

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS
VAJALIKUD ANDMED**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja neurokirurgide selts</i>
Postiaadress	<i>Tartu 51014, L. Puusepa 2</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>7318549, faks 7318509</i>
E-posti aadress	<i>Pille.Taba@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Katrin Gross-Paju</i> Katrin.gross-paju@keskhaigla.ee

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Refraktaarse myasthenia gravise (MG) ravi rituksimabiga</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Tegemist on uue teenusega</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<p>Ravi rituksimabiga rakendatakse Myasthenia gravise haigetel neuroloogia keskustes eeldusel, et:</p> <ul style="list-style-type: none"> • täidetud on kehtivad diagnostilised kriteeriumid, • diagnoos on kinnitatud ja otsus rituksimaabraviks on tehtud neuroloogide konsiiliumi poolt. <p>Ravi rituksimabiga on näidustatud järgmistele haigetele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. patsiendil jätkuvad baasravi foonil (kortikosteroid koos azatiopriiniga) müasteenilised kriisid (ägenemised), mis vajavad plasmavahetust ja/või immuunoglobuliinravi vähemalt 1 kord aastas 2. ja/või nende füüsiline puue ägeneiste vahelisel perioodil vastab MGFA skaalal (Task Force, 2000) III-V klassi raskusastmele
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ . <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)

Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetaks loetluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
---	--

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Müasteenia (Myasthenia gravise, MG) levimus maailmas on 20-50 patsienti 100 000 elaniku kohta. Eestis läbi viidud epidemioloogilise uuringu andmetel oli Eestis 1997 aastal 144 MG diagnoosiga inimest (Ööpik et al, 2003). MG iseloomustab fluktueruv kulg. MG iseloomulikuks jooneks on koormusest sõltuv skeletilihaste nõrkuse teke. MG kulgeb ägenemiste (müasteeniliste kriisidega) ja remissioonidega. 85% patsientidest esinevad atsetüülkoliinireseptorite (AchR) vastased antikehad, AchR negatiivsetest haigetest umbes 15% esinevad teise sünaptilise antigeeni vastased antikehad (MUSK) (Skeie et al, 2010). 15% patsientidest esineb tümoom, mistõttu generaliseeritud müasteeniaga patsientidel soovitatakse esmavaliku ravina tümektoomiat. Metaanalüüsi andmetel pole tümektoomia efektiivne (Gronseth et al, 2000) okulaarse ning kerge müasteenia korral.

Enamus MG patsiente vajab terve elu immunomoduleerivat/tsütostaatilist ravi, lisaks sümptomaatilist ravi. Ligi 85% patsientidest (Suh et al 2013) saavutatakse selle raviga kontroll haiguse fluktuatsioonide – ägenemiste ehk müasteeniliste kriiside üle ja ka olulist püsivat lihasnõrkust ägenemiste vahelisel perioodil neil ei esine.

Samas, 15% pole haigus esmavaliku raviga kontrolli all. Ravist hoolimata jääb mõnedel patsientidest püsima püsiv neuroloogiline leid, mida hinnatakse Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) kriteeriumite alusel (Task Force, 2012). Vastavalt sellele hindamissüsteemile on III klassi raskusastmetega patsientidel püsivalt mõõdukas lihasnõrkus, IIIb klassi patsientidel ülekaalukalt suu- ja/või hingamislihaseid haarav kahjustus, V klassi patsiendid vajavad pidevat mehaanilist ventilatsiooni hingamislihaste nõrkuse tõttu (lisa 1, Task Force, 2012). Lisaks võivad ravi-refraktaarsetel patsientidel jätkuda haiguse ägenemised ehk müasteenilised kriisid.

Müasteeniline kriis on oluline lihasnõrkuse süvenemine, mis sageli põhjustab hingamispuudulikkust ning vajab ravi intensiivravi osakonnas. Müasteenilise kriisi raviks kasutatakse immunoglobuliine ja plasmavahetust (Skeie et al 2010). Mõlemad müasteenilise kriisi ravimeetodid on haigekassa teenuste hinnakirjas. Immunoglobuliinide ühe ravikuuri maksumus on vastavalt hinnakirjale 2515 EUR ja plasmavahetuse kuur 2727 EUR. Näitena on lisas 2 refraktaarse MG patsiendi raviarved viimaste aastate jooksul: konkreetse patsiendi keskmine müasteeniliste kriiside ravikulu oli 24 000 EUR aastas. Sama perioodi jooksul on patsienti ravitud MG ägenemiste tõttu ka Soomes, kuid ende raviarvete maksumus selles analüüsis ei kajastu.

Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei o. õimalik/vajalik täita.

Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

MG sümptomaatiliseks raviks kasutatakse atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoreid – püridostigmiini, mis on Eestis 100% soodustusega.

MG ravi alustala on immunomoduleeriv/tsütostaatiline ravi kortikosteroidide ja immunosupressantidega, mida enamasti kaustatakse kombinatsioonis. Eestis on 100% kompenseeritud MG ravi metüülprednisolooni ning azatiopriiniga.

Refraktaarse müasteenia diagnoosikriteeriumid varieeruvad, kuid enamasti kirjeldatakse refraktaarse MG kriteeriumitele vastavatena järgmisi patsiente (Suh et al 2013):

1. MG patsiendid, kellel ei saa alandada immunosupresseerivat ravi ilma müasteenilise kriisi tekketa
2. MG patsiendid, kellel ravi foonil pole haigus kontrolli all, esineb püsiv lihasnõrkus
3. MG patsiendid, kellel immunosupressioonravil on olulised kõrvaltoimed

Tertsiaarses keskkuses vastas nendele kriteeriumitele 15% patsientidest (Suh et al 2013).

Uue meetodina refraktaarse MG ravis on kasutusele võetud rituksimab, mille kasutamise näidustused on siiski oluliselt kitsamad, kui laiemalt käsitletud refraktaarse MG kriteeriumid. Kaugeltki mitte kõikidele refraktaarse müasteeniaga patsientidele pole rituksimaab näidustatud.

Maailmas on kirjeldatud rituksimaabi kasutamist umbes 70 patsiendil, kõikides keskustes väga sarnastel näidustustel:

1. Sagedased (1-2 aastas) intensiivravi või müasteenilise kriisi ravi vajavad patsiendid
2. Püsiv raske neuroloogiline leid MGFA skaalal III-V klass

Eestis on hinnatav ravijuhtude arv 1-2 aastas.

3.2. teenuse tõendus põhisis avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

MG diagnoosiga inimeste arv on maailmas suhteliselt väike, näiteks Eestis kokku 144 patsienti. Õnneks vaid 15% tertsiaarses keskkuses on laiemas mõttes ravi-refraktaarsed. Veel väiksem arv on neid patsiente, kellel on müasteenilisi kriise 1-2 korda aastas ning kellel on probleemiks püsib väljendunud lihasnõrkus. Seetõttu on ka rituksimaabi uuritud väikestel patsiendigruppidel, nii prospektiivselt kui retrospektiivselt. MG kulg on individuaalne, kuid ilma suurte spontaansete muutusteta (remissioonideta). Seega refraktaarsete patsientide korral kasutatud analüüs – haiguskulg, ravivajaduse muutused - enne ravi ja pärast ravi on põhjendatud.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet</i> ⁷	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloolumus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
1	Diaz-manera et al (2012)	C - prospektiivne, avatud uuring,	17 osavõtjat, AchR positiivsed ja MUSK positiivsed	Ritüksimab 375mg/m; 4x4nädala jooksul lisaks 1 x kuus, sama annus järgneva 2 kuu jooksul	Müasteenia gravisest tingitud puue MGFA klassifikatsiooni järgi; kortikosteroidi ja immunosupressioonravimite	Korduvate infusioonide vajadus	Avatud uuring	31 kuud

