

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Generaliseerunud myasthenia gravis (müasteenia, MG) ravi alfaefgartigimoodiga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaseru.</i>	1574
Kuupäev	28.04.2023

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse näidustus „Alfaefgartigimood on näidustatud lisaks standardravile atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes positiivsete generaliseerunud myasthenia gravis'ega täiskasvanud patsientide raviks“ on põhjendatud. Taotlusest on välja on jäetud need müasteeniaga patsiendid, kellel on tegemist muude antikehadega, kuna ravimuuringu¹ esmased efektiivsusnäitajad oli vaid positiivsete atsetüülkoliini retseptorite vastaste antikehadega uuritavate grupp. Ravimuuringu¹ tulemused demonstreerisid positiivsete atsetüülkoliini retseptorite (AchR) vastaste antikehadega uuritavate grupil ravi efektiivsust.

Näidustus vastab kliinilise ravimuuringu kriteeriumitele¹, kuid ravimuuringus oli kitsendatud osalejate näidustusi - uuringusse võeti vaid püsivate sümptomitega uuritavad, kellel oli lihaskõhustus, mis ei piirdunud vaid silmalihastega vastavalt MGFA² II-IV klassi klassifikatsioonile.

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

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	ADAPT uuringus ¹ osalesid patsiendid, kes olid vähemalt 18 aastat vanad, AchR + ja AchR-müasteenia diagnoosiga patsiendid. Uuritavatel pidi kaasnema kerge nõrkus kuni tõsise lihaskõhustusega, mis ei piirdunud vaid silmalihastega vastavalt MGFA ² II-IV klassi klassifikatsioonile.
---	---

	<p>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) ^{1, 3} skoor pidi olema vähemalt 5, see tähendab vähemalt kahe funktsiooni rasket häiret või 5 erineva funktsiooni kergemat häiret.</p> <p>Keskmine vanus oli 45-48 aastat, naised rohkem kui mehed, mis vastab tavapärasele soolisele jaotuvusele.</p> <p>Oodatav oli see, et 96% kuulus II-III raskusastmesse. 70% uuritavatel oli teostatud tümektoomia.</p> <p>86% olid kas immunsupressiivsel ravil kas steroide või muude preparaatidega</p>
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Ravi olemus on IgG antikehade blokeerimisel müasteenia ravis⁴. Ravimit manustatakse alguses 4 nädala jooksul 1 kord nädalas, edasi vastavalt vajadusele.</p> <p>Plaanis on raviteenust osutada regionaalsetes ja keskhaiglates. Juba praegu on olemas neuroloogias ravikogemus nii arstidel kui õdedel biooogiliste ravimitega, nt <i>sclerosis multiplexi ravis</i>.</p>
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Võrdlusravimit antud uuringus ei olnud, tegemist oli platseebo-kontrollitud uuringuga
Uuringu pikkus	26 nädalat, maksimaalselt 3 ravitsükli
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane tulemusnäitaja oli AChR positiivse antikehadega patsiendid, kelle MG-ADL skoor paranes vähemalt kahe punkti võrra, mis tekkis 1 nädala jooksul pärast esimese kuu 4. infusiooni ja kestis vähemalt 4 nädalat.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>AchR positiivse antikehadega patsientidel, kelle MG-ADL skoor paranes vähemalt kahe punkti võrra, mis tekkis 1 nädala jooksul pärast esimese kuu 4. infusiooni ja kestis vähemalt 4 nädalat oli 68% (44/65).</p> <p>Platseebogrupis oli samale tasemele paranejaid 30% (19/64). Tulemus on statistiliselt oluliselt erinev - $p < 0.0001$</p>

