

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE
TAOTLUS**

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 8, Tartu 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	-
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	Roche Eesti OÜ
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	346R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Sclerosis multiplex</i> 'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, neljanädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input checked="" type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmise) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise ⁴	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärk on lubada Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus okrelizumabi kasutamine *sclerosis multiplex*'i (SM) ägenemistega kulgevate vormide raviks näidustuse kohaselt ehk alates esimesest ravireast, mitte alates 3. ravireast, nagu praegused rahastuskriteeriumid võimaldavad.

Ocrevus (okrelizumab) on esimene ja seni ainus ravim, mis on tõestanud efektiivsust nii SM-i ägenemistega kulgevate vormide kui primaarselt progresseeruva vormi (PPSM) korral.

Ocrevus on näidustatud:

- *sclerosis multiplex*'i ägenemistega kulgevate vormide raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud aktiivne haigus;
- haiguse kestuse ja puude astme järgi varajases staadiumis primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'i raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad pildidiagnostiliselt põletikulisele aktiivsusele iseloomulikud tunnused.

S.t. näidustuse kohaselt võib haiguse aktiivsuse esinemisel alustada ägenemistega SM-i ravi kohe okrelizumabiga.

Praegu saab Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kohaselt alustada ravi okrelizumabiga vähemalt kolmest neuroloogist koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosinemise korral:

- 1) varem on ravitud vähemalt kahe esmaavaliku ravimiga;
- 2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt 2 olulist ägenemist.

Okrelizumabi kui kõrge efektiivsusega, soodsa ohutusprofiiliga ja hea kasutusmugavusega SM-i kulgu modifitseeriva ravimi senisest varasem kasutamine võimaldaks ennetada ja/või pidurdada kesknärvisüsteemi kahjustuse teket, säilitada patsientide töövõimet ning vähendada puude teket paremini kui madalama efektiivsusega esmaavalikuravimitega. Vähendades seeläbi nii tervishoiuressursside kasutust kui koormust riigi, töandjate ja inimeste rahakotile.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, v.a. juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi eri näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Ocrevus (okrelizumab) on näidustatud:

- SM-i ägenemistega kulgevate vormide raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud aktiivne haigus;
- haiguse kestuse ja puude astme järgi varajases staadiumis primaarselt progresseeruva SM-i raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad pildidiagnostiliselt põletikulisele aktiivsusele iseloomulikud tunnused.¹