					annuste vähendamine					
2.	Desnuell e et al 2011	c-Prospektiivne, avatud uuring	13 refraktaarsed MG patsiendid,	Rituksimab 375 mg/m, 4 nädala jooksul, lisaks 1 kord nädalas 2 nädala jooksul infusioonid 6 kuud hiljem	Müasteenia gravise tingitud puue MGFA klassifikatsiooni järgi;	AchR ja MUSK vastaste antikehade tiiter	Avatud uuring	12 kuud		12 ku
3	Collongues et al 2011	Retrospektiivne uuring	21 inimest, refraktaarse ja mitte-refraktaarse MG	Rituksimab 375 mg/m ² nädalas x 4, edasi 375 mg/m ² iga 3 kuu tagant või 1000 mg 2 nädalaste intervallidega	Müasteeniliste kriiside vähenemine	Neuroloogilise puude vähenemine MGFA skooride alusel	retrospektiivne	26 kuud		18 ku
4	Blum et al, 2011	retrospektiivne	14 patsienti, raske refraktaarse MG	Rituksimab 500 mg 2 nädalaste vahedega 2 korda, 500 mg erinevate skeemide alusel	Müasteeniliste kriiside vähenemine	Ravimite annuste vähendamine	retrospektiivne	14 kuud		30 ku
5	Nowak et al 2011	retrospektiivne		14 patsienti	Rituksimab 375 mg/m ² nädalas x 4 (1 tsükkel), edasi 6 kuuliste intervallidega, vajadusel, maksimaalselt 3 tsükli	Ravi vajaduse vähenemine Prednisolooni annuste vähendamine, plasmavahetuse vajadusel vähendamine	AchR antikehade tiitri vähenemine	12 kuud		2 aa

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Konkreetsed soovitused kasutamiseks ei ole, kuid rituksimaabravi peetakse perspektiivseks

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Kogemus maailmapraktikas

Enam kui 70 kirjeldatud haigusjuhtude analüüs näitab, et rituksimaabi on kasutatud sagedaste ägenemiste ja raske püsiva neuroloogilise puudega patsientidel.

Sagedasteks ägenemisteks (müasteenilisteks kriisideks) on peetud 2 või enam korda aastas plasmavahetust

ja/või vajadust intensiivravi järele kord aastas või kord kahe aasta jooksul. Lisaks on ravitud MG patsientidel olnud raske püsiv neuroloogiline puue MGFA skoorid III, IV ja V klass.

Eestis on rituksimabiga ravitud hematoloogilisi, reumatoidartriidi, süsteemse erütematoosluupusega patsiente. Ida Tallinna Keskhaigla neuroloogiakeskuses on olnud ravil üks refraktaarse müasteeniaga patsient, kelle haiguslugu on lisatud näitena, lisa 4.

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Ravimeetod on suunatud haruldase haiguse üliväikesele grupile, kus võrdlusesse saab panna vaid nende patsientide enda ravikulud enne ja pärast rituksimaabravi.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Vastavat kirjanduse kogemustele on suurel osal patsientidest oluline kliiniline paranemine ning oluliste väheneb plasmavahetuste ja intensiivravi vajadus. Näitena on lisatud ühe patsiendi ravikulud paari aasta lõikes.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Puudub

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused

Teenuse oodatavateks tulemusteks on:

- püsiva remissiooni saavutamine
- plasmavahetuste/immunoglobuliinravi vajaduse vähenemine
- elukvaliteedi paranemine, kuna väheneb neuroloogiline puue
- töövõimetuse vähenemine
- glükokortikoidi annuse > glükokortikoid-ravist tingitud kõrvaltoimete/tüsistuste vähenemine

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused,

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on aluseks võetud rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõte (lisa 3), kuna rituksimabi kasutuskogemus MG on tagasihoidlik. Kõrvaltoimete profiili analüüsi aluseks on võetud kogemus reumatoidartriidiga patsientidel. Olulise, kuid harva esineva kõrvaltoimena tuuakse välja võimaliku progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia teke, lisaks alltoodud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioonid	bronhiit, sinusiit, gastroenteriit, tinea pedis			PML, B-hepatiidi reaktiveerumine

