

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	AstraZeneca Eesti OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Valukoja 8/2, Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	hanno.puttsepp@astrazeneca.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Nägemisnärvide neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, 100 mg</i>
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 <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>	

Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorder*) (RHK-10: G36.0, ORPHA:71211) on laastav kesknärvisüsteemi (KNS) autoimmuunhaigus, mis vaatamata immunosupressiivsete ravimeetodite (IST) laialdasele kasutamisele on seotud retsiidiivide riskiga, mis võivad põhjustada pimedaksjäämist, halvatust ja elukvaliteedi langust.

NMOSD ravi peamine eesmärk on vähendada retsiidiivide riski, kuna tõsine ja pöördumatu puue võib tuleneda isegi ühest retsiidiivist [1]–[4]. NMOSD patsientidel kasutatavad Tervisekassa poolt soodustatud ravivõimalused (50% soodustuse määraga) hõlmavad IST-sid nagu prednisoloon, asatiopriin, mükofenolaatmofetiil (mükofenoolhape) ja rituksimab [5], kuid retsiidiivide riski vähendamine on nende ravimeetodite puhul olnud vaid mõõdukas [6]–[8] ning raviga seotud kõrvaltoimed piiravad nende kasutamist [7], [9].

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu ravulizumab (ULTOMIRIS), mis on näidustatud NMOSD raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad AQP4-vastased antikehad [10]. AQP4 antikehade poolt käivitatud kontrollimatu komplemendi aktiveerimine on haiguse peamine alusmehhanism [11]–[14]. Seejuures esineb AQP4-vastaseid antikehi umbes kolmel neljast NMOSD diagnoosiga patsiendist [15]–[17]. Ravulizumabi efektiivsus on leidnud kinnitust III faasi kliinilises uuringus CHAMPION-NMOSD, kus ravulizumab ravi vähendas retsiidiivi riski 98,6% võrra võrreldes platseeboga, ning ravulizumab hinnati patsientide poolt hästi talutavaks [10], [18].

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Ravulizumab on näidustatud nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häirega akvaporin-4 (AQP4) vastaste antikehade suhtes positiivsetele täiskasvanud patsientidele.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	G36.0 - Nägemisnärvu neuromüeliit
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	

Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorder*), varasemalt tuntud ka kui Devic'i tõbi, on harvaesinev retsidiveeruv demüeliniseeriv kesknärvisüsteemi (KNS) autoimmuunhaigus, mis mõjutab peamiselt nägemisnärvu ja seljaaju ning harvemini aju [1]–[3], [19], [20]. See on halva prognoosiga invaliidistav haigus, mis võib lõppeda surmaga, peamiselt hingamispuudulikkuse tõttu [21]. Kui kunagi arvati, et tegemist on hulgiskleroosi alatüübiga, siis nüüdseks tunnustatakse, et NMOSD esindab erinevat KNS haiguste rühma [3], [22]. Valdava enamuse NMOSD-ga patsientide haiguskulg on retsidiveeruv ning iga retsiidiiv põhjustab süvenevat närvirakkude degeneratsiooni ja puuet [3], [19]–[21].

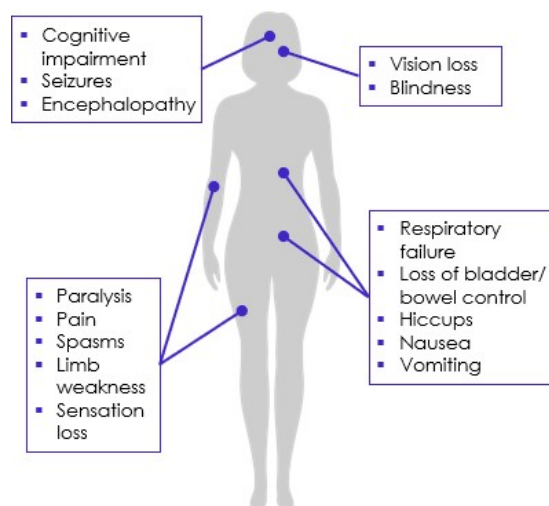
Patofüsioloogia

NMOSD-d iseloomustab kontrollimatu komplemendi aktiveerimine, mille käivitavad akvaporin-4 (AQP4) vastased antikehad [11]–[14], [22], kuid pole teada, mis immuunreaktsiooni käivitab [23]. Akvaporinid vastutavad KNS-is neuroneid stimuleerivate protsesside ja homöostaasi säilitamise eest vere, tserebrospinaalvedeliku ja aju parenhüümi vahel [24], [25]. Kui AQP4 funktsioon on kahjustatud, võib see põhjustada närvikahjustusi ja demüelinisatsiooni, mis kõige sagedamini mõjutab

nägemisnärve ja seljaaju [23], [24], [26]. **AQP4-vastaseid antikehi esineb 68-91%-il kõigist NMOSD-ga patsientidest** [23], [25], [27].

Kliiniline pilt

NMOSD võib avalduda igas vanuses, haigestumise mediaanvanus on aga hinnanguliselt 39 aastat [21]. NMOSD äge atakk esineb sageli mõne päeva jooksul ja hõlmab tavaliselt nägemispuuet (st ägedat optikusneuriiti) ja pikisuunas ulatuslikku transversaalümüeliiti (*longitudinally extensive transverse myelitis*, LETM) ehk üle kolme selgroolüli ulatuvat seljaaju kahjustust. LETM võib põhjustada rasket nõrkust, liikumishäireid, sensoorset ja motoorset puuet, soole- ja põiefunktsiooni kaotust ning hingamispuudulikkust (Joonis 1) [28], [29].



Joonis 1. Kliiniline pilt NMOSD korral [28]–[30]

NMOSD retsiidivid on sageli rasked ja invaliidistavad. Ühe uuringu kohaselt koges haiguse alguses 17,5% patsientidest invaliidistavat atakki ja nad kas ei saanud ilma abita kõndida või jäid vähemalt ühest silmast funktsionaalselt pimedaks kuni ühe aasta jooksul pärast atakki [31]. **76% patsientidest ei suutnud pärast esimest NMOSD atakki täielikult taastuda** (kogesid jääkpuuet) [19]. Vähenenud taastumisvõime tõttu võib vanemaealistel NMOSD-ga patsientidel esineda suurem puude tekkimise risk võrreldes nooremate patsientidega [32]. Kuni 50% patsientidest kogeb aastas vähemalt ühte retsiidivi [19], [33]. Suure rahvusvahelise uuringu kohaselt tekib pärast ligikaudu 6 aastat kestnud NMOSD-d 18%-l patsientidest püsiv nägemiskahjustus, 34%-l püsiv motoorne puue ja 23% on ratastoolist sõltuvad [20]. Optikusneuriit (ON), mida esineb 63-66%-l patsientidest, võib põhjustada nägemiskahjustust [34], [35]. Teises globaalses mitmekeskuselises uuringus leiti, et 60%-i retsiidividega patsientidest olid vähemalt ühest silmast funktsionaalselt pimedad ja pooltel esines kas monoplegia või paraplegia [21], [36].

Epidemioloogia

NMOSD levimus ja esinemissagedus on riigiti väga erinevad. Globaalselt jääb levimus vahemikku 0,07-10 juhtu 100 000 isiku kohta ning esinemissagedus vahelikku 0,029-0,880 juhtu 100 000 isiku kohta [37]. Ungaris läbi viidud epidemioloogilise uuringu kohaselt on NMOSD levimus Euroopas 1,91 juhtu 100 000 elaniku kohta [38]. Esinemissagedus Euroopas on Ungari ja Taani näitel vastavalt 0,13 juhtu aastas 100 000 kohta [38] ja 0,4 juhtu aastas 100 000 kohta [39].

NMOSD võib esineda igas vanuses. Haiguse ägenemise mediaanvanus on 39 aastat, kuid see võib varieeruda vahemikus 6 aastast 72 aastani [21]. Kõigist NMOSD juhtudest on 62-91% AQP4-vastaste

antikehade suhtes positiivsed [23], [25], [27], [39]. Euroopas tehtud uuringute kohaselt (Ungari ja Taani) varieerub siinne AQP4 seropositiivsuse määr vahemikus 62%-st kuni 83%-ni [38]–[41].

NMOSD mõjutab mõlemat sugupoolt, kuid esineb sagedamini naistel kui meestel. Taanis läbi viidud populatsioonipõhine uuring näitas, et naiste ja meeste diagnoosimise suhe oli kogu kohordis 4,6 : 1, kuid see suhe oli AQP4-vastaste antikehade-positiivses kohordis palju suurem (12 : 1) võrreldes AQP4-vastaste antikehade-negatiivse kohordiga (1,3 : 1) [41].

Haiguskoormus

Sümptomaatiline koormus

NMOSD on raske invaliidistav ja potentsiaalselt eluohtlik haigus, mis võib põhjustada pimedaksjäämist ja halvatusi [32], [42]. Peaaegu kõigil patsientidel (kuni 90%) esineb retsidiive [3], [19], [20], [43] ja patsientidel on NMOSD-ga raske elada, sest retsidiivid on ettearvamatud [44], [45] ning erinevad esinemise aja, kestuse ja mõju poolest [19], [20], [46]. Hiljutised reaalelu uuringud on näidanud, et retsidiividega patsientidel on oluliselt kõrgem skoor füüsilise puude skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) järgi, raskemad müeliidi sümptomid (nt lihasnõrkus, põiekontrolli puudumine, seljavalu) ja raske nägemiskahjustus; arstide hinnangul on nendel patsientidel halvenenud üldine elukvaliteet ja füüsiline valu ning nad vajavad rohkem abi igapäeva tegevustega [47], [48]. Lisaks esineb NMOSD-ga patsientidel sagedamini kaasuvaid haigusi kui neil, kellel NMOSD-d ei ole (66,7% vs. 41,5%, $p < 0,001$), sealhulgas kaasuvaid autoimmuunhaigusi (19,1% vs. 4,9%, $p < 0,001$) [49].

