

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	5q spinaalse lihasatroofia ravi onasemnogeen abeparvovekiga
<b>Taotluse number</b>	1440
<b>Kuupäev</b>	2021

### 1. Lühikokkuvõte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Lasteneuroloogide Selts taotleb uue teenuse „5q spinaalse lihasatroofia ravi onasemnogeen abeparvovekiga“ lisamist loetellu. Tegu on ühekordse intravenoosse geeniasendusraviga: adeno-assotsieerunud viiruse vektoriga viiakse rakkudesse korrektselt toimiv SMN-geeni koopia, mis aitab toota motoneuroni ellujäämiseks vajalikku SMN-valku. Geeniravi võib parandada patsientide motoorset funktsiooni ja aidata osadel patsientidel saavutada võrreldes ravimata patsientidega uusi motoorseid arengutähtsusi (nt toega kui toeta istumist, iseseisvalt või abiga seismist ning kõndimisvõimet) ning pikemat elulemust.

Spinaalne lihasatroofia (*spinal muscular atrophy*, edaspidi *SMA*; RHK-10 järgi G12.0-G12.1) on harvaesinev geneetiline neuromuskulaarne ja neurodegeneratiivne haigus. Selle haigusega patsientidel esineb *survival of motor neuron*, SMN valgu puudulikkus, kuna neil esineb vigane SMN1 geen, kuid  $\geq 1$  SMN2 geeni koopiat. SMN valk on vajalik liigutusi kontrollivate seljaaju närvirakkude ehk motoneuronite ellu jäämiseks ja funktsioneerimiseks (toodetakse geenide SMN1 ja SMN2 poolt). Progresseeruv motoneuronite degeneratsioon ja kadu viib jäsemete ja kehatüve lihaste kõhetumise/nõrkuse, halvatus, motoorse funktsiooni kadumise, hingamispuudulikkuse ja olenevalt haiguse tüübist, ka surmani imikueas. Haigusel on mitmeid erinevaid avaldumisvorme ja alatüüpe. Sümptomaatiliste patsientide klassifitseerimisel on määravaks vanus sümptomite avaldumisel, haiguse kestvus, sümptomite raskus ja saavutatud motoorne funktsioon. Seejuures need faktorid mõjutavad ravitulemust enam kui ainult SMA alavorm. Siiski üldiselt on sümptomite avaldumine ja SMA raskusaste korrelatsioonis SMN2 geeni koopiate arvuga (vt. täpsemalt tabel 1). Kuna ei eksisteeri täpsemaid diagnostikameetodeid, siis presümptomaatilistel patsientidel ennustab SMN2 geenikoopiate arv haiguse raskust ja avaldumise aega<sup>1</sup>. SMA1 alavormi haiged, kes saavad sümptomite leevendamisele suunatud toetavat ravi (edaspidi *best supportive care*, *BSC*), ei hakka kunagi iseseisvalt istuma ning 75% neist sureb või vajab püsivat ventilatsioonihiljemalt 14 kuu vanuses<sup>2</sup>. SMA on üks sagedamini varase surmaga (põhjustatud peamiselt neuromuskulaarsest nõrkusest tekkinud kopsuhaigusest) lõppev geneetiline haigus imiku- ja lapseas. SMA1 alavormi põdevate laste elulemus üle 2 eluaasta on harv.

**Tabel 1.** SMA klassifikatsioon Austraalia (PBAC 2020) hinnangus<sup>3</sup>

**Table 2: Classification of SMA based on age of symptom onset, motor function and life expectancy**

Type	Age at symptom onset	Maximum motor function	Life expectancy	Likely SMN2 copy number
0	Foetal	Nil	Days-weeks	1
1	<6 months	Never sits	< 2 years	1, 2, 3
2	6-18 months	Never walks	20-40 years	2, 3, 4
3	1.5-10 years	Walks, regression	Normal	3, 4, 5
4	>35 years	Slow decline	Normal	<b>4, 5</b>

Source: Table 1.1, p24 of the submission.

**Bold** = predominant SMN2 copy number that defines the SMA type, the other copy numbers represent a small percentage of the designated SMA type. SMA= spinal muscular atrophy; SMN2 = survival motor neuron 2 gene.

Haiglaravimite komisjon<sup>4</sup> on alternatiivse ravimi, nusinerseeni taotluse arutelul tõdenud, et SMA raviks on tänaseni puudunud spetsiifiline ravi ning et vajadus püsivalt efektiivse ravi järele Eestis on väga suur.

## 1.2. Taotletav teenus

Onasemnogeen abeparvovek (Zolgensma, edaspidi *geeniravi*) on ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel<sup>5</sup> näidustatud:

- 5q spinaalse lihasatroofiaga patsientide raviks, kellel on SMN1-geenis bialleelne mutatsioon ja kliiniliselt diagnoositud 1. tüüpi spinaalne lihasatroofia; või
- 5q spinaalse lihasatroofiaga patsientide raviks, kellel on SMN1-geenis bialleelne mutatsioon ja kuni 3 SMN2-geeni koopiat.

Patsientidele manustatakse ühekordse intravenoosse infusioonina ca 60 minuti jooksul modifitseeritud viirusvektorit SMN1 geeni koopiaga nominaalses annuses  $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg.

SMA1 korral on enamus patsientidel (80%)  $\leq 2$  SMN2 geenikoopiat, kuid osadel (20%) on koopiaid ka 3. SMA2 korral on enamusel (82%) 3 SMN2 geenikoopiat, kuid 3 geenikoopiat võib olla ka SMA3 (ja isegi SMA4) korral. Seega ametliku näidustuse kohaselt oleks ravi võimalik ka SMA2-3 korral. Seejuures SMA2-3 patsientidel võib esineda ka 4 SMN2 geeni koopiat, kuid neile patsientidele ei oleks ametliku näidustuse alusel ravi põhjendatud.