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)⁵, mille sisu on arsti küsitlus sümptomite kohta, oluline ravivastus ≥ 3 punktiline vähenemine – kõik uuritavad</p> <p>MG-ADL ravivastus pärast esimest tsüklit (kõik patsiendid)</p> <p>Uuritavate protsent ajast mil nende paranemine vastas ≥ 2 punktilisele paranemisele MG-ADL skaalal kuni 126 päevani</p> <p>Mediaan-aeg alates 28. päevast kuni kliinilist paranemist ei toimunud</p> <p>Varajane ravivastus MG-ADL skaalal pärast 1. ravitsüklit</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) ravivastus 1 tsükkel (kõik uuritavad) ravigrupp 41/65 (63%) platseebo 9/64 (14%) $p < 0.0001$</p> <p>MG-ADL ravivastus pärast esimest tsüklit (kõik patsiendid) ravigrupp 57/84 (68%) , platseebo 31/83 (37%) < 0.0001</p> <p>Uuritavate protsent ajast mil nende paranemine vastas ≥ 2 punktilisele paranemisele MG-ADL skaalal kuni 126 päevani ravigrupis 48.7% platseebogrupus 26.6% $p = 0.0001$</p> <p>Mediaan-aeg alates 28. päevast kuni kliinilist paranemist ei toimunud ravigrupp 35 (18–71), platseebogrupp 8 (1–57) $p = 0.26$</p> <p>Varajane ravivastus MG-ADL skaalal pärast 1. ravitsüklit ravigrupp 37/65 (57%), platseebo 16/64 (25%) p väärtust ei hinnatud</p>

3. Tervishoiuteenuse tõendus põhised andmed ravi ohutuse kohta

Ohutust¹ hinnati kõigil patsientidel, kes said vähemalt ühe annuse või osa annusest. Kõrvaltoimete koguarv oli ravi (77%) ja platseebogrupis (84%) sarnane, ka tõsiste kõrvaltoimete arv oli sama mõlemal (4%). Tavalised kõrvaltoimed olid peavalu ravigrupis 24 (29%) vs 23 (28%) platseebo; , nohu ravigrupis 10 (12%) vs platseebogrupis 15 (18%),

iiveldus ravigrupis 7 (8%), platseebogrupis 9 (11%) kõhulahtisus 6 (7%) vs 9 (11%) platseebogrupis. Ka ülemiste higamisteede infektsioonides ja uroinfektsioonides erinevust ravi ja platseebogrupi vahel ei ole,

4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Rahvusvahelised müasteenia gravise ravijuhised (2020) (MGFA International Consensus Guidance) soovib generaliseerunud MG raviks AChR-Ab+ patsientidel ekulizumabi – raske refraktaarse haiguse raviks ja selles 2020 aasta ravijuhises veel alfaefgartigimood ei mainita⁶.

Samas on olemas ekspertide arvamused, kelle hinnangul ka alfaefgartigimood-ravil on oluline roll induktsioon-ravimina raske neuroloogilise leiuga patsientidel eeskätt müasteenilise kriisi korral ja seisundi halvenemisel⁷.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Praegu ravis kasutataval kortikostreoididel on olulised kõrvaltoimed pikaajalised kasutamisel⁸ Alternatiivselt on aastaid Eestis kasutatud azatiopriini, kuid 2019 aastal avaldatud ülevaatest ilmneb, et selle ravimeetodi efektiivsus ei erine platseebost⁹, seda kinnitab ka praegu kehtiv müasteenia ravijuhis, kus metotreksaadi ja asatiopriini tõenduspõhisust madalaks hinnatakse⁶.

Kokkuvõtteks, on esitatud andmed tõepärased ja eeskätt uuema kirjanduse andmetele toetudes pole varem kasutatud ravimite efektiivsus siiski tõenduspõhine või põhjustab olulisi kõrvaltoimeid.

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

Alfaefgartigimoodi praegustes rahvusvahelises ravijuhistes ei esine (viimane an avaldatud 2020 aastal)⁶, kuid esmavaliku soovitusel refraktaarse müasteenia ravis on selles ravijuhises teine bioloogiline ravim, eculizumab.

Rituksimaabi ei soovitata kasutada kerge või mõõdukalt raske generaliseerunud ja ravimrefraktaarse AChR positiivsete antikehadega patsientidel, kuna ravimuuringutes positiivset ravitoimet ei esinenud⁶.

Kokkuvõtteks pole hetkel positiivsete AChR antikehadega patsiendi müasteenilise kriisi ravis alternatiive – rituksimaab pole efektiivne, samas alfaefgartimoodiga ravi on ekspertide hinnangul kiire ja efektiivne⁷.

7. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Teenuse osutamiseks on esitatud asjakohasid ja õiged andmed. Neuroloogia erialal on kogemus bioloogilise ravi korraldamisega olemas. Ressursid ja esitatud kulud on reaalsed.

8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

8.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Ka muud neuroloogias kasutatavat bioloogilist ravi pakkuvaid teenuseid pakutakse regionaalhaiga ja keskhaigla tasemel teenuse alustamisel.

8.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Ravi saab teha päevaravi, ühepäevases statsionaarses ravis nagu taotluses kirjas. Pikemaajalise ravi korral saaks teenust pakkuda ka ambulatoorse teenusena

8.3. Raviarve eriala

Neuroloogia

8.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

2-3 korda

8.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Puudub

8.6. Teenuseosutaja valmisolek

Valmisolek on olemas, kuna teenust hakkavad pakkuma samad keskused, kellel on olemas kogemus muu bioloogilise raviga neuroloogias

9. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Esmane kogemus bioloogilise raviga neuroloogias on seotud sclerosis multiplexiga, kus teenus toimib probleemideta.

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

Taotluses esitatud teenuste arv 34 esimesel aastal võib jääda esimestel aastatel isegi väiksemaks, teatud sotsiaalsetel põhjustel. Kuna müasteenia ravis pole aastakümneid midagi muutunud on võimalik, et mõned patsiendid on leppinud oma olukorraga, mida ei saa parandada ja valdavalt on jälgimisel perearsti juures. On võimalik, et võtab aega, kuni refaktaarse müasteeniaga patsiendid ennast uuesti neuroloogile näitama tulevad. Samas pole tehnilisi takistusi kõikide ravivajate teenindamiseks vastavalt taotluses toodud patsientide arvule.

Taotluses on õigesti märgitud, et pärast esimese ravitsükli saamist tuleb jälgida individuaalset ravivastust ja edasine raviplaan sõltub sellest.

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

11.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Arsti (neuroloogi) ja õe visiit, vereanalüüsid

11.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Arsti ja õe visiit, vereanalüüsid

11.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Oletada võib intensiivravi vajavate müasteeniliste kriiside vähenemist, kui müasteenia dekompensatsiooniga patsiendil alustatakse aegsasti ravi kiiretoimelise alfaefgartimoodiga, kuid selle kohta teaduslikud andmed puuduvad. Teatud patsientidel saab loobuda kroonilisest kortikosteroidravist, mis on probleemne kõrvaltoimete tõttu ja asatiopriinist - ebaefektiivsuse tõttu; ka viimati avaldatud ravijuhistes konstateeritakse puuduvat teaduslikku tõestust metotreksaadi ja asatiopriini efektiivsuse kohta⁶.

11.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Maksimaalselt lisandub 4 positiivsete AChR antikehedega patsienti aastas, kes vajavad ravi alfaefgartimoodiga.

11.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.‘

Ei kaasne

11.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Alternatiivselt on Eestis kompenseeritud steroidid ja asatiopriin 100% retseptide alusel. Lisaks püridostigmiin, mis on ka 100% soodustega, kuid selle ravimi kasutus jätkub ka uue teenuse kasutusele võtmisel.

11.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle

Tõenäoliselt suureneb ravi foonil hästi kompenseeritud patsientide osakaal ja vajadus töövõimetuslehe jägi väheneb. Pikaajaliselt töövõimetusluspensionil olnud inimesd siiski tõenäoliselt tööle ei naase. Väga väikeses haigusjuhtude seerias näidatati tööhõive ja õppetööst osavõtu paranemist teise bioloogilise ravimi – ekulizumabi fooni.¹⁰

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

Myasthenia gravise patsientidel pole võimalik omaosalust rakendada, sest paljud neist on haiguse tõttu töövõimetus (umbes 50%¹¹). Arvestades toodud teaduslikke andmeid on müasteenia ravivõimalused praegu väga piiratud. AChR positiivsetel patsientidel pole mõtet kasutada asatiopriini ega metotreksaati, pikajaaline steroidide kasutamine on seotud kõrvaltoimetega. Müasteenilise kriisi ravis pole rituksimaab efektiivne.

