

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. 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>	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>Generaliseerunud raskekujulise müasteenia 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	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine

Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine

Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust

Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetoodika“ § 36 lõikele 2

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Myasthenia gravis (MG; RHK-10: G70.0; ORPHA:589) ehk raskekujuline müasteenia on harvesinev autoimmuunne neuromuskulaarne ülekandehäire, mida iseloomustab lihaste väsimine ja nõrkus skeletilihastes, mis kontrollivad hingamist, neelamist ja keha liikumist [1]–[5]. Seisund süveneb pärast aktiivsuspäevade ja mõjutab patsientide igapäevast toimetulekut. MG võib klassifitseerida okulaarseks MG-ks, kus mõjutatud on ainult silmalihased, või generaliseerunud MG-ks (gMG), kus mõjutatud on mitu lihasrühma [6]. Hinnanguliselt 76% kõigist MG juhtudest moodustab gMG [7]–[10]. Umbes 80% gMG-ga patsientidest on atsetüülkoliini retseptori antikehapositiivsed (AChR-Ab+) [7], [8], [11], [12].

gMG ravi algoritmi osas puudub ühtne konsensus. Tervisekassa poolt hüvitatavad ravimid on sümptomaatiline ravim püridostigmiin ning immunosuppressantidest asatiopriin ja prednisoloon (kõik 100% soodustatud) [13]. Lisaks on 50% soodustusega saadaval veel mõned immunosuppressandid nagu mükofenolaatmofetiil (mükofenoolhape) ja metotreksaat. Atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoreid nagu püridostigmiin seostatakse kolinergilise kriisi tekke riskiga. Samuti ei ole sümptomaatilise raviga võimalik autoimmuunset protsessi pidurdada ning enamik patsientidest vajab immuunteraapiat [14]. Immunosuppressandid ei pruugi olla tõhusad sümptomite järjepideval juhtimisel. Neid seostatakse ka hilinenud toime alguse, kahjulike mõjude ja kaasuvate haiguste tekke riskiga [15]–[17]. Kaasuvad haigused on seotud halvema prognoosiga ja on suuremuse riskiteguriks.

MG-ga patsientidel võivad tekkida haiguse ägenemised (MG sümptomite kliiniline halvenemine) või müasteeniline kriis – tõsine, eluohtlik, mõnikord surmaga lõppev ägenemine, mis põhjustab neelamis- või hingamishäireid ja nõuab mehaanilist ventilatsiooni. Ägenemisi ravitakse intravenoosse immunoglobuliini (IVIg) ja plasmavahetusega (PLEX, *plasma exchange*), mis on samuti seotud mitmete tüsistuste ja talumatute kõrvaltoimete esinemisega [18], [19].

Seega vajavad gMG patsiendid uusi ohutuid ja tõhusaid ravivõimalusi, millel on kiire toime algus, mis suudavad sümptomeid järjepidevalt kontrolli all hoida ja vähendada haiguse ägenemisi.

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu ravulizumab (Ultomiris), mis on näidustatud lisaks standardravile neile gMG-ga patsientidele, kellel esineb AChR-Ab+ haigus [20]. Ravulizumabi efektiivsus on leidnud kinnitust faas III kliinilises uuringus ning on hinnatud patsientide poolt hästi talutavaks [20]–[22].

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.

Ultomiris on näidustatud lisaks tavaravile generaliseerunud müasteenia raviks täiskasvanud patsientidel, kes on atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade (AChR) suhtes positiivsed.

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

G70.0

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

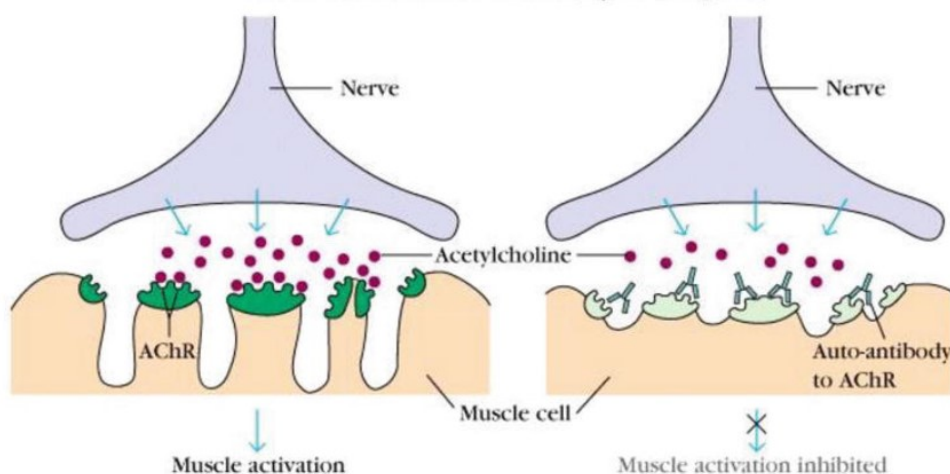
Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, ehelust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Myasthenia gravis (MG; RHK-10: G70.0; ORPHA: 589) ehk raskekujuline müasteenia on harvaesinev krooniline neuromuskulaarne autoimmuunhaigus, mis põhjustab hingamist, neelamist ja liikumist kontrollivate skeletilihaste nõrkust [1]–[4]. MG võib klassifitseerida okulaarseks MG-ks, kus mõjutatud on ainult silmalihased või generaliseeritud MG-ks (gMG), kus on mõjutatud ka pea, kaela, kehatüve ja/või jäsemete lihasgrupid [6]. gMG-st tulenev lihasnõrkus või väsimus võib põhjustada mitmesuguseid tagajärgi, sealhulgas iseseisva liikumisvõime vähenemist, lämbumisrisiki, hingamispuudulikkust ja vajadust sagedase haiglaravi järele [23], [24].

MG võib esineda igas vanuses inimestel [25], [26], kuid uuringud näitavad, et naistel on tõenäolisem varajase algusega MG (diagnoosimisel nooremad kui 50 aastat), meestel aga hilise algusega MG (vanemad kui 50 aastat) [12], [25], [27]–[29].

Patofüsioloogia

MG on põhjustatud defektist neuromuskulaarses ülekandes [1], [2]. See tuleneb autoantikehadest, mis blokeerivad või hävitavad **atsetüülkoliini retseptoreid (AChR)** närvi- ja lihasrakkude vahelises sünapsis (Joonis 1). Saadaolevate AChR-ide arvu vähenemine põhjustab lihaste aktsioonipotentsiaalide ebajärjekindlat teket, mis väljendub lihasnõrkusena.



Joonis 1. Lihase aktiveerimise mehhanism [30].

Diagnoosimine

MG diagnoositakse sümptomite (lihaste väsimus ja nõrkus) ja haigusloo, füüsilise läbivaatuse, seroloogiliste testide (seerumi antikehade test), elektrodiagnostiliste testide abil lihaste väsimuse kinnitamiseks ja/või antikoliinesteraasi testide põhjal, et uurida reaktsiooni süstitavale edrofooniumile või suukaudsele koliinesteraasi inhibiitorile [1], [31], [32]. Elektrodiagnostilised testid nagu elektromüograafia või korduv närvistimulatsioon [33] mõõdavad aju ja lihaste vahelist elektrilist aktiivsust ning neid kasutatakse neuromuskulaarse ülekande postsünaptilise defekti kinnitamiseks [32], [34]. Antikoliinesteraasi testid (Tensilon Test) uurivad kliinilist vastust edrofooniumi, lühitoimelise atsetüülkoliinesteraasi inhibiitori, süstimisele [34]. Äkiline, kuigi ajutine, lihasjõu paranemine viitab MG-le [35]. Seroloogilised testid ringlevate antikehade tuvastamiseks võivad anda laboratoorse kinnituse MG diagnoosile ja tuvastada antikehadega seotud alarühmad (nt. AChR ja MuSK antikehad) [34], [36], [37].

Klassifikatsioon

MG jagatakse kaheks rühmaks: okulaarseks MG-ks, kus mõjutatud on ainult silmalihased (silmalau rippus, topelnägemine) või generaliseerunud MG-ks, kus üks või mitu pea, kaela, kehatüve ja/või jäsemete lihasrühma on kahjustatud [38]. Klassifikatsioon põhineb peamiselt haaratud lihasrühmadel ja sümptomite raskusastmel (Tabel 1) [1], [6], [39]. Umbes 85%-l silmavormiga MG patsientidest areneb kahe aasta jooksul pärast haiguse algust gMG [25]. Keskmiselt 80% gMG-ga patsientidest on AChR antikeha positiivsed (AChR-Ab+) [7], [8], [12].

Tabel 1. Müasteenia kliiniline klassifikatsioon MGFA (*Myasthenia gravis Foundation of America*) järgi [6]

Klass	Kirjeldus
I	Silmalihaste nõrkus
II	Kerge nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid kui silmalihased; võib esineda ka mistahes raskusastmega silmalihaste nõrkust
IIa	Mõjutatud on peamiselt jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad; vähem mõjutatud võivad olla ka orofarüngaalsed lihased
IIb	Mõjutatud on peamiselt orofarüngaalsed lihased, hingamislihased või mõlemad; vähem või samaväärselt mõjutatud võivad olla ka jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad
III	Mõõdukas nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid kui silmalihased; võib esineda ka mistahes raskusastmega silmalihaste nõrkust
IIIa	Mõjutatud on peamiselt jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad; vähem mõjutatud võivad olla ka orofarüngaalsed lihased
IIIb	Mõjutatud on peamiselt orofarüngaalsed lihased, hingamislihased või mõlemad; vähem või samaväärselt mõjutatud võivad olla ka jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad
IV	Raske nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid kui silmalihased; võib esineda ka mistahes raskusastmega silmalihaste nõrkust
IVa	Mõjutatud on peamiselt jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad; vähem mõjutatud võivad olla ka orofarüngaalsed lihased
IVb	Mõjutatud on peamiselt orofarüngaalsed lihased, hingamislihased või mõlemad; vähem või samaväärselt mõjutatud võivad olla ka jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad
V	Määratletakse vajadusega intubatsiooni järele (mehaanilise ventilatsiooniga või ilma), välja arvatud juhul, kui seda kasutatakse rutiinse operatsioonijärgse ravina. Ilma intubatsioonita toitmissondi kasutamine paigutab patsiendi IVb klassi.

Sümptomaatika

MG-ga patsientidel võivad esineda

- 1) bulbaarsed sümptomid, mis mõjutavad rääkimist, neelamist, näoilmet,
- 2) okulaarsed sümptomid, sealhulgas kahelinägemine (diploopia) ja ühepoolne silmalaugude langus (ptoos),
- 3) respiratoorsed sümptomid koos õhupuudusega või
- 4) puusade ja jäsemete väsimus ja/või
- 5) nõrkus [15], [40], [41].

Sümptomid ja nende raskusaste võivad olla varieeruvad, ka haaratus varieerub ühest lihast kuni generaliseerunud haiguspildini, mille tulemuseks on ventilatsiooni vajav hingamispuudulikkus [15], [40]. Paljud MG-ga patsiendid märkavad esmalt silmalihaste nõrkust, tavapäraselt muutub haigus aja möödudes raskemaks ning generaliseerub. Puhkus võib parandada lihasnõrkust, samas kui treening võib seda halvendada [15].

Müasteenia ägenemine on MG sümptomite kliiniline halvenemine (süvenemine), mis võib vajada erakorralist ravi [42]. Ägenemised võivad olla tingitud sellistest riskiteguritest nagu infektsioonid, ravi mittejärgimine, ebapiisav ravivastus, MG-ga patsientidele vastunäidustatud ravi, protseduurid (nt. kirurgilised) või stress [26].

Müasteeniline kriis on tõsine, eluohtlik, mõnikord surmaga lõppev haiguse ägenemine, mis põhjustab neelamis- või hingamisraskusi ja nõuab mehaanilist ventilatsiooni [43], [44]. Müasteenilise kriisi esinemise riskitegurid on hingamisteede infektsioonid, aspiratsioonipneumoniit, stress, traumad, operatsioonid, düsfaagia, düsartria ja muutused ravis [44], [45]. Müasteenilist kriisi esineb 15–20%-l MG-ga patsientidest [15], [45], [46].