Ravimi omaduste kokkuvõttes juhitakse tähelepanu, et  $\geq 2$  a lastega ning lastega kelle kehakaal on  $>13,5$  kg, on vähe kogemusi (ohutus ja efektiivsus neil ei ole tõestatud).

Haigekassale teadaolevalt on geeniravi efektiivsust ja ohutust uuritud järgmistes uuringutes SMA1 patsientidel: I faasi uuringus **START** (NCT02122952<sup>6</sup>, jätku-uuringus 24. ravijärgse kuuni NCT03421977<sup>2</sup>) ning III faasi uuringutes **STRIVE-US** (NCT03306277)<sup>7</sup> ning **STRIVE-EU** (NCT03461289)<sup>8</sup>, mõlemas jälgiti patsiente kuni 18. elukuuni. Presüptomaatilistel patsientidel on geeniravi hindamine käsil III faasi uuringus **SPRINT** (NCT03505099)<sup>9</sup> kuni 18. elukuuni 2 SMN2 geenikoopia korral (tõenäoliselt peamiselt SMA1) ning 24. elukuuni 3 SMN2 geenikoopiaga patsientidel (tõenäoliselt peamiselt SMA2-3). Lisaks on teadaolevalt käimas veel pikaajalised IV faasi uuringud **LT-001** ja **LT-002, REACH** (NCT04042025)<sup>10</sup>. Esimesse on kaasatud START uuringu 13 patsienti 15-st, teise kõikide ülejäänud uuringute patsiendid, kolmandasse hõlmatakse ca 308 SMA1-3 patsienti, kelle seisundit hinnatakse 5. ja 15. aastal (uuringu lõpp detsember 2035). Haigekassale on kättesaadavad vaid START ja STRIVE uuringute täistekstid. Kuigi eksisteerib ka juba mõningaid andmeid teistest uuringutest - rahvusvahelisest uuringute andmebaasist *clinicaltrials.gov*, teiste riikide eksperthinnangutest ning taotlusest ja majandusanalüüsist – tuleb nendesse suhtuda ettevaatusega, sest neid ei ole veel publitseeritud eelretsenseeritud kvaliteetsetes teadusajakirjades. Hinnangu lisas 1 on toodud ülevaatlik kliiniliste uuringute kokkuvõte Iirima (NCPE) hinnangust<sup>11</sup>.

**SMA1** patsientide kohta on geeniravi efektiivsuse ja ohutuse andmeid publitseeritud kuni 2 aasta kohta, patsiente oli uuringutes 12-33. 91%-100% patsientidest oli uuringu lõpuks sündmustevaba elulemusega (st elus ega vaja püsiventilatsiooni) ning motoorse funktsiooni hindamise skaalal CHOP-INTEND\* saavutasid/säilitasid  $\geq 40$  punkti 92-96%. Sõltuvalt uuringust (tulemused sõltuvad mõnevõrra patsientide vanusest ja erinevast ajahetkest, mil neid on uuringutes mõõdetud, sh osade uuringute kohta on publitseeritud vaid vaheanalüüsi tulemused) suutsid patsientidest keerata 57-75%, toeta vähemalt 30 sekundit istuda 27-92%, iseseivalt vähemalt 3 sekundit seista ja vähemalt 5 sammu kõndida 3-17% (so. sõltuvalt uuringust 1 – 2 patsienti). Samuti paranes/püsis

\* Motoorse funktsiooni hindamise skaala *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorders*, skoor vahemikus 0-64, SMA kontekstis peetakse kliiniliselt oluliseks tulemust  $\geq 40$  punkti .

stabiilne enamus patsientide neelamise ja suukaudse toitumise võimekus. NICE hinnangule<sup>12</sup> tuginedes on kõik START kohort 2 (terapeutiline doos) patsiendid, kes on kaasatud uuringusse, detsembri 2019 vaheanalüüsi seisuga elus ilma püsiventilatsioonita ning esialgses uuringus saavutatud motoorsed arengutähised alles ning mõned patsiendid (täpne arv haigekassale teadmata) on saavutanud uusi motoorseid tähiseid/oskuseid. Ühendkuningriigi kliinilised eksperdid leidsid, et on keeruline prognoosida, kui palju patsiente saavutavad uusi arenguetappe. Arvestades, et lapse kasvades suurenevad keha mõõtmed ja kaal, ei pruugi saavutatud lihasjõud edaspidi tagada jämemotoorika (nt iseseisev kõndimisvõime) oskuste püsimist. Kõik läbiviidud uuringud on olnud ilma aktiivse kontrollgrupita. Võrreldes ajaloolise kontrollgrupiga, kelle seisund ajas halveneb, pikenes geeniravi saanud patsientide elulemus ning osa patsiente saavutas motoorseid arengutähiseid ja funktsioone, mida ilma ravita patsientide puhul ei ole täheldatud. Eesti ravijuhendi „Lapse tervise jälgimise juhend, 2019“ kontrollkaardi<sup>13</sup> andmetel peaksid terved lapsed 2. eluaastaks olema saavutanud järgmised arengutähised: kahel jalal hüppamine, uste avamine, iseseisvalt riidest lahti võtmine, iseseisvalt söömine ja potil käimine. Kuigi geeniravi mõjutab oluliselt SMA kulgu, siis tavalastega samalaadseid tulemusi enamus geeniravi saanud lapsi kirjeldatud kliinilistes uuringutes ei saavutanud ning toetaval ravil on jätkuvalt oluline roll.

**Presümptomaatiliste** patsientidega käimasoleva uuringu SPRINT patsientidest (n=29, said ravi hiljemalt 6 elunädalal), tulemused on mõnevõrra lubavamad: 14. elukuul olid kõik patsiendid elus ja ei vajanud püsivat ventileerimist ega toitmissondi ning enamus patsiente oli normaalkaalus. Mediaanvanuses 9,6 kuud vastas väidetavalt enamus laste areng normaalsele eakohasele arengule. Vaheanalüüsi ajal olid enamus patsiente veel liiga noored, et saaks teha lõplikke järeldusi toeta seismise ja kõndimise osas. Samas on ka patsiente, kes motoorseid arengutähiseid (veel?) ei ole saavutanud. Kuna tegu on käimasoleva uuringuga, on andmed ebaküpsed ning lõplikke järeldusi efektiivsuse kohta veel ennatlik teha.