Ligikaudu pooltel NMOSD-ga patsientidest tekib esimene retsidiiv 12 kuu jooksul pärast esmast haigushoogu, 70%-i kogevad retsidiivi esimese kahe aasta jooksul ja 90%-i viie aasta jooksul pärast esmast haigushoogu [20], [21]. Mediaanaeg esimese retsidiivini oli ühe uuringu andmetel 8,5 kuud ja retsidiivide mediaanarv patsiendi kohta oli 5 (vahemik 3-18) [19], [50]. USA uuring teatab, et patsientidel esines 12,8 retsidiivipäeva aastas (95% CI 11,2–14,4). Retsidiivide keskmine kestus oli 17,5 päeva, kuid 17,4%-l juhtudest olid ägenemised kestnud ≥ 20 päeva [51].

Haiguse progresseerumine ja suremus

Prognoos on üldiselt halb, kuna enamik patsiente ei parane pärast atakki täielikult ja neuroloogilised kahjustused kuhjuvad järk-järgult, mille tulemuseks on retsidiive kogevate patsientide raske puue [3], [52]–[54]. Enamikul patsientidest (75,6%) on pärast esimest atakki mittetäielik remissioon (esineb jääkpuue) ja retsidiivide arvu suurenedes paranevad järjest vähem patsiente täielikult (87%-l esines mittetäielik paranemine pärast teist atakki ja 100%-l pärast kuuendat atakki) [19].

NMOSD-st põhjustatud surmad on enamasti tingitud hingamispuudulikkusest [55], mitme organi puudulikkusest või pikaajalisest kvadripleegiast [56]. Uuringus, mis viidi läbi Ühendkuningriigis 74 AQP4-vastase antikeha-positiivse NMOSD-ga patsiendi seas, keda jälgiti 6 aasta jooksul, oli keskmine aastane suremus 2,64% ja keskmine vanus surma hetkel oli 62,6 aastat [57].

Mõju elukvaliteedile

NMOSD ettearvamatul haiguskulgu ja rasked sümptomid avaldavad märkimisväärset mõju patsiendi igapäeva elu tegevustele, sotsiaalsetele suhetele ja emotsionaalsele tervisele ning inimestel on pärast diagnoosimist raske eluga kohaneda [46], [58]. Ühes 193 osalejaga uuringus teatas üle 70% patsientidest, et NMOSD mõjutas oluliselt nende elukvaliteeti (üldskoor $4,58 \pm 1,41$; skaalal 1-6 [1 = vähim mõju, 6 = suurim mõju]) [46]. Elukvaliteedi domeenid, mida NMOSD kõige negatiivsemalt mõjutas, olid isiklikud ja perekondlikud suhted ($5,66 \pm 2,80$), valu ($3,60 \pm 1,31$), karjäär ($3,30 \pm 1,96$) ja töövõime ($3,19 \pm 1,96$) [46].

Lisaks teatavad patsiendid, et on äärmiselt mures oma liikumisvõime või nägemise kaotamise pärast ning kardavad, et nad ei suuda järgmise retsidiivi järgselt kohaneda ega toime tulla [29]. Kontrolli kaotamine ja iseseisvuse kaotus põhjustavad patsientidele suurt frustratsiooni ja kurbust ning on põhjustanud teatud ootustest loobumise, nagu karjääripüüdlused või oma pere loomine [58]. Negatiivsetest emotsioonidest teatati kuni 76,4%-l NMOSD-ga patsientidest [59]. Kõige sagedamini teatati murest (60,2%), samas kui 20,3%-l oli enesetapumõtteid [59].

Majanduslik koormus

USA kindlustusjuhtumitel põhinevates analüüsidest on leitud, et väga aktiivse haigusega patsientide (määratletud kui ≥ 2 ägenemist 12 kuu jooksul pärast NMOSD algust) tervishoiuressursside kasutus on oluliselt suurem kui mitte aktiivse NMOSD-ga inimestel [60]. Väga aktiivse haigusega patsientidest vajavad ühe aasta jooksul 54% haiglaravi, kokku keskmiselt 27 haiglapäeva aastas. Võrdlusena, mitteaktiivse NMOSD-ga patsientidest vajavad ühe aasta jooksul haiglaravi 22%-i ($p < 0,001$), keskmiselt kokku 18 haiglapäeva aastas ($p < 0,05$). Erakorralise meditsiini osakonda külastatakse rohkem väga aktiivse kui mitteaktiivse NMOSD-ga (61% vs 35%, $p < 0,001$) [60]. Ühendkuningriigi retrospektiivses uuringus leiti, et 63% hospitaliseerimistest NMOSD patsientidel olid seotud retsidiiviga, ning keskmine haiglaravi kestus oli retsidiiviga patsientidel 8,9 päeva [61].

On ka leitud, et haiglaravi vajadus sõltub ravist: retrospektiivses analüüsis patsientidest, kes lülitati rituksimabi ravilt ümber ravile komplemendi inhibiitor ekulizumabiga, vähenes ekulizumabi ravi foonil hospitaliseerimiste arv 91% võrra (6-kuu hospitaliseerimiste arv rituksimabi ravil 22 korda, ekulizumabi ravil 2 korda) [62]. See rõhutab ravivaliku tähtsust kliinilise ja majandusliku koormuse vähendamisel.

Füüsilise tervise halvenemist NMOSD puhul on seostatud töövõimetusega. Läbilõike uuringud Hispaanias ja USA-s on raporteerinud, et ainult 30-35% patsiente töötavad osalise või täistööajaga (patsientide keskmine vanus uuringutes oli vastavalt 47 ja 49 aastat) [46], [63]. Lisaks patsiendi enda vähenenud tööhõivele on ka paljudel hooldajatel raskusi tööhõive ja hoolduskohustuste tasakaalustamisega [64].

Ravi

Kuna haiguse ägenemised/retsidiivid esinevad 80–90%-l NMOSD juhtudest ja võivad lõppeda raske puudega, on NMOSD ravi peamine eesmärk retsidiivide riski vähendamine [1]–[3], [47], [48], [65]. Pikaajalise puude minimeerimiseks on vajalik ägenemiste kohene ravi [47], [66]. Akuutsete atakkide ravi hõlmab 3-5 päeva kestvat ravi intravenoosse metüülprednisolooniga [1], [2], [67]. Kui selle aja jooksul toimub progresseerumine või paranemine puudub, soovitatakse kasutada terapeutilist plasmavahetust (PLEX, *plasma exchange*) [67].

NMOSD retsidiivide ennetamiseks on hiljuti heakskiidetud ekulizumab (SOLIRIS), satralizumab (ENSPRYNG) ning inebilizumab (UPLIZNA) [68]–[70]. Samas pole NMOSD ravijuhiseid pikka aega uuendatud ja vastavad ravisoovitused nende kasutamise kohta puuduvad. Näidustuseväliselt (*off-label*) kasutatakse retsidiivide ennetamiseks immunosupressioonravi (IST) (nt. asatiopriin, rituksimab, mükofenolaatmofetiil, mitoksantroon, metotreksaat, tsüklofosfamiid) [1], [2], [67].

Ka Eestis kasutatakse NMOSD retsidiivide ennetamiseks IST-d (nt. mükofenoolhape, asatiopriin ja rituksimab), kuid puuduvad randomiseeritud kontrollitud uuringud, mis tõendaksid nende efektiivsust.

Olemasolevad tõendid näitavad, et retsidiivide ennetamine IST-ga olnud vaid mõõdukalt edukas [6], [7] (Tabel 1). Lisaks piiravad raviga seotud kõrvaltoimed nende kasutamist [7]. Selle tulemusena kogeivad IST-ga ravitud patsiendid endiselt retsidiive.

Tabel 1. IST kasutamine ja selle efektiivsus raviridade lõikes ühe Saksamaa registriuringu põhjal [8]

	Asatiopriin	Rituksimab	Tsüklofosfamiid	Mitoksantroon	Mükofenolaat mofetiil
Ravi saavad patsiendid, n	46	65	12	34	8
1. rea ravi, n	31	28	9	22	3
2. rea ravi, n	10	24	3	9	2
3. rea ravi, n	11	25	2	3	3
Keskmine aastane atakkide määr (ARR) (95% CI)	0,34 (0,22-0,51)	0,46 (0,34-0,61)	1,28 (0,47-2,78)	0,84 (0,55-1,22)	0,79 (0,34-1,55)

Seega esineb NMOSD-ga patsientidel vajadus efektiivsema ravi järel, mis oleks sealjuures soodsa ohutusprofiiliga.

Ravulizumabi efektiivsus on leidnud kinnitust III faasi kliinilises uuringus CHAMPION-NMOSD, kus ravulizumab ravi vähendas retsidiivi riski 98,6% võrra võrreldes platseeboga, ning ravulizumab hinnati patsientide poolt hästi talutavaks [10], [18].