Lisaks on MG-ga seostatud tüümuse ehk harknäärme kõrvalekaldeid. Kümnel protsendil MG-ga patsientidest on tüümuse kasvaja ja 70%-l hüperplastilised muutused, mis näitavad aktiivset immuunvastust [47].

Epidemioloogia

MG on haruldane haigus, kuid selle esinemissagedus ja levimus kasvavad kogu maailmas [48]. See võib osaliselt olla tingitud paremast MG ära tundmisest, diagnoosimisest ja ravivõimalustest ning madalast suremuse määrast [48], [49].

MG mõjutab igas vanuses inimesi. Esinemissagedus suureneb koos vanusega [50], kuid naistel kipub MG arenema varasemas eas: naistel on keskmine vanus haiguse ilmnedes 53-55 aastat ja meestel 59-64 aastat [51].

Süsteemilise ülevaate uuringu kohaselt varieerub MG esinemissagedus vahemikus 4,41-6,12 juhtu miljoni inimaasta kohta ja levimus on 77,7 juhtu miljoni inimese kohta [49]. AChR-Ab+ MG esinemissageduse hinnangud jäävad vahemikku 4,2-18 juhtu miljoni inimaasta kohta [49]. Rootsis läbiviidud uuring hindas iga-aastaseks MG esinemissageduseks 2,9 juhtu 100 000 elaniku kohta ja MG levimuseks 36,1 juhtu 100 000 elaniku kohta [52].

Umbes 76% MG juhtudest moodustab gMG (levimus) [7]–[10]. Keskmiselt 80% gMG patsientidest on AChR-Ab+, 9% MuSK antikehade positiivsed ja 11% seronegatiivsed mõlema antikeha suhtes [7], [8], [11], [12].

Epidemioloogia Eestis

Kahe Eesti haigla (Tartu ja Tallinn) ravitoimikute läbivaatamise tulemusena leiti, et 1997. aasta alguses oli Eestis 144 MG diagnoosiga patsienti [53]. Naiste ja meeste suhe oli 2,6:1. Patsientide mediaanvanus oli 49,5 aastat (vahemikus 4,1 kuni 82,4 aastat). MG üldine levimus oli 1997. aasta alguse seisuga 99 juhtu miljoni inimese kohta (naistel 133, meestel 59) [53]. MG aastane esinemissagedus oli ajavahemikus 1970 kuni 1996 keskmiselt 4,0 juhtu miljoni isiku kohta (naistel 5,2, meestel 2,6) [53].

Hiljem on MG epidemioloogiat Eestis uuritud Sabre et al. [54] poolt. Selles Tartu Ülikooli Kliinikumi ravitoimikute põhjal tehtud uuringus leiti, et aastatel 2005 kuni 2014 oli Eestis 104 MG diagnoosiga patsienti. MG levimus oli 234,5 juhtu miljoni isiku kohta. Üldine naiste ja meeste suhe oli 2:1. Varajase algusega haiguse puhul oli sugude suhe 4:1 ja hilise algusega haiguse puhul kõigest 1,3:1. Ükski patsientidest ei olnud MuSK antikeha seroposiitivne, 71,9% patsientidest olid AChR-Ab+, 28,1% patsientidest olid seronegatiivsed [54]. gMG esines 80,6%-l patsientidest, bulbaarne MG 8,3%-l ning ainult okulaarne MG 11,1%-l patsientidest [54].

Haiguskoormus

gMG-ga patsiendid kogevad märkimisväärset haiguskoormust haiguse sümptomite tõttu (bulbaarsed sümptomid, okulaarsed sümptomid, respiratoorsed sümptomid, lihaste väsimus ja/või nõrkus). Enamikul (96%) patsientidest sümptomid varieeruvad, mis mõjutab patsientide elu suurel määral, kuna nad peavad pidevalt hindama ja kompromisse tegema kõigis oma eluvaldkondades, sealhulgas töö, pereelu, sotsiaalse elu planeerimisel ja ravis [18], [55]. Vaatamata ravile on need sümptomid sageli ajas püsivad: lihasnõrkus pärast füüsilist pingutust (75,4%), ülajäsemete nõrkus (71,3%), kõndimiskõhked (69,6%), neelamisraskused (43,9%) ja närimiskõhked (39,1%), mistõttu on halvenenud ka terviseiga seotud elukvaliteet (HRQoL) [56]. Üle pooltel (57%) patsientidel esineb depressioon ja/või ärevus [57]. Kolmandikul patsientidel on MG sümptomid piisavalt rasked, et vajatakse abi igapäevaste toimingutega [58].

gMG-ga patsientidel on võrreldes üldpopulatsiooniga ka madalam füüsilise funktsioneerimise skoor (SF-36 keskmine skoor: 56,0 vs. 81,8) ja vaimse tervise alamskoor (SF-36 keskmine skoor: 67,3 vs. 74,1) [59].

Lisaks sümptomitest tingitud funktsionaalsetele häiretele on suboptimaalse raviga gMG-ga patsientidel oht haiguse ägenemisteks ja eluohtlike kriiside tekkeks. Rohkem kui pooltel patsientidest esineb haiguse jooksul vähemalt üks ägenemine [26], [60]. Kontrollimatu haigusega patsientidel on ägenemise tõenäosus 4,7 korda suurem kui patsientidel, kelle haigus on paremini kontrolli all [61]. Müasteenilist kriisi esineb 11–20% patsientidest ja see võib põhjustada hingamisteede infektsiooni, aspiratsioonipneumooniat ja surma [15], [43], [45], [46], [61]–[63]. Üldine haiglasisene suremus gMG-ga patsientidel on vahemikus 2,2% kuni 4,5%, kuid müasteenilise kriisiga hospitaliseeritud patsientide puhul võib suremus olla kuni 13% [64]–[66].

MG mõjutab negatiivselt patsientide tööhõivet ja tööviljakust. Arvatakse, et 15–35% gMG-ga patsientidest jääb oma haiguse tõttu töötuks [55]. Töötavatest inimestest pidi 60% oma tööaega vähendama, 49%-l mõjutas haigus töötulemusi, 19% pidi töökohta vahetama ja 39% pidi gMG tõttu töötamise lõpetama [56], [67]. Ühes uuringus leiti, et 41,2% MG-ga patsientidest võttis esimesel aastal pärast MG diagnoosi saamist haiguspuhkust ≥ 9 nädalat, võrreldes 3,4%-ga inimestest kontrollrühmas [68]. Töökaotus mitte ainult ei suurenda patsientide rahalist koormust, vaid avaldab

negatiivset mõju ka nende HRQoL-ile ja ühiskonnale [69]–[71].

Ravi

gMG-ravi eesmärkideks on saavutada ja säilitada kliiniline remissioon, mille puhul patsient on asümptomaatiline või ainult kergete sümptomitega, parandada patsiendi elukvaliteeti [72], ja minimeerida raviga seotud kõrvaltoimeid [73].

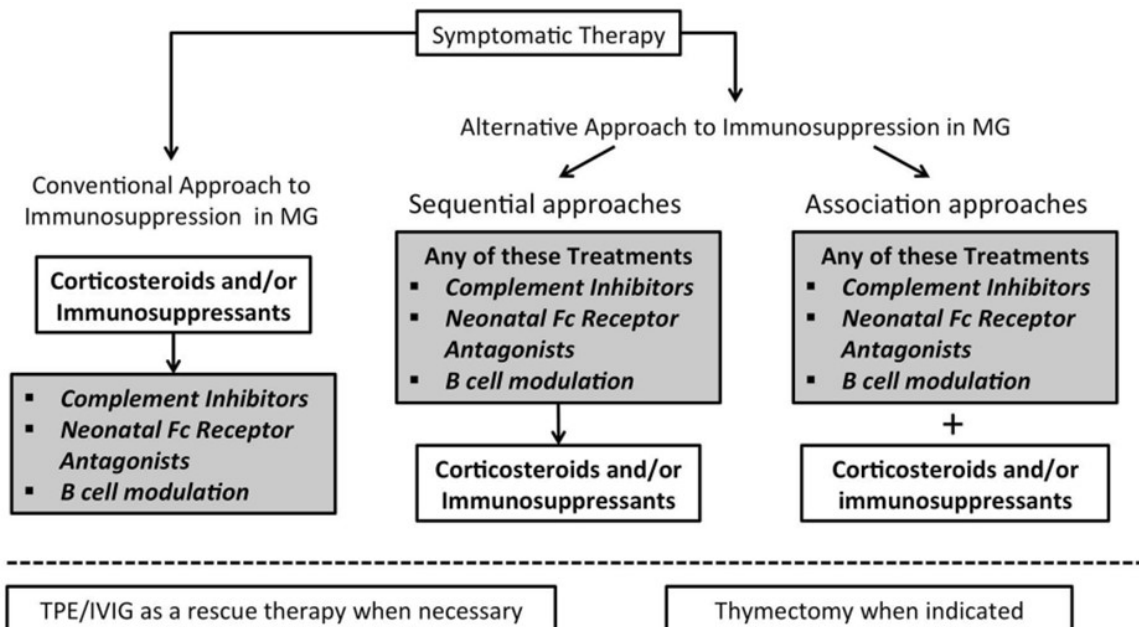
MG ravi jaguneb sümptomaatiliseks ja immuunmoduleerivaks. Sümptomaatiliste ravimite alla kuuluvad koliinesteraasi inhibiitorid (nt. püridostigmiin), mis aga põhjustavad kõrvaltoimeid (kõhulahtisus, suurenenud süljeeritus, liigne higistamine, bradükardia), mille vältimiseks ei tohiks päevane annus ületada 360 mg [14]. Suuremate annuste korral on oht kolinergilise kriisi tekkeks. Samuti ei ole sümptomaatilise raviga võimalik autoimmuunset protsessi pidurdada ning enamik patsientidest vajab immuunteraapiat [14]. Immuunravi hõlmab steroidseid ja mittesteroidseid immunosuppressiivseid ravimeetodeid (IST) nagu glükokortikoidid, asatiopriin, mükofenolaat-mofetiil (MMF), tsüklosporiin, takroliimus või metotreksaat [37], [72], [74].

Osa patsiente ei saa olemasoleva raviga sümptomitele leevendust ehk on standardravile refraktaarsed ning sel juhul kasutatakse uuemaid bioloogilisi ravimeid (nt rituksimab, ekulizumab) [14].

Müasteenilise kriisi / haiguse ägenemise leevendamiseks kasutatakse plasmavahetust (PLEX, *plasma exchange*) või immuunglobuliinide veenisest (IVIg) ülekannet [14], [37], [72], [74].

Lisaks on kasutusel ka tümektoomia, kuid see sobib vaid varase algusega MG-ga patsientidele, kellel esinevad AChR-vastased antikehad [14].

MG-ga patsientide ravistrateegiad on kokkuvõtvalt esitatud Joonis 2.



Joonis 2. MG ravi algoritm [75].

Lühendid: IVIg = intravenoosne immuunglobuliin; TPE = terapeutiline plasmavahetus (plasmaferees)

Ravikäsitus Eestis

Eestis gMG raviks hüvitatavad ravimid on püridostigmiin (astetüülkoliinesteraasi inhibiitor) ja

immunosuppressantidest asatiopriin ja prednisoloon (kõik 100% soodustatud) [13]. Lisaks on 50% soodustusega saadaval mõned täiendavad IST-d (mükofenolaatmofetiil, metotreksaat). Kirurgilistest ravivalikutest on kasutusel tümektoomia, mida on Sabre et al. [54] andmetel kasutatud 38,9%-l MG-ga patsientidest. Tervishoiuteenuste statistika kohaselt on käesoleva aasta novembri alguseks osutatud terapeutilist plasmavahetust (PLEX) 7 isikule (40 teenust), immuunglobuliini (IVIg) on saanud 32 isikut (7365 teenust), rituksimabi on saanud 8 isikut (1000 teenust), ravi metüülprednisolooniga on saanud 7 isikut (61 teenust) [76].

Katmata vajadus MG ravis

Kortikosteroidid ja mittesteroidsed IST-d, mida sageli kasutatakse MG ravis, omavad toime hilinenud alguse, kõrvaltoimete ja kaasuvate haiguste tekke riski tõttu suurt koormust patsiendi tervisele. Kaasuvad haigused on seotud halvema prognoosiga ja on suremuse üheks riskiteguriks [15]–[17].