**Kokkuvõttes** ühtib haigekassa arvamus rahvusvaheliste ekspertide arvamusel<sup>12,14</sup>. Uuringute kvaliteeti võib pidada tulenevalt nende disainist (avatud, võrdlusgrupita, väikesemahulised) väga madalaks, kaks põhiuuringut on veel käimas ning uuringutest pikemaajalisi jälgimisandmeid on limiteeritult. Geeniravi kaudne võrdlus ajalooliste kontrollgruppidega küll eksisteerib ning geeniravi tulemused on kliiniliselt oluliselt paremad võrreldes BSC-ga saavutatust, kuid tulemuste võrreldavust raskendavad erinevused uuringudisainis - erinevalt defineeritud tulemusnäitajad, erisused patsiendipopulatsioonis (nt. STRIVE-US uuringu võrdlusgrupp PNCR uuringust<sup>15</sup> oli kaasamisel vanem, nende CHOP-INTEND skoor madalam ning patsiendid kasutasid uuringu alguses enam toitumis- ja respiratoorseid tuge). **Seega on efektiivsusandmetes veel üksjagu ebakindlust ning lisakasu suurus ebaselge. Samuti ei ole veel andmeid geeniekspressiooni pikaajalise ohutuse osas.**

Euroopa lasteneuroloogia seltsi SMA geeniteraapia *ad-hoc* **konsensusdokumendis** (2020)<sup>1</sup> juhatakse tähelepanu, et parimaid ravitulemusi on andnud ravi alustamine presümptomaatilises faasis, mistõttu tuleks SMA-d kaaluda vastsündinute skriiningprogrammi lisamist ning ravi tuleks alustada hiljemalt 14 päeva peale diagnoosimist. Kuigi geeniravile on Euroopas kinnitatud võrdlemisi lai näidustus, tekitab see piiratud raviandmete foonil keerukust raviotsuste tegemisel. Dokumendis juhatakse tähelepanu, et uuringuandmeid eksisteerib vaid patsientide kohta, keda on ravitud esimese 6 elukuu jooksul ning kelle kehakaal oli alla 8,4 kg (päriselu andmeid USA-st kuni 2-aastaste laste kehakaaluga kuni 13,5 kg kohta). Seega vähe on efektiivsuse ja ohutuse andmeid vanemate ja raskemate patsientide kohta ning kaugemale arenenud haigusega ning suurema raviannusega (sõltub kehakaalust) kasu-riski suhe võib olla kehvem. Patsientidel, kellel on pikem haiguse kestvus või raskem kulg, võib geeniravi stabiliseerida haigust, kuid ei pruugi vähendada

rasket puuet ega parandada elukvaliteeti. Kõik seisukohad olid dokumendis tugeva (100%) konsensusega.

### 1.3. Alternatiiv

Senine parim toetav ravi on sümptomaatiline ja patsiendipõhine ravi: hingamisfunktsiooni toetamine (mitteinvasiivne ventilatsioon, trahheostoom, aspiraatorravi), toitumise abi, ortopeedilised abivahendid, funktsioone säilitav füsioteraapia ning mitmed teised toetavad meetmed. Euroopas omavad SMA näidustust veel ravimid nusinerseen<sup>16</sup> ja risdiplaam<sup>17</sup> ning kolmas ravim branaplaam on saanud orbravimi staatuse<sup>18</sup>, kuid ükski neist ei ole Eestis rahastatud. Nusinerseeni manustatakse lumbaalpunktsiooni teel intratekaalselt 1. raviaastal 4 küllastusannust ning seejärel säilitusannus iga 4 kuu järel ehk esimesel aastal 6 korda ning järgnevatel 3 korda aastas. Risdiplaami ravi on suukaudne (lahus), mida tuleb manustada üks kord ööpäevas pärast sööki. Mõlemal juhul on tegu pikaajase, tõenäoliselt eluaegse raviga, mis kliinilistes uuringutes on patsientidel näidanud mootorsete funktsioonide paranemist, kuid andmeid ravimite pikaajalise efektiivsuse osas napib. Branaplaami kohta täpsem info puudub.

Otseseid võrdlusuuringuid uute ravimite vahel läbi viidud ei ole. Kaudseid võrdluseid on püütud tekitada nusinerseeniga. Rahvusvahelised eksperdid (ZIN BeneluxA koostöö raames<sup>14</sup>, SMC<sup>19</sup>, NCPE<sup>11</sup>) on ühtsel seisukohal, et võrdleva efektiivsuse osas geeniravi ja nusinerseeni vahel lõplikke järeldusi teha ei saa, sest andmeid on ebapiisavalt (kaudne võrdlus, uuringute arvestatav heterogeensus, lühike jälgimisaeg) ja tulemused seega kõrge nihkeriskiga. Ohutusandmete tuginedes viitasid Hollandi eksperdid, et geeniraviga on nusinerseenist enam raviga seotud kõrvaltoimeid, kuid tõdeti, et inimravimite hindamiskomitee (CHMP) on hinnanud kõrvaltoimete profiilid võrreldavaks.

