Jan. 2011, doi: 10.1177/1941875210382918.
- [4] A.-M. Bubuic, A. Kudebayeva, S. Turuspekova, V. Lisnic, and M. A. Leone, "The epidemiology of myasthenia gravis," *J Med Life*, vol. 14, no. 1, pp. 7–16, 2021, doi: 10.25122/jml-2020-0145.
- [5] EMA, "EU/3/18/1992: : Orphan designation for the treatment of myasthenia gravis," *European Medicines Agency*, Sep. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-1992> (accessed Nov. 03, 2022).
- [6] A. McGrogan, S. Sneddon, and C. S. de Vries, "The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review," *Neuroepidemiology*, vol. 34, no. 3, pp. 171–183, 2010, doi: 10.1159/000279334.
- [7] N. Salari *et al.*, "Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis," *J Transl Med*, vol. 19, no. 1, p. 516, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12967-021-03185-7.
- [8] M. Ööpik, A. Kaasik, and J. Jakobsen, "A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 74, no. 12, pp. 1638–1643, Dec. 2003, doi: 10.1136/jnnp.74.12.1638.
- [9] M. Ööpik, L. Puksa, S.-M. Lüüs, A.-E. Kaasik, and J. Jakobsen, "Clinical and laboratory-reconfirmed myasthenia gravis: a population-based study," *European Journal of Neurology*, vol. 15, no. 3, pp. 246–252, 2008, doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02038.x.
- [10] L. Sabre, E. Westerberg, M. Liik, and A. R. Punga, "Diversity in mental fatigue and social profile of patients with myasthenia gravis in two different Northern European countries," *Brain Behav*, vol. 7, no. 4, p. e00653, Mar. 2017, doi: 10.1002/brb3.653.
- [11] M. I. Boldingh *et al.*, "An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 13, p. 115, Aug. 2015, doi: 10.1186/s12955-015-0298-1.

- [12] S. Twork, S. Wiesmeth, J. Klewer, D. Pöhlau, and J. Kugler, "Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 8, p. 129, Nov. 2010, doi: 10.1186/1477-7525-8-129.
- [13] C. Law, C. V. Flaherty, and S. Bandyopadhyay, "A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis," *Cureus*, vol. 12, no. 7, p. e9184, Jul. 2020, doi: 10.7759/cureus.9184.
- [14] S. Sathasivam, "Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis," *Nat Clin Pract Neurol*, vol. 4, no. 6, pp. 317–327, Jun. 2008, doi: 10.1038/ncpneuro0810.
- [15] C. D. Kassardjian *et al.*, "Serious infections in patients with myasthenia gravis: population-based cohort study," *Eur J Neurol*, vol. 27, no. 4, pp. 702–708, Apr. 2020, doi: 10.1111/ene.14153.
- [16] J. S. Hansen *et al.*, "Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark," *Muscle Nerve*, vol. 53, no. 1, pp. 73–77, Jan. 2016, doi: 10.1002/mus.24697.
- [17] D. B. Sanders *et al.*, "International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary," *Neurology*, vol. 87, no. 4, pp. 419–425, Jul. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- [18] R. Mantegazza and C. Antozzi, "When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies," *Ther Adv Neurol Disord*, vol. 11, p. 1756285617749134, 2018, doi: 10.1177/1756285617749134.
- [19] N. E. Gilhus, S. Tzartos, A. Evoli, J. Palace, T. M. Burns, and J. J. G. M. Verschuuren, "Myasthenia gravis," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 5, no. 1, p. 30, May 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0079-y.
- [20] EMA, "Vyvgart (alfaefgartigimood) ravimi omaduste kokkuvõte." https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_et.pdf
- [21] J. F. Howard *et al.*, "Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Neurol*, vol. 20, no. 7, pp. 526–536, Jul. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9.
- [22] J. Howard *et al.*, "Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Interim Results of the ADAPT+ Study (S25.004)," *Neurology*, vol. 98, no. 18 Supplement, May 2022, Accessed: Nov. 03, 2022. [Online]. Available: https://n.neurology.org/content/98/18_Supplement/2770
- [23] P. Narayanaswami *et al.*, "International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update," *Neurology*, vol. 96, no. 3, pp. 114–122, Jan. 2021, doi: 10.1212/WNL.0000000000001124.
- [24] J. Sussman, M. E. Farrugia, P. Maddison, M. Hill, M. I. Leite, and D. Hilton-Jones, "Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines," *Pract Neurol*, vol. 15, no. 3, pp. 199–206, Jun. 2015, doi: 10.1136/practneurol-2015-001126.
- [25] E. Guastafierro *et al.*, "Employment in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis," *NED*, vol. 54, no. 4, pp. 304–312, 2020, doi: 10.1159/000506310.
- [26] P. Szczudlik, E. Sobieszczuk, B. Szyluk, M. Lipowska, J. Kubiszewska, and A. Kostera-Pruszczyk, "Determinants of Quality of Life in Myasthenia Gravis Patients," *Front Neurol*, vol. 11, p. 553626, 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.553626.
- [27] Eesti Haigekassa (EHK), "Andmepäringud. Müüdid ravimid (ATC-koodide, pakendite, diagnoosi, soodumäära, arsti eriala järgi): jooksev aasta," 2022. <https://www.haigekassa.ee/andmeparingud> (accessed Dec. 07, 2021).
- [28] L. Wang *et al.*, "Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: A network meta-analysis," *CNS Neurosci Ther*, vol. 25, no. 5, pp. 647–658, Feb. 2019, doi: 10.1111/cns.13110.

[29] S. A. Kang, M. Sweeney, and R. Govindarajan, "Academic and Employment Status in Patients With Generalized Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab: A Case Series," *J Clin Neuromuscul Dis*, vol. 23, no. 4, pp. 210–218, Jun. 2022, doi: 10.1097/CND.0000000000000391.

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	