

# KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Generaliseerunud <i>myasthenia gravis</i> ravi alfaefgartigimoodiga
<b>Taotluse number</b>	1574
<b>Kuupäev</b>	September 2023

## 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

### 1.1. Ülevaade taotluses kirjeldatud haigusest

Taotlus on esitatud L. Puusepa nimelise Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi ja Medison Pharma Estonia OÜ poolt, et lisada loetellu uus raviteenus „Generaliseerunud *myasthenia gravis* ravi alfaefgaartigimoodiga”. Myasthenia graavis (MG) ehk raskekujuline müsthenia on haruldane neuromuskulaarne autoimmuunne haigus, mida põhjustavad neuromuskulaarse ühenduse vastased autoantikehad, mis häirivad neuromuskulaarse sünapsi tööd, põhjustades rasket ja potentsiaalselt eluohtlikku lihasnõrkust. Sageli on esimesteks kaebusteks kahelinägemine ja silmalau allavaje. Kuni 15% patsientidest võibki see jääda silmavormiks, kuid suuremal hulgal patsientidest lisanduvad haiguse edasiarenemise uued sümptomid ja see generaliseerub (nõrkus lihastes, neelamisraskus või isegi hingamispuudulikkus) [1]. Kontrollimatu müsthenia võib areneda müasteeniliseks kriisiks, mis tekib siis, kui hingamislihased muutuvad funktsioneerimiseks liiga nõrgaks, mille tulemuseks on hingamispuudulikkus ning patsiendid vajavad mehaanilist ventilatsiooni [2].

Sõltuvalt haiguse raskusest, klassifitseeritakse haigus Ameerika Myasthenia Gravis’e Sihtasutuse (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) järgi alaklassidesse I – V [3].

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

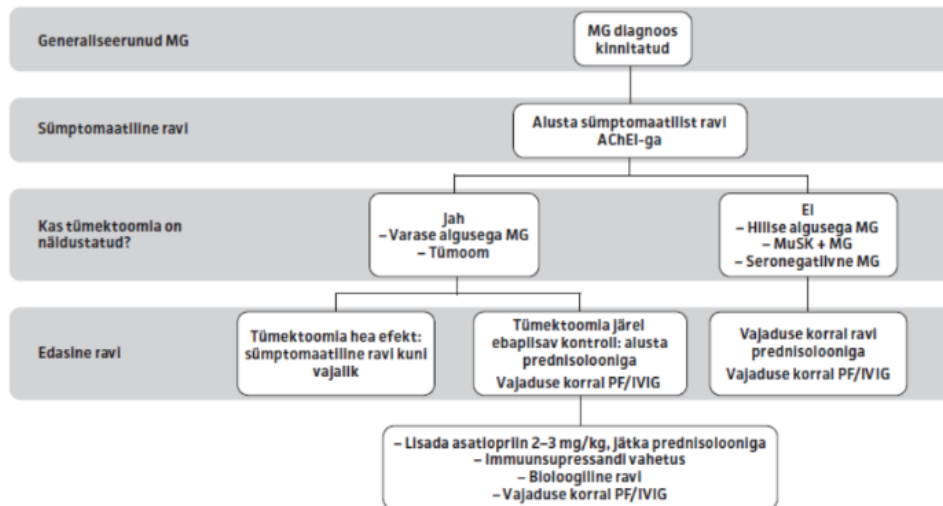
Tabel 1. MGFA kliiniline klassifikatsioon

MG levimus Euroopa Ravimiameti määratluse järgi on 50/100 000 ning seda peetakse harvikaiguseks [4]. Kõige sagedamini esineb MG naistel vanuses 20-39 aastat ja meestel vanuses 50-70 aastat [5].

Taotleja esitatud levimust sisaldavad uuringud Eesti kohta on ebaselged. Ööpik jt (2003) uuringus leiti, et 1970.-1996. aastate andmete põhjal oli esinemissagedus 4 juhtu miljoni kohta ja levimuseks 99 juhtu miljoni kohta [6]. Ööpik jt (2008) uurisid kliiniliselt diagnoositud juhte ning said tulemuseks 144 patsienti [7]. Edasine uuring andis MG levimuseks Eestis 78 juhtu miljoni kohta (95% CI 65-94). Uusim uuring, millele taotleja toetus oli läbilõikeuuring Eestis ja Rootsis ning selle tulemuseks oli 172,6 juhtu (95% CI 131,1–214,1) miljoni inimaasta kohta. Tõdeti et levimus on eelneva aastakümne jooksul suurenenud. Sarnaselt Ööpik 2008 uuringule

leiti, et MG on Eestis ülediagnoositud, sest paljudel patsientidel puuduvad autoantikehad ja neurofüsioloogiliselt kinnitatud diagnoos [7] [8].