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	G35 Multiipel- e hulgiskleroos (<i>sclerosis multiplex</i>)
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Sclerosis Multiplex (SM) on kesknärvisüsteemi krooniline progresseeruv autoimmuunne põletikuline haigus. SM on kõige sagedasem neuroloogiline haigus, mis põhjustab puude teket noortel täiskasvanutel.</p> <p>SM levimuseks Eestis hinnatakse umbes 100...110 juhtu 100 000 elaniku kohta, s.t. Eestis on hinnanguliselt umbes 1500 SM-i diagnoosiga inimest.</p> <p>SM on noorte inimeste haigus, haigestumise tippaeg jääb 20. ja 29. eluaasta vahele. Naised haigestuvad ligi kaks korda sagedamini kui mehed.</p> <p>Tavaliselt tekivad varem tervetel noortel inimestel konkreetsed kaebused tasakaaluhäiretele, ja jalgade nõrkusele, tundlikkusehäiretele. Aja jooksul võib neuroloogiline puue pöördumatult süveneda, lisanduda võivad soole- või põietegevuse häired, liikumishäired. Võib esineda kognitiivsete võimete langus, mis mõjutab oluliselt töövõimet, isikliku eluga toimetulekut ja psüühikahäirete (nt depressioon, ärevus) teket.</p> <p>Enam kui 71%-l SM-i diagnoosiga Eesti patsientidest on välja kujunenud puue, töövõimekadu või mõlemad; SM-iga patsientidel esines puuet üle 6 korra enam kui Eesti elanikkonnal keskmiselt.² SM-iga patsientide oodatav eluiga on 7–14 aasta võrra lühem kui üldpopulatsioonis.³</p> <p>SM-il eristatakse mitut alavormi. Kõige sagedasem on ägenemiste ja remissioonidega kulgev SM (RRMS), mis esineb 80-90% patsientidest ja millele on iseloomulik ägenemiste ja remissioonide esinemine. Enamusel ägenemiste ja remissioonidega SM-iga patsientidest läheb haigus aja jooksul üle sekundaarse progresseerumisega SM-iks (SPMS). 10-15% patsientidest diagnoositakse primaarselt progresseeruva kuluga SM (PPMS), mille korral neuroloogiline leid süveneb pidevalt ilma ägenemiste esinemiseta.</p> <p>SM-i diagnoosivad ja ravivad neuroloogid. Haigust diagnoositakse 2001. aasta McDonaldi diagnoosikriteeriumite alusel, mida on täiendatud 2005., 2010. ja 2017. aastal. <i>Sclerosis multiplex</i>'i RHK diagnoosikood on G35, haiguse alavormidel eraldi RHK koodi ei ole.</p> <p>SM-i ravi</p> <p>Kuigi kuratiivset ravi SM-i korral veel ei tunta, on SM-i ravis viimase 20 aasta jooksul toimunud olulised muutused. Nüüdisaegsete ravimitega on võimalik enamikel juhtudel kardinaalselt mõjutada haiguse kulgu, vähendada haiguse ägenemisi ja progresseerumist ning anda paljudele haigetele võimalus säilitada tervis, töövõimelisus ja elukvaliteet aastateks. Enamus nendest ravivõimalustest on kättesaadavad ka Eestis.</p> <p>Primaarse progresseeruva SM-i raviks on seni registreeritud vaid üks haiguse kulgu modifitseeriv ravim (HMR) – Ocrevus (okrelizumab). Enamus sel näidustusel uuritud ravimeid on osutunud uuringutes ebaefektiivseks.</p> <p>SM-i ägenemistega kulgeva vormi raviks on seevastu registreeritud palju erinevaid haiguse kulgu modifitseerivaid ravimeid, millest enamus on kättesaadavad ka Eestis. Toime ulatuse põhjal jaotatakse SM-i kulgu mõjutavad ravimid madalama efektiivsusega ravimiteks ja kõrge efektiivsusega ravimiteks. Kõrge efektiivsusega ravimid vähendavad ägenemiste arvu ja haiguse progresseerumist oluliselt enam kui traditsioonilised esmavaliku ravimid.</p> <p>Madalama efektiivsusega ehk nn „esmavalikuravi” on Eestis rahastatud soodusravimitena. Sellised ravimid on näiteks klassikalised süstitavad interferoonid ja glatirameeratsetaat ning tabletravimid, nt teriflunomiid ja dimetüülfumaraat.</p> <p>Alates 2013. aastast on Eestis kättesaadav ka esmavalikuravimitest efektiivsem kõrge efektiivsusega</p>	

(*highly effective*, HE) ravi. Kõrge efektiivsusega ravimid on Eestis nn „teise valiku ravimid”, mida kompenseeritakse Eestis nii tervishoiuteenuste loetelu kaudu kui soodusravimitena ning mida Eestis saab kasutada reeglina pärast vähemalt kahe esmavaliku ravimi kasutamist.

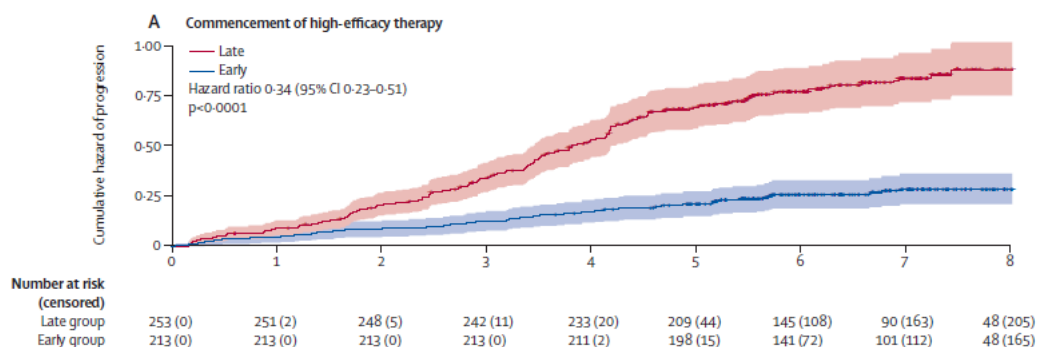
Kuna haiguse kulgu mõjutava raviga pole reeglina võimalik vähendada juba tekkinud kahjustusi, kuid on võimalik vältida või pidurdada haiguse edasist kulgu ja puude väljakujunemist, tuleks SM-i ravi alustada võimalikult kiiresti. Juhul kui kasutataval ravimil loodetud efekt puudub, on oluline see võimalikult kiiresti efektiivsema vastu välja vahetada.