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Teostati otsing PubMed andmebaasis märksõnadega „*ravulizumab*“ ja „*NMOSD*“. Otsingu tulemusena leiti 7 vastet, millest üks oli faas 3 kliiniline uuring ja kaasati taotlusesse:

- Pittock et al. (2023). Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

CHAMPION-NMOSD [18]

Tegemist oli globaalse, avatud sildiga, välise kontrollrühmaga, faas 3 kliinilise uuringuga (NCT04201262). Uuringu eesmärk oli hinnata ravulizumabi efektiivsust ja ohutust AQP4-vastaste antikehade suhtes positiivsetel NMOSD-ga täiskasvanud patsientidel.

Uuringusse kaasati 58 NMOSD-ga täiskasvanud patsienti, kellel oli seroloogiline test AQP4-vastaste antikehade suhtes positiivne, kellel oli esinenud viimase 12 kuu jooksul enne skriinimisperioodi vähemalt üks retsidiiv ja kelle füüsilise puude raskuse skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoor oli ≤ 7 . Varasem ravi IST-ga ei olnud nõutav ja 51,7% patsientidest said ravulizumabi monoterapiiana. Valitud immunosuppressante (s.t kortikosteroidid, asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, takroliimus) kasutanud patsientidel lubati jätkata ravi kombinatsioonis ravulizumabiga, nõutav oli stabiilse annuse kasutamine. Peale selle oli lubatud retsidiivi akuutne ravi. Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid varasemalt saanud ravi komplemendi inhibiitoriga, osalenud PREVENT

(ekulizumab) uuringus, ja kellel esines aktiivne süsteemne infektsioon või varasem *Neisseria meningitidis* infektsioon.

Kõiki patsiente vaktsineeriti ≥ 2 nädalat enne ravulizumab-ravi algust meningokokkinfektsiooni vastu.

Uuringusse kaasatud patsientide keskmine vanus oli 47,4 aastat (vahemik 18-74 aastat) ja enamik neist olid naised (90%). Mediaanvanus NMOSD algsel kliinilisel avaldumisel oli 42,5 aastat (vahemik 16-73 aastat). Ravielsesed haiguse iseärasused on esitatud järgnevas tabelis (Tabel 2).

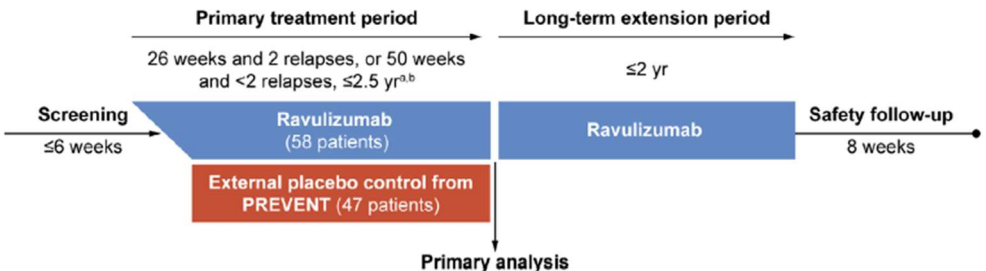
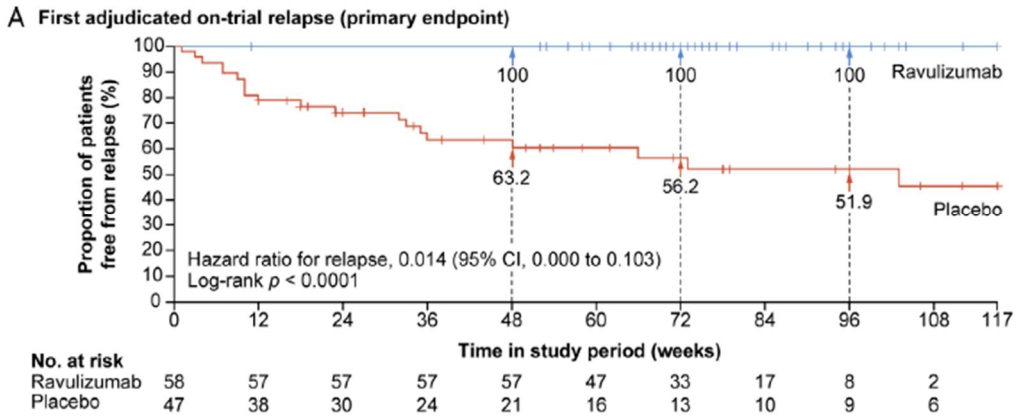
Tabel 2. Patsientide anamnees ja ravielsesed andmed

Parameeter	Ravulizumab (n=58)	PREVENT Platseebo (n=47)
Naissoost	89,7%	89,4%
Keskmine vanus, aastat		
Uuringuravimi esimese annuse ajal	47,4	45,0
NMOSD algse kliinilise avaldumise ajal	42,3	38,5
Vanuserühm		
<45 aastat	43,1%	51,1%
≥ 45 aastat	56,9%	48,9%
Regioon		
Ameerika	36,2%	31,9%
Euroopa	29,3%	40,4%
Aasia ja Vaikse ookeani piirkond	34,5%	27,7%
Rass		
Aasia	36,2%	31,9%
Mustanahaline	10,3%	17,0%
Valgenahaline	50,0%	51,1%
Muu või teadmata	3,4%	0,0%
Keskmine BMI, kg/m ²	26,68	25,65
Keskmine ARR viimase 24 kuu jooksul	1,87	2,07
Aeg viimasest retsidiivist, kuud		
Keskmine	6,6	4,7
Mediaan	6,8 (1,4-13,2)	3,8 (1,0-12,4)
Viimase 24 kuu jooksul esinenud retsidiivi tüüp		
Optikusneuriit	43,1%	46,8%
Transversaalne müeliit	58,6%	89,4%
Ajutüve sümptomid või <i>area postrema</i>	25,9%	31,9%
Tserebraalsed sümptomid	10,3%	10,6%
Ravieelne EDSS skoor		
Keskmine	3,30	4,26
Mediaan (vahemik)	3,25 (0,0-7,0)	4,00 (1,0-6,5)
Ravieelne EQ-5D indeks		
Keskmine	0,77	0,68
Mediaan (vahemik)	0,82 (0,04-1,00)	0,71 (0,27-1,00)
Ravieelne EQ-5D VAS skoor		
Keskmine	73,6	59,1
Mediaan (vahemik)	77,5 (30-97)	60 (0-95)
Ravieelne HAI skoor		
Keskmine	1,2	2,1
Mediaan (vahemik)	1 (0-7)	2 (0-6)

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Ravulizumab

Patsiendi kaalul põhinev intravenoosne (i.v.) annus (2400-3000 mg) ravulizumabi uuringu 1. päeval ja säilitusannused (3000-3600 mg) uuringu 15. päeval ning seejärel üks kord iga 8 nädala järel. Telefonivisiit iga 2 nädala järel.

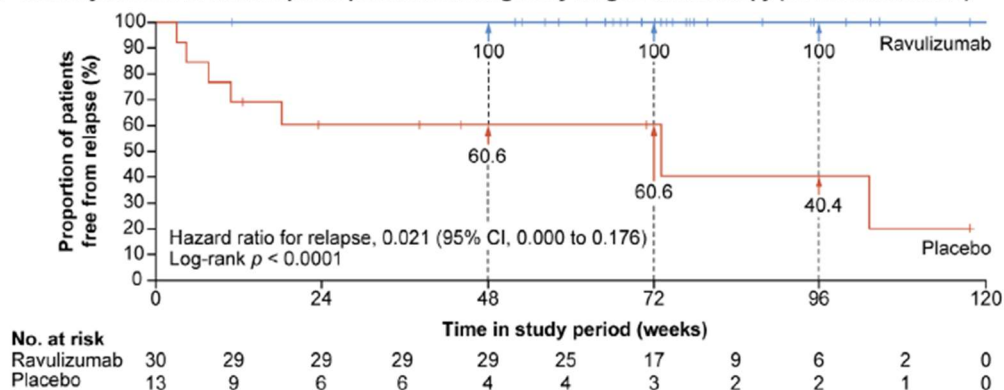
4.2.3 Uuringu võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Platseebo</p> <p>Et minimeerida platseebo kasutamist selles harvikaigusega patsiendipopulatsioonis, kaasati välise võrdlusrühmana platseeborühm ekulizumabi 3. faasi uuringust PREVENT (n=47). Seda toetasid CHAMPION-NMOSD ja PREVENT uuringu sarnased kaasamis- ja välistamiskriteeriumid, samaaegselt tarvitavad ravimid, hindamisprotseduurid ja tulemusnäitajad.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Uuring koosnes neljast perioodist: skriinimine, esmane raviperiood (50 nädalat), pikaajaline jätku-uuring (kuni 2 aastat), ja ohutuse jälgimisperiood.</p> 
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	<ul style="list-style-type: none"> • Aeg esimese kinnitatud retsidiivini uuringu ajal sõltumatu hindamiskomitee hinnangul ning retsidiivide riski vähenemine võrreldes PREVENT uuringu platseeborühmaga
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Mediaanse jälgimisajaga 73,5 kuud ei esinenud ravulizumabiga ravitud patsientidel kinnitatud retsidiive (ravi kestus 84,0 patsiendiaastat). Platseeborühmas esines kinnitatud retsidiive uuringu ajal 20 patsiendil (ravi kestus 46,9 patsiendiaastat). Retsidiivide risk vähenes ravulizumabiga 98,6% (HR=0,014; p<0,0001).</p> <p>Kõik ravulizumabiga ravitud patsiendid jäid retsidiivideta mediaanse järelkontrolli perioodi jooksul kestusega 90,93 nädalat [10].</p>  <p>Joonis 2. Kaplan-Meier hinnangud retsidiivini kulunud aja kohta kõigil patsientidel, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised	<p>Hierarhilise järjestusega teised tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinnitatud retsidiivide aastane esinemise määr (ARR) • Kliiniliselt oluline muutus algtasemest Hauseri liikumisvõime indeksi (HAI, <i>Hauser Ambulation Index</i>) skooris