Taotleja on välja toonud ka müasteenia ravivõimalused, milleks on koliinesteraasi inhibiitorid (püridokstigmiin), glükokortikosteroidid, mittesteroidsed immuunsupressandid ning lisaks sellele kasutatakse ravivõttena ka tümektoomiat. Raviskeemi joonisena on näha joonisel 1.



Joonis 1. Müasteenia ravisoovitused (Pf-plasmaferees, IVIg-intravenoosne immuunoglobuliin)

Hetkel kasutatavatel suukaudsetel ravimitel on palju kõrvaltoimeid ning soovitatakse kasutada väikseimat efektiivset annust. Tervisekassa poolt on hetkel rahastatud kõik ülaltoodud joonisel kajastatud ravivõimalused.

## 1.2. Taotletav teenus

Taotletakse ravimi alfaefgartigimoodi kasutamist lisaks standardravile atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes positiivsete generaliseerunud *myasthenia gravis*'ega (G70.0) täiskasvanud patsientide raviks. Ravim ei asenda kasutatavat standardravi, kuid võib vähendada standardravis kasutatavaid ravimannuseid.

Alfaefgartigimoodi efektiivsus on tõestatud 3. faasi uuringus, mis koosnes kahest osast. Esimene ADAPT oli randomiseeritud topeltpime uuring platseebkontrolliga [9] ja jätkuuuring ADAPT+ [10].

Uuringus ADAPT said patsiendid 26 nädala jooksul maksimaalselt 3 ravitsükli alfaefgartigimoodi või platseebot. Uuringus ADAPT+ said patsiendid jätkata avatud sildiga alfaefgartigimoodi ravi kuni 3 aasta jooksul. Kaasamise kriteeriumid olid järgmised: vanus  $\geq 18$  aastat, MGFA klass II–IV, AChR-vastaste antikehade suhtes kas positiivsed või negatiivsed, MG-ADL (MG igapäevase toimetuleku) üldskoor  $\geq 5$  ja  $>50\%$  skoorist tuleneb mitte okulaarsetest sümptomitest, IgG tase  $\geq 6$  g/l. Alfaefgartigimoodi gruppi kuulusid 84 patsienti ja platseebo gruppi 83 patsienti. MG-ADL üldskoor oli alfaefgartigimoodi rühmas 9,2 punkti ja platseebo rühmas 8,8 punkti [9].

Alfaefgartigimoodi kasutati annuses 10 mg/kg 4 infusioonina tsükli (üks infusioon nädalas). Igale tsükli järgnes vähemalt 5-nädalane jälgimisperiood. Järgnevate tsükli manustamine toimus vastavalt individuaalsele kliinilisele ravivastusele (kui MG-ADL skoor oli  $\geq 5$ ), ja MG-

ADL ravivastusega patsientide puhul siis, kui neil kadus kliiniliselt oluline ( $\geq 2$  punkti) langus MG-ADL skooris võrreldes algtasemega. Uue tsükli alustamisel pidi eelneva tsükli algusest olema möödunud vähemalt 8 nädalat. Ravi katkestati, kui patsient vajab päästeravi (*rescue therapy*). Uuringu lõpetanud patsiendid võisid liituda pikendusuuringuga ADAPT+ [9].

Esmane tulemusnäitaja - MG-ADL ravivastus oli defineeritud kui vähemalt 2-punktiline paranemine MG-ADL üldskooris, mis kestis vähemalt 4 järjestikust nädalat. MG-ADL (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*) on 8 küsimusega patsiendiküsimustik, mille koguskoor jääb vahemikku 0 kuni 24. Skoor 0 tähistab normaalset toimetulekut ja skoor 24 tähistab haiguse olulist mõju igapäevaelule. Statistiliselt oluline paremus püsis uuringu 1.–7. nädala jooksul [9].