Kui seni on SM-i ravi alustatud enamasti soodsa riski-kasu suhtega esmavalikuravimitega ning patsientidel, kellel jätkuvad esmavaliku ravi foonil ägenemised ja/või oluline põletikuline aktiivsus MRT-s (~20-50% patsientidest), on mindud üle kõrgema efektiivsusega ravimitele (nn „eskaleeriv“ ravitaktika), siis aina enam soovitatakse kõrge efektiivsusega ravimite kasutamist kohe ravi alustamisel (varane intensiivne ravitaktika).

Viimastel aastatel on kogunenud rohkelt tõendust, et kõrge efektiivsusega ravi varajane alustamine võib oluliselt vähendada SM-iga patsientide ägenemiste ja puude süvenemise riski.⁴⁻¹¹ Enamik seniseid uuringuid on olnud suurte SM registrite retrospektiivsed uuringud, milles on võrreldud kõrge efektiivsusega ravi kasutamist esmavalikuna vrs ravi alustamine mõõduka efektiivsusega ravimitega ja eskaleeruv ravi. Reeglina 2 kuni 8 aastat kestnud jälgimisperiodide jooksul on kõrge efektiivsusega ravi esmavalikuna saanud patsientidel kirjeldatud haiguse ägenemiste, puude süvenemise ja MRT-l põletikulise aktiivsuse vähenemist.

2020. aastal avaldatud rahvusvahelise SM registri MSBase ja Rootsi SM registri andmed näitavad veenvalt, et patsientidel, kellel alustati HE ravi kiiresti, kahe aasta jooksul alates haiguse algusest, pidurdub puude väljakujunemine oluliselt enam võrreldes patsientidega, kes said seda ravi hiljem, 4–6 aastat pärast haiguse algust.⁶

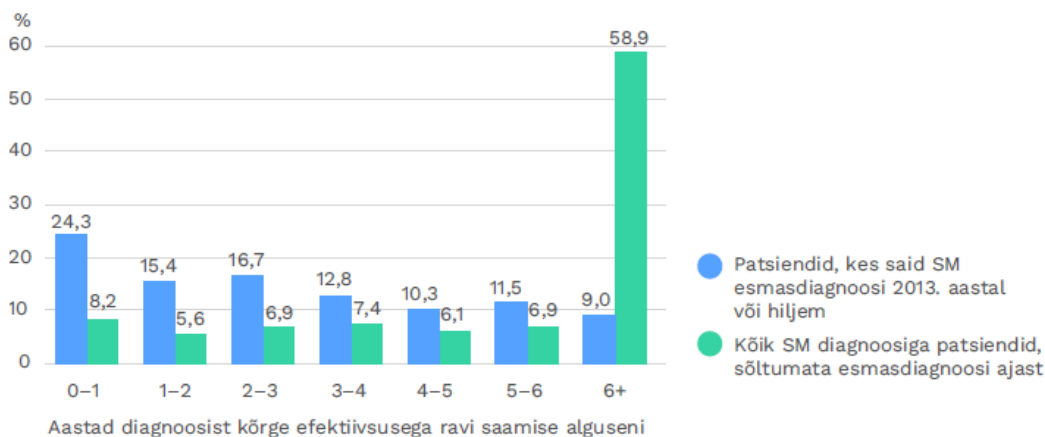
Joonis 1. Kumulatiivne puude süvenemise risk RRMS-iga patsientidel, keda raviti kõrge efektiivsusega raviga varakult (kahe aasta jooksul haiguse algusest) või hilja (4-6 aastat pärast haiguse algust)⁶



Roche Eesti poolt koostöös Statistikaameti, Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi ja Eesti SM Ühingute Liiduga läbi viidud uuring „*Sclerosis multiplex*’iga seotud majandusliku ja haiguskoormuse hindamine Eestis“² näitas, et:

- kõigist SM-iga Eesti patsientidest, kes aastatel 2018-2020 neruoloogide vaateväljas olid, oli kõrge efektiivsusega ravi saanud 11,4%, s.t. valdavale enamusele Eesti patsientidest oli see jäänud kättesaamatuks,
- enamus (59%) Eestis HE ravi saanud patsientidest hakkas seda saama 6 või enam aastat pärast SM-i diagnoosi saamist. Esimese kahe aasta jooksul hakkas HE ravi saama vaid 13,8% patsientidest.