Patsiendid võivad kogeda ravikoormust ka ravirežiimidega seotud ebamugavuste tõttu. Nii IVIg kui ka PLEX nõuavad akuutseks kasutamiseks sagedasi seansse, kusjuures iga seanss võib kesta mitu tundi [19]. Lisaks, kuigi IVIg võib olla tõhus ravi, kogevad mõned inimesed talumatuid kõrvaltoimeid (nt palavik ja iiveldus) [18]; PLEX-i korral võivad tekkida ka kateetriga seotud tüsistused [19]. gMG raviks heaks kiidetud bioloogilised ravimid ekulizumab ja efgartigimood koormavad patsiente nende ebamugava annustamisskeemi tõttu (ekulizumab: i.v. infusioon iga kahe nädala järel; efgartigimod: iganädalane infusioon 4 nädala jooksul, millele järgneb ravita periood 4 nädala jooksul, kuni sümptomid uuesti ilmnevad).

Ravist tulenev koormus võib vähendada ravijärgimust, mille tulemuseks on ebapiisavalt kontrollitud haigus ja suurenenud risk müasteenia ägenemiste või kriiside tekkeks [26], [67]. **gMG-ga patsiendid vajavad ravi, millel oleks kiire toime algus, mis suudaks sümptomeid järjepidevalt kontrolli all hoida ja oleks mugavama annustamisskeemi korral ohutu kasutada.** Arvestades, et gMG on krooniline haigus, millel on märkimisväärne ravikoormus, võib mugavama annustamissagedusega ravi suurendada patsientide rahulolu, suurendada ravisooatumust, vähendada töölt või koolist puuduvate päevade arvu ja lõppkokkuvõttes tuua kaasa paremaid ravitulemusi.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

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 inglisekeelsed 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).

Teostati otsing PubMed andmebaasis, kasutades otsingusõnu „*ravulizumab*“ ja „*generalized myasthenia gravis*“ ning piirangut „*clinical trial*.“ Valikukriteeriumiks olid 3. faasi kliinilised uuringud. Otsingu tulemusel leiti üks vaste, mis kirjeldab tulemusi 3. faasi kliinilisest uuringust **CHAMPION MG** (NCT03920293):

- Meisel et al. (2023). *Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension.*

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostust, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

CHAMPION MG [20]–[22]

Tegemist oli III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, mitmekeskuselise uuringuga, mille eesmärk oli hinnata ravulizumabi ohutust ja efektiivsust gMG-ga täiskasvanud patsientidel. Uuringus osalenud patsiendid võisid seejärel osaleda avatud sildiga jätku-uuringus, mille jooksul manustati kõigile patsientidele ravulizumabi.

Uuringusse kaasati täiskasvanud gMG-ga patsiente, kelle haigus oli diagnoositud vähemalt 6 kuud enne uuringu algust, kellel oli AChR-Ab+ haigus, MGFA kliinilise klassifikatsiooni järgi II kuni IV klassi haigus, ja ülejäänud sümptomid müasteenia igapäevaelu tegevuste (MG-ADL) skaalal üldskooriga ≥ 6 .

Uuringusse kaasati kokku 175 patsienti, kes randomiseeriti kahte rühma:

- Ravulizumab (n=86)
- Platseebo (n=89)

Avatud sildiga jätku-uuringus jätkas 161 patsienti, kes said kõik ravulizumabi:

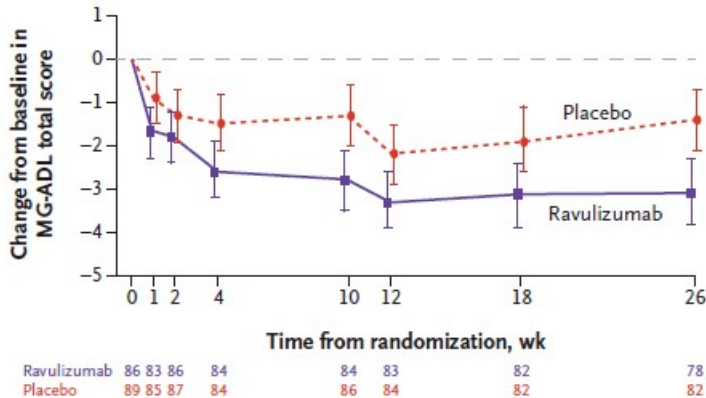
- Ravulizumab-ravulizumab (n=78)
- Platseebo-ravulizumab (n=83)

Immunosuppressantravi (kortikosteroidid, asatiopriin, tsüklofosfamiid, tsüklosporiin, metotreksaat, mükofenolaatmofetiil või takroliimus) saavatel patsientidel lubati ravi kogu uuringu jooksul jätkata. Lisaks lubati kasutada patsiendi kliinilise seisundi halvenemise korral, mida määratleti uuringuplaanis, päästvat ravi (sealhulgas suures annuses kortikosteroidid, plasmavahetust või IVIg-d).

Patsientide ravieelsed andmed on toodud Tabel 2. Enamik (97%) uuringusse kaasatud patsientidest oli saanud viimase kahe aasta jooksul enne uuringusse kaasamist vähemalt üht immunomodulatoorset ravi, sealhulgas immunosuppressantide, PE/PP või IVIg-ga.

Tabel 2. Ravieelsed haiguse iseärasused

	Ravulizumab (n=86)	Platseebo (n=89)	Kokku (n=175)
Naissoost	51%	51%	51%
Vanus uuringuravimi esimese annuse saamisel, aastat	58,0	53,3	55,6
Rass			
Valgenahaline	78%	69%	73%
Asiaat	17%	18%	18%
Mustanahaline	2%	4%	3%
Muu	0%	3%	2%
Pole teatatud	2%	6%	4%
Kehakaal, kg	91,6	90,9	91,2
≥ 40 kuni < 60	8%	12%	10%
≥ 60 kuni < 100	55%	53%	54%
≥ 100	37%	35%	36%
Vanus MG diagnoosimisel, aastat	48,6	43,7	46,1
Aeg gMG diagnoosist, aastat	9,8	10,0	9,9
Keskmine MG-ADL skoor	9,1	8,9	9,0

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>algtasemel</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keskmine QMG skoor algtasemel</td> <td>14,8</td> <td>14,5</td> <td>14,7</td> </tr> <tr> <td>MGFA klass algtasemel</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> IIa</td> <td>26%</td> <td>27%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td> IIb</td> <td>20%</td> <td>17%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td> IIIa</td> <td>26%</td> <td>28%</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td> IIIb</td> <td>22%</td> <td>12%</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td> IVa</td> <td>2%</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td> IVb</td> <td>5%</td> <td>1%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Algtasemel immunosuppressantravi* kasutamine</td> <td>88%</td> <td>91%</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td> Glükokortikoidid</td> <td>65%</td> <td>73%</td> <td>69%</td> </tr> <tr> <td> Muu immunosuppressantravi</td> <td>65%</td> <td>71%</td> <td>68%</td> </tr> <tr> <td> ≥2 immunosuppressantravi</td> <td>42%</td> <td>53%</td> <td>47%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Immunosuppressiivsed ravimid on kortikosteroidid, asatiopriin, tsüklofosfamid, tsüklosporiin, metotreksaat, mükofenolaatmofetiil või takroliimus.</p>	algtasemel				Keskmine QMG skoor algtasemel	14,8	14,5	14,7	MGFA klass algtasemel				IIa	26%	27%	26%	IIb	20%	17%	18%	IIIa	26%	28%	32%	IIIb	22%	12%	17%	IVa	2%	4%	3%	IVb	5%	1%	3%	Algtasemel immunosuppressantravi* kasutamine	88%	91%	90%	Glükokortikoidid	65%	73%	69%	Muu immunosuppressantravi	65%	71%	68%	≥2 immunosuppressantravi	42%	53%	47%		
algtasemel																																																							
Keskmine QMG skoor algtasemel	14,8	14,5	14,7																																																				
MGFA klass algtasemel																																																							
IIa	26%	27%	26%																																																				
IIb	20%	17%	18%																																																				
IIIa	26%	28%	32%																																																				
IIIb	22%	12%	17%																																																				
IVa	2%	4%	3%																																																				
IVb	5%	1%	3%																																																				
Algtasemel immunosuppressantravi* kasutamine	88%	91%	90%																																																				
Glükokortikoidid	65%	73%	69%																																																				
Muu immunosuppressantravi	65%	71%	68%																																																				
≥2 immunosuppressantravi	42%	53%	47%																																																				
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Ravulizumab Ravimit manustati intravenoosselt. Annustamine koosnes küllastusannusest uuringu 1. päeval ja säilitusannustest uuringu 15. päeval ja seejärel iga 8 nädala järel. Annustamine põhines patsiendi kehamassil.																																																						
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo Platseebot manustati intravenoosselt sama annustamisskeemi järgi.																																																						
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring koosnes kahest osast, millest esimese, randomiseeritud kontrollrühmaga perioodi, kestus oli 26 nädalat. Seejärel võisid patsiendid siseneda 34-nädalasesse avatud sildiga jätku-uuringusse, mille jooksul manustati kõigile patsientidele ravulizumabi. Kestus kokku 60 nädalat.																																																						
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<ul style="list-style-type: none"> Muutus MG-ADL-i üldskooris võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal. Üldskoor varieerub vahemikus 0-st (normaalne) kuni 24-ni (kõige raskem). 																																																						
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Ravulizumab ravi langetas MG-ADL üldskoori oluliselt rohkem kui platseebo. Keskmine muutus MG-ADL üldskooris võrreldes algtasemega oli uuringu 26. nädalal -3,1 ravulizumabi rühmas ja -1,4 platseeborühmas (erinevus -1,6; $p < 0,001$). MG-ADL skoori paranemist ravulizumabiga täheldati juba 1. ravinädala jooksul ja see püsis 26 ravinädala jooksul.</p>  <p>The graph plots 'Change from baseline in MG-ADL total score' on the y-axis (ranging from -5 to 1) against 'Time from randomization, wk' on the x-axis (0, 1, 2, 4, 10, 12, 18, 26). Two lines are shown: a solid blue line for Ravulizumab and a dashed red line for Placebo. Both lines start at 0 at week 0. The Ravulizumab line drops to approximately -1.5 at week 1, -2.5 at week 2, -2.8 at week 4, -3.1 at week 10, -3.3 at week 12, -3.2 at week 18, and -3.1 at week 26. The Placebo line drops to approximately -0.5 at week 1, -1.0 at week 2, -1.2 at week 4, -1.3 at week 10, -1.5 at week 12, -1.8 at week 18, and -1.4 at week 26. Error bars are shown for each data point. Below the graph, the number of patients remaining in each group at each time point is listed: Ravulizumab (86, 83, 86, 84, 84, 83, 82, 78) and Placebo (89, 85, 87, 84, 86, 84, 82, 82).</p>																																																						
	Joonis 3. Muutus algtasemest MG-ADL üldskooris uuringu topeltpimedaja perioodi jooksul. Vähenemine tähendab kliinilist paranemist.																																																						

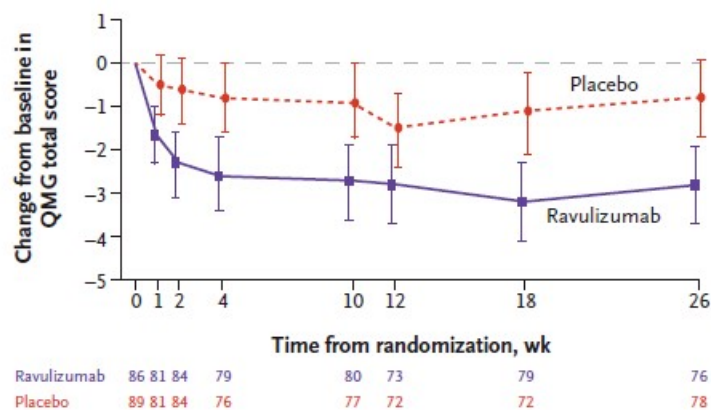
4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

- Muutus raskekujulise müasteenia mõõtmisvahendi, QMG (*Quantitative Myathenia Gravis*), üldskooris võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal. Kliinilise ravivastuse saavutamine oli määratletud kui esines vähemalt 5-punktiline paranemine QMG üldskooris. Üldskoor varieerub vahemikus 0-st (puudub) kuni 39-ni (raske).
- Muutus patsientide osakaalus, kelle QMG ja MG-ADL üldskoor paranes vastavalt vähemalt 5 ja 3 punkti võrra (ehk ravivastuse saavutanud patsientide osakaal), võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal
- Muutused elukvaliteedi hindamistes võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal
- Ohutus

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Muutus QMG üldskooris:

Keskmine muutus QMG üldskooris oli -2,8 ravulizumabi rühmas ja -0,8 platseeborühmas ($p < 0,001$) (Tabel 3). QMG skoori paranemist ravulizumabiga täheldati juba 1 ravinädala jooksul ja see püsis 26 ravinädala jooksul (Joonis 4).