Kuigi ravimi ametlik näidustus ei keela, ei soovita Euroopa lasteneuroloogid<sup>1</sup> tuginedes teadaolevatele andmetele patsiendil erinevate raviviiside kombineerimist. Seejuures Hollandi eksperdid ei välista ravimite kombineerimist kliinilises praktikas viidates uuringule LT-001, kus kaasatud 13 START uuringu patsiendist 4 ehk 31% on geeniravi järgselt nusinerseen-ravil. Täiendavalt viitab Iirimaa nusinerseeni kasutamisele geeniravi järgselt uuringutes LT-002 ja RESTORE ning limiteeritud päriselu andmetele, kus patsiendid on peale nusinerseeni saanud geeniravi. Kanada ekspertide hinnangul võiksid geeniravi saada ka lapsed, kes vastavad hüvitamise tingimustele ning kes on varasemalt olnud nusinerseen-ravil.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja (MLH) hinnapakumise kohaselt maksab ühekordne infusioonravi haiglaapteegile koos käibemaksuga [redacted] €. Ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel tuleb enne geeniravi teha AAV9 antikehade test, kasutades selleks sobivat valideeritud analüüsi. Haigekassal puudub info testi maksumuse kohta, kuid teadaolevalt on näiteks UK-s testi nõus rahastama MLH.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Ühendkuningriik** (NICE)<sup>20</sup>: geeniravi on hindamisel, lõppraport avaldatakse eeldatavasti juulis 2021. Hinnangu esialgse kavandi kohaselt<sup>12</sup> soovitatakse geeniravi rahastada SMA1 imikutele, kes on kas  $\leq 6$  kuud vanad või kes on vanuses 7-12 kuud ja kelle raviotsuse on langetanud multidistsiplinaarne meeskond. Mõlemal juhul on eeltingimuseks, et patsient ei ole püsiventilatsioonil üle 16 tunni päevas/trahheostoomiga. Samuti soovitatakse hüvitamist presümptomaatilistele patsientidele ( $\leq 3$  SMN2 geenikoopiat). Geeniravi kulutõhusus SMA1 patsientidel on ebakindel, kuid jääb tõenäoliselt ülispetsiifilise tehnoloogiana (*highly specialised*

technologies) aktsepteeritavasse suurusjärku. Seejuures eeldab rahastus konfidentsiaalse allahindluse rakendamist. Juhitakse tähelepanu, et puuduvad andmed ning teadaolevalt ei ole käimas ühtegi uuringut SMA2-3 patsientidega ega SMA1 patsientidega, keda on eelnevalt ravitud nusinerseeniga, mistõttu ei ole nende sihtgruppide osas võimalik rahastussoovitust anda.

**Šotimaa (SMC)<sup>19</sup>:** võttes arvesse konfidentsiaalset hinnapakkumist, soovitatakse ravimi hüvitamist SMA1 ning presümptomaatilistele patsientidele ( $\leq 3$  SMN2 geenikoopiat), kellel eeldatakse SMA1 kujunemist (s.o taotleja poolt kitsendatud sihtgrupp). SMA1 patsientide baasstsenaariumis leiti, et geeniravi on võrreldes nusinerseeniga dominantne (efektiivsem ja odavam, mõlema ravimi puhul kasutati võrdluses avalikke hindu, mis ei peegelda tegelikkust). Geeniraviga võidetakse 4,41 eluaastat (12,87 vs 8,46) ja 3,72 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY-t, 7,5 vs 3,77). Presümptomaatiliste patsientide sihtgrupis võrreldes BSC-ga (neile nusinerseeni ei rahastata) ning arvestades tegelikku geeniravi maksumust, jäi kulutõhusus vahemikku 59-74 000 £/QALY (ca 69-86 000 €/QALY). Tulemustega on seotud arvestatav ebakindlus.

**Iirimaa (NCPE)<sup>11</sup>:** geeniravi rahastamist hinnati sümptomaatiliste SMA1 patsientidel ja presümptomaatilistel patsientidel ( $\leq 3$  SMN2 geenikoopiat). Hüvitamine on põhjendatud vaid juhul, kui kulutõhusus võrreldes olemasolevate raviviisidega paraneb. On ebaselge, kas geeniravi toimib vähemalt samaväärselt või paremini kui nusinerseen, võrreldes BSC-ga on geeniravi tõenäoliselt efektiivsem. Seisukoht tugineb Beneluxa ühishindamisel, kuhu lisaks Irimaale oli kaasatud Holland, Belgia ning vaatlejana Austria<sup>21,22</sup>. Riikide kulutõhususe analüüside tulemused on toodud tabelis 2. Kuna tulemused ei peegelda tegelikku nusinerseeni maksumust (on tõenäoliselt soodsam), siis on geeniravi kulutõhusus tegelikkuses veelgi ebasoodsam.

**Tabel 2.** Beneluxa ekspertide kordusanalüüs sümptomaatilise SMA1 sihtgrupis võrreldes nusinerseeni või prima toetava raviga arvestades avalikke<sup>†</sup> hindu.

Geeniravi vs nusinerseen (NUSI)		Incremental cost (€)								ICER per QALY (€)
Diskonteerimismäär (% Perspektiiv)		LY OA	LY NUSI	LYG	QALY OA	QALY NUSI	QALY gain			
Iirimaa	4% C & B rahastaja	942 762	12,05	7,94	4,11	6,31	3,15	3,16	298 469	
Belgia	3% C & 1.5% B rahastaja	1 010 987	17,16	10,29	6,87	9,44	4,44	5,00	202 001	
Holland	4% C & 1.5% B rahastaja/ühiskond	942 201							188 392	
		1 317 280	17,15	10,28	6,87	9,44	4,44	5,00	263 389	
Geeniravi vs BSC		Incremental cost (€)								ICER per QALY (€)
Diskonteerimismäär (% Perspektiiv)		LY OA	LY BSC	LYG	QALY OA	QALY BSC	QALY gain			
Iirimaa	4% C & B rahastaja	2 880 179	13,34	2,11	11,33	7,64	0,21	7,43	387 717	
Belgia	3% C & 1.5% B rahastaja	3 382 188	19,98	2,28	17,70	12,02	0,21	11,81	286 413	
Holland	4% C & 1.5% B rahastaja/ühiskond	3 265 006							277 022	
		4 149 822	19,95	2,28	17,66	12,00	0,21	11,79	352 095	

C- kulud, B- kasu, LY – eluaastad, LYG – võidetud eluaastad, QALY gain – võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastad

**Rootsi (TLV)<sup>23</sup>:** geeniravi kulutõhusus (ICER/QALY) sümptomaatilise SMA1 korral võrreldes nusinerseeniga jäi vahemikku 850 000 - 3,2 miljonit SEK (83 976 - 316 143 €) ning võrreldes BSC- ga 2,9 – 5,7 miljonit SEK (286 505 – 563 130 €). Kulutõhusus varieerus suurtes piirides tulenevalt raviefekti püsimisega seotud ebakindlusest. Sümptomaatiliste SMA2-3 patsientide ja presümptomaatiliste patsientide geeniravi kulutõhusust ei olnud tulenevalt ebaselgest suhtelisest efektiivsusest võimalik hinnata.