Joonis 2. Aeg esmasest SM diagnoosist HE ravi alguseni, osakaal patsientidest²



Okrelizumab

Ocrevus (okrelizumab) on esimene ja seni ainus ravim, mis on tõestanud efektiivsust nii SM-i ägenemistega kulgevate vormide kui primaarselt progresseeruva vormi (PPSM) korral. 2023 novembri seisuga on okrelizumab-ravi saanud üle 300 000 patsiendi üle kogu maailma.

Ocrevus on näidustatud:

- *sclerosis multiplex*'i ägenemistega kulgevate vormide raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliselt või piltagnostika abil määratletud aktiivne haigus;
- haiguse kestuse ja puude astme järgi varajases staadiumis primaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'i raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad piltagnostiliselt põletikulisele aktiivsusele iseloomulikud tunnused.¹

S.t. näidustuse kohaselt võib haiguse aktiivsuse esinemisel alustada ägenemistega SM-i ravi kohe okrelizumabiga.

Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et okrelizumab-ravist saadav kasu on suurim, kui ravi alustatakse võimalikult kiiresti ja esimeses ravireas.

- III faasi uuringutes OPERA I ja II kinnitasid pikaajalised tulemused varasema raviefekti ja soodsa ohutusprofiili püsimist ning tõid välja okrelizumab-ravi hilisema alustamise negatiivsed mõjud¹²⁻¹⁹
 - 10-aastase ravi järel kirjeldati okrelizumab-ravi saavatel patsientidel jätkuvalt väga vähe ägenemisi (aastale kohandatud ägenemiste määr 0,0017) ja MRT-l põletikulise aktiivsuse peagu täielikku supressiooni. Enamusel patsientidest ei esinenud puude kumuleerumist. Puude süvenemist oli jätkuvalt vähem patsientidel, kes olid alustanud okrelizumab-ravi varem (kohe uuringute topeelpimedas perioodis) vrs patsientidel, kes alustasid okrelizumab-ravi 2 aastat hiljem (topeelpimedale perioodile järgnenud avatud jätkuperioodis). Hinnanguliselt võimaldab okrelizumab-ravi 2 aastat varasem alustamine lükata haiguse progressiooni edasi ligi 10 aasta võrra.¹⁹
 - Varase RMS-i subgrupis olid ravitulemused 9-aastase ravi järel patsientidel, kes alustasid okrelizumab-raviga kohe (ehk esimeses ravireas) paremad kui patsientidel, kes said esimese 2 aasta vältel ravi beeta-1a-interferooniga ja alustasid okrelizumab-ravi avatud jätkuperioodis 2-aastase viibega. Okrelizumab-ravi alustamine esimese ravivalikuna aeglustas varase RMS-iga patsientidel oluliselt puude süvenemist ning tõstis aktiivse haiguse ilmingute puudumise (NEDA) tõenäosust 9-aastase jälgimisaja jooksul ligi 2 korda.¹⁸

- IIIb faasi uuringus ENSEMBLE kaasnes varase RRMS-iga patsientidel 4-aastase varakult esimeses ravireas alustatud okrelizumab-raviga haiguse minimaalne aktiivsus ja puude kumuleerumise madal tase – enamusel patsientidest oli EDSS skoor stabiilne või paranenud, igal kolmandal patsiendil kirjeldati puude vähenemist. Võrdluses Saksamaa NTD MS registri klassikaliste esmavalikuravimite (beeta-1a-interferooni, beeta-1b-interferooni, glatirameeratsetaadi, dimetüülfumaraadi või teriflunomiidi) kohordiga näidati, et varase RRMS-iga patsientidel kaasnes esimeses reas kasutatud okrelizumab-raviga oluliselt madalam risk haiguse aktiivsuseks kui NTD MS registri patsientidel kasutatud esmavalikuravimitega.²⁰⁻²⁵
- Geiger jt läbi viidud retrospektiivses kohortuuringus kaasnes okrelizumabi varase alustamisega esimeses raviliinis võrreldes hilisema kasutusega oluliselt vähem ambulatoorseid visiite, retseptiravimite kasutust, oluliselt madalam tõenäosus hospitaliseerimisteks lähima aasta jooksul ja oluliselt madalamad (nii SM-iga seotud kui mis tahes põhjusel) kulud.²⁶

Praegu saab Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kohaselt alustada ravi okrelizumabiga vähemalt kolmest neuroloogist koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel, kui patsienti on varem ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga ja vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist ägenemist.