Joonis 4. Muutus algtasemest QMG üldskooris uuringu topeletpimeda perioodi jooksul. Vähenemine tähendab kliinilist paranemist.

Tabel 3. Emase ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate analüüs

	Ravulizumab (n=86)	Platseebo (n=89)	Raviefekt (95% CI)	P väärtus
Esmane tulemusnäitaja				
MG-ADL	-3,1±0,38	-1,4±0,37	-1,6 (-2,6 kuni -0,7)	0,0009
Teised tulemusnäitajad				
QMG	-2,8±0,46	-0,8±0,45	-2,0 (-3,2 kuni -0,8)	0,0009
QMG ≥5-punktiline paranemine	30,0%	11,3%	2,7 (1,4 kuni 5,3)	0,0052
MG-QOL15r	-3,3±0,71	-1,6±0,70	-1,7 (-3,4 kuni 0,1)	0,0636
Neuro-QoL väsimus	-7,0±1,92	-4,8±1,87	-2,2 (-6,9 kuni 2,6)	(0,3734)*
MG-ADL ≥3-punktiline paranemine	56,7%	34,1%	1,6 (1,2 kuni 2,3)	(0,0049)*

*Nominaalne P-väärtus. Tulemusnäitajat ei testitud formaalselt statistilise olulisuse suhtes, kuna teiseseid tulemusnäitajaid testiti hierarhiliselt ja eelmine tulemusnäitaja ei olnud statistilisel oluline.

MG-ADL ja QMG kliinilise ravivastuse saavutamine:

QMG kliinilise ravivastuse (vähemalt 5-punktiline paranemine) saavutanud patsientide osakaal 26. nädalal oli ravulizumab rühmas 30,0% võrreldes 11,3%-ga platseeborühmas ($p=0,0052$).

MG-ADL kliinilise ravivastusega (vähemalt 3-punktiline paranemine) patsientide

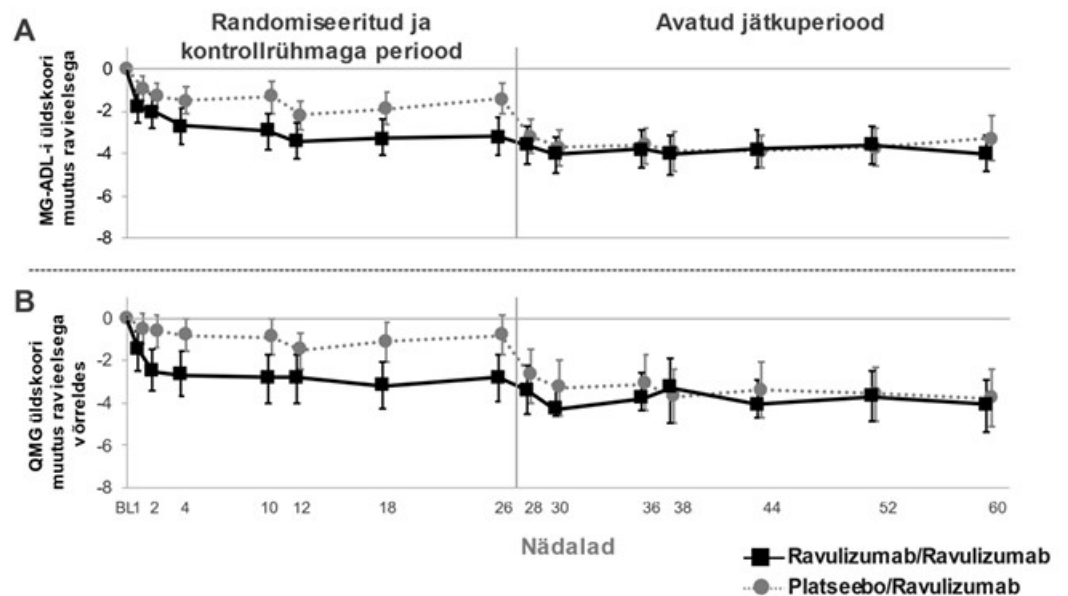
osakaal oli 26. nädalal ravulizumabi rühmas 56,7% võrreldes 34,1%-ga platseeborühmas (nominaalne $p=0,0049$). Statistilist olulisust ei teatata, kuna hierarhilise analüüsi eelmised tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (vt Tabel 3).

Muutus elukvaliteedis:

Muutused algtasemest MG-QOL15r ja neuro-QoL väsimuse alamskaala skoorides uuringu 26. nädalal ei olnud võrreldes platseeborühmaga statistiliselt olulised (Tabel 3).

Avatud sildiga jätkuperiood:

Algselt topeltpimedal perioodil ravulizumabiga ravitud patsientidel, kes jätkasid ravulizumabi kasutamist avatud sildiga jätkuperioodi esimesel 34 nädalal, ravitoime püsis (Joonis 5). Algselt 26-nädalasel topeltpimedal perioodil platseebot kasutanud ja avatud sildiga jätkuperioodil ravulizumabiga ravi alustanud patsientidel täheldati kiiresti püsiva ravivastuse tekkimist (Joonis 5).



Joonis 5. MG-ADL-i üldskoori (A) ja QMG üldskoori (B) muutus randomiseeritud ja kontrollrühmaga perioodi algusest uuringu 60. nädalani.

Tabel 4. Muutus efektiivsuse tulemustes avatud sildiga perioodil

	Ravulizumab-ravulizumab (n=78)		Platseebo-ravulizumab (n=83)	
	Algtasemest kuni 60. nädalani (95% CI)	Avatud sildiga perioodi algtasemest kuni 60. nädalani (95% CI)	Algtasemest kuni 60. nädalani (95% CI)	Avatud sildiga perioodi algtasemest kuni 60. nädalani (95% CI)
MG-ADL	-4,0 (-4,8; -3,1) $p<0,0001$	-0,3 (-0,9; 0,3) $p=0,3095$	-3,3 (-4,3; -2,2) $p<0,0001$	-1,7 (-2,7; -0,8) $p=0,0007$
QMG	-4,1 (-5,4; -2,9) $p<0,0001$	-0,9 (-1,9; 0,0) $p=0,0555$	-3,8 (-5,1; -2,4) $p<0,0001$	-3,1 (-4,2; -1,9) $p<0,0001$
MG-QOL15r	-5,0 (-6,9; -3,1) $p<0,0001$	-0,8 (-1,8; 0,3) $p=0,1562$	-5,4 (-7,3; -3,5) $p<0,0001$	-3,1 (-4,8; -1,4) $p=0,0005$
Neuro-QoL väsimus	-10,2 (-15,1; -5,3) $p<0,0001$	-1,5 (-5,0; 1,9) $p=0,3831$	-14,0 (-18,6; -9,4) $p<0,0001$	-8,0 (-12,3; -3,6) $p=0,0005$

Uuringu avatud sildiga perioodil oli arstil võimalus immunosuppressantravi kohandada. Avatud sildiga perioodi 34 nädala jooksul jälgitud patsientidest (n=161) vähendas 28,0% (26 patsienti platseebo-ravulizumab rühmas ja 19 patsienti ravulizumab-ravulizumab rühmas) oma kortikosteroidravi ööpäevast annust ja 6,2% patsientidest lõpetas kortikosteroidravi (4 patsienti platseebo-ravulizumab rühmas ja 6 patsienti ravulizumab-ravulizumab rühmas). Kortikosteroidravi muutmise kõige sagedasem põhjus oli müasteenia sümptomite paranemine ravi ajal ravulizumabiga.

Kliiniline halvenemine ja päästev ravi:

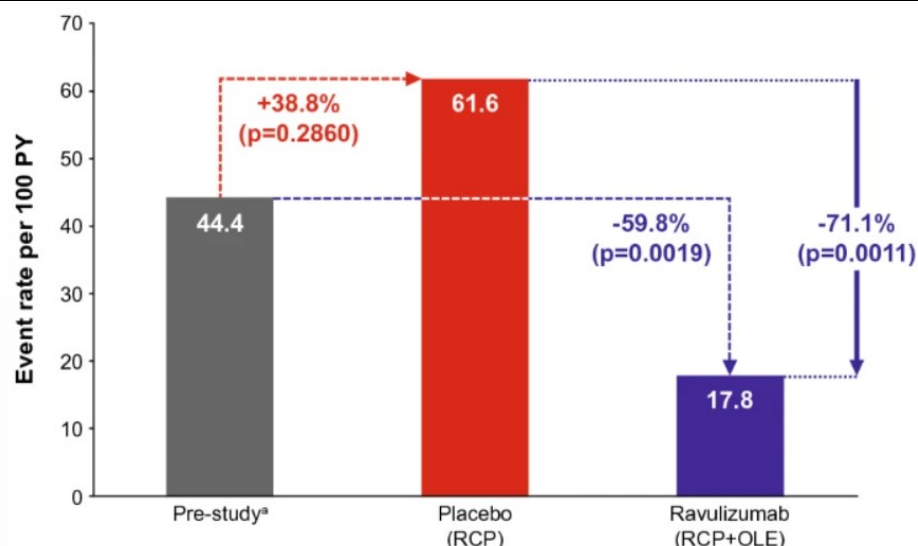
Topeltpimeda perioodi jooksul esines kliinilise seisundi halvenemist ravulizumabi rühmas 8 (9%) patsiendil ja platseeborühmas 15 (17%) patsiendil.

Avatud sildiga perioodi jooksul esines kliinilise seisundi halvenemist ravulizumab-ravulizumab rühmas 8 (10%) patsiendil ning platseebo-ravulizumab rühmas 4 (5%) patsiendil.

Kliinilise halvenemise sündmuste arv 100 patsiendi-aasta kohta oli uuringu-eelsel perioodil 44,4. Uuringu topeltpimeda perioodi jooksul platseebot saanud patsientidel tõusis see näitaja 61,6-ni ehk 38,8% võrra, samas kui nii topeltpimedal perioodil kui ka avatud sildiga perioodil ravulizumabi saanud patsientidel langes see näitaja 17,8-ni. Ravulizumab-ravi puhul esines statistiliselt oluline langus kliinilise halvenemise sündmuste arvus 100 patsiendi-aasta kohta (Joonis 6).

Tabel 5. Kliinilise seisundi halvenemise sündmused kogu uuringuperioodi jooksul

Kliiniline halvenemine	Ravulizumab-ravulizumab		Platseebo-ravulizumab	
	Topeltpime periood (n=86)	Avatud sildiga periood (n=78)	Topeltpime periood (n=89)	Avatud sildiga periood (n=83)
Kokku				
Patsiente	8 (9%)	8 (10%)	15 (17%)	4 (5%)
Sündmuseid	10	10	26	5
MG kriis				
Patsiente	0	2 (3%)	1 (1%)	0
Sündmuseid	0	3	1	0
Oluline sümptomite halvenemine				
Patsiente	1 (1%)	0	5 (6%)	1 (1%)
Sündmuseid	1	0	6	1
Päästev ravi				
Patsiente	7 (8%)	6 (8%)	12 (13%)	3 (4%)
Sündmuseid	9	7	19	4



Joonis 6. Kliinilise halvenemise sündmuste arv 100 patsiendi-aasta kohta.