Teised tulemusnäitajad on näha järgmises tabelis [9]:

Tulemusnäitaja	Alfaefgartigimood	Platseebo	OR (95% CI)	P-väärtus
MG-ADL ravivastusega patsientide osakaal AChR autoantikeha positiivsete (AChR-Ab+) patsientide hulgas pärast esimest ravitsüklit	67,7%	29,7%	4,95; (2,21-11,53)	<0,0001
QMG ravivastusega 1. tsüklis (AChR-Ab+ patsiendid)	63% (41/65)	14% (9/64)	10.84 (4.18, 31.20)	<0,0001
MG-ADL ravivastusega 1. tsüklis (kõik patsiendid)	68% (57/84)	37% (31/83)	3.70 (1.85, 7.58)	<0,0001
MG-ADL ravivastuse kestus* (AChR-Ab+ patsiendid)	48,7%	26,6%	-	0,0001
MG-ADL ravivastuse kestus* (AChR-Ab+ patsiendid)	48.7%	26.6%	-	0,0001
Mediaanaeg ravivastuse kadumiseni (AChR-Ab+ patsiendid)	35 päeva (IQR 18-71 päeva)	8 päeva (IQR 1-57 päeva)	-	0,26
MG-ADL varajane ravivastus (2. nädalaks) (AChR-Ab+ patsiendid)	57% (37/65)	25% (16/64)	-	Ei testitud

ADAPT+ uuringus näidati, et ravimi efektiivsus on pikaajaline [10].

- MG-ADL keskmine paranemine:  $-5,1$  (standardhälve  $0,34$ );
- QMG keskmine paranemine:  $-4,7$  (standardhälve  $0,41$ );

Kõrvaltoimed olid peamiselt kerged või mõõdukad. Raskete kõrvaltoimete esinemismäär patsiendiaasta kohta alfaefgartigimoodi rühmas oli ADAPT ja ADAPT+ uuringute vahel sarnane (vastavalt  $0,11$  ja  $0,25$ ). Esines 5 surma, millest ühtegi ei peetud raviga seotuks. Ravimi väga sagedaseks ( $\geq 1/10$ ) kõrvaltoimeks on ülemiste hingamisteede infektsioonid ning sagedasteks ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) on kuseteede infektsioonid, bronhiit, müalgia ja protseduurijärgne peavalu. Raskeid kõrvaltoimeid ja tüsistusi ei täheldatud [9] [10].

Raviteenust osutatakse regionaalsetes või keskhaiglates, sest ravimi manustamist korraldavad vaid sobiva kvalifikatsiooniga neuroloogid ning manustamist viivad läbi õed, kellel on ravimi ja vajalike vahendite kasutamise kogemus. Taotluses on ka välja toodud, et standardravi peab paralleelselt jätkuma.

### 1.3. Alternatiivne ravi generaliseerunud müasteenia vormile

Taotletav ravimteenus on lisaravi, mis ei asenda standardravi. Taotluses on välja toodud, et kuni 80% patsientidest ei saavuta olemasoleva raviga remissiooni ja ligikaudu 10-30% patsientidest on praeguste ravimeetodite suhtes ravile allumatud. Hetkel on sellises olukorras patsientidel soovitatud kasutada i.v. immunoglobuliini (IVIg), plasmafereesi või plasmavahetust, tsüklofosfamiidi, rituksimabi. NHS Inglismaa väidab, et rituksimabi osas on täheldatud, et see ei anna nii head efekti AChR-Ab+ patsientidel kui IVIg. Seetõttu on taotleja poolt esitatud majandusanalüüsis kasutatud võrdlusravina samuti IVIg.

Uuringud on näidanud, et IVIg ravi on efektiivsem just tõsisema MG ravi puhul. Samuti näitab sama uuring, et IVIg on patsientide seas hästi talutav ilma tõsisemate kõrvaltoimeteta [11]. Seda soovitatakse kasutada ka MGFA International Consensus Guidance poolt.

Taotluses on välja toodud, et kooskõlas kliinilise praktikaga arvestab mudel, et IVIg säilitusravi kasutatakse 50% patsientidel MG-ADL skooriga 8-9 ja 100% patsientidel MG-ADL skooriga  $\geq 10$ .