Vere ja lümfisüsteemi häired		neutropeenia ¹		hilist tüüpi neutropeenia ²	Seerumtõve taoline reaktsioon
Südame häired				Stenokardia, kodade virvendusarütmia, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt	Kodade laperdusarütmia
Immuunsüsteemi häired	³ Infusiooniga seotud reaktsioonid (hüpertensioon, iiveldus, lööve, palavik, sügelus, urtikaaria, kurguärritus, kuumahood, hüpotensioon, nohu, külmavärinad, tahhükardia, väsimus, suu-neelu valu, perifeersed tursed, erüteem)		³ Infusiooniga seotud reaktsioonid (generaliseerunud turse, bronhospasm, vilisev hingamine, kõriturse, angioneurootiline turse, üldine sügelus, anafülaksia, anafülaktoidne reaktsioon)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperkolesteroleemia			
Närvisüsteemi häired	peavalu	paresteesia, migreen, pearinglus, istmikunärvivalu			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		alopeetsia			Toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroom ⁵
Psühhiaatrilised häired		depression, ärevus			
Seedetrakti häired		Düspepsia, kõhulahtisus, gastroösofageaalne refluks, suuhaavandid, ülakõhuvalu			
Lihaskahjustused		liigesevalu / lihas-skeleti valu, osteoartriit, bursiit			
Uuringud	IgM taseme langus ⁴	IgG taseme langus ⁴			

¹ Esinemissageduse kategooria on saadud kliinilistes uuringutes rutiinse laboratoorse jälgimise käigus kogutud laboratoorsete

väärtuste põhjal.

² Esinemissageduse kategoria on saadud turuletulekujärgsete andmete põhjal.

³ Infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni tekkinud reaktsioonid. Vt ka infusiooniga seotud reaktsioonid allpool. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida ülitundlikkuse ja/või toimetemehhanismi tõttu.

⁴ Sisaldab rutiinse laboratoorse jälgimise käigus kogutud tähelepanekuid.

⁵ Sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Teenuse osutamiseks ja patsiendi jälgimiseks on vajalikud järgmised tervishoiuteenused ja ravimid.

Premedikatsiooniks on vajalik paratsetamool ja antihistamiinikum, patsient vajab esimesel tsükli jaoks hospitaliseerimist 4x 2 päeva, edasi 6 kuuliste intervallidega 2 päevaks.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Rituksimabravi teostatakse ainult SA TÜK, Regionaalhaigla, LTKH ja ITK neuroloogia keskustes

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

olulisi kõrvaltoimeid pole selle raviga MG patsientidel täheldatud

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalset võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

1-3 aastas, mitte igal aastal

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal 2015	Patsientide arv aastal 2016	Patsientide arv aastal 2017	Patsientide arv aastal 2018
1	2	3	4	5
	3	1	2	4

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

....

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2014	Teenuse maht aastal 2015	Teenuse maht aastal 2016	Teenuse maht aastal 2017