<sup>†</sup> Kõigis 3 riigis on nusinerseeni osas sõlmitud täiendavad kokkulepped - konfidentsiaalne hinnalangus või riskijagamise skeem.

**Kanada** (CADTH)<sup>24</sup>: geeniravi hüvitamist soovitatakse pre- ja sümptomaatilistele patsientidele (1-3 SMN2 geenikoopiat), kes on alla 180 päeva vanad ning ei vaja püsivat toitumise tuge ega invasiivset või mitteinvasiivset püsiventilatsiooni, tingimusel, et ravi hind langeb oluliselt. Geeniravi kulutõhusus võrreldes BSC-ga on \$334 090 (ca 227 582 €) ICER/QALY, mis on ebasoodne ja väga ebakindel. Patsientidel, kelle haigus on kergem (sh paljud patsiendid, kellel on 3 SMN2 geenikoopiat), on kulutõhusus veelgi ebasoodsam. Saavutamaks kulutõhususe taset ≤ \$50 000, on vajalik vähemalt 90% hinnalangus. Stsenaariumianalüüsis, kus kasutati 5-aastast horisonti (peegeldamaks uuringute kestvust) võideti BSC-ga 1,033 QALY-t (1,514 vs 0,481) ning ICER/QALY \$ 2 866 859 (ca 1,95 mln €). Kuigi taotleja esitas kaks kaudset võrdlust nusinerseeniga, ei peetud nende tulemusi usaldusväärseteks (uuringud olid väga heterogeensed ning patsiente ei olnud piisavalt sobitatud) ning sellest lähtuvalt ei olnud võimalik teha järeldusi geeniravi kulutõhususe kohta võrreldes nusinerseeniga.

**Austraalia** (PBAC)<sup>3</sup> – geeniravi taotluse hindamine alla 2-aastastel patsientidel, kellel on tuginedes geno- ja fenotüübile kinnitatud SMA1, on edasi lükatud. Taotleja baasstsenaariumis võidetakse geeniraviga võrdluses nusinerseeniga eluea horisondis 3,35 QALY-t (7,71 vs 4,36), 20-aastases horisondis 2,47 QALY-t (5,85 vs 3,38) ning võrdluses BSC-ga eluea horisondis 7,49 QALY-t (7,71 vs 0,21) ning 20-aastases horisondis 5,64 QALY-t (5,85 vs 0,21). Kulutõhususe näitaja ICER/QALY numbrilised tulemused on hinnangus konfidentsiaalsed, kuid ekspertide hinnangul on tulemused väga ebakindlad ning arvestatavalt alahinnatud. Väidet, et geeniravi on nusinerseenist parema efektiivuse ja ohutusega, ei peetud tõendatuks ning leiti, et sarnaste patsientide ravitulemused on pigem ühetaolised. Ekspertid arutlesid ka hinna põhjendatuse üle viidates, et kuigi ravimidoosid on erinevad, on teine sama MLH sarnasel meetodil valmistatud geeniravim (voretigeenparvovek) kolm korda odavam.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

MLH on haigekassale esitanud majandusanalüüsi, milles geeniravi kulutõhusust hinnatakse sümptomitega SMA1 diagnoosiga imikutel võrdluses BSC-ga eluea horisondis (100 a). Diskonteerimismäärana on kasutatud 1,5% tuginedes NICE soovitusel, mille kohaselt<sup>25</sup> on 1,5% diskonteerimismäär õigustatud juhtudel, kui ravi taastab inimestel, kes muidu sureksid või elaksid raske tervisekahjustusega elu, täieliku või peaaegu täieliku tervise ning kui see efekt püsib vähemalt 30 aasta jooksul. Peamised kliinilised andmed pärinevad geeniravi kohta uuringutest START ja STRIVE-US ning BSC kohta uuringust NeuroNext<sup>26,27</sup>. Taotleja esitatud baasstsenaariumis võidetakse geeniraviga võrreldes BSC-ga 19,04 eluaastat (LYG) ning 14,02 QALY-t ning kulutõhususeks kujuneb vastavalt ICER/LYG = 119 837 € ning ICER/QALY = 162 784 €. Täpsem info (sh kirjeldava taustainfona käsitletav võrdlus nusinerseeniga) on toodud tabelis 3. Presümptomaatiliste patsientide sihtgrupi kohta majandusanalüüsi esitatud ei ole, mistõttu ei saa kulutõhususe osas selles sihtgrupis järeldusi teha.

Võrreldes kulutõhususe analüüsi (geeniravi vs BSC) tulemusi teiste riikidega, näitab Eestile esitatud mudel geeniravi tulemusi soosivamas valguses. Kui Eesti analüüsis annab geeniravi patsiendile 14,23 kvaliteetset eluaastat ning võidetud QALY-de arv on 14,02, siis samad näitajad jäävad teistes riikides vahemikku 7,64-12,02 QALY-t ja 7,43 - 11,81 võidetud QALY-t. Seejuures BSC kvaliteetsed eluaastad on kõikides analüüsides 0,21. Sarnaselt on ka kulutõhususe näitaja ebasoodsam teistes riikides jäädes vahemikku 227 582 - 563 130 €.