MGFA International Consensus Guidance 2016. aasta hinnang soovib esmasena ravi püridostigmiiniga, edasi kortikosteroidid või immunosupressiivne (IS) ravi ja steroidide sobimatuse korral NSIST-id (asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, metotreksaat, tsüklosporiin, takroliimus). Refraktaarse haiguse korral i.v. immunoglobuliin, plasmaferees või plasmavahetus, tsüklofosfamiid, rituksimab (ainult ravile alluvad patsiendid) [12]. Rituksimab on erinevate metanalüüside põhjal efektiivne kõigi MG vormide puhul, kuid kõige parem efektiivsus on patsientidel, kellel on on MuSK antikehad [13].

### 1.4. Planeeritava ravivajaduse prognoos Eestis

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	34	4	136
2. aasta	45	4	180
3. aasta	56	4	224
4. aasta	67	4	268

Taotluses on välja toodud Tervisekassa 2021. aasta statistika, mille alusel oli Eestis diagnoosikoodiga G70.0 (raskekujuline müasteenia) 262 patsienti, sellest 85% ehk 223 patsienti generaliseerunud vormiga, 77% ehk 172 patsienti AChR+ ning standardravile refraktaarsed 10-30% ehk 17-51 patsienti. Sellele tuginedes on prognoositud, et esimesel aastal alustab alfaefgartigimood ravi 34 patsienti, järgnevatel aastatel lisandub 11 patsienti aastas.

Jääb selgusetuks, kas IVIg ja plasmafereesi kasutatakse Eestis ainult müasteenilise kriisi korral või on see näidustatud ka säilitusravina.

Tervisekassa raviarvete põhjal sai 2022. aastal müasteenia (G70.0) diagnoosiga 11 patsienti 2 või rohkem korda haiglas IVIg raviteenust. 6 patsienti olid 3 või rohkem korda ravi saanud. Summeerides 2020 kuni 2023 a andmed on näha, et 2 patsienti on 3 aasta peale saanud IVIg rohkem kui 30 korda ning 2 patsienti rohkem kui 2 korda. See statistika näitab, et nendel patsientidel on ravi kontrolli all hoidmine keeruline.

Lisaks näitavad Tervisekassa raviarved, et 2022. aastal kasutasid kokku 4 patsienti (pooled nendest 2 korda) aastas G70.0 diagnoosiga rituksimabi. 2023. aasta septembrikuu seisuga on

rituksimabi kasutanud 6 patsienti. Nii IVIg kui ka rituksimab on MGFA poolt liigitatud ravi refraktaarsetele patsientidele.

## 2. Taotletava ravimteenuse kulud

Taotletav ravimteenus on alfaefgartigimoodi annus 10 mg/kg 1-tunnise intravenoosse infusioonina, mida manustatakse tsüklikena üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Järgnevate ravitsükli manustamise vajadus otsustatakse kliinilise hinnangu järgi. Ravitsükli sagedus võib olla patsienditi erinev.

Teenust osutatakse regionaalsetes või keskhaiglates päevaravis või ühepäevases statsionaarses ravis. Ravimi manustamist korraldavad vaid sobiva kvalifikatsiooniga neuroloogid ning manustamist viivad läbi õed, kellel on ravimi ja vajalike vahendite kasutamise kogemus.

Müügiloa hoidja esindaja Medison Pharma Estonia OÜ hinnapakumise kohaselt oleks alfaefgartigimoodi hulгимüügi ostuhind on [REDACTED]€; pakendi kulu EHK-le on [REDACTED]€.

Ravimi kulu 4-nädalase ravitsükli kohta on keskmist kehakaalu arvestades 805,7mg (2 viaali – 30,72 viaali tsükli kohta) ühes manustamiskorras [REDACTED]€ ja tsükli [REDACTED]€.