1	2	3	4	5

<p>6. Taotletava teenuse kirjeldus</p> <p>6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);</p> <p>Rituksimabi manustamine võib toimuda nii päevastatsionaari kui ka statsionaari tingimustes.</p> <p>Ravimi manustamiseks vajaliku kanüüli paigaldamine ja infusioonisüsteemiga ühendamine toimub protseduuride toas või päevaravi palatis. Ravimi infusioon ja patsiendi jälgimine toimuvad palatis. Tagatud peab olema elustamisvahendite kohene kättesaadavus.</p> <p>6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;</p> <p>Ravitoimingu eelselt informeeritakse patsienti ravimi toimest ja võimalikest kõrvaltoimetest.</p> <p>Rituksimab-ravi näidustuse ja võimalike vastunäidustuste väljaselgitamiseks viiakse läbi patsientide ravieelne skriining: täpne anamnees läbipõetud ja kaasuvate haiguste osas sh hepatiidi anamnees (B-hepatiit), rindkere röntgen, tuberkuliintest.</p> <p>Enne iga Rituksimab-infusiooni tuleb viia läbi premedikatsioon antipüreetikumi ja antihistamiinikumiga. Selleks manustatakse patsiendile 30...60 minutit enne Rituksimabi infusiooni suukaudselt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1000 mg paratsetamooli ja • antihistamiinikumi, näiteks 10 mg loratadiini. <p>6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;</p> <p>Rituksimabi manustatakse intravenoosse infusioonina kord nädalas neljal järjestikusel nädalal.</p> <p>Et rituksimab annus on 375 mg/m² kehapinna kohta, tuleb enne iga infusiooni kalkuleerida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patsiendi pikkuse ja kaalu põhjal tema kehapinna (<i>body surface area, BSA</i>) suurus ja • kehapinna alusel vajalik rituksimab annus (= BSA [m²] x 375 mg). <p>rituksimab on saadaval steriilsetes, säilitusaine- ja pürogeenivabades viaalides, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Ravimit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste esinemise ja värvimuutuste suhtes.</p> <p>Arvutatud kontsentratsioonini (1...4 mg/ml rituksimab-i) lahjendamiseks tuleb vajalik kogus rituksimab-i infusioonikontsentraati aseptiliselt süstida steriilset pürogeenivaba 0,9%-list naatriumkloriidi lahust või 5%-list glükloosilahust sisaldavasse infusioonikotti. Lahuse valmistamisel tuleb kotti kergelt pöörata, et vältida vahu teket. Valmislahuse puhul tuleb tagada steriilsus. Kuna preparaat ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid või bakteriostaatilisi aineid, peab valmistamistehnika olema steriilne. Valmistatud rituksimab-i infusioonilahuse füüsikalised ja keemilised omadused püsivad temperatuuril 2...8°C stabiilsena 24 tundi ja seejärel toatemperatuuril 12 tundi. Ravim manustatakse perfuusoriga aeglase infusioonina patsiendi perifeersesse veeni.</p> <p>Rituksimabi soovitatav manustamise algkiirus on 50 mg/tunnis; pärast esimest 30 minutit võib manustamiskiirust suurendada järk-järgult 50 mg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 400 mg/tunnis. Rituksimab järgnevaid annuseid võib manustada algkiirusega 100 mg/tunnis ja suurendada seda 100 mg/tunnis võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 400 mg/tunnis.</p> <p>Kui infusiooni ajal ilmnevad infusiooniga seotud reaktsioonid, peab infusiooni kiirust langetama pooleni (nt 100 mg/h>50 mg/h). Infusiooniga seotud kerge ja keskmise raskusega reaktsioonid taanduvad tavaliselt</p>
--

infusioonikiiruse vähendamisel. Sümptomite taandumisel võib infusioonikiirust suurendada. Patsientidel, kellel ilmneb tõsine infusiooniga seotud reaktsioon (hüpotensioon, palavik, külmavärinad), tuleb infusioon otsekohe katkestada ja alustada agressiivset sümptomaatilist ravi. Infusiooni ei tohi jätkata enne kui kõik sümptomid on kadunud. Kui infusiooniga seotud reaktsioon on mõõdukas, peab arst otsustama, kas ta peatab infusiooni või vähendab infusiooni kiirust.

Infusiooni lõpetamise järgselt jälgitakse patsienti 1...2 tunni jooksul võimaliku varast tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni suhtes. Käepärast peavad olema esmaabivahendid (adrenaliin, antihistamiinikumid, kortikosteroidid, kopsude kunstlik ventilatsioon). Patsientidel, kes talusid esimest infusiooni hästi, võib järgmisi infusiooni alustada kiirusega 100 mg/h. Patsientidele, kellel ilmsid infusiooni ajal reaktsioonid, tuleb järgmisel korral rituksimab-i manustada esimese infusiooni graafiku alusel ning jälgida eespool toodud ettevaatusabinõusid.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Teenust hakkavad osutama spetsialiseeritud neuroloogia keskused, kus teostatakse neuroloogilist bioloogilist ravi:

- Tartu Ülikooli Kliinikumi Närvikliinik
- Põhja-Eesti Regionaalhaigla Neuroloogia keskus
- Ida-Tallinna Keskhaigla Neuroloogia osakond
- Lääne-Tallinna Keskhaigla Närvihaguste Kliinik

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; on olemas

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Ritüksimabi manustamine on tehniliselt lihtne meditsiiniline protseduur, täiendav väljaõpe ei ole vajalik. Ravimi infusiooni teostav õde peab olema kursis patsiendi jälgimisnõuetega.

Ravimiga on kaasas detailne eestikeelne kasutusjuhend, kust on võimalik leida juhiseid nii infusioonilahuse ettevalmistamiseks kui infusiooniks.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

....

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

....