<p>tulemused, mida uuringus hinnati</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muutus algtasemest EQ-5D indeksi skooris • Muutus algtasemest EQ-5D VAS (<i>visual analog scale</i>) skooris • Kliiniliselt oluline muutus algtasemest EDSS skooris • Ohutus (kõrvaltoimed) 																																																																
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseeboga esines kinnitatud ARR määras ja muutuses HAI skooris (Tabel 3).</p> <p>Muutus algtasemest HAI skooris oli keskmiselt -0,1 ravulizumab rühmas ja 0,5 PREVENT platseebo rühmas.</p> <p>Muutus algtasemest EDSS skooris oli (mediaan) 0,0 ravulizumab rühmas ja 0,0 PREVENT platseebo rühmas. Kuuel patsiendil ravulizumab rühmas esines halvenemine EDSS skooris, muutuse mediaan oli +1,0 punkt. Platseebo rühmas esines halvenemine EDSS skooris 11 patsiendil, muutuse mediaan +1,5 punkti.</p> <p>EQ-5D indeksi skoori muutused algtasemest ei erinenud statistiliselt oluliselt ravulizumabi ja PREVENT platseeborühma vahel. Seetõttu ei saanud ülejäänud teiseste tulemusnäitajate, sealhulgas EDSS-i kohta rohkem järeldusi teha.</p> <p>Tabel 3. Teised tulemusnäitajad, hierarhiline analüüs. Statistiliselt olulised erinevused on esitatud paksus kirjas.</p> <table border="1" data-bbox="443 994 1497 1554"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ravulizumab (n=58)</th> <th>PREVENT platseebo (n=47)</th> <th>p väärtus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kinnitatud ARR</td> <td>0,000</td> <td>N/A</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Muutus algtasemest HAI skooris</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Kliiniliselt oluline halvenemine puudub</td> <td>56 (96,6%)</td> <td>36 (76,6%)</td> <td>0,0228</td> </tr> <tr> <td> Kliiniliselt oluline halvenemine esines</td> <td>2 (3,4%)</td> <td>11 (23,4%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Muutus algtasemest EQ-5D indeksi skooris</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Keskmine</td> <td>0,005</td> <td>-0,043</td> <td>0,0567</td> </tr> <tr> <td> Mediaan</td> <td>0,000</td> <td>0,000</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Vahemik</td> <td>-0,33; 0,50</td> <td>-0,67; 0,41</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Muutus algtasemest EQ-5D VAS skooris</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Keskmine</td> <td>2,6</td> <td>0,6</td> <td>0,0297*</td> </tr> <tr> <td> Mediaan</td> <td>0,5</td> <td>0,0</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Vahemik</td> <td>-45; 40</td> <td>-28; 40</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Muutus algtasemest EDSS skooris</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Kliiniliselt oluline halvenemine puudub</td> <td>52 (89,7%)</td> <td>36 (76,6%)</td> <td>0,0588*</td> </tr> <tr> <td> Kliiniliselt oluline halvenemine esines</td> <td>6 (10,3%)</td> <td>11 (23,4%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*nominaalne p väärtus.</p> <p><u>Elmääratletud alarühma analüüsid</u></p> <p>Ravulizumab monoterapiat saavatel patsientidel (n=30; 44,0 patsiendiaastat) vähenes suhteline retsidiivi esinemise risk 97,9% võrreldes vastavate PREVENT platseebo rühma patsientidega (n=13; 11,1 patsiendiaastat) (HR=0,021; 95% CI: 0,000-0,176, log-rank p<0,0001) (Joonis 3B).</p> <p>Skriininguperioodile eelneva aasta jooksul rituksimabi saanud patsientidel vähenes ravulizumab rühmas (n=20) suhteline retsidiivi risk 93,7% võrreldes PREVENT platseeborühmaga (n=17) (HR=0,063; 95% CI: 0,000-0,562; log-rank p=0,0078) (Joonis 3C).</p>		Ravulizumab (n=58)	PREVENT platseebo (n=47)	p väärtus	Kinnitatud ARR	0,000	N/A	<0,0001	Muutus algtasemest HAI skooris				Kliiniliselt oluline halvenemine puudub	56 (96,6%)	36 (76,6%)	0,0228	Kliiniliselt oluline halvenemine esines	2 (3,4%)	11 (23,4%)		Muutus algtasemest EQ-5D indeksi skooris				Keskmine	0,005	-0,043	0,0567	Mediaan	0,000	0,000		Vahemik	-0,33; 0,50	-0,67; 0,41		Muutus algtasemest EQ-5D VAS skooris				Keskmine	2,6	0,6	0,0297*	Mediaan	0,5	0,0		Vahemik	-45; 40	-28; 40		Muutus algtasemest EDSS skooris				Kliiniliselt oluline halvenemine puudub	52 (89,7%)	36 (76,6%)	0,0588*	Kliiniliselt oluline halvenemine esines	6 (10,3%)	11 (23,4%)	
	Ravulizumab (n=58)	PREVENT platseebo (n=47)	p väärtus																																																														
Kinnitatud ARR	0,000	N/A	<0,0001																																																														
Muutus algtasemest HAI skooris																																																																	
Kliiniliselt oluline halvenemine puudub	56 (96,6%)	36 (76,6%)	0,0228																																																														
Kliiniliselt oluline halvenemine esines	2 (3,4%)	11 (23,4%)																																																															
Muutus algtasemest EQ-5D indeksi skooris																																																																	
Keskmine	0,005	-0,043	0,0567																																																														
Mediaan	0,000	0,000																																																															
Vahemik	-0,33; 0,50	-0,67; 0,41																																																															
Muutus algtasemest EQ-5D VAS skooris																																																																	
Keskmine	2,6	0,6	0,0297*																																																														
Mediaan	0,5	0,0																																																															
Vahemik	-45; 40	-28; 40																																																															
Muutus algtasemest EDSS skooris																																																																	
Kliiniliselt oluline halvenemine puudub	52 (89,7%)	36 (76,6%)	0,0588*																																																														
Kliiniliselt oluline halvenemine esines	6 (10,3%)	11 (23,4%)																																																															

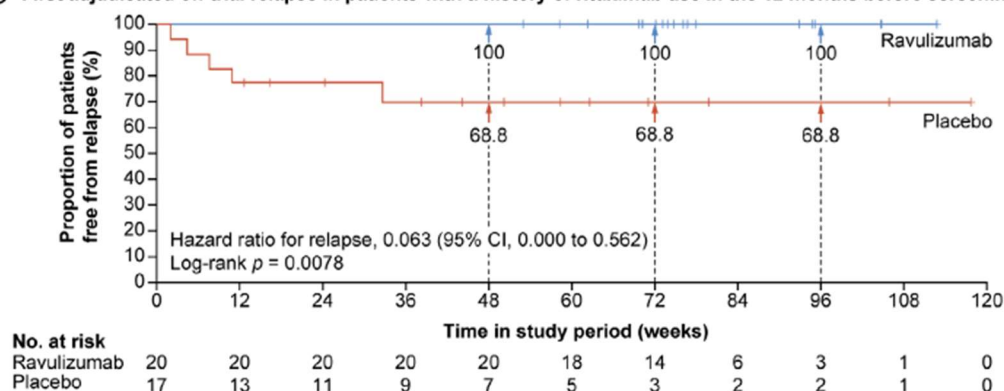
Patsientidel, kes ei saanud rituksimabi skriininguperioodile eelneva aasta jooksul, vähenes ravulizumabi saanud patsientidel (n=38) retsidiivide risk 98,1% võrreldes platseeboga (n=30) (HR=0,019; 95% CI: 0,000-0,142; log-rank p<0,0001).

Raviefekt ei erine eelneval aastal rituksimabi kasutanud ja mitte kasutanud patsientidel (p=0,6774).

B First adjudicated on-trial relapse in patients receiving study drug as monotherapy (no concomitant IST)



C First adjudicated on-trial relapse in patients with a history of rituximab use in the 12 months before screening



Joonis 3. Kaplan-Meier hinnangud retsidiivini kulunud aja kohta patsientidel, kes (B) kasutasid uuringuravimit monoteraapiana (ilma samaaegse IST-ta), ja (C) said rituksimabi 12 kuu jooksul enne uuringu skriinimis-perioodi.

Ohutus

Ravulizumabi saanud patsientide jälgimisperioodi mediaan pikkus oli 73,5 nädalat (vahemik 11,0-117,7), platseeborühmas 36,0 (vahemik 1,9-117,7) nädalat. Enamik kõrvaltoimeid olid kerge/mõõduka raskusastmega. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ravulizumab rühmas olid COVID-19 (24%), peavalu (24%), seljavalu (12%), artralgia (10%) ja kuseteede põletik (10%). Tõsisemaid kõrvaltoimeid esines 8 (13,8%) patsiendil ravulizumab rühmas.