Lisaks sellele lisanduvad veel teenuse osutamisega seotud kulud ja võimalike kõrvaltoimete tekkimisega seotud kulud.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**NICE, UK draft guidance** (juhis pole kinnitatud): Efgartigimod pole hetkel soovitatud kasutada lisaks standardravile generaliseerunud müasteenia ravis täiskasvanud patsientidel, kes on AChR-Ab+. Kuigi kliiniline uuring tõestab, et uus lisaravi koos standardiga parandab patsientide sümptomeid ning võimet teostada oma igapäevaseid toiminguid paremini, kui seda teeb ainult standardravi, siis leidsid spetsialistid, et uuringus osalenud patsiendid ei pruugi peegeldada neid patsiente, kes hakkavad ravi saama Ühendkuningriigis. Lisaks sellele nähti ravimifirma poolt esitatud majandusmudelil ebakindlust. Näiteks oli esitatud majandusmudelil kasutatud hooldaja elukvaliteedi hindamiseks hulgiskleroosi uuringu tulemusi, mis olid samastatud MG hooldajate elukvaliteediga. Kõige tõenäolisem kulutõhususe analüüsi tulemus ületab NICE hinnangul NHS-i poolt aktsepteeritavat kulutõhususe lävendit.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud Tervisekassale hindamiseks *de-novo* Markovi simulatsiooni, mis arvestab kulutõhususe hindamiseks AChR-Ab+ gMG-ga täiskasvanud patsientide kulusid ja tulusid alfaefgartigimodi ja tavapärase raviga. Analüüs põhineb ADAPT uuringu populatsioonil (n=129). Mudeli ajahorisont on eluaegne ning tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Tootja eelduste kohaselt võidetakse alfaefgartigimodiga võrreldes standardraviga 3,94 kvaliteedile kohandatut eluaastat ( $\Delta$ QALY) ja 0,97 eluaastat ( $\Delta$ LY). Kulutõhususe näitajaks (ICER) saadakse [REDACTED] eurot/QALY.

Mudelil on võimalik muuta parameetrit "viaalide jagamine". See tähendab, et majanduslik prognoos on võimalik teha nii, et viaalides sisalduvad ravimpreparaati on võimalik jagada või kasutada ainult täisviaale, mille ülejääk hävitatakse. Taotleja esitatud ICER võtab konservatiivselt arvesse ainult täisviaalid.

Ravimite ja raviteenuste hindade ajakohastamisel muutus ICER väärtus minimaalselt - [REDACTED] eurot/QALY.

Esitatud majandusanalüüsis on arvestatud ka hoolekandja elukvaliteediga. Hoolekandaja elukvaliteedi vähenemine põhines elukvaliteedi andmetel, mis on esitatud Landfeldti jt Duchenne'i lihasdüstroofia (DMD) uuringus [14]. Taotleja sõnul on nii MG kui DMD neuromuskulaarsed haigused, mida iseloomustab progresseeruv lihaste nõrgenemine ja suur hulk tõsiseid multisüsteemseid tüsistusi, sealhulgas hingamislihaste düsfunktsioon. Hooldajate elukvaliteedi muutus ei olnud uuritud ADAPT uuringus.

DMD on patsiendid kogeavad lihasnõrkust varajases lapseas ning vajavad ratastooli tavaliselt juba teismeeas. Lisaks võivad patsientidel tekkida fataalsed kardiaalsed ja respiratoorsed komplikatsioonid varajases kuni keskmises täiskasvanueas [14]. DMD patsiendid, kes on tavaliselt lapsed, peavad peaaegu alati kasutama liikumiseks ratastooli ning liikumisvõime kadudes tekivad küllalt kiiresti liigeste kontraktuurid ja skolioos ehk lülisamba kõverdumine [15].

MG patsientide personaalsetest lugudest järeldub, et ratastool või ka käimisraam on head abivahendid pikkadeks päevadeks, sest lihasväsimusega ei suudeta pikalt kõndida ega seista [16]. Patsientidel soovitatakse nii palju kui võimalik liikuda, sest kui edendada südame ja kopsu tööd, paraneb ka lihaste funktsioneerimine [17].

Ekspert hinnangu koostaja hinnangul, ei ole gMG ja DMD hooldajate elukvaliteedi samastamine adekvaatne ning ei anna täpset ülevaadet tegelike gMG patsientide hooldajate seas.

Arvestades hooldaja elukvaliteedi paranemist tuleb  $\Delta$ QALY vääruks 3,94 ning mitte arvestades 3,18. Koos hooldaja elukvaliteedi muutusega paraneb kvaliteedile kohandatud eluaastate arv 0,76 (19%) võrra.

Taotleja hinnangul võidetakse alfaefgartigimodiga võrreldes standardraviga 0,97 eluaastat ( $\Delta$ LY). Elulemust mõjutavad müasteeniliste kriiside esinemine ning kortikosteroidide kasutamine. Steroididest tuleneva suremuse riski väärtused on saadud erinevate haigusseisundite uuringutest. Näiteks üks kasutatud uuring hindab kortikosteroidide kasutamisel diabeedi tekkimise riski reumatoidartriidi patsientidel, mis ei anna täpset informatsiooni, kui palju suurem on suremus sõltuvalt ainult kortikosteroidide kasutamisest. Kui võtta maha selle uuringu tulemused, tuleb LY väärtuseks 0,24 eluaastat.