Okrelizumabi kui kõrge efektiivsusega, soodsa ohutusprofiiliga ja hea kasutusmugavusega SM-i kulgu modifitseeriva ravimi senisest varasem kasutamine võimaldaks ennetada ja/või pidurdada kesknärvisüsteemi kahjustuse teket, säilitada patsientide töövõimet ning vähendada puude teket paremini kui madalama efektiivsusega esmavalikuravimitega. Vähendades seeläbi nii tervishoiuressursside kasutust kui koormust riigi, tööandjate ja inimeste rahakotile.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Lisaks esimeses taotluses toodule kajastame järgnevalt okrelizumabi uuringute andmeid, mis kinnitavad okrelizumab-ravi varase alustamise olulisust:

- III faasi uuringute OPERA I ja II tulemusi, sh pikaajalise (10-aastase) jälgimise andmeid ning varase RMS subgrupi analüüsi ja pikaajalise (9 aasta) jälgimise andmeid
- IIIb faasi uuringu ENSEMBLE andmeid varase RRMS-iga patsientidel
- retrospektiivse kohordi andmeid, milles võrreldi okrelizumabi kasutamist 1. ja 2. või enamas ravireas

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

III faasi registreerimisuurinud OPERA I ja OPERA II¹²⁻¹⁹

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv

SM-i ägenemistega kulgevate vormidega (RMS)* patsiendid.

Identse ülesehitusehitusega OPERA uuringutesse

<p><i>uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>kaasati ägenemiste kulgeva <i>sclerosis multiplex</i>-iga patsiendid,</p> <ul style="list-style-type: none"> - vanuses 18...55 aastat (kaasa arvatud), - kellel oli haigus diagnoositud vastavalt 2010. a McDonaldi kriteeriumidele, - kelle EDSS oli skriiningul 0,0...5,5 punkti ja - kellel olid eelneva kahe aasta jooksul esinenud (kliiniliselt või pildiagnostika abil määratletud) haiguse aktiivsuse ilmingud. <p>1656 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama okrelizumabi (OCR) ja beeta-1a-interferooni (IFN).</p> <p><i>* Ägenemiste ja remissioonidega kulgev SM (RRMS) ja jätkuvate ägenemistega sekundaarselt progresseeruv SM (SPMS).</i></p>
---	---

Demograafiliste ja ravieelsete näitajate osas olid ravirühmad hästi tasakaalustatud:

	OPERA I (n=821)		OPERA II (n=835)	
	OCR (n=410)	IFN (n=411)	OCR (n=417)	IFN (n=418)
Keskmine vanus (aastates)	37,1	36,9	37,2	37,4
Vanusevahemik uuringusse kaasamisel (aastates)	18...56	18...55	18...55	18...55
Sooline jaotus (meeste %/ naiste %)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Haiguse keskmine/mediaankestus alates diagnoosimisest (aastates)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Varem haigust modifitseerivat ravi mittesaanud patsiendid (%)	73,8	71,4	72,9	75,3
Keskmine ägenemiste arv viimase aasta jooksul	1,31	1,33	1,32	1,34
Gd-kontrasteerivate T1 kolletega patsientide osakaal	42,5	38,1	39,0	41,4
Keskmine EDSS skoor	2,86	2,75	2,78	2,84

Uuringutesse kaasati aktiivse haigusega patsiendid. Nende hulka kuulusid nii haigust modifitseerivaid ravimeid mittesaanud kui eelnevalt ravitud ja ebapiisava ravivastuse (määratletuna kliiniliselt või pildiagnostika abil) saavutanud patsiendid.

Keskmiselt oli haiguse diagnoosimisest möödas üle 3,7 aasta.

~73% patsientidest ei olnud enne uuringut haigust modifitseerivat ravi saanud.