Surmajuhtumeid ei esinenud. Kahel ravulizumabi kasutaval patsiendil tekkis meningokokkinfektsioon. Mõlemad paranesid ilma tagajärgedeta, neist üks jätkas ravi ravulizumabiga. Kokku katkestas ravulizumab-ravi kõrvaltoimete tõttu 1 patsient.

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 infektsioon, nasofarüngiit, peavalu, kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu, artralgia, seljavalu, püreeksia, väsimus
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Kuseteede infektsioon, ülitundlikkus, pearinglus, oksendamine, düspepsia, ortikaaria, lööve, sügelus, müalgia, lihasspasmid, gripilaadsed haigused, külmavärinad, asteenia, infusiooniga seotud reaktsioonid
Rasked kõrvaltoimed	Meningokokkinfektsioon, sh. meningokokk-sepsis ja meningokokk-entsefaliit
Võimalikud tüsistused	Tõsine meningokokkinfektsioon, muud süsteemsed infektsioonid (nt. Neisseria), infusiooniga seotud reaktsioonid (nt. ülitundlikkusreaktsioonid), allergiad akrüüllimide suhtes

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Tõsine meningokokkinfektsioon

Infektsiooniriski vähendamiseks tuleb kõik patsiendid vaksineerida meningokokkinfektsioonide vastu vähemalt kaks nädalat enne ravi alustamist ravulizumabiga. Välja arvatud juhul, kui ravulizumabi ravi edasilükkamisest tulenev risk on meningokokkinfektsiooni tekkimise riskist suurem. Patsiendid, kes alustavad ravi ravulizumabiga vähem kui 2 nädalat pärast meningokokkvaktsiini saamist, peavad saama ravi sobivate profülaktiliste antibiootikumidega kuni 2 nädalat pärast vaksineerimist.

Kõiki patsiente tuleb jälgida meningokokkinfektsiooni varaste nähtude suhtes, infektsiooni kahtluse korral kohe hinnata ja vajaduse korral ravida sobivate antibiootikumidega.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kui süsteemse infusiooniga seotud reaktsiooni korral tekivad südame-veresoonkonna ebastabiilsuse või hingamishäirete nähud, tuleb ravulizumabi manustamine katkestada ja alustada sobivaid toetavaid meetmeid.

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.

-

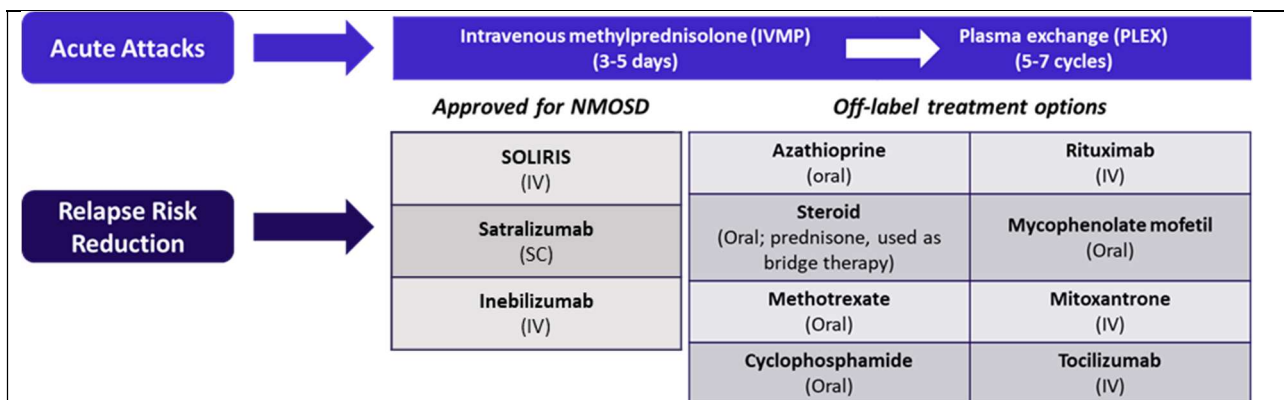
5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Soodusravim	Immunosupressiivsed ravimid ravimid: metüülprednisoloon, mükofenoolhape, asatiopriin	50% soodustus

2. Tervishoiuteenus	276R – rituksimab	<i>off-label</i>	
	385R – metüülprednisoloon	kasutatakse akuutsete atakkide raviks	
	7760 – terapeutiline plasmavahetus		
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituseliseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. EFNS (<i>European Federation of Neurological Societies</i>) [1]	2010	<p>Puudub</p> <p>Retsidiivse ennetav ravi <u>Esimese rea ravi:</u> Asatiopriin + prednisoloon või rituksimab <u>Teise rea ravi:</u> Tsüklofosfamiid Metotreksaat Mitoksantroon Mükofenolaatmofetiil IVIg (immunoglobuliin)</p>	<i>Best practice recommendation</i>
2. NEMOS (<i>Neuromyelitis Optica Study Group</i>) [2]	2014	<p>Puudub</p> <p>Retsidiivse ennetav ravi <u>Esimese rea ravi:</u> Asatiopriin + rituksimab (IVIg kui IST vastunäidustatud) <u>Teise rea ravi:</u> Mükofenolaatmofetiil Mitoksantroon Metotreksaat <u>Kolmanda rea ravi:</u> Kombinatsioonravi eelnevatest Totsilizumab</p>	<i>Consensus statement</i>
3. Rahvusvaheline konsensus [67]	2012	<p>Puudub</p> <p>Retsidiivse ennetav ravi <u>Esimese rea ravi:</u> Asatiopriin (+ prednisoon) Mükofenolaatmofetiil (+ prednisoon) Ritüksimab Prednisoon <u>Teise rea ravi:</u> Metotreksaat Mitoksantroon</p>	<i>Consensus statement</i>



Joonis 4. NMOSD ravikäsitus. Trebst et al. [2] ja Kimbrough et al. [67] järgi

Lühendid: IV = intravenoosne; IVMP = intravenoosne metüülprednisoloon; PLEX = plasmavahetus; SC = subkutaanne

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Komplemendi roll: AQP4-vastaste antikehade poolt käivitatud kontrollimatu komplemendi aktiveerimine on haiguse peamine alusmehhanism [11]–[14]. AQP4-vastased antikehad seonduvad astrotsüütide otstes leiduva AQP4-ga ja põhjustavad komplemendi aktivatsiooni selle klassikalise raja kaudu [22]–[25], [28]. See hõlmab komplemendi C1, C2 ja C4 komponente, mis käivitavad C3 konvertaasi, mis lõikab C3 kaheks: C3a-ks ja C3b-ks [71]. C3b käivitab omakorda C5 konvertaasi, mille tulemusena C5 lõhustub C5a-ks ja C5b-ks [71]. C5b seondub C6, C7, C8 ja C9-ga, moodustades membraani ründava kompleksi (*membrane attack complex*), mis põhjustab rakkude lüüsi/surma [71]. C5a tootmise pärssimine mängib olulist rolli edasiste kahjustuste ärahoidmisel NMOSD atakkide korral, samuti potentsiaalse valu kontrolli all hoidmises remissiooni ajal [72], [73].

Ravulizumabi väärtus: Ravulizumab on monoklonaalne antikeha IgG_{2/4K}, mis seondub spetsiifiliselt komplemendi valguga C5, inhibeerides selle lõhustumist C5a-ks ja C5b-ks ning takistades membraaniründe kompleksi tekkimist [10]. Ravulizumab säilitab komplemendi aktiveerumise varased komponendid, mis on olulised mikroorganismide opsoneerimiseks ja immuunkomplekside kõrvaldamiseks.

III faasi uuringu CHAMPION-NMOSD [18] tulemused näitavad, et **ravulizumab-raviga väheneb AQP4 seropositiivsetel NMOSD-ga täiskasvanud patsientidel atakkide/retsidiivide esinemine platseeboga võrreldes 98,6% (ARR 0,00)**. Seejuures oli raviefekt kõrge kõigi uuritud patsientide alarühmade lõikes, ehk ravulizumabi efektiivsus oli sarnane sõltumata sellest kas ravile eelneval aastal olid patsiendid saanud rituksimabi või mitte (s.h. ravulizumab monoterapia). Ravulizumab-ravi on ka hästi talutav: kokku katkestas ravulizumab-ravi kõrvaltoimete tõttu vaid üks patsient [18].

Võrdlus hetkel kasutatava IST-ga: Senised Eestis kasutusel olevad IST-d vähendavad atakkide esinemise määra vaid mõõdukalt: aastane atakkide esinemise määr (AAR) asatiopriini, rituksimabi ja mükofenoolhappe puhul on vastavalt 0,34, 0,46 ja 0,79 [8].

Alternatiivsed võrdlusravimid: Seni kõige paremat efektiivsust atakkide vähendamisel on näidanud ekulizumab (SOLIRIS) (94%, ARR 0,02) [44], mis pole Eestis NMOSD näidustusel saadaval [74]. Lisaks paremale efektiivsusele on ravulizumabi manustamisskeem mugavam kui ekulizumabi oma: ravulizumabi säilitusannuseid manustatakse iga 8 nädala järel, samas kui ekulizumab vajab infusioone iga 2 nädala järel [10], [70]. Ravi mugavus, mis sõltub infusiooni sagedusest ja

kestusest, võib mängida olulist rolli kroonilise ravi järgimisel [75]–[79] ning aidata seeläbi vähendada ägenemiste ja invaliidsuse tekkimise riski. Näiteks eelistab samaväärse efektiivsusega ravi puhul (SOLIRIS vs ULTOMIRIS) 93% paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidest harvemat manustamisskeemi (manustamine: SOLIRIS iga 2 nädala järel vs ULTOMIRIS iga 8 nädala järel) [79].