OLE = avatud sildiga periood; PY = patsiendiaasta; RCP = topeltpime periood

Ohutus

Kõrvaltoimeid esines kummaski ravirühmas sarnasel määral (91% ravulizumabi ja 87% platseebo puhul). Enamus kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega. Kahe ravirühma vahel ei esinenud märkimisväärseid erinevusi kõrvaltoimete tüüpide osas. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli peavalu, mida koges 19% patsientidest ravulizumabi rühmas ja 26% platseeborühmas, sellele järgnesid kõhulahtisus (15% vs 12%) ja iiveldus (10% vs 10%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 23%-l patsientidest ravulizumabi rühmas ja 16%-l patsientidest platseeborühmas. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid seotud MG ja Covid-19 süvenemisega. Kõrvaltoimete tõttu katkestas uuringu 2 patsienti ravulizumab rühmast ja 3 patsienti platseebo rühmast. Meningokokkinfektsiooni juhtumeid ei esinenud kogu uuringu jooksul. Ravulizumabi rühmas oli topeltpimeda perioodi jooksul kaks surmajuhtumit: üks Covid-19 ja üks ajuverejooksust põhjustatud surmajuhtum. Avatud sildiga perioodil esines veel 2 surmajuhtu, mis olid samuti Covid-19 poolt põhjustatud.

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, oksendamise, düspepsia, urtikaaria, 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. <i>Neisseria</i>), infusiooniga seotud reaktsioonid (nt. ülitundlikkusreaktsioonid), allergiad akrüüllimide suhtes
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p><u>Tõsine meningokokkinfektsioon</u> 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.</p> <p><u>Infusiooniga seotud reaktsioonid</u> Kui süsteemse infusiooniga seotud reaktsiooni korral tekivad südame-veresoonkonna ebastabiilsuse või hingamishäirete nähud, tuleb ravulizumabi manustamine katkestada ja alustada sobivaid toetavaid meetmeid.</p>	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas	
<i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i>	
-	

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega		
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu		
<i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i>		
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
1. Soodusravimid	Püridostigmiinbromiid, asatiopriin, prednisoloon	100% soodustuse määr
	Metotreksaat, mükofenoolhape, tsüklosporiin	50% soodustuse määr
2. Tervishoiuteenused	276R Rituksimab	
	385R Metüülprednisoloon	
	4086 Immunoglobuliin	Kasutatakse haiguse ägenemiste ja müasteenilise kriisi raviks
	7760 Terapeutiline plasmavahetus	Kasutatakse haiguse ägenemiste ja müasteenilise kriisi raviks
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes		

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. <i>International consensus guidance</i> [72], [74]	2021	Taotletav ravi: soovitus puudub	<i>Consensus guidance</i>
		<p><u>Püridostigmiinbromiid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Püridostigmiin peaks olema enamiku MG-ga patsientide esmase ravi osa. Annust tuleb kohandada vastavalt sümptomitele. <p><u>Prednisoloon:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kortikosteroide või IST-sid tuleb kasutada kõigil MG-ga patsientidel, kes ei ole pärast piisavat püridostigmiini saavutanud ravieesmärke ja kellele ravi ei ole vastunäidustatud. - Kui patsiendid saavutavad ravi eesmärgid, tuleb kortikosteroidi annust järk-järgult vähendada. Paljudel patsientidel võib kortikosteroide ravi jätkamine madala annusega aidata säilitada pikaajaliselt ravieesmärki. <p><u>Asatiopriin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kortikosteroide või IST-sid tuleb kasutada kõigil MG-ga patsientidel, kes ei ole pärast piisavat püridostigmiini saavutanud ravieesmärke ja kellele ravi ei ole vastunäidustatud. - Kui kortikosteroidid on vastunäidustatud või sellest keeldutakse, tuleb mittesteroidset IST-d kasutada üksi. Kui steroidide kõrvaltoimete risk on meditsiiniliste kaasuvate haiguste tõttu kõrge, tuleks esialgu kasutada mittesteroidset IST-d koos kortikosteroididega. - Soovitatakse kasutada esimese rea IST-na. - Kui mittesteroidsete IST-de puhul on ravieesmärgid püsinud 6 kuud kuni 2 aastat, tuleb IST 	<i>Consensus guidance</i>

		annust aeglaselt vähendada minimaalse efektiivse annuseni. Annust ei tohi kohandada sagedamini kui iga 3–6 kuu järel.	
--	--	---	--

IST = immunosuppressantravi

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Ravulizumab on mõeldud kasutamiseks lisaks tavaravile gMG-ga täiskasvanud patsientidele, kes on AChR-Ab-positiivsed [20]. Ravulizumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud võrdluses platseeboga. Keskseks randomiseeritud kontrollitud uuringus CHAMPION [20], [21], [77] põhjustas ravi ravulizumabiga MG sümptomite kiiret ja püsivat kliinilist paranemist, mida hinnati nii patsiendi enda kui ka arsti teatatud tulemuste põhjal (esines paranemine vastavalt MG-ADL ja QMG üldskoorides). Ravulizumab-ravi puhul esines statistiliselt oluliselt suurem langus algtaasemest MG-ADL-i üldskooris (–3,1 vs. –1,4; $p < 0,001$) ja QMG üldskooris (–2,8 vs. –0,8; $P < 0,001$) võrreldes platseeboga uuringu 26. nädalal. Mõlema näitaja paranemine ilmnes juba 1 nädala jooksul pärast ravulizumabi ravi alustamist ja püsis avatud sildiga pikendusuuringu perioodi jooksul (kuni 60. nädalani). Sümptomaatilise koormuse vähenemist toetab ka see, et arvestataval osal ravulizumabiga ravitud patsientidest vähendati immunosuppressantravi: avatud sildiga perioodil jälgitud patsientidest kas vähendas kortikosteroidide kasutust või lõpetas kortikosteroidravi kokku 32,2% (55/161) patsientidest. Lisaks vähenes ravulizumab-ravi saanutel vajadus päästva ravi järele: kui platseeborühmas sai topeltpimedas perioodi jooksul päästvat ravi 13% patsientidest, siis pärast ravi ravulizumabiga avatud sildiga perioodil langes see näitaja 4%-ni. Ka elukvaliteedi näitajad paranesid ravulizumab rühmas arvuliselt enam, kuid erinevus platseeboga ei olnud statistiliselt oluline. Ravulizumab oli hästi talutav ja selle ohutusprofiil oli võrreldav platseeboga.

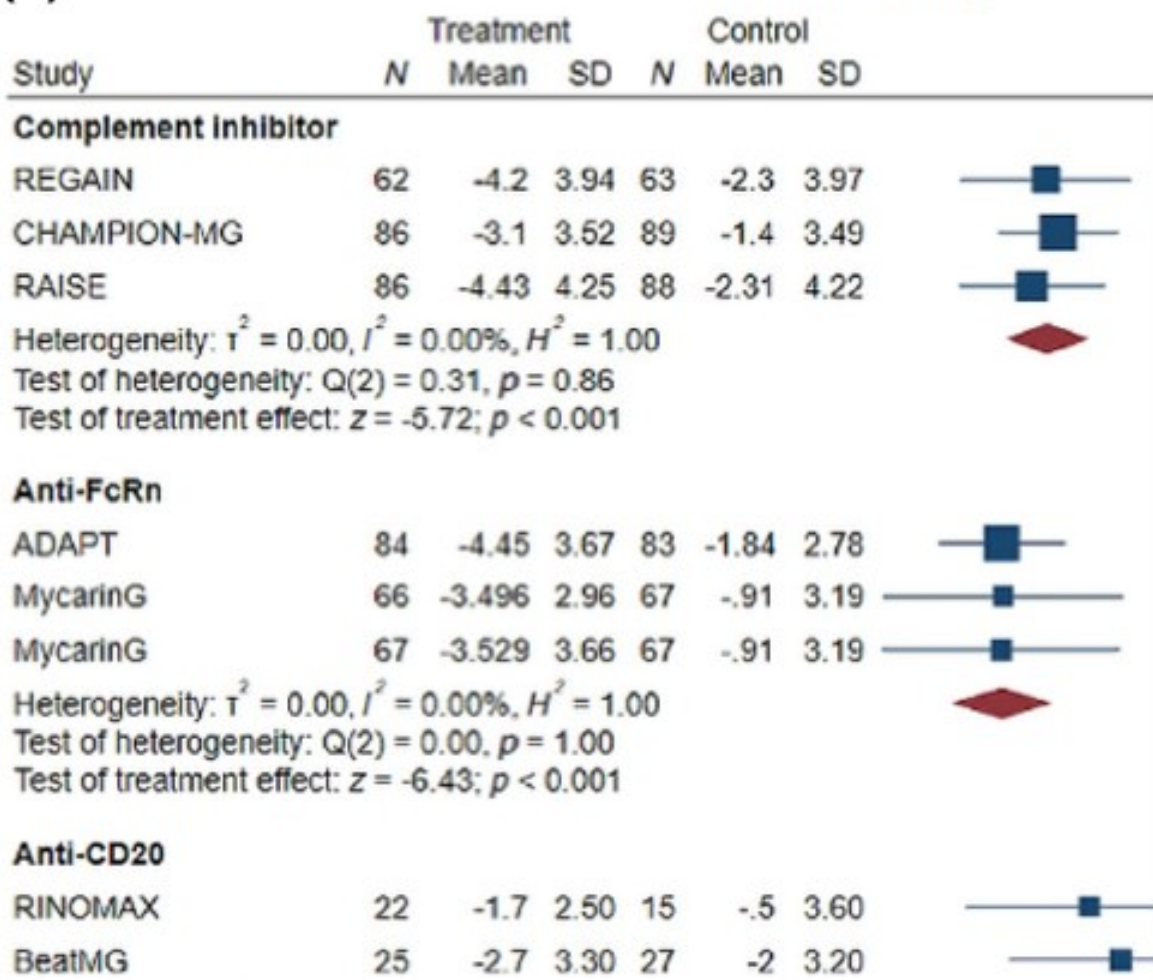
Võrgustik metaanalüüs

Hiljutine võrgustik metaanalüüs (NMA) (Sacca et al, 2023) [78] hindas uudsete MG ravimite efektiivsust. Analüüsi kaasati seitse randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringut, mis hõlmasid kuute ravimit (ekulizumab, ravulizumab, efgartigimood, rozanolixizumab, zilucoplan ja rituksimab). Kõik uuringud olid 3. faasi uuringud, väljaarvatud rituksimab, mille puhul kaasati kaks 2. faasi uuringut (RINOMAX ja BeatMG). Ravi efektiivsuse hindamise hetked olid ravimitel erinevad: 26 nädalat (ekulizumab ja ravulizumab), 28 päeva (efgartigimood), 43 päeva (rozanolixizumab), 12 nädalat (zilucoplan) või rituksimabi puhul 16, 24 ja 52 nädalat.

MG-ADL

Peamine tulemusnäitaja oli muutus MG-ADL skooris. MG-ADL (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Scale*) hindab patsiendi toimetulekut igapäevaste tegevustega (sh rääkimine, söömine, püsti tõusmine, jm). Skoor ulatub 0 kuni 24 ja kõrgem skoor tähistab raskemaid sümptomeid.

Leiti, et kõigi uudsete ravimite, väljaarvatud rituksimab, efektiivsus oli statistiliselt oluliselt parem platseebost, keskmiselt –2,01 punkti võrra (95% CI –2,48 kuni –1,54) MG-ADL skaalal ($p < 0,001$) (Joonis 7). Rituksimab erandina ei olnud statistiliselt oluliselt parem kui platseebo, saavutades platseeboga võrreldes MG-ADL raviefekti –0,92 punkti (95% CI –2,24 kuni 0,39; $p = 0,17$).