Ravi alfaefgartimoodiga ei paranda mitte ainult müasteeniaga inimeste elukvaliteeti, vaid võib vähendada ka müasteeniliste kriiside teket ja müasteenilise kriisi korral võib olla ravimiks, mille abil on patsient võimalik kriisist välja tuua.⁷

13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Sclerosis multiplexi bioloogilise ravi kogemus viitab sellele, et väär või valekasutus pole põhjust karta. Ka on müasteenia harv haigus ja ravi alfaefgartigimoodiga on piiratud regionaal- ja keskhaiglatega, kus töötavad neuroloogid, kellel selle haigusega on piisav kogemus.

14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Teaduslikud andmed puuduvad selle kohta, kuidas patsiendi isikupära võib ravi mõjutada

15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ravi alfaefgartigimoodiga peaks olema piiratud AChR vastaste antikehadega patsientidega, kes on ravimrefraktaarsed olemasoleva raviskeemiga. Hoolimata praegusest ravist, peaks patsiendil olema püsivad probleemid, patsient kuuluma MGFA II-IV raskusklassi²

16. Kokkuvõte

Teenuste hüvitamist taotletakse vastavalt taotlusele: Alfaefgartigimood on näidustatud lisaks standardravile atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes positiivsete generaliseerunud myasthenia gravis'ega täiskasvanud patsientide raviks.

Soovitav oleks kitsendada näidustust ravimrefraktaarsete patsientidele, kes hoolimata praegusest ravist kuuluvad MGFA II-IV raskusklassi² vastavalt ravimuuringus olnud uuritavatele¹

Teenus on tulemuslikum teistest praegu kättesaadavatest teenustest AChR positiivsete antikehadega patsientide jaoks, eriti müasteenia dekompensatsiooni ja/või müasteenilise kriisi korral, kus näiteks rituksimaabi kasutamist ei soovitata ebaefektiivsuse tõttu⁶

Tegemist on uue raviga, mida ravijuhistes kajastatud ei ole, sest oluline publikatsioon¹ ilmus aasta pärast viimaste ravijuhiste⁶ avaldamist.

kuid esmavalikuks on tõusnud teised, varem uuritud bioloogilised ravimid.

'Alfaefgartigimoodi kasutamine ei too kaasa olulisi kõrvaltoimeid¹. Arvestades müasteenia haigestumust ja levimust ning piiratud keskuste arvu, kus seda ravimeetodit kasutama hakatakse on teenuse suboptimaalne kasutus vähe tõenäoline

17. Kasutatud kirjandus

1. Howard, Jr, J. F. *et al.* Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Articles Lancet Neurol* vol. 20 www.thelancet.com/neurology (2021).
2. Jaretzki, A. J. III *et al.* Views & Reviews Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards. *Neurology* **55**, 16–23 (2000).
3. Myasthenia-Gravis-Activities-of-Daily-Living.
4. Bayry J. *et al* Kill'Em All: Efgartigimod Immunotherapy for Autoimmune Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences* vol. 39 919–922 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.08.007> (2018).
5. Barnett, C. *et al* The Quantitative Myasthenia Gravis Score: Comparison With Clinical, Electrophysiological, and Laboratory Markers. *J Clin Neuromusc Dis* vol. 13 <http://journals.lww.com/jcnmd> (2012).
6. Narayanaswami, P. *et al.* International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* vol. 96 114–122 Preprint at <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011124> (2021).

7. Evoli, A. *et al.* Expert Review of Neurotherapeutics ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/iern20> Conventional and emerging treatments and controversies in myasthenia gravis. doi:10.1080/14737175.2023.2207739.
8. Oray, M. *et al* Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety* vol. 15 457–465 Preprint at <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743> (2016).
9. Wang, L. *et al.* Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: A network meta-analysis. *CNS Neurosci Ther* **25**, 647–658 (2019).
10. Kang, S. A., *et al.* Academic and Employment Status in Patients With Generalized Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab: A Case Series. *J Clin Neuromusc Dis* vol. 23 www.jcnmd.com (2022).
11. Guastafierro, E. *et al.* Employment in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* **54**, 304–312 (2020).