<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Okrelizumab 600 mg iga 6 kuu järel intravenoosse infusioonina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esimene annus 2 x 300 mg intravenoosse infusioonina 2-nädalase vahega ning - järgnevad annused ühe 600 mg intravenoosse
--	--

	<p>infusioonina.</p> <p>Ravimi manustamisele eelnes premedikatsioon intravenoosse metüülprednisolooniga (100 mg) ning valikulise antihistamiini ja antipüreetikumi/valuvaigistiga.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Beeta-1a-interferoon (Rebif) 44 µg subkutaanse süstena 3 korda nädalas.</p> <p>Premedikatsioon sarnaselt okrelizumabi rühmaga.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Uuringu topeltpime periood kestis 96 nädalat.</p> <p>Topeltpimedale perioodile järgnes avatud disainiga pikaajaline jätkuperiood, mille alguses võisid topeltpimedas perioodis beeta-1a-interferooni saanud patsiendid minna üle okrelizumab-ravile.</p> <p>Tänaseks on raporteeritud 10 aasta andmed.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Aastale kohandatud ägenemiste määr (<i>annualized relapse rate, ARR</i>) 96. nädalal</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Mõlemas uuringus oli aastane ägenemiste määr okrelizumabi rühmades oluliselt madalam kui beeta-1a-interferooni rühmades:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OPERA I uuringus vastavalt 0,16 vrs 0,29 (määr suhteline vähenemine okrelizumabiga 46%; $P < 0,001$) ja • OPERA II uuringus vastavalt 0,16 vrs 0,29 (määr suhteline vähenemine okrelizumabiga 47%; $P < 0,001$).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patsientide osakaal, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine • Patsientide osakaal, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude vähenemine • Patsientide osakaal, kellel esines 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine • Ägenemisteta patsientide osakaal 96. nädalal • Patsientide osakaal, kellel puudusid haiguse aktiivsuse ilmingud (NEDA) 96. nädalal • T1 gadoliinium-kontrasteerivate kollete keskmine arv MRT uuringu kohta nädalatel 24, 48 ja 96 • Uute ja/või suurenevate T2-hüperintensiivsete kollete keskmine arv MRT uuringu kohta nädalatel 24, 48 ja 96 • Ajumahu (peajuatroofia) protsentuaalne muutus 24. nädalast kuni 96. nädalani

	Muud teisesed tulemusnäitajad: <ul style="list-style-type: none"> • Okrelizumabi farmakokineetika • Okrelizumabi farmakodünaamika • Okrelizumabi immunogeensus • Okrelizumabi ohutusprofiil
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

Efektiivsus

Okrelizumab oli kõrges annuses beeta-1a-interferoonist oluliselt efektiivsem enamuse kliiniliste ja radioloogiliste tulemusnäitajate osas, nii kummaski uuringus eraldi kui eeldefineeritud kahe uuringu koondpopulatsiooni analüüsil.

Okrelizumab vähendas oluliselt ägenemisi, MRT põhjal hinnatud subkliinilist haiguse aktiivsust ja puude süvenemist võrreldes subkutaanselt manustatava 44 µg beeta-1a-interferooniga.

Tulemused olid stabiilselt head nii mõlemas uuringus eraldi kui kahe uuringu koondpopulatsioonis.

Efektiivsuse tulemuste detailsem kokkuvõte on toodud järgnevas tabelis.¹²

Kliinilised/radioloogilised tulemusnäitajad	OPERA I (n=821)		OPERA II (n=835)		Koondpopulatsioon (n=1656)	
	OCR (n=410)	IFN (n=411)	OCR (n=417)	IFN (n=418)	OCR (n=827)	IFN (n=829)
Aastale kohandatud ägenemiste määr (ARR, esmane tulemusnäitaja) 96. nädalal	0,16	0,29	0,16	0,29		
Suhteline vähenemine	46% (p<0,001)		47% (p<0,001)			
Patsientide osakaal, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine	7,6	12,2	10,6	15,1	9,1	13,6
Riski vähenemine	43% (p=0,01)		37% (p=0,02)		40% (p<0,001)	
Patsientide osakaal, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude vähenemine	20,0	12,4	21,4	18,8	20,7	15,6
Suhteline suurenemine	61% (p=0,01)		14% (p=0,40)		33% (p=0,02)	
Patsientide osakaal, kellel esines 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine	5,9	9,5	7,9	11,5	6,9	10,5
Riski vähenemine	43% (p=0,03)		37% (p=0,04)		40% (p=0,003)	
Ägenemisteta patsientide osakaal 96. nädalal	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%	80,0%	67,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)			
Patsientide osakaal, kellel puudusid haiguse aktiivsuse ilmingud (NEDA) 96. nädalal	47,9	29,2	47,5	25,1	47,7	27,1
Suhteline suurenemine	64% (p<0,001)		89% (p<0,001)		75% (p<0,001)	
T1 Gd-kontrasteeruvate kollete keskmine arv MRT uuringu kohta	0,02	0,29	0,02	0,42	0,020	0,356
Suhteline vähenemine	94% (p<0,001)		95% (p<0,001)		94% (p<0,001)	
Uute ja/või suurenevate T2-hüperintensiivsete kollete keskmine arv MRT uuringu kohta	0,32	1,41	0,33	1,90	0,331	1,684