**Tabel 3.** MLH kulutõhususe baasstsenaarium

Raviviis	Ravimi ja tervise-staadiumiga seotud kulu (€)	Teised kulud (€)	Kogukulu (€)	LYs	QALYs	Perspektiiv	Võrdlus	ICER/QALY	ICER/LYG
BSC	58 618	155 990	214 608	<b>3,08</b>	<b>0,21</b>	Tervishoiu rahastaja	Geeniravi vs NUSI	-€ 48 936	-€ 42 604
NUSI	2 793 378	417 935	3 211 314	11,47	4,97		Geeniravi vs BSC	<b>€ 162 784</b>	<b>€ 119 837</b>
Geeniravi	2 340 070	564 565	2 904 635	<b>22,11</b>	<b>14,23</b>		NUSI vs BSC	€ 575 520	€ 325 645
Võrdlus						Ühiskond	Geeniravi vs NUSI	-€ 33 107	-€ 28 823
Geeniravi vs NUSI	-453 308	146 630	-306 678	10,64	9,26		Geeniravi vs BSC	€ 191 937	€ 141 298
Geeniravi vs BSC	2 281 452	408 576	2 690 027	<b>19,04</b>	<b>14,02</b>		NUSI vs BSC	€ 630 645	€ 356 836

LY – eluaastad, LYG – võidetud eluaastad, QALY gain – võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastad, NUSI - nusinerseen

Tuginedes ravimi pikaajalise efektiivsuse kohta teadaolevatele andmetele, ei saa 1,5% diskonteerimismäära kasutamist pidada veenvalt põhjendatuks ning kohane on lähtuda Balti juhises soovitatud 5%-st<sup>28</sup>. Kuna pikaajalisi efektiivsusandmeid geeniravi kohta on vaid kuni 5 aasta (uuring LT-001) kohta, siis viis haigekassa läbi kordusanalüüsi nii 5-aastases kui sarnaselt PBAC hinnangule 20-aastases horisondis: Geeniravi kulutõhusus jäi vahemikku 292 857 – 1 173 994 €/QALY. Täpsemad andmed on toodud tabelis 4.

**Tabel 4.** Haigekassa stsenaariumianalüüsid

Ajahorisont & diskonteerimismäär	Raviviis	Kogukulu (€)	Kulude erinevus (€)	LYs	LYG	ICER/LYG (€)	QALY-d	QALY gain	ICER/QALY
<b>Eluaeg 5%</b>	BSC	183 297	2 455 346	2,63	10,10	218 143	0,21	7,52	<b>292 857</b>
	Geeniravi	2 638 643		12,73			7,73		
<b>20 a &amp; 5%</b>	BSC	183 297	2 387 335	2,63	7,40	294 434	0,21	5,61	<b>388 103</b>
	Geeniravi	2 570 632		10,03			5,82		
<b>5 a &amp; 5%</b>	BSC	126 316	2 232 882	1,83	2,42	883 418	0,21	1,82	<b>1 173 994</b>
	Geeniravi	2 359 198		4,25			2,03		

Haigekassa hinnangul on geeniravi **kulutõhusus ebasoodne**. Tulemus on ka **äärmiselt ebakindel**, seda arvamust kinnitavad kõik punktis 3.1 refereeritud rahvusvahelised eksperdid. Seda nii sisendina kasutatud kliiniliste uuringute kui kaudsete võrdlusandmetega seotud kitsaskohade tõttu. Mõne aasta ravi tulemusi (sh elulemus) ja uuringutes saavutatud mootorsete arengutähiste püsimist on ekstrapoleeritud eluea horisondile ehk enamus tervisekasust on analüüsidis modelleeritud. Samuti on modelleeritud mootorsete kontrollpunktide saavutamist tulevikus. Kuna andmeid SMA1 patsientide elukaare kohta ei eksisteeri, siis on ka asjakohase ekstrapolatsiooni meetodi valik ja majandusanalüüsis saadud tulemuste valideerimine raskendatud. Problemaatiline on ka usaldusväärsete tervisekasu väärtuste kasutamine, sest erinevates uuringutes on ühe ja sama tervisestaadiumi kohta saadud väga erinevad tervisekasu väärtuseid. Elukvaliteedi objektiivset hindamist raskendab veelgi asjaolu, et tegu on väikelastega. Lisaks mõjutab kulutõhusust oluliselt ravimite maksumus, aga ka ravikuludega seotud küsitavused.

Tervistava toime hindamiseks on komisjoni arvates<sup>29</sup> vaja vähemalt 5-10 aastase jälgimisperioodi andmeid. Arvestades siiski ravimi potentsiaali, MLH majandusanalüüsis eeldatud geeniraviga saavutatavaid eluaastaid (22,11), kuid pikaajaliste andmete puudumist, tuleks ravimi rahastatust

kaaluda patsiendipõhist riskijagamise lahendust rakendades. Põhjendatuks võib pidada skeemi, kus aastane ravi patsiendi kohta ei maksaks rohkem kui ████████ / 22,11 = ████████ eurot, mida haigekassa tasuks igal aastal elus ja püsiventilatsioonita patsiendi kohta.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Eestis puudub SMA alane register ning vastsündinute rutiinset SMA skriiningut ei teostata. SMA esinemissagedus elusündide kohta on maailmas ca 1/10 000<sup>1</sup>, Eestis 1/8279<sup>30</sup>. Statistikaameti andmetel<sup>31</sup> oli 2019. a Eestis 14 099 elussündi. 2019. aasta andmete järgi esineb Eestis kõige enam SMA-haigete hulgas SMA1 alavormi<sup>30</sup>. Taotleja selgituste kohaselt, kui rahastatud oleks ka presümptomaatiline ravi, saaksid ravi ka SMA teise tüübiga patsiendid, mis tõstaks ravitud haigete arvu hinnanguliselt ca 25%. Taotleja hinnangul SMA3 patsiendid jääksid välja, kuna enamasti on neil >3 SMN2 geenikoopiat, siiski teatud juhtudel võib neil ka olla 3 koopiat (vt tabel 1). Aastas ravi vajavate patsientide arv (ei kumuleeru) jääks vahemikku 1-2. Kulu haigekassa eelarvele aastaks oleks ████████ - ████████ €.