Hiljuti heaks kiidetud ravivõimalused, inebilizumab ja satralizumab, küll vähendavad patsientide retsidiivide riski kuni 79% [80]–[82], kuid retsidiivide esinemise oht püsib aja jooksul [19], [83], [84]. Lisaks võib inebilizumab-ravi alguses retsidiivide oht isegi suurenedada, mistõttu pidid 2./3. faasi uuringus osalenud patsiendid esimese kahe nädala jooksul vahetult pärast inebilizumab-raviga alustamist saama ka suures annuses suukaudseid kortikosteroide [19], [20]. Satralizumab-ravi kahjuks räägivad platseeboga võrreldes kehvemad patsiendi poolt teatatud tulemused, eriti valu ja väsimuse kontrolli all hoidmisel ning elukvaliteedi parandamisel [20].

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Ravulizumabi peab manustama tervishoiutöötaja hematoloogiliste, renaalsete, neuromuskulaarsete või närvisüsteemi põletikuliste häirete ravis kogenud arsti järelevalve all.

Soovitav annustamisskeem koosneb küllastusannusest ja sellele järgnevatest säilitusannustest, mis manustatakse intravenoosse infusioonina. Manustatavad annused lähtuvad patsiendi kehakaalust. Säilitusannuseid tuleb täiskasvanud patsientidele (vanuses ≥ 18 aastat) manustada üks kord iga 8 nädala järel, alustades 2 nädalat pärast küllastusannuse manustamist.

Tabel 4. Ravulizumabi annustamisskeem kehakaalu põhjal täiskasvanud patsientidele

Kehakaalu vahemik (kg)	Küllastusannus (mg)	Säilitusannus (mg)*	Manustamise intervall
≥ 40 kuni < 60	2400	3000	Iga 8 nädala tagant
≥ 60 kuni < 100	2700	3300	Iga 8 nädala tagant
≥ 100	3000	3600	Iga 8 nädala tagant

* Esimene säilitusannus manustatakse 2 nädalat pärast küllastusannust.

On näidatud, et plasmavahetus (PE), plasmaferees (PP) ja intravenoosne immunoglobuliin (IVIg) vähendavad ravulizumabi seerumisisaldusi. Seega on PE, PP või IVIg kasutamisel vajalik manustada ravulizumabi täiendav annus (4 tunni jooksul pärast iga PE või PP protseduuri või 4 tunni jooksul pärast IVIg tsükli lõpetamist).

Ravimit tuleb manustada läbi 0,2 μ m filtri ning ei tohi manustada intravenoosse kiirinfusiooni või boolussüstina.

Ultomiris 300 mg/ 3 ml ja 1100 mg/ 11 ml infusioonilahuse kontsentraat

Ultomirise infusioonilahuse kontsentraat on saadaval 3 ml ja 11 ml viaalis (100 mg/ml) ning see tuleb lahjendada lõpliku kontsentratsioonini 50 mg/ml. Pärast lahjendamist tuleb täiskasvanud patsientidel Ultomirist manustada intravenoosse infusioonina perfuusori või infusioonipumba abil vähemalt 0,17 kuni 0,9 tunni jooksul (10 kuni 55 minutit) olenevalt kehakaalust.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

TÜK, PERH, ITK, LTKH

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Päevaravis või statsionaarselt
7.3 Raviarve eriala	Neuroloogia.
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	-
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Täiendava väljaõppe vajadus puudub. Ravi tuleb alustada hematoloogiliste, renaalsete, neuromuskulaarsete või närvisüsteemi põletikuliste häirete ravis kogenud arsti järelevalve all.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Valmisolek on olemas.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		33 (vastab 3300 mg doosile)	
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	5	$6 * 33 = 198$	990
2. aasta	7	$6 * 33 = 198$	1386
3. aasta	9	$6 * 33 = 198$	1782
4. aasta	10	$6 * 33 = 198$	1980
9.3 Prognoosi aluse selgitus			

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

Tervisekassa müügistatistika andmetel kasutas 2022. aastal NMOSD näidustusel (RHK-10: G36.0) hüvitatavaid ravimeid kokku 7 patsienti [5]. Tervishoiuteenuseid osutati 2022. aastal NMOSD näidustusel kokku 12 isikule [85]. Eeldades, et kolm patsienti neljast on anti-AQP4 antikehade suhtes positiivsed [15]–[17], on ravulizumab raviks sobilikke NMSOD diagnoosiga patsiente Eestis ligikaudu 9.

Arvestades, et iga-aastane NMOSD esinemissagedus on Euroopas 0,13-0,4 juhtu 100 000 elaniku kohta [38], [39], diagnoositakse Eestis igal aastal ligikaudu 2-5 uut NMOSD juhtu. Anti-AQP4 antikehade suhtes positiivseid patsiente ja ühtlasi ravulizumab raviks sobilikke patsiente lisandub igal aastal keskmiselt 2 isikut (vahemik 1,5-3,75).

Sellele tuginedes on prognoositud, et esimesel aastal alustab ravulizumab ravi 5 patsienti, neljandaks aastaks on ravil 10 patsienti.

Ravulizumabi ravi alustatakse küllastusannusega 2400–3000 mg (sõltuvalt kehakaalust), kaks nädalat pärast seda jätkatakse säilitusannusega 3000–3600 mg (sõltuvalt kehakaalust), mida manustatakse iga 8 nädala järel. Esimesel raviaastal kasutatakse seega 7,25 annust ja alates teisest raviaastast 6,5 annust patsiendi kohta aastas. Prognoosis on arvestatud keskmiselt 6 annusega aastas, kuna kõik patsiendid ei lisandu ravile aasta algusest ning osa patsiente katkestavad ravi. Ühe annuse kohta on keskmiselt arvestatud 33 teenusega, mis vastab keskmisele annusele 3300 mg.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>AS Lääne-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Neuroloogia</i>	<i>40%</i>
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Neuroloogia</i>	<i>10%</i>
<i>SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Neuroloogia</i>	<i>10%</i>
<i>SA Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>neuroloogia</i>	<i>40%</i>

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	3075 - Tervishoiuteenused päevaravis või 2065 – Sisehaigused
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	-
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	0%

<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p>	<p>Meningokokkinfektsioonide vastane vaktsiin vähemalt 2 nädalat enne ravulizumab ravi alustamist.</p>
<p>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>.</p>	<p>-</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p>	<p>Jah. NMOSD puhul on tõendatud, et halvenev füüsiline tervis on seostatud töövõimetuslehel [46], [63], [86]. Ravulizumab ennetab retsidiive ja seeläbi hoiab ära haiguse ja puude progresseerumist [10].</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>NMOSD kontekstis on asjakohasem küsimus töövõime säilitamine ja puude tekke/ progresseerumise ennetamine. Standardse immunosupressiivse ravi foonil kogevad ca 50% patsiente esimest retsidiivi 12 kuu jooksul pärast esmast haigushoogu, 70%-i kogevad retsidiivi esimese kahe aasta jooksul ja 90%-i viie aasta jooksul pärast esmast haigushoogu [20], [21].</p> <p>Enamikul patsientidest (75,6%) on pärast esimest atakki mittetäielik remissioon (esineb jääkpuue) ja retsidiivide arvu suurenedes paranevad järjest vähem patsiente täielikult (87%-l esines mittetäielik paranemine pärast teist atakki ja 100%-l pärast kuendat atakki) [19].</p> <p>Ravulizumabiga on tõendatud, et mediaan 90-nädalase järelkontrolli ajaga olid kõik ravitud patsiendid retsidiivideta (ARR 0,00) ning nende elukvaliteeti ja töövõimet saab pidada stabiilseks.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitatakse eraldi.

11.2. Tervishoiuökonoomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Taotlejale teadaolevalt avaldatud hinnangud puuduvad.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Omaosalus ei ole põhjendatud.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Ravimit manustab tervishoiutöötaja, väärkasutamise tõenäosus on madal.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Ravi jätkamise vajaduse otsustab spetsialist kliinilise hinnangu alusel.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei mõjuta.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
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>	
-	

13. Kasutatud kirjandus
<p>[1] J. Sellner <i>et al.</i>, „EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica“, <i>Eur. J. Neurol.</i>, kd 17, nr 8, lk 1019–1032, aug 2010, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x.</p> <p>[2] C. Trebst <i>et al.</i>, „Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)“, <i>J. Neurol.</i>, kd 261, nr 1, lk 1–16, jaan 2014, doi: 10.1007/s00415-013-7169-7.</p> <p>[3] D. M. Wingerchuk <i>et al.</i>, „International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders“, <i>Neurology</i>, kd 85, nr 2, lk 177–189, juuli 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.</p>