Suhteline vähenemine	77% (p<0,001)		83% (p<0,001)		80% (p<0,001)	
Ajumahu (peajuatroofia) protsentuaalne muutus 24. nädalast kuni 96. nädalani	-0,57	-0,74	-0,64	-0,75	-0,604	-0,744
Ajumahu kaotuse suhteline vähenemine	22,8% (p=0,004)		14,9% (p=0,09)		18,8% (p=0,002)	

Ohutus

Kõrvalnähtusid raporteeriti OPERA I uuringus 80,1%-l okrelizumabi ja 80,9%-l beeta-1a-interferooni rühma patsientidest, OPERA II uuringus vastavalt 86,3%-l ja 85,6%-l patsientidest.¹² Tõsiste kõrvalnähtude, sealhulgas tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli mõlemas uuringus okrelizumabi ja beeta-1a-interferooni rühmades sarnane. Kõige sagedasemad kõrvalnähud olid infektsioonid ja kerged kuni mõõdukad infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR).

OPERA I ja II uuringute koondanalüüsil kirjeldati vähemalt üht IRR-i 34,3%-l okrelizumabi ja 9,7%-l beeta-1a-interferooni rühma patsientidest.¹⁶ IRR-ide esinemissagedus oli kõrgeim 1. annuse 1. infusiooni korral ja see vähenes järgnevate annustega. Enamik IRR-e olid kerge kuni mõõduka raskusega (92,6% okrelizumabi ja 98,8% beeta-1a-interferoon rühmas), surmaga lõppenud IRR-e ei esinenud.

Infektsioonide üldine esinemissagedus oli okrelizumabi rühmas 84,5 ja beeta-1a-interferooni rühmas 67,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.¹⁷ Samas tõsiseid infektsioone esines okrelizumabi rühmas vähem: tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli okrelizumabi rühmas 0,8 ja beeta-1a-interferooni rühmas 1,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

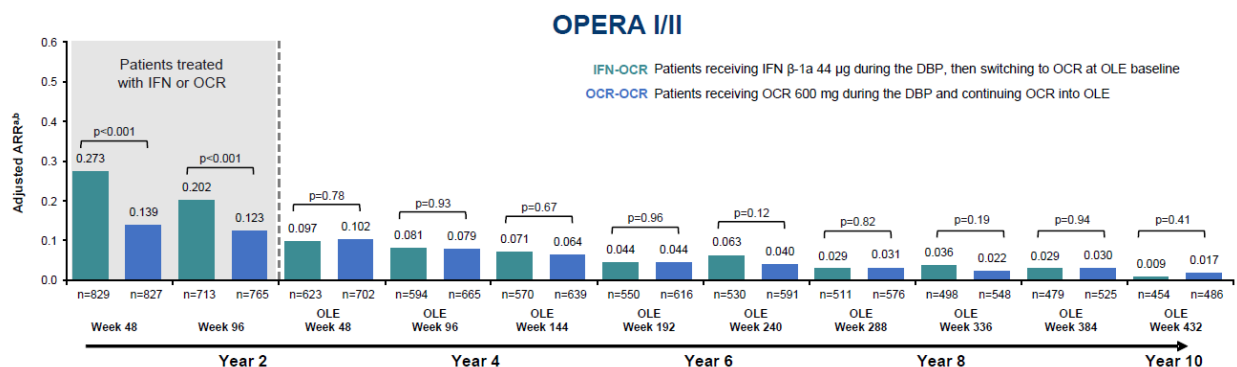
Pikaajalised (10-aasta) andmed

Novembris 2023 toimunud ECTRIMS kongressil kanti ette OPERA I ja II uuringute pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse andmed 10-aastase jälgimisaja kohta.¹⁹

Tulemused kinnitasid okrelizumabi püsivat efektiivsust ja ohutust pikaajalisel kasutamisel ning okrelizumab-ravi varase alustamise olulisust.