Kõiki eeltoodud tähelepanekuid arvesse võttes on esitatud analüüsiga seotud märkimisväärne ebakindlus ja efgartigimoodi kasutamist võrreldes hetkel kasutusel olevate ravimpreparaatidega generaliseerunud *myasthenia gravis*'e raviks ei saa pidada kulutõhusaks.

## 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja poolt esitatud andmetel vajaks 34 generaliseerunud müasteenia vormiga patsienti ravi alfaefgartigimodiga. Prognoosi kohaselt lisanduks igal aastal juurde 11 patsienti. Arvestades, et 1 tsükkel [redacted] €, aastas 4 tsüklit ühe patsiendi ravikulu [redacted] eurot ehk 34 patsiendi ravikulu u [redacted] eurot

#### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

#### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine võib olla tõenäoline, kui ravi kasutatakse tihedamalt, kui uuringust välja toodud või ravi jätkatakse pärast kahte ebatulemuslikku tsüklit.

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohaldamise tingimuste väljatöötamisel tuleb arvesse võtta alfaefgartigimoodi müügiloajärgset näidustust generaliseerunud *myasthenia gravis*'e ravis ning, et uuringusse ADAPT olid kaasatud patsiendid, kes on vanuses 18a või vanemad, kuuluvad MGFA klass II–IV, kelle MG igapäevase toimetuleku üldskoor suurem või võrdne 5, kellel on juba stabiilne standardravi ja kelle IgG tase on  $e \geq 6$  g/l. Lisaks sellele tuleks arvesse võtta, et ravi andis efektiivse ravitulemuse just AChR-Ab+ patsientidel. Samuti tuleks jälgida uuringusse kaasamise kriteeriume: patsientidel, kellel ei teki raviefekti pärast 2 tsüklit, tuleks ravi lõpetada; ravitsükkel kestab 4 nädalat, millele järgneb 8 nädalane ravivaba periood; patsiendid, kelle igapäevase toimetuleku skoor jääb alla 5 saavad ühe tsükli ravi kas siis, kui nende sümptomid halvenevad.

### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Alfaefgartigimood on näidustatud lisaks standardravile atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade suhtes positiivsete generaliseerunud <i>myasthenia gravis</i> 'ega täiskasvanud patsientide raviks.	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	L. Puusepa nimeline Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts (kaastaotleja Medison Pharma Estonia OÜ)	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	jah	IVIg, rituksimab, plasmaferees
<b>Kulutõhusus</b>	███ eurot/QALY, täisviaalidega,	
<b>Omaosalus</b>	Ei	
<b>Vajadus</b>	Esimesel aastal 34 patsienti, iga aastaga 11 patsienti juurde	
<b>Teenuse piirhind</b>	Ühe pakendi kulu ███ € (ühe tsükli – 4 nädalat hind ███ €)	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	Patsiendid, kes on vanuses 18a või vanemad, kuuluvad MGFA klass II–IV, kelle MG igapäevase toimetuleku üldskoor suurem või võrdne 5, kellel on juba stabiilne standardravi ja kelle IgG tase on $e \geq 6$ g/l.

		Lisaks sellele tuleks arvesse võtta, et ravi andis efektiivse ravitulemuse just AChR-Ab+ patsientidel. Samuti tuleks jälgida uuringus püstitatud kriteeriume: patsiendid, kellel ei teki raviefekti pärast 2 tsükli, tuleks ravilt eemaldada; ravitsükkel kestab 4 nädalat ja pärast seda tuleb 8 nädalat ravivaba perioodi; patsiendid, kelle igapäevase toimetuleku skoor jääb alla 5 saavad ühe tsükli ravi kas siis, kui nende sümptomid halvenevad.
<b>Muudatustest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Ca [REDACTED]	1 tsükkel [REDACTED] €, aastas 4 tsükli ühe patsiendi ravikulu [REDACTED] eurot ehk 34 patsiendi ravikulu [REDACTED] eurot
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	L.Puusepa nimelise Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi ja Medison Pharma Estonia OÜ taotlevad uue ravimteenuse "Generaliseerunud <i>myasthenia gravis</i> ravi alfaefgartigimoodiga" lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Efgartigimood efektiivsusandmed standardravi lisarvina on tõestatud III faasi kliinilises uuringus ADAPT ja selle järeluuringus ADAPT+ ning ravimiga saavutatakse hea kliiniline efekt gMG AChR-Ab+ patsientidel. Efgartigimoodi kasutamist standardravi lisarvina ei saa pakutud ravimihinna juures pidada kulutõhusaks. Taotleja poolt esitatud majandusmudel sisaldab mitmeid ebakindlusi ning ravimi kasutamisega, taotleja poolt esitatud prognoosi kohaselt, lisanduks märkimisväärne kulu.	