- [4] E. Carnero Contentti ja J. Correale, „Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies“, *J. Neuroinflammation*, kd 18, nr 1, lk 208, sept 2021, doi: 10.1186/s12974-021-02249-1.
- [5] Tervisekassa, „Müüdnud ravimid diagnoosi ja arsti eriala lõikes 22.10.2023“. Vaadatud: 23. oktoober 2023. [Online]. Available at: <https://www.tervisekassa.ee/muudud-ravimid-diagnoosi-ja-arsti-eriala-loikes>
- [6] M. A. Mealy, D. M. Wingerchuk, J. Palace, B. M. Greenberg, ja M. Levy, „Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy“, *JAMA Neurol.*, kd 71, nr 3, lk 324–330, märts 2014, doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5699.
- [7] R. A. Kessler, M. A. Mealy, ja M. Levy, „Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Acute, Preventive, and Symptomatic“, *Curr. Treat. Options Neurol.*, kd 18, nr 1, lk 2, jaan 2016, doi: 10.1007/s11940-015-0387-9.
- [8] J.-P. Stellmann *et al.*, „Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, kd 88, nr 8, lk 639–647, aug 2017, doi: 10.1136/jnnp-2017-315603.
- [9] S. J. Pittock *et al.*, „Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension“, *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, kd 28, nr 3, lk 480–486, märts 2022, doi: 10.1177/13524585211038291.
- [10] Alexion Europe SAS, „Ultomiris (ravulizumab) Ravimi omaduste kokkuvõte“. [Online]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_et.pdf
- [11] S. Saadoun, P. Waters, B. A. Bell, A. Vincent, A. S. Verkman, ja M. C. Papadopoulos, „Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice“, *Brain J. Neurol.*, kd 133, nr Pt 2, lk 349–361, veebr 2010, doi: 10.1093/brain/awp309.
- [12] T. Duan, A. J. Smith, ja A. S. Verkman, „Complement-dependent bystander injury to neurons in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica“, *J. Neuroinflammation*, kd 15, nr 1, lk 294, okt 2018, doi: 10.1186/s12974-018-1333-z.
- [13] S. R. Hinson *et al.*, „Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes“, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, kd 109, nr 4, lk 1245–1250, jaan 2012, doi: 10.1073/pnas.1109980108.
- [14] S. R. Hinson *et al.*, „Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica“, *Neurology*, kd 69, nr 24, lk 2221–2231, dets 2007, doi: 10.1212/01.WNL.0000289761.64862.ce.
- [15] K. B. Holroyd, G. S. Manzano, ja M. Levy, „Update on neuromyelitis optica spectrum disorder“, *Curr. Opin. Ophthalmol.*, kd 31, nr 6, lk 462–468, nov 2020, doi: 10.1097/ICU.0000000000000703.
- [16] C. Fiala, D. Rotstein, ja M. D. Pasic, „Pathobiology, Diagnosis, and Current Biomarkers in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders“, *J. Appl. Lab. Med.*, kd 7, nr 1, lk 305–310, jaan 2022, doi: 10.1093/jalm/jfab150.
- [17] C. F. Lucchinetti *et al.*, „A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic’s neuromyelitis optica“, *Brain J. Neurol.*, kd 125, nr Pt 7, lk 1450–1461, juuli 2002, doi: 10.1093/brain/awf151.
- [18] S. J. Pittock *et al.*, „Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder“, *Ann. Neurol.*, kd 93, nr 6, lk 1053–1068, juuni 2023, doi: 10.1002/ana.26626.
- [19] S. Jarius *et al.*, „Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients“, *J. Neuroinflammation*, kd 9, lk 14, jaan 2012, doi: 10.1186/1742-2094-9-14.

- [20] J. Kitley *et al.*, „Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan“, *Brain J. Neurol.*, kd 135, nr Pt 6, lk 1834–1849, juuni 2012, doi: 10.1093/brain/aws109.
- [21] D. M. Wingerchuk, W. F. Hogancamp, P. C. O’Brien, ja B. G. Weinshenker, „The clinical course of neuromyelitis optica (Devic’s syndrome)“, *Neurology*, kd 53, nr 5, lk 1107–1114, sept 1999, doi: 10.1212/wnl.53.5.1107.
- [22] V. A. Lennon *et al.*, „A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis“, *Lancet Lond. Engl.*, kd 364, nr 9451, lk 2106–2112, dets 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
- [23] M. Jasiak-Zatonska, A. Kalinowska-Lyszczarz, S. Michalak, ja W. Kozubski, „The Immunology of Neuromyelitis Optica-Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives“, *Int. J. Mol. Sci.*, kd 17, nr 3, lk 273, märts 2016, doi: 10.3390/ijms17030273.
- [24] C. Trebst, I. Ayzenberg, ja I. Kleiter, „Chapter 16 - Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders“, *Neuroinflammation (Second Edition)*, A. Minagar, Toim, Academic Press, 2018, lk 313–335. doi: 10.1016/B978-0-12-811709-5.00018-1.
- [25] A. S. Verkman, „Aquaporins in clinical medicine“, *Annu. Rev. Med.*, kd 63, lk 303–316, 2012, doi: 10.1146/annurev-med-043010-193843.
- [26] M. Boziki, S.-A. Sintila, P. Ioannidis, ja N. Grigoriadis, „Biomarkers in Rare Demyelinating Disease of the Central Nervous System“, *Int. J. Mol. Sci.*, kd 21, nr 21, lk 8409, nov 2020, doi: 10.3390/ijms21218409.
- [27] M. C. Papadopoulos ja A. S. Verkman, „Aquaporin 4 and neuromyelitis optica“, *Lancet Neurol.*, kd 11, nr 6, lk 535–544, juuni 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70133-3.
- [28] S. R. Hinson, V. A. Lennon, ja S. J. Pittock, „Autoimmune AQP4 channelopathies and neuromyelitis optica spectrum disorders“, *Handb. Clin. Neurol.*, kd 133, lk 377–403, 2016, doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00021-9.
- [29] K. Mutch, A. Methley, P. Moore, ja A. Jacob, „Life on hold: the experience of living with neuromyelitis optica“, *Disabil. Rehabil.*, kd 36, nr 13, lk 1100–1107, 2014, doi: 10.3109/09638288.2013.833301.
- [30] W. L. de C. J. Pereira, E. M. V. Reiche, A. P. Kallaur, ja D. R. Kaimen-Maciel, „Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review“, *J. Neurol. Sci.*, kd 355, nr 1–2, lk 7–17, aug 2015, doi: 10.1016/j.jns.2015.05.034.
- [31] J. M. Seok *et al.*, „Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder“, *J. Neurol. Sci.*, kd 368, lk 209–213, sept 2016, doi: 10.1016/j.jns.2016.06.030.
- [32] A. Banerjee, J. Ng, J. Coleman, J. P. Ospina, M. Mealy, ja M. Levy, „Outcomes from acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder correlate with severity of attack, age and delay to treatment“, *Mult. Scler. Relat. Disord.*, kd 28, lk 60–63, veebr 2019, doi: 10.1016/j.msard.2018.12.010.
- [33] E. P. Flanagan *et al.*, „Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum“, *Ann. Neurol.*, kd 79, nr 5, lk 775–783, mai 2016, doi: 10.1002/ana.24617.
- [34] L. J. Cook *et al.*, „Collaborative International Research in Clinical and Longitudinal Experience Study in NMOSD“, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation*, kd 6, nr 5, lk e583, sept 2019, doi: 10.1212/NXI.0000000000000583.
- [35] S.-H. Kim *et al.*, „Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder“, *Neurology*, kd 91, nr 22, lk e2089–e2099, nov 2018, doi: 10.1212/WNL.00000000000006574.
- [36] M. A. Mealy *et al.*, „Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions“, *Mult. Scler. Relat. Disord.*, kd 28, lk 64–68, veebr 2019, doi: 10.1016/j.msard.2018.12.011.

- [37] S. Bagherieh *et al.*, „Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO): a systematic review and meta-analysis“, *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.*, kd 44, nr 6, lk 1905–1915, juuni 2023, doi: 10.1007/s10072-023-06617-y.
- [38] V. Papp *et al.*, „A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary“, *Eur. J. Neurol.*, kd 27, nr 2, lk 308–317, veebr 2020, doi: 10.1111/ene.14079.
- [39] N. Asgari, S. T. Lillevang, H. P. B. Skejoe, M. Falah, E. Stenager, ja K. O. Kyvik, „A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians“, *Neurology*, kd 76, nr 18, lk 1589–1595, mai 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182190f74.
- [40] M. Mori, S. Kuwabara, ja F. Paul, „Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, kd 89, nr 6, lk 555–556, juuni 2018, doi: 10.1136/jnnp-2017-317566.
- [41] V. Papp *et al.*, „Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark“, *Neurology*, kd 91, nr 24, lk e2265–e2275, dets 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000006645.
- [42] S. Jarius, B. Wildemann, ja F. Paul, „Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment“, *Clin. Exp. Immunol.*, kd 176, nr 2, lk 149–164, mai 2014, doi: 10.1111/cei.12271.
- [43] A. Bruscolini *et al.*, „Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update“, *Autoimmun. Rev.*, kd 17, nr 3, lk 195–200, märts 2018, doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.001.
- [44] S. J. Pittock *et al.*, „Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder“, *N. Engl. J. Med.*, kd 381, nr 7, lk 614–625, aug 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1900866.
- [45] J. Palace *et al.*, „Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders“, *Brain J. Neurol.*, kd 142, nr 5, lk 1310–1323, mai 2019, doi: 10.1093/brain/awz054.
- [46] J. Beekman *et al.*, „Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life“, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation*, kd 6, nr 4, lk e580, juuli 2019, doi: 10.1212/NXI.0000000000000580.
- [47] M. Kleman *et al.*, „PCR177: Assessing the impact of relapses on patient outcomes in neuromyelitis optica spectrum disorder“, esitatus ISPOR, 2023.
- [48] M. Kleman *et al.*, „PCR123: Assessing the impact of relapses on burden to the patient and caregiver in neuromyelitis optica spectrum disorder“, esitatus ISPOR, 2023.
- [49] A. Exuzides *et al.*, „Burden and cost of comorbidities in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder“, *J. Neurol. Sci.*, kd 427, lk 117530, aug 2021, doi: 10.1016/j.jns.2021.117530.
- [50] R. M. Papais-Alvarenga, S. C. Carellos, M. P. Alvarenga, C. Holander, R. P. Bichara, ja L. C. S. Thuler, „Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica“, *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960*, kd 126, nr 1, lk 12–16, jaan 2008, doi: 10.1001/archophthalmol.2007.26.
- [51] M. Royston *et al.*, „Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Clinical Burden and Cost of Relapses and Disease-Related Care in US Clinical Practice“, *Neurol. Ther.*, kd 10, nr 2, lk 767–783, dets 2021, doi: 10.1007/s40120-021-00253-4.
- [52] I. Kawachi ja H. Lassmann, „Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, kd 88, nr 2, lk 137–145, veebr 2017, doi: 10.1136/jnnp-2016-313300.