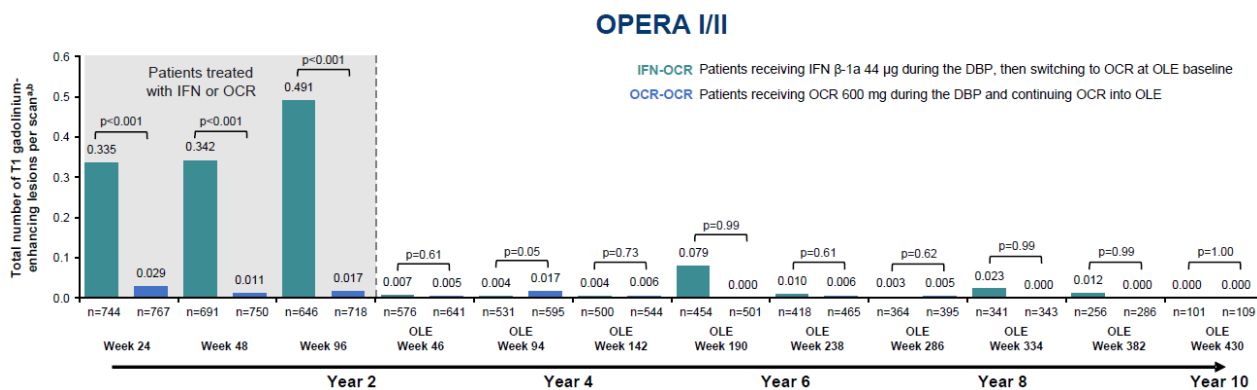
Keskmine aastale kohandatud ägenemiste määr oli 10 aastat pärast uuringu algust 0,017, mis vastab ühele ägenemisele umbes iga 60 aasta järel. Aastaste ägenemiste arv võrdsustus rühmade vahel pärast topeltpimedat perioodi lõppu ja beeta-1a-interferooni saanud patsientide üleminekut okrelizumab-ravile, langes 10 aasta jooksul jätkuvalt aasta-aastalt ning püsis madalana kõigil okrelizumab-ravi saanud patsientidel.

Joonis 3. Aastale kohandatud ägenemiste määr 10-aastase jälgimisperioodi jooksul

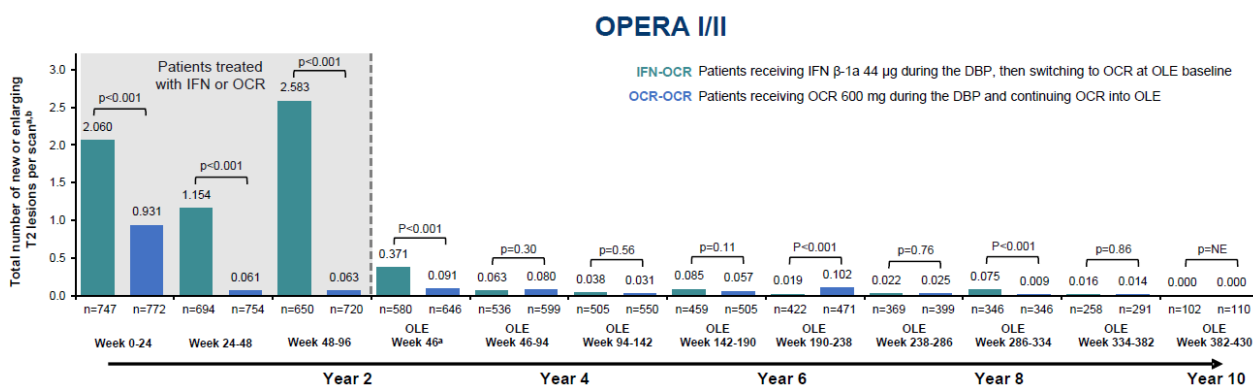


MRT-1 täheldati põletikulise aktiivsuse peagu täielikku supressiooni ja selle püsimist 10-aastase ravi foonil.

Joonis 4. Keskmise T1 gadoliinium-kontrasteerivate kollete arv 10-aastase jälgimisperioodi jooksul



Joonis 5. Keskmise uute ja/või suurenevate T2 kollete arv 10-aastase jälgimisperioodi jooksul



Kuigi nii ägenemiste vähenemine kui põletikulise aktiivsuse puudumine MRT-1 on SM-iga patsientidele väga olulised, on ravi peamiseks eesmärgiks patsiendi funktsiooni säilitamine ning haiguse progresseerumise ja puude väljakujunemise aeglustamine.

10 aastat pärast uuringute algust ei esinenud enamusel patsientidest jätkuva okrelizumab-ravi foonil puude kumuleerumist.