## Kasutatud allikad

1. L. Sabre and M. Liik, "Müasteenia," Eesti Arst, Jun. 2020, doi: 10.15157/ea.vi.16588
2. L. C. Wendell and J. M. Levine, "Myasthenic crisis," Neurohospitalist, vol. 1, no. 1, pp. 16– 22, Jan. 2011, doi: 10.1177/19418752103829183.
3. A. Jaretzki et al., "Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America," Neurology, vol. 55, no. 1, pp. 16–23, Jul. 2000, doi: 10.1212/wnl.55.1.16.
4. EMA, "EU/3/18/1992: Orphan designation for the treatment of myasthenia gravis," European Medicines Agency, Sep. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-1992> (accessed Nov. 03, 2022).
5. A.-M. Bubuioc, A. Kudebayeva, S. Turuspekova, V. Lisnic, and M. A. Leone, "The epidemiology of myasthenia gravis," J Med Life, vol. 14, no. 1, pp. 7–16, 2021, doi: 10.25122/jml-2020-0145.
6. M. Ööpik, A. Kaasik, and J. Jakobsen, "A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia," J Neurol Neurosurg Psychiatry, vol. 74, no. 12, pp. 1638–1643, Dec. 2003, doi: 10.1136/jnnp.74.12.1638.
7. M. Ööpik, L. Puksa, S.-M. Lüüs, A.-E. Kaasik, and J. Jakobsen, "Clinical and laboratory-reconfirmed myasthenia gravis: a population-based study," European Journal of Neurology, vol. 15, no. 3, pp. 246–252, 2008, doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02038.x.
8. L. Sabre, E. Westerberg, M. Liik, and A. R. Punga, "Diversity in mental fatigue and social profile of patients with myasthenia gravis in two different Northern European countries," Brain Behav, vol. 7, no. 4, p. e00653, Mar. 2017, doi: 10.1002/brb3.653.



9. J. F. Howard et al., "Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Neurol*, vol. 20, no. 7, pp. 526–536, Jul. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9.
10. J. Howard et al., "Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Interim Results of the ADAPT+ Study (S25.004)," *Neurology*, vol. 98, no. 18 Supplement, May 2022, Accessed: Nov. 03, 2022. [Online]. Available: [https://n.neurology.org/content/98/18\\_Supplement/2770](https://n.neurology.org/content/98/18_Supplement/2770)
11. Zinman, L. and Brill, V. (2008), *IVIG Treatment for Myasthenia Gravis*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1132: 264-270. <https://doi.org/10.1196/annals.1405.038>
12. D. B. Sanders et al., "International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary," *Neurology*, vol. 87, no. 4, pp. 419–425, Jul. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
13. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol*. 2019 Feb;15(2):113-124. doi: 10.1038/s41582-018-0110-z. PMID: 30573759.
14. E. Landfeldt *et al.*, "The burden of Duchenne muscular dystrophy: An international, cross-sectional study," *Neurology*, vol. 83, no. 6, pp. 529–536, Aug. 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000669.
15. Mannlein J, Pangilinan PH. Wheelchair seating for children with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2008;1(3):225-35. PMID: 21791771.
16. Edwards A, Medically reviewed by Melinosky C. MD (2022), "My Daily Life With Myasthenia Gravis", URL: <https://www.webmd.com/brain/features/myasthenia-gravis-life-with>
17. Gilhus NE. Physical training and exercise in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2021 Mar;31(3):169-173. doi: 10.1016/j.nmd.2020.12.004. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33461846.