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Ritüksimab-i ravikuur koosneb neljast veeninfusioonist annuses 375 mg/m^2 kehapinna kohta, manustatuna nädalase intervalliga. Keskmise 70 kg kaaluva ja 175 cm pika inimese kehapind on $1,84 \text{ m}^2$. Temale ühel infusioonil manustatava ritüksimab-i annus on $1,84 \times 375 = 690 \text{ mg}$. Ritüksimab-i turustatakse 100mg/10ml ning 500mg/50ml viaalides. Keskmise patsiendi üheks infusiooniks on seega vaja ühte 500 mg ja kahte 100 mg viaali.

Ühe 500 mg viaali lõplik hind haiglale on 1613,00 eurot ja kahe 100 mg viaali hind 645,20 eurot (sisaldab hulгимüügi maksimaalset juurdehindlust vastavalt Eesti Vabariigi Valitsuse 21.02.2005 määrusele nr.36 „Ravimite hulgi- ja jaemüügi juurdehindluse piirmäärad ning nende rakendamise kord” ja 9% käibemaksu).

Ravimi ühe ravikuuri maksumus on seega $4 \times (1613,00 + 645,20) = 9032,80$ eurot.

Fikseeritud annusega rituksimaabi kasutamisel on ühe ravikuuri (kahe 1000 mg infusiooni) maksumus $2 \times (2 \times 1613,00) = 6452,00$ eurot.

Enamus patsiente vajab rituksimab-i ravikuuri korra aastas, kirjanduse andmetel pole olnud vajadust enam kui 3 ravikuuri järele.

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Alternatiivne kulu on seotud müasteenilise kriisi /ägenemiste ravikuludega, s.h. intensiivravi kulud

Teenuse osutamisega kaasnevad teenused:

Laboratoorsed testid	Kood	Hind	Kogus	Hind	Kogus	Hind
Uriin testibaga	66207	1,52	4	6,08	16	24,32
Hemogramm viieosalise leukogrammiga	66202	2,62	4	10,48	16	41,92
Kreatiniin	66102	1,16	4	4,64	12	13,92
ALAT	66106	1,25	4	5,00	12	15,00
CRV	66112	1,84	4	7,36	12	22,08
SR	66200	1,47	4	5,88	12	17,64
Glükoos	66101	1,19	4	4,76	12	14,28
Spetsiifiliste antikehade kompleksne samastamine (ANCA)	66716 4	38,46	2	76,92	2	76,92

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

....

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

...

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotleme teenuse lisamist Haigekassa raviteenuste hinnakirja, kuna teenuse kõrge hinna tõttu ei suuda patsiendid selle ravi eest ise tasuda.

10. Esitamise kuupäev

31. dets. 2014.a.

11. Esitaja nimi ja allkiri

Pille Taba

12. Kasutatud kirjandus

1. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology. 2000 Jul

- 12;55(1):16-23. Review
2. Oõpik M, Kaasik AE, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Dec;74(12):1638-43.
 3. Skeie GO¹, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW; European Federation of Neurological Societies Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17(7):893-902. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x. Epub 2010 Apr 12.
 4. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Jul 12;55(1):7-15
 5. Suh J¹, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med*. 2013 Jun 13;86(2):255-60. Print 2013 Jun.
 6. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, Muñoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juárez C, Verschuuren JJ, Illa I. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012 Jan 17;78(3):189-93. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182407982. Epub 2012 Jan 4.
 7. Desnuelle C, Jeandel P.-V, Rosenthal E et al . Efficacy of rituximab (RITUKSIMAB) in a population of 13 patients with refractory myasthenia gravis (MG). Presented at the 63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology in Hawaii; April 9-16, AAN Abstract P04.034
 8. Collongues N, Casez O, Lacour A, Tranchant C, Vermersch P, de Seze J, Lebrun C. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve*. 2012 Nov;46(5):687-91. doi: 10.1002/mus.23412. Epub 2012 Aug 31
 9. Blum S¹, Gillis D, Brown H, Boyle R, Henderson R, Heyworth-Smith D, Hogan P, Kubler P, Lander C, Limberg N, Pillans P, Prain K, Staples C, Walsh M, McCombe P, Wong RJ Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jun;82(6):659-63. doi: 10.1136/jnnp.2010.220475. Epub 2010 Nov 11.
 10. Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Sep;4(5):259-66. doi: 10.1177/1756285611411503.