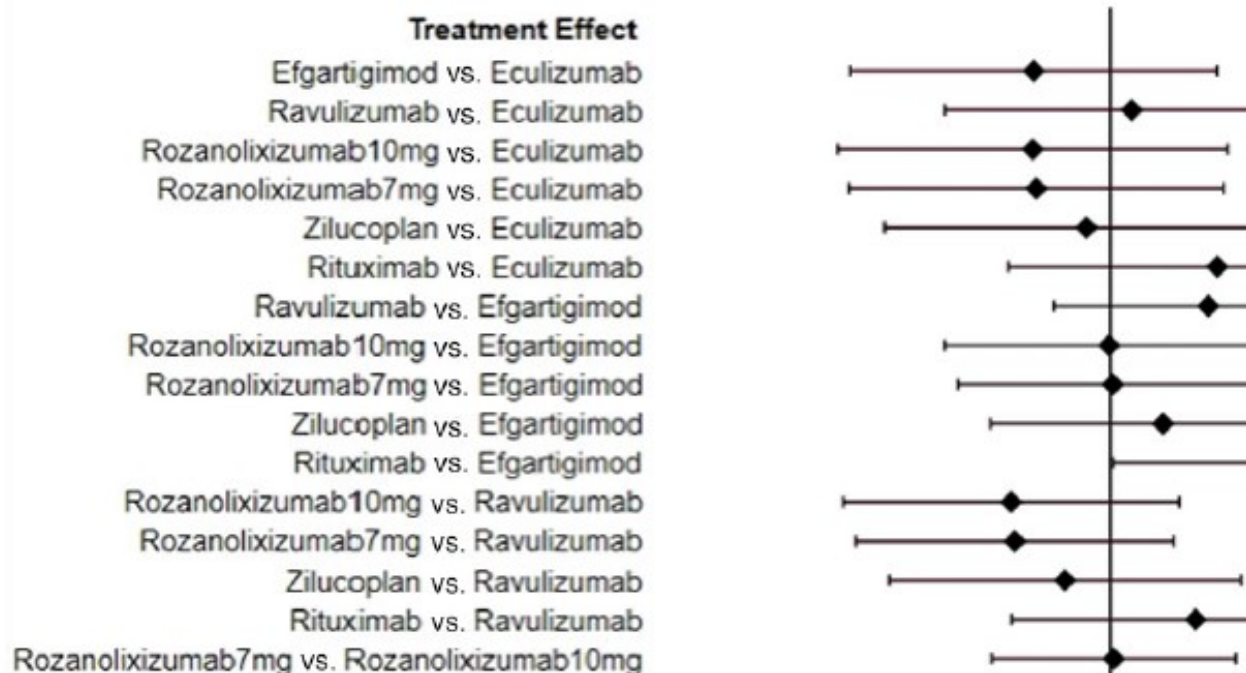
(a)**MG-ADL Change****Joonis 7. NMA tulemused: muutus MG-ADL skooris, uused ravimid vs platseebo**

ADAPT = efgartigimoodi uuring; BeatMG = rituksimabi uuring; CHAMPION-MG = ravulizumabi uuring; MycarinG = rozanolixizumab uuring; RAISE = zilucoplan uuring; REGAIN = ekulizumab uuring; RINOMAX = rituksimabi uuring.

Ravimite omavaheline kaudne võrdlus näitas, et komplement-inhibiitorite (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) ja anti-FcRn ravimite (efgartigimood, rozanolixizumab) vahel statistiliselt olulist vahet ei esinenud ($p=0,16$) (Joonis 8). Efgartigimood oli statistiliselt oluliselt tõhusam kui rituksimab.

(a)

MG-ADI













Joonis 8. NMA tulemused: muutus MG-ADL skooris, uudsete ravimite omavaheline võrdlus

QMG

Teisene tulemusnäitaja oli muutus QMG skooris. QMG skoor on arsti hinnang haiguse raskusastmest keha funktsioonide ja struktuuride kahjustuste põhjal. Skoor ulatub 0 kuni 39 ja kõrge skoor tähistab kõrgemat raskusastet.

Jällegi leiti, et kõik ravimid v.a rituksimab olid statistiliselt oluliselt paremad kui platseebo ($p < 0,001$) (Joonis 8). Rituksimabi erinevus platseebost oli $-1,90$ punkti, mis ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,07$).

(b)

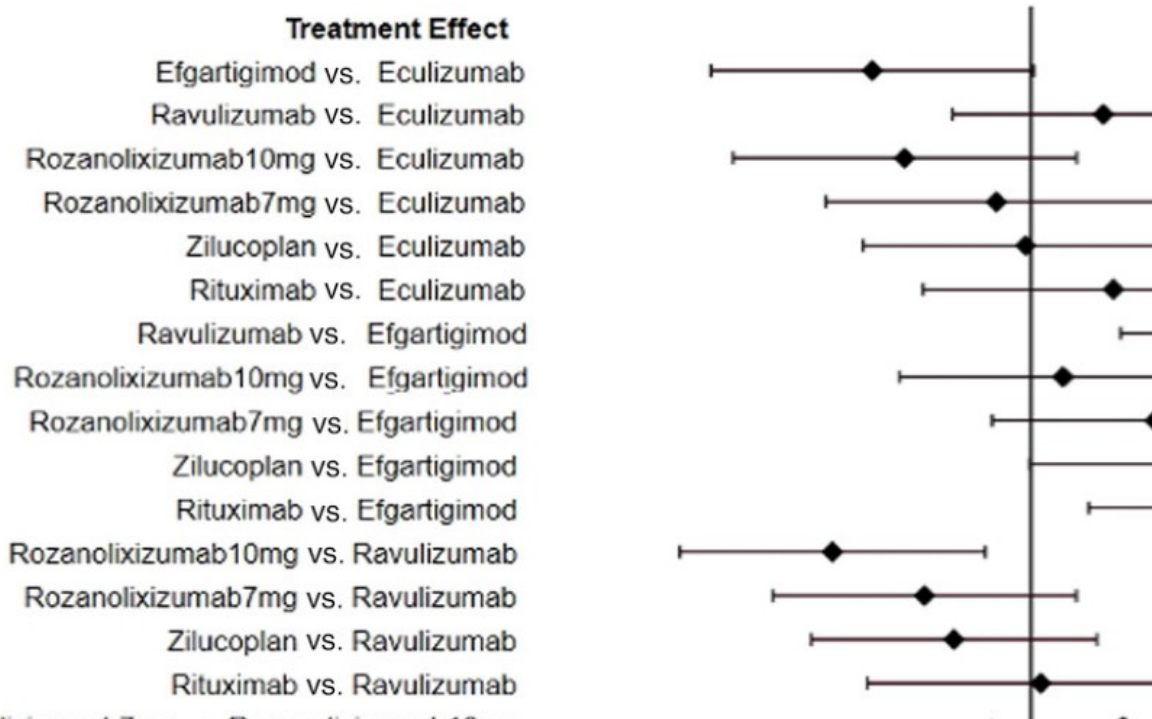
Study	QMG change						
	Treatment			Control			
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Complement inhibitor							
REGAIN	62	-4.6	4.72	63	-1.6	4.76	
CHAMPION-MG	86	-2.8	4.27	89	-.8	4.25	
RAISE	86	-6.32	5.19	88	-3.25	5.07	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$							
Test of heterogeneity: $Q(2) = 1.52$, $p = 0.47$							
Test of treatment effect: $z = -6.23$; $p < 0.001$							
Anti-FcRn							
ADAPT	84	-6.21	5.73	83	-1.01	4.05	
MycarinG (7mg dose)	66	-4.32	5.28	67	-.84	4.58	
MycarinG (10mg dose)	67	-5.596	5.44	67	-.84	4.58	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$							
Test of heterogeneity: $Q(2) = 1.20$, $p = 0.55$							
Test of treatment effect: $z = -7.97$; $p < 0.001$							
Anti-CD20							
RINOMAX	23	-6.9	5.60	13	-5.8	4.60	
BeatMG	25	-4	5.40	27	-1.7	3.90	

Joonis 9. NMA tulemused: muutus QMG skooris, uudsed ravimid vs platseebo

ADAPT = efgartigimoodi uuring; BeatMG = rituksimabi uuring; CHAMPION-MG = ravulizumabi uuring; MycarinG = rozanolixizumab uuring; RAISE = zilucoplan uuring; REGAIN = ekulizumab uuring; RINOMAX = rituksimabi uuring.

Anti-FcRN ravimitega saavutati suurem QMG paranemine kui komplemendi inhibiitoritega (keskmise erinevus platseeboga vastavalt $-4,78$ ja $-2,60$; $p < 0,001$). Uudsete ravimite omavahelises kaudses võrdluses leiti samuti, et anti-FcRN ravimid efgartigimood ja rozanolixizumab saavutasid suurema paranemise QMG skooris kui komplemendi inhibiitor ravulizumab (Joonis 10).

(b)



Joonis 10. NMA tulemused: muutus QMG skooris, uudsete ravimite omavaheline võrdlus

MGC skoor ja MG-QoL-15

MGC skoor on arsti hinnang patsiendi sümptomite raskusastmest ja MG-QoL-15 on MG-spetsiifiline elukvaliteedi küsimustik.

Ka nendes tulemusnäitajates kordus sama muster: uudsed ravivõimalused, v.a. rituksimab, saavutasid platseebost oluliselt suurema paranemise nii MGC kui MG-QoL-15 skoorides (mõlemad $p < 0,001$). Anti-FcRN ravimid saavutasid komplemendi inhibiitoritest suurema efekti MG-QoL-15 skaalal ($p = 0,01$), kuid MGC skooris olulist erinevust ei esinenud ($p = 0,12$). Rituksimabi erinevus platseebost ei olnud kummalgi skaalal statistiliselt oluline (vastavalt $p = 0,55$).

NMA kokkuvõte

Uurijad järeldasid, et komplemendi inhibiitorid ja anti-FcRN ravimid on efektiivsed ravivõimalused gMG patsientidele, samas kui rituksimab ei näidanud olulist kasu. Anti-FcRn ravimid näitasid lühiajalises perspektiivis (pärast 28-päevalist ravi) QMG skooris suuremat mõju kui komplemendi inhibiitorid. Nende tulemuste kinnitamiseks on vaja pikemaajalisi reaaluuringuid.

Täna kasutatavate ravimite piirangud

Tabel 6 võtab kokku täna gMG raviks kasutatavate ravimite piirangud.

Tabel 6. Praeguste MG raviks kasutatavate ravimitega seotud piirangud [72], [79]–[83]

Ravimeetod	Piirangud ja väljakutsed
Atsetüülkoliinesteraasi inhibiitor (püridostigmiin, neostigmiin, ambenooniumkloriid)	Minimaalne kliiniline toime raske haiguse korral. Kuigi hästi talutav, on kõrvaltoimed väga levinud. Kolinergilise kriisi oht.

Immunosuppressiivne ravi (asatiopriin, tsüklosporiin A, metotreksaat, MMF ja takroliimus)	Kõrvaltoimed: hematoloogilised probleemid, nagu tsütopeenia, hepatotoksilisus ja nefrotoksilisus. Maksimaalset efektiivsust ei pruugita saavutada kuude jooksul, ulatudes 1–3 kuust takroliimuse puhul kuni 8–12 kuuni asatiopriini kasutamisel. Asatiopriini, MMF-i ja metotreksaadiga vajalik sage jälgimine hematoloogiliste sündmuste ohu tõttu. 100% ja 84% MG arstidest ja patsientidest tunnevad muret MG pikaajalise IST pärast.
Kortikosteroidid (prednisoon, prednisoloon)	Kõrvaltoimed sõltuvad annusest ja ravi kestusest ning võivad hõlmata katarakte, Cushingi sündroomile omast välimust, osteoporoosi ja luumurde, glükoositalumatust ja diabeeti, hüpertensiooni, infektsioone, meeleoluhäireid ja kehakaalu tõusu. Võib vajada pikaajalist kasutamist. Suurte annuste kasutamisel võivad MG sümptomid süveneda. Kortikosteroidravi ideaalseid annustamisskeeme pole ikka veel kindlaks tehtud.
IVIg (intravenoosne immunoglobuliin)	Pole piisavalt tõendeid RCT-dest, mis kinnitaksid IVIg efektiivsust säilitusravina. Soovitav lühiajaliselt eluohtlikes olukordades, mõnel patsiendil enne operatsiooni või kortikosteroidravi, et saavutada kiire ravivastus. Manustamine on sage, eriti akuutsel kasutamisel, ja võib kesta 4-8 tundi (mida võib manustada ühe infusiooni ajal või kahe järjestikuse päeva jooksul, kui patsiendil on kaasuvaid haigusi). Süsteemsed kõrvaltoimed ja trombemboolilised sündmused. Sageli ravim puudub ja esinevad tarneraskused.
PLEX (plasmavahetus)	Pole piisavalt tõendeid RCT-dest, mis kinnitaksid PLEX efektiivsust säilitusravina. Soovitav lühiajaliselt eluohtlikes olukordades, mõnel patsiendil enne operatsiooni või kortikosteroidravi, et saavutada kiire ravivastus. Tüsistused tekivad peamiselt kateetri paigaldamise vajaduse tõttu. Kõrvatoimete hulka kuuluvad iiveldus (ja oksendamine) ja peavalud. Nõuab juurdepääsu tervishoiuasutusele. Sageli ravim puudub ja esinevad tarneraskused.
Anti-CD20 antikeha (nt. rituksimab)	Ritüksimabi efektiivsus ja ohutus AChR-Ab+ MG korral on ebakindel. Seostatakse suurenenud infektsioonide riskiga. Kuigi harva, on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtudest. Ritüksimab sobib peamiselt MuSK antikehadega patsientidele (ca kuni 10% kogu populatsioonist) ehk valdava osa patsientide jaoks ei ole hea ravivalik.
FcRn blokaator (nt. efgartigimod)	Tõhususe ja ohutuse andmed pärinevad ühest kesksest RCT-st. Ettearvamatut raviskeem, kuna kordusraviks on vajalik kliiniline halvenemine, põhjustades varieeruvat sümptomite kontrolli ja haiguse ebastabiilset kulgu. Puuduvad pikaajalised jälgimisandmed.
C5 inhibiitor (nt. ekulizumab)	Tõhususe ja ohutuse andmed pärinevad ühest kesksest RCT-st. Päriselu tõendid pikaajalise tõhususe ja ohutuse kohta pärinevad USA-st ja Jaapanist. Infektsiooni riski tõttu on vajalik meningiidi vaktsiin. Kahenädalane infusioon koormab patsiente.