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

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

Väärkasutamine ei ole tõenäoline, sest ravi võib alustada ainult SMA patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all kindlal näidustusel. Liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimile seatud kasutamispääsudest.

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

Taotleja peab oluliseks võimalust haiguse ravi alustada prekliinilises faasis, sest seljaaju eessarve rakkude häving ei ole selleks hetkeks veel alanud ning raviefekt võib olla suurem. Selleks on vaja käivitada vastsündinute skriiningprogramm. Peale 6. elukuud on hävinud neuronite arv kasvanud nii suureks, et geeniravi pikendab küll eluiga, kuid mitte elukvaliteeti ja suurendab oluliselt vajadust hilisemate ja tervishoiu- ja sotsiaalkulude järele. Kui geeniravi rahastada kogu ametliku näidustuse ulatuses, siis oleks potentsiaalsete raviks sobivate patsientide arv 1. raviaastal oluliselt suurem (nt NCPE hindas seda 5 korda suuremaks – 4 vs 21 patsienti). Eeltoodud arvesse võttes on haigekassa hinnangul põhjendatud järgmiste rakendustingimuste seadmine:

*Geeniravi võib alustada ainult geneetiliselt kinnitatud 5q spinaalse lihasatroofiaga kuni 6 kuu (k.a) vanusel patsiendil, kellel on SMN1-geeni bialleelne mutatsioon*

- *ja kliiniliselt diagnoositud 1. tüüpi spinaalne lihasatroofia ja/või*
- *presümptomaatilistel patsientidel, kellel on kuni 3 SMN2-geeni koopiat, eeldusel, et skriiningprogrammi käivitamine on võimalik ning see on Eesti oludes hinnatud kulutõhusaks*

*ning kes ei ole püsiventilatsioonil<sup>‡</sup>*

*Raviotsuse on teinud kolmeliikmeline eksperdikomisjon, kuhu kuuluvad 2 lasteneuroloogi ja geneetik ning ravi viib läbi SMA ravis kogenud lasteneuroloog või neuroloog.*

---

<sup>‡</sup> Püsiventilatsioon - trahheostoomia või mitteinvasiivse hingamistoe/ventilaatorravi vajadus vähemalt 16 tundi päevas 14 järjestikuse päeva jooksul, kui ei esine akuutset pöörduvat haigust ega operatiivsest seisundist tingitud ventilatsioonivajadust.



**4. Kokkuvõte** Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	5q spinaalse lihasatroofia ravi onasemnogeen abeparvovekiga	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Lasteneuroloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	parim toetav ravi, Euroopas nusinerseen ja risdiplaam	
<b>Kulutõhusus</b>	Taotleja baasstenaariumis võrreldes BSC-ga ICER/QALY=162 784 €. Tulemus on ebasoodne, äärmiselt ebakindel ja võrreldes rahvusvaheliste eksperthinnangutega geeniravi soosivam. Stsenaariumianalüüsid jäi geeniravi kulutõhusus vahemikku 292 857 – 1 173 994 €/QALY.	
<b>Omaosalus</b>	n/a	
<b>Vajadus</b>	aastas keskmiselt 1-2 patsienti, patsientide arv ei kumuleeru teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 1x elu jooksul	
<b>Teenuse piirhind</b>	Geeniravi maksumus	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah (vt. punktid 4.4)	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	██████████ € aastas	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Lasteneuroloogide Selts taotleb 5q spinaalse lihasatroofia ravi onasemnogeen abeparvovekiga. Geeniraviga läbi viidud uuringute kvaliteeti võib pidada tulenevalt nende disainist (avatud, võrdlusgrupita, väikesemahulised) väga madal, kaks põhiuuringut on veel käimas ning uuringutest pikemaajalisi jälgimisandmeid on limiteeritud. Geeniravi kaudne võrdlus ajalooliste kontrollgruppidega küll eksisteerib ning geeniravi tulemused on kliiniliselt oluliselt paremad võrreldes prima toetava raviga (BSC) saavutatust, raskendavad tulemuste võrreldavust erinevused uuringudisainis. Seega on efektiivsusandmetes veel üksjagu ebakindlust ning lisakasu suurus ebaselge. Samuti ei ole veel andmeid geeniekspressiooni pikaajalist ohutuse osas. Haigekassa hinnangul on geeniravi kulutõhusus võrreldes BSC-ga ebasoodne ja äärmiselt ebakindel. Aastas 1-2 patsiendi geeniravi rahastamine tähendaks lisakulu ██████████ €. Arvestades siiski ravimi potentsiaali, majandusanalüüsis eeldatud geeniraviga saavutavaid eluaastaid, kuid pikaajaliste andmete puudumist, on põhjendatud kaaluda rahastamist riskijagamise skeemi rakendades.	