- [53] T. Drori ja J. Chapman, „Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic’s syndrome)“, *Autoimmun. Rev.*, kd 13, nr 4–5, lk 531–533, 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.034.
- [54] A. Ghezzi *et al.*, „Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic’s Neuromyelitis Optica“, *J. Neurol.*, kd 251, nr 1, lk 47–52, jaan 2004, doi: 10.1007/s00415-004-0271-0.
- [55] D. M. Wingerchuk ja B. G. Weinshenker, „Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival“, *Neurology*, kd 60, nr 5, lk 848–853, märts 2003, doi: 10.1212/01.wnl.0000049912.02954.2c.
- [56] R. Kessler, M. Mealy, ja M. Levy, „Clinical Predictors of Death in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (P2.329)“, *Neurology*, kd 88, nr 16 Supplement, apr 2017, Vaadatud: 10. november 2023. [Online]. Available at: https://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P2.329
- [57] J. Palace, N. Eagle, M. I. Leite, A. Kielhorn, L. Powell, ja K. Johnston, „SA38 Mortality Estimates in Patients With Anti-Aquaporin-4 Autoantibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder“, *Value Health*, kd 25, nr 12, lk S490, dets 2022, doi: 10.1016/j.jval.2022.09.2432.
- [58] A. M. Methley, K. Mutch, P. Moore, ja A. Jacob, „Development of a patient-centred conceptual framework of health-related quality of life in neuromyelitis optica: a qualitative study“, *Health Expect. Int. J. Public Particip. Health Care Health Policy*, kd 20, nr 1, lk 47–58, veebr 2017, doi: 10.1111/hex.12432.
- [59] Z. Jia *et al.*, „Physical, Emotional, Medical, and Socioeconomic Status of Patients With NMOSD: A Cross-Sectional Survey of 123 Cases From a Single Center in North China“, *Front. Neurol.*, kd 12, lk 737564, sept 2021, doi: 10.3389/fneur.2021.737564.
- [60] M. R. Ajmera, A. Boscoe, J. Mauskopf, S. D. Candrilli, ja M. Levy, „Evaluation of comorbidities and health care resource use among patients with highly active neuromyelitis optica“, *J. Neurol. Sci.*, kd 384, lk 96–103, jaan 2018, doi: 10.1016/j.jns.2017.11.022.
- [61] S. Narasimhan, D. Pua, K. Holroyd, F. Mateen, M. Levy, ja S. Bhattacharyya, „Relapse and non-relapse related hospitalizations in neuromyelitis optica spectrum disorders“, esitatud 9th Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting, Milan, Italy, okt 2023.
- [62] J. Lee, A. Kielhorn, S. Fam, E. Riser, ja E. P. Flanagan, „PCR358: Switching from rituximab to eculizumab in patients with AQP4+ NMOSD in the United States: Impact on hospitalisations and comorbidities“, esitatud 9th Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting, Milan, Italy, okt 2023.
- [63] J. E. Meca-Lallana *et al.*, „Perception of Stigma in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder“, *Patient Prefer. Adherence*, kd 15, lk 713–719, 2021, doi: 10.2147/PPA.S305707.
- [64] Canadian Public Health Association, „Caregiver burden takes a toll on mental health“. Vaadatud: 10. november 2023. [Online]. Available at: <https://www.cpha.ca/caregiver-burden-takes-toll-mental-health>
- [65] M. Matsui, „How to use the new 2017 Japanese guidelines for multiple sclerosis and neuromyelitis optica“, *Clin. Exp. Neuroimmunol.*, kd 8, nr 4, lk 351–360, 2017, doi: 10.1111/cen3.12414.
- [66] M. A. Sahraian *et al.*, „Diagnosis and management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) in Iran: A consensus guideline and recommendations“, *Mult. Scler. Relat. Disord.*, kd 18, lk 144–151, nov 2017, doi: 10.1016/j.msard.2017.09.015.
- [67] D. J. Kimbrough *et al.*, „Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations“, *Mult. Scler. Relat. Disord.*, kd 1, nr 4, lk 180–187, okt 2012, doi: 10.1016/j.msard.2012.06.002.

- [68] EMA, „Enspryng“, European Medicines Agency. Vaadatud: 10. november 2023. [Online]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enspryng>
- [69] EMA, „Uplizna“, European Medicines Agency. Vaadatud: 10. november 2023. [Online]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uplizna>
- [70] Alexion Europe SAS, „SOLIRIS (ekulizumab). Ravimi omaduste kokkuvõte“. [Online]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_et.pdf
- [71] C. A. Tegla *et al.*, „Membrane attack by complement: the assembly and biology of terminal complement complexes“, *Immunol. Res.*, kd 51, nr 1, lk 45–60, okt 2011, doi: 10.1007/s12026-011-8239-5.
- [72] Y. Tong *et al.*, „Association of Pain with Plasma C5a in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders During Remission“, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, kd 18, lk 1039–1046, 2022, doi: 10.2147/NDT.S359620.
- [73] P. Piatek *et al.*, „C5a-Preactivated Neutrophils Are Critical for Autoimmune-Induced Astrocyte Dysregulation in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder“, *Front. Immunol.*, kd 9, lk 1694, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01694.
- [74] Riigi Teataja, „Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu 1.07.2023“. Vaadatud: 23. oktoober 2023. [Online]. Available at: <https://www.riigiteataja.ee/akt/121062023005>
- [75] T. K. Huynh, A. Ostergaard, C. Egsmose, ja O. R. Madsen, „Preferences of patients and health professionals for route and frequency of administration of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis“, *Patient Prefer. Adherence*, kd 8, lk 93–99, 2014, doi: 10.2147/PPA.S55156.
- [76] E. L. Williams ja C. J. Edwards, „Patient preferences in choosing anti-TNF therapies-R1“, *Rheumatol. Oxf. Engl.*, kd 45, nr 12, lk 1575–1576, dets 2006, doi: 10.1093/rheumatology/kel369.
- [77] S. R. Daniel, J. D. McDermott, C. Le, C. A. Pierce, M. A. Ziskind, ja L. A. Ellis, „A real-world, multi-site, observational study of infusion time and treatment satisfaction with rheumatoid arthritis patients treated with intravenous golimumab or infliximab“, *J. Med. Econ.*, kd 21, nr 7, lk 724–731, juuli 2018, doi: 10.1080/13696998.2018.1472098.
- [78] M. Principi *et al.*, „Does infliximab short infusion have a beneficial impact on the quality of life in patients with inflammatory bowel diseases? A single centre prospective evaluation“, *J. Gastrointest. Liver Dis. JGLD*, kd 24, nr 2, lk 165–170, juuni 2015, doi: 10.15403/jgld.2014.1121.242.tezz.
- [79] J. D. Peipert *et al.*, „Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria“, *PLoS One*, kd 15, nr 9, lk e0237497, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0237497.
- [80] T. Yamamura *et al.*, „Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder“, *N. Engl. J. Med.*, kd 381, nr 22, lk 2114–2124, nov 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1901747.
- [81] A. Traboulsee *et al.*, „Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial“, *Lancet Neurol.*, kd 19, nr 5, lk 402–412, mai 2020, doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8.
- [82] B. A. C. Cree *et al.*, „Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial“, *Lancet Lond. Engl.*, kd 394, nr 10206, lk 1352–1363, okt 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3.
- [83] S.-H. Kim, W. Kim, M. S. Park, E. H. Sohn, X. F. Li, ja H. J. Kim, „Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica“, *Arch. Neurol.*, kd 68, nr 4, lk 473–479, apr 2011, doi: 10.1001/archneurol.2010.322.

- [84] C. Costanzi *et al.*, „Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica“, *Neurology*, kd 77, nr 7, lk 659–666, aug 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e31822a2780.
- [85] Tervisekassa, „Kõik teenused“. Vaadatud: 6. november 2023. [Online]. Available at: <https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>
- [86] W. Huang *et al.*, „Neuromyelitis optica spectrum disorder in China: Quality of life and medical care experience“, *Mult. Scler. Relat. Disord.*, kd 46, lk 102542, nov 2020, doi: 10.1016/j.msard.2020.102542.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2023
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Hanno Püttsepp (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>	