Lühendid: IST = immunosuppressant; MMF = mükofenolaatmofetiil; RCT = randomiseeritud kontrollitud uuring

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.

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 µm 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	Regionaalsed ja keskhaiglad.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Päevaravis või ühepäevases statsionaarses ravis
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	27	6	162
2. aasta	30	6	180
3. aasta	35	6	210
4. aasta	40	6	240

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 MG näidustusel hüvitatavaid ravimeid kokku 268 inimest [84]. Avaldatud kirjanduse põhjal esineb Eestis gMG umbes 81%-l patsientidest [54], 72%-l Eesti patsientidest on AChR-Ab+ haigus [54] ja Läti andmetel on 85%-l patsientidest haigus klassifitseeritud kui MGFA klass II kuni IV [85] (patsientide kohort, kes kaasati CHAMPION uuringusse). Immunosupressiivsete ravimeetodite suhtes on refraktaarsed 10-30% patsiente [86]. Seega võiks täiendavat ravi ravulizumabiga vajada 13-40 patsienti. Sellele tuginedes on prognoositud, et esimesel aastal alustab ravulizumab ravi 27 patsienti, neljandaks aastaks on ravil 40 patsienti.

Tabel 7. Hinnanguline patsientide arv Eestis

	Osakaal	Patsientide arv	Viide
MG ravi saavate patsientide arv	100%	268	Tervisekassa [84]
Generaliseeritud MG	81%	217	Sabre et al. [54]
AChR-Ab+	72%	156	Sabre et al. [54]
MGFA klass II kuni IV	85%	133	Korogodova et al. [85]
Standardravile refraktaarsed	10-30%	13-40	TTL taotlus 1574 [86]

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 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Neuroloogia	10%
AS Lääne-Tallinna Keskhaigla	Neuroloogia	40%
SA Põhja-eesti Regionaalhaigla	Neuroloogia	10%
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Neuroloogia	40%

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
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%
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> .	Standardravi jätkumine paralleelselt taotletava ravimiga: immunosuppressandid (atsetüülkoliinesteraasivastased inhibiitorid, mittesteroidsed immunosuppressandid, steroidid).
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> .	Standardravi jätkumine: immunosuppressandid (atsetüülkoliinesteraasi-vastased inhibiitorid, mittesteroidsed immunosuppressandid, steroidid).
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	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 [87]. Need tulemused viitavad sellele, et paranemine MG-ADL skooris (mis ravulizumabi puhul esines 57% patsientidel 26. nädalal) omab positiivset mõju tööhõivele [22].
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 [69].

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitatakse eraldi.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse eraldi.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) 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

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

Omaosalus ei ole ravimi hinna tõttu põhjendatud.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Protseduuri korraldab spetsialist, 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

- [1] B. M. Conti-Fine, M. Milani, ja H. J. Kaminski, „Myasthenia gravis: past, present, and future“, *J. Clin. Invest.*, kd 116, nr 11, lk 2843–2854, nov 2006, doi: 10.1172/JCI29894.
- [2] D. B. Drachman, „Myasthenia gravis“, *N. Engl. J. Med.*, kd 330, nr 25, lk 1797–1810, juuni 1994, doi: 10.1056/NEJM199406233302507.
- [3] N. E. Gilhus ja J. J. Verschuuren, „Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies“, *Lancet Neurol.*, kd 14, nr 10, lk 1023–1036, okt 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
- [4] M. N. Meriggioli ja D. B. Sanders, „Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity“, *Lancet Neurol.*, kd 8, nr 5, lk 475–490, mai 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70063-8.
- [5] Orphanet, „Myasthenia gravis“. Vaadatud: 23. oktoober 2023. [Online]. Available at: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=667&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Myasthenia-gravis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Myasthenia-gravis&title=Myasthenia%20gravis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=667&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Myasthenia-gravis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Myasthenia-gravis&title=Myasthenia%20gravis&search=Disease_Search_Simple)
- [6] 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*, kd 55, nr 1, lk 16–23, juuli 2000, doi: 10.1212/wnl.55.1.16.
- [7] T. M. Hendricks, M. T. Bhatti, D. O. Hodge, ja J. J. Chen, „Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study“, *Am. J. Ophthalmol.*, kd 205, lk 99–105, sept 2019, doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.017.
- [8] R. Anil *et al.*, „Exploring outcomes and characteristics of myasthenia gravis: Rationale, aims and design of registry - The EXPLORE-MG registry“, *J. Neurol. Sci.*, kd 414, lk 116830, juuli 2020, doi: 10.1016/j.jns.2020.116830.
- [9] S. Lefter, O. Hardiman, ja A. M. Ryan, „A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland“, *Neurology*, kd 88, nr 3, lk 304–313, jaan 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000003504.
- [10] F. Pallaver *et al.*, „Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years“, *Neuroepidemiology*, kd 36, nr 4, lk 282–287, 2011, doi: 10.1159/000328863.
- [11] S. J. Oh, „Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status“, *J. Clin. Neurol. Seoul Korea*, kd 5, nr 2, lk 53–64, juuni 2009, doi: 10.3988/jcn.2009.5.2.53.
- [12] M. Tomschik *et al.*, „Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis“, *Neurology*, kd 95, nr 10, lk e1426–e1436, sept 2020, doi: 10.1212/WNL.00000000000010209.
- [13] Tervisekassa, „Tervisekassa ravimite leotelu (1.10.2023)“. oktoober 2023. [Online]. Available at: https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Tervisekassa%20ravimite%20loetelu_1.10.2023.pdf
- [14] L. Sabre ja M. Liik, „Müasteenia“, *Eesti Arst*, kd 99, nr 6, lk 368–373, 2020, doi: <https://doi.org/10.1515/ea.vi.16588>.
- [15] R. P. Lisak, „Myasthenia gravis - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice US“. Vaadatud: 27. detsember 2022. [Online]. Available at: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/238>

- [16] E. Santos *et al.*, „Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases“, *Muscle Nerve*, kd 54, nr 3, lk 413–421, sept 2016, doi: 10.1002/mus.25068.
- [17] A. Zieda *et al.*, „A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia“, *Eur. J. Neurol.*, kd 25, nr 3, lk 519–526, märts 2018, doi: 10.1111/ene.13535.
- [18] N. Law, K. Davio, M. Blunck, D. Lobban, ja K. Seddik, „The Lived Experience of Myasthenia Gravis: A Patient-Led Analysis“, *Neurol. Ther.*, kd 10, nr 2, lk 1103–1125, dets 2021, doi: 10.1007/s40120-021-00285-w.
- [19] C. Farmakidis, M. Pasnoor, M. M. Dimachkie, ja R. J. Barohn, „Treatment of Myasthenia Gravis“, *Neurol. Clin.*, kd 36, nr 2, lk 311–337, mai 2018, doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.011.
- [20] 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
- [21] A. Meisel *et al.*, „Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension“, *J. Neurol.*, kd 270, nr 8, lk 3862–3875, aug 2023, doi: 10.1007/s00415-023-11699-x.
- [22] T. Vu *et al.*, „Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Long-acting Terminal Complement Inhibitor, in Adults with Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG Study (P1-1.Virtual)“, *Neurology*, kd 98, nr 18 Supplement, mai 2022, Vaadatud: 22. detsember 2022. [Online]. Available at: https://n.neurology.org/content/98/18_Supplement/791
- [23] N. E. Gilhus, G. O. Skeie, F. Romi, K. Lazaridis, P. Zisimopoulou, ja S. Tzartos, „Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy“, *Nat. Rev. Neurol.*, kd 12, nr 5, lk 259–268, mai 2016, doi: 10.1038/nrneurol.2016.44.
- [24] S. Jacob, „Refractory Myasthenia Gravis – Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets“, *Eur. Neurol. Rev.*, juuni 2018, Vaadatud: 27. detsember 2022. [Online]. Available at: <https://touchneurology.com/neuromuscular-diseases/journal-articles/refractory-myasthenia-gravis-patient-burden-and-the-need-for-new-therapeutic-targets/>
- [25] D. Grob, N. Brunner, T. Namba, ja M. Pagala, „Lifetime course of myasthenia gravis“, *Muscle Nerve*, kd 37, nr 2, lk 141–149, veebr 2008, doi: 10.1002/mus.20950.
- [26] R. R. Gummi, N. A. Kukulka, C. B. Deroche, ja R. Govindarajan, „Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis“, *Muscle Nerve*, kd 60, nr 6, lk 693–699, dets 2019, doi: 10.1002/mus.26689.
- [27] E. Cortés-Vicente *et al.*, „Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset“, *Neurology*, kd 94, nr 11, lk e1171–e1180, märts 2020, doi: 10.1212/WNL.00000000000008903.
- [28] L. Fan, S. Ma, Y. Yang, Z. Yan, J. Li, ja Z. Li, „Clinical differences of early and late-onset myasthenia gravis in 985 patients“, *Neurol. Res.*, kd 41, nr 1, lk 45–51, jaan 2019, doi: 10.1080/01616412.2018.1525121.
- [29] D. B. Sanders, S. M. Raja, J. T. Guptill, L. D. Hobson-Webb, V. C. Juel, ja J. M. Massey, „The Duke myasthenia gravis clinic registry: I. Description and demographics“, *Muscle Nerve*, kd 63, nr 2, lk 209–216, veebr 2021, doi: 10.1002/mus.27120.
- [30] I. J. AL-Zwaini, A. AL-Mayahi, I. J. AL-Zwaini, ja A. AL-Mayahi, *Introductory Chapter: Myasthenia Gravis - An Overview*. IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.85761.
- [31] M. N. Meriggioli ja D. B. Sanders, „Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis?“, *Expert Rev. Clin. Immunol.*, kd 8, nr 5, lk 427–438, juuli 2012, doi: 10.1586/eci.12.34.
- [32] R. Mantegazza ja P. Cavalcante, „Diagnosis and treatment of myasthenia gravis“, *Curr. Opin. Rheumatol.*, kd 31, nr 6, lk 623–633, nov 2019, doi: 10.1097/BOR.0000000000000647.