Lisa 1. Uuringute kokkuvõte Iirimaa (NCPE) hinnangust

**Table 1 Overview of clinical trials and outcomes with intravenous OA**

Name	Study design*	Status	Patients	Survival†	Motor milestones‡
<b>START (CL-101) Phase 1/2</b>	Open-label dose-escalation process A	Completed	N=15 Symptomatic SMA type 1 2x SMN2	Therapeutic dose (n=12): 100% event free survival at 2 years post dose	Therapeutic dose: 9 (75%) sits without support for ≥ 30 seconds and 2 (17%) walking independently 2 years post dose
<b>LT-001 Phase 4</b>	Long term follow-up of START	Ongoing	N=13 Symptomatic SMA type 1 2x SMN2	Therapeutic dose (n=10): 100% event free survival at mean 5.2 (range 4.7 to 6.1) years of age	Therapeutic dose: No recorded loss of milestones, however 4/10 (40%) patients received nusinersen in study therefore maintenance of efficacy cannot be solely attributed to OA.
<b>STR1VE-EU (CL-302) Phase 3</b>	Single-arm process B	Complete†	N=33 Symptomatic SMA type 1 2x SMN2	97% event free survival 1 (3%) died at mean 17.1 (range 6.9 to 18.8) months of age	9 (27%) sits without support for ≥30 seconds 1 (3%) walking independently at mean 17.1 (range 6.9 to 18.8) months of age
<b>STR1VE-US (CL-303) Phase 3</b>	Single-arm process B	Completed	N=22 Symptomatic SMA type 1 2x SMN2	91% event free survival 1 (5%) died 19 (86%) completed the study at 18 months of age	13 (59%) sits without support for ≥30 seconds 1 (5%) walking independently at 18 months of age
<b>SPRINT (CL-304) Phase 3</b>	Single-arm process B	Ongoing	N=30 Presymptomatic SMA SMN2 x2 n=14; x3 n=15; x4 n=1	2x SMN2: 100% event free survival at median 15.6 (range 8.8 to 18.8) months of age 3x SMN2: 100% event free survival at median 15.2 (range 3.3 to 21.1) months of age	2x SMN2: 11 (79%) sits without support for ≥30 seconds and 4 (29%) walking independently at median 15.6 (range 8.8 to 18.8) months of age 3x SMN2: 6 (40%) walking independently at median 15.2 (range 3.3 to 21.1) months of age
<b>LT-002 Phase 4</b>	Long term follow-up of STR1VE and SPRINT	Ongoing	Pre- and symptomatic SMA 2/3/4x SMN2	-	-

\* Two different processes, A and B, have been used to manufacture OA. Process B is claimed to be manufactured with the commercial process.

† STR1VE-EU completed in September 2020, however only interim data (June 2020) were available for this assessment.

‡ Event-free survival defined as time to either death or permanent ventilation. Permanent ventilation is defined as requirement of ≥16-hour respiratory assistance per day continuously for ≥2 weeks in the absence of an acute reversible illness, excluding perioperative ventilation in START and as tracheostomy or ≥16 hours of respiratory assistance per day (via non-invasive ventilatory support) for ≥14 consecutive days in the absence of an acute reversible illness, excluding perioperative ventilation in other trials.

§ Walking independently is defined as 'takes independent steps' or 'walks independently' in START and as 'the ability to take at least five steps independently displaying coordination and balance' in other trials.

## 5. Kasutatud kirjandus

---

- <sup>1</sup> Kirschner J et al. European Paediatric Neurology Society European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *European Journal of Paediatric Neurology* 28 (2020) 38e43
- <sup>2</sup> Al-Zaidy S et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatric Pulmonology*. 2019;54:179–185.
- <sup>3</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/onasemnogene-abeparvovec-psd-nov-2020.pdf>
- <sup>4</sup> [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimid\\_10.09.2018.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimid_10.09.2018.pdf)
- <sup>5</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_et.pdf)
- <sup>6</sup> Mendell JR et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713-22.
- <sup>7</sup> Day JW et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20: 284–93
- <sup>8</sup> Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289?term=NCT03461289&draw=2&rank=1>
- <sup>9</sup> A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03505099?term=NCT03505099&draw=2&rank=1>
- <sup>10</sup> A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042025?term=NCT04042025&draw=2&rank=1>
- <sup>11</sup> <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/05/Executive-summary-Zolgensma-Beneluxa-IrelandFinal-Version.pdf>
- <sup>12</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10026/documents/evaluation-consultation-document-2>
- <sup>13</sup> Lapse tervise jälgimise juhend, RJ-Z/29.1-2019. Ravijuhendite nõukoda. 2019 [https://www.ravijuhend.ee/uploads/userifiles/Lapse\\_tervise/Kontrollkaart\\_A4.pdf](https://www.ravijuhend.ee/uploads/userifiles/Lapse_tervise/Kontrollkaart_A4.pdf)
- <sup>14</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2021/05/06/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-onasemnogene-abeparvovec-zolgensma/Brief+aan+minister+MZS+over+Pakketadvies+sluisgeneesmiddel+onasemnogene+abeparvovec++Zolgensma.pdf>
- <sup>15</sup> Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014; 83: 810–17.
- <sup>16</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_et.pdf)
- <sup>17</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_et.pdf)
- <sup>18</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182010>
- <sup>19</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5813/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-final-feb-2021-amended-010321docx-for-website.pdf>
- <sup>20</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10026>
- <sup>21</sup> <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/05/Executive-summary-Zolgensma-Beneluxa-IrelandFinal-Version.pdf>
- <sup>22</sup> <https://beneluxa.org/news3>
- <sup>23</sup> [https://www.tlv.se/download/18.2481e10b177db4d6d0ab7b0f/1615549930200/bed210224\\_zolgensma.pdf](https://www.tlv.se/download/18.2481e10b177db4d6d0ab7b0f/1615549930200/bed210224_zolgensma.pdf)
- <sup>24</sup> <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>
- <sup>25</sup> NICE. CHTE methods review. Discounting. Task and finish group report. July 2020.
- <sup>26</sup> Kolb, S.J., et al., Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*, 2017. 82(6): p. 883-891.
- <sup>27</sup> AveXis, Data on file. PNCR and NeuroNext database report. 2018.
- <sup>28</sup> [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoekonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf)
- <sup>29</sup> Ravimikomisjon arvamus / Nõuanne Eesti Haigekassa juhatusele välisravina geeniteraapia rahastamiseks ravimiga onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) spinaalse lihaskatroofia tüüp I korral. 30.07.2019
- <sup>30</sup> Sarv S et al. Spinaalse lihaskatroofia esinesmissagedus Eestis. *Eesti Arst* 2019; 98 (Lisa 2), 39.
- <sup>31</sup> <https://www.stat.ee/et/avasta-statistikat/valdkonnad/rahvastik/sunnid>