- [33] AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine, „Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement“, *Muscle Nerve*, kd 24, nr 9, lk 1236–1238, sept 2001, doi: 10.1002/mus.1139.
- [34] J. F. Howard *et al.*, „Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis“, *Neurology*, kd 92, nr 23, lk e2661–e2673, juuni 2019, doi: 10.1212/WNL.0000000000007600.
- [35] A. Jayam Trouth, A. Dabi, N. Solieman, M. Kurukumbi, ja J. Kalyanam, „Myasthenia gravis: a review“, *Autoimmune Dis.*, kd 2012, lk 874680, 2012, doi: 10.1155/2012/874680.
- [36] Y. Li, Y. Arora, ja K. Levin, „Myasthenia gravis: newer therapies offer sustained improvement“, *Cleve. Clin. J. Med.*, kd 80, nr 11, lk 711–721, nov 2013, doi: 10.3949/ccjm.80a.13044.
- [37] J. Suh, J. M. Goldstein, ja R. J. Nowak, „Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients“, *Yale J. Biol. Med.*, kd 86, nr 2, lk 255–260, juuni 2013.
- [38] M. Al-Haidar, M. Benatar, ja H. J. Kaminski, „Ocular Myasthenia“, *Neurol. Clin.*, kd 36, nr 2, lk 241–251, mai 2018, doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.003.
- [39] A. Beloor Suresh ja R. M. D. Asuncion, „Myasthenia Gravis“, *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Vaadatud: 27. detsember 2022. [Online]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/>
- [40] Duodecim Medical Publications Ltd, „Myasthenia gravis and myasthenic syndrome“. EBM Guidelines, 2018. [Online]. Available at: <https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home>
- [41] Mayo Clinic, „Myasthenia gravis - Symptoms and causes“, Mayo Clinic. Vaadatud: 27. detsember 2022. [Online]. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/myasthenia-gravis/symptoms-causes/syc-20352036>
- [42] R. H. P. de Meel, A. F. Lipka, E. W. van Zwet, E. H. Niks, ja J. J. G. M. Verschuuren, „Prognostic factors for exacerbations and emergency treatments in myasthenia gravis“, *J. Neuroimmunol.*, kd 282, lk 123–125, mai 2015, doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.018.
- [43] A. Jani-Acsadi ja R. P. Lisak, „Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment“, *J. Neurol. Sci.*, kd 261, nr 1–2, lk 127–133, okt 2007, doi: 10.1016/j.jns.2007.04.045.
- [44] E. M. Bershad, E. S. Feen, ja J. I. Suarez, „Myasthenia gravis crisis“, *South. Med. J.*, kd 101, nr 1, lk 63–69, jaan 2008, doi: 10.1097/SMJ.0b013e31815d4398.
- [45] D. A. Godoy, L. J. V. de Mello, L. Masotti, ja M. Di Napoli, „The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit“, *Arq. Neuropsiquiatr.*, kd 71, nr 9A, lk 627–639, sept 2013, doi: 10.1590/0004-282X20130108.
- [46] T. Akaishi *et al.*, „Preoperative risks of post-operative myasthenic crisis (POMC): A meta-analysis“, *J. Neurol. Sci.*, kd 407, lk 116530, dets 2019, doi: 10.1016/j.jns.2019.116530.
- [47] J. F. Howard, „Myasthenia Gravis Clinical Overview | MGFA“. Vaadatud: 27. detsember 2022. [Online]. Available at: <https://myasthenia.org/Professionals/Clinical-Overview-of-MG>
- [48] A.-M. Bubuioc, A. Kudebayeva, S. Turuspekova, V. Lisnic, ja M. A. Leone, „The epidemiology of myasthenia gravis“, *J. Med. Life*, kd 14, nr 1, lk 7–16, 2021, doi: 10.25122/jml-2020-0145.
- [49] A. S. Carr, C. R. Cardwell, P. O. McCarron, ja J. McConville, „A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis“, *BMC Neurol.*, kd 10, nr 1, lk 46, juuni 2010, doi: 10.1186/1471-2377-10-46.
- [50] A. McGrogan, S. Sneddon, ja C. S. de Vries, „The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review“, *Neuroepidemiology*, kd 34, nr 3, lk 171–183, 2010, doi: 10.1159/000279334.
- [51] J. B. Andersen, A. T. Haldal, A. Engeland, ja N. E. Gilhus, „Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries“, *Acta Neurol. Scand. Suppl.*, nr 198, lk 26–31, 2014, doi: 10.1111/ane.12233.

- [52] E. Westerberg ja A. R. Punga, „Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006–2016“, *Brain Behav.*, kd 10, nr 11, lk e01819, sept 2020, doi: 10.1002/brb3.1819.
- [53] M. Oöpik, A.-E. Kaasik, ja J. Jakobsen, „A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, kd 74, nr 12, lk 1638–1643, dets 2003, doi: 10.1136/jnnp.74.12.1638.
- [54] L. Sabre, E. Westerberg, M. Liik, ja A. R. Punga, „Diversity in mental fatigue and social profile of patients with myasthenia gravis in two different Northern European countries“, *Brain Behav.*, kd 7, nr 4, lk e00653, märts 2017, doi: 10.1002/brb3.653.
- [55] K. Jackson, A. Parthan, M. Lauher-Charest, L. Broderick, N. Law, ja C. Barnett, „Understanding the Symptom Burden and Impact of Myasthenia Gravis from the Patient’s Perspective: A Qualitative Study“, *Neurol. Ther.*, nov 2022, doi: 10.1007/s40120-022-00408-x.
- [56] S. Twork, S. Wiesmeth, J. Klewer, D. Pöhlau, ja J. Kugler, „Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients“, *Health Qual. Life Outcomes*, kd 8, lk 129, nov 2010, doi: 10.1186/1477-7525-8-129.
- [57] S. Dewilde *et al.*, „Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG“, *BMJ Open*, kd 13, nr 1, lk e066445, jaan 2023, doi: 10.1136/bmjopen-2022-066445.
- [58] The Centre for International Economics, „The cost to patients and the community of Myasthenia Gravis: Understanding the patient experience and community wide impact.“, Myasthenia Gravis Association of Queensland, Inc, nov 2013. [Online]. Available at: https://www.mgaq.org.au/sites/default/files/2020-02/CIE_Final_Report.pdf
- [59] S. Lehnerer *et al.*, „Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient’s perspective“, *J. Neurol.*, kd 269, nr 6, lk 3050–3063, juuni 2022, doi: 10.1007/s00415-021-10891-1.
- [60] A. Parthan, M. Royston, A. Thanataveerat, E. East, C. Parzunski, ja A. Habib, „G41 The burden of crises and exacerbations in generalized myasthenia gravis: a claims database analysis“, esitatus Academy of Managed Care Pharmacy NEXUS, Denver, 2021. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.10-b.s1.
- [61] N. M. Engel-Nitz, A. Boscoe, R. Wolbeck, J. Johnson, ja N. J. Silvestri, „Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis“, *Muscle Nerve*, veebr 2018, doi: 10.1002/mus.26114.
- [62] A. N. Boscoe, H. Xin, G. J. L’Italien, L. A. Harris, ja G. R. Cutter, „Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life“, *J. Clin. Neuromuscul. Dis.*, kd 20, nr 4, lk 173–181, juuni 2019, doi: 10.1097/CND.0000000000000257.
- [63] L. C. Wendell ja J. M. Levine, „Myasthenic crisis“, *The Neurohospitalist*, kd 1, nr 1, lk 16–22, jaan 2011, doi: 10.1177/1941875210382918.
- [64] N. Souayah, A. Nasar, M. F. K. Suri, J. F. Kirmani, M. A. Ezzeddine, ja A. I. Qureshi, „Trends in Outcomes and Hospitalization Charges among Mechanically Ventilated Patients with Myasthenia Gravis in the United States“, *Int. J. Biomed. Sci. IJBS*, kd 5, nr 3, lk 209–214, sept 2009.
- [65] A. Alsheklee, J. D. Miles, B. Katirji, D. C. Preston, ja H. J. Kaminski, „Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals“, *Neurology*, kd 72, nr 18, lk 1548–1554, mai 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a41211.
- [66] A. Mandawat, H. J. Kaminski, G. Cutter, B. Katirji, ja A. Alsheklee, „Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis“, *Ann. Neurol.*, kd 68, nr 6, lk 797–805, dets 2010, doi: 10.1002/ana.22139.
- [67] S. Blum, D. Lee, D. Gillis, D. F. McEniery, S. Reddel, ja P. McCombe, „Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients“, *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.*, kd 22, nr 7, lk 1164–1169, juuli 2015, doi: 10.1016/j.jocn.2015.01.022.

- [68] A. Frost, M. L. Svendsen, J. Rahbek, C. M. Stapelfeldt, C. V. Nielsen, ja T. Lund, „Labour market participation and sick leave among patients diagnosed with myasthenia gravis in Denmark 1997-2011: a Danish nationwide cohort study“, *BMC Neurol.*, kd 16, nr 1, lk 224, nov 2016, doi: 10.1186/s12883-016-0757-2.
- [69] E. Guastafierro *et al.*, „Employment in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis“, *Neuroepidemiology*, kd 54, nr 4, lk 304–312, 2020, doi: 10.1159/000506310.
- [70] J. Kim, J.-W. Noh, J. Park, T. Huh, ja Y. D. Kwon, „Association between health-related quality of life and work status in older Korean adults“, *Geriatr. Gerontol. Int.*, kd 18, nr 12, lk 1629–1633, dets 2018, doi: 10.1111/ggi.13541.
- [71] D. Min ja E. Cho, „Patterns in quality of life according to employment among the older adults: the Korean longitudinal study of aging (2008–2014)“, *BMC Public Health*, kd 18, nr 1, lk 379, märts 2018, doi: 10.1186/s12889-018-5296-x.
- [72] D. B. Sanders *et al.*, „International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary“, *Neurology*, kd 87, nr 4, lk 419–425, juuli 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- [73] A. Evoli *et al.*, „Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis“, *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.*, kd 40, nr 6, lk 1111–1124, juuni 2019, doi: 10.1007/s10072-019-03746-1.
- [74] P. Narayanaswami *et al.*, „International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update“, *Neurology*, kd 96, nr 3, lk 114–122, jaan 2021, doi: 10.1212/WNL.0000000000011124.
- [75] R. Mantegazza ja C. Antozzi, „From Traditional to Targeted Immunotherapy in Myasthenia Gravis: Prospects for Research“, *Front. Neurol.*, kd 11, lk 981, 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.00981.
- [76] Tervisekassa, „Kõik teenused“. Vaadatud: 6. november 2023. [Online]. Available at: <https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>
- [77] T. Vu *et al.*, „Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis“, *NEJM Evid.*, kd 1, nr 5, lk EVIDoa2100066, apr 2022, doi: 10.1056/EVIDoa2100066.
- [78] F. Saccà, C. Pane, P. E. Espinosa, M. P. Sormani, ja A. Signori, „Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis“, *Eur. J. Neurol.*, kd 30, nr 12, lk 3854–3867, 2023, doi: 10.1111/ene.15872.
- [79] C. Schneider-Gold, T. Hagenacker, N. Melzer, ja T. Ruck, „Understanding the burden of refractory myasthenia gravis“, *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, kd 12, lk 1756286419832242, 2019, doi: 10.1177/1756286419832242.
- [80] M. E. Farrugia ja J. A. Goodfellow, „A Practical Approach to Managing Patients With Myasthenia Gravis-Opinions and a Review of the Literature“, *Front. Neurol.*, kd 11, lk 604, 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.00604.
- [81] M. K. Hehir, A. R. Punga, ja E. Ciafaloni, „Myasthenia gravis patient and physician opinions about immunosuppressant reduction“, *Muscle Nerve*, kd 61, nr 6, lk 767–772, juuni 2020, doi: 10.1002/mus.26850.
- [82] D. Menon, C. Barnett, ja V. Bril, „Novel Treatments in Myasthenia Gravis“, *Front. Neurol.*, kd 11, lk 538, 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.00538.
- [83] J. A. Tice *et al.*, „Eculizumab and Efgartigimod for the Treatment of Myasthenia Gravis: Effectiveness and Value“, Institute for Clinical and Economic Review, Draft Evidence Report, juuli 2021. [Online]. Available at: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER_Myasthenia-Gravis_Draft-Evidence-Report_072221.pdf
- [84] 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>

- [85] S. Korogodovs, Z. Kalniņa, ja J. Tihonovs, „Miastēnijas pacientu epidemioloģiskais raksturojums Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers” no 2013. līdz 2017. gadam“, esitatud RSU ZINĀTNISKĀ KONFERENCE, 2018. [Online]. Available at:
https://www.rsu.lv/sites/default/files/imce/Zinātnes%20departaments/zinatniskas_konferences/2018/miastenijas_pacientu_epidemiologiskais_raksturojums_rakus.pdf
- [86] „Tervishoiuteenuse loetelu muutmise taotlus Nr 1574 - Generaliseerunud myasthenia gravis ravi alfaefgartigimoodiga“. 2023.
- [87] S. A. Kang, M. Sweeney, ja R. Govindarajan, „Academic and Employment Status in Patients With Generalized Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab: A Case Series“, *J. Clin. Neuromuscul. Dis.*, kd 23, nr 4, lk 210–218, juuni 2022, doi: 10.1097/CND.0000000000000391.

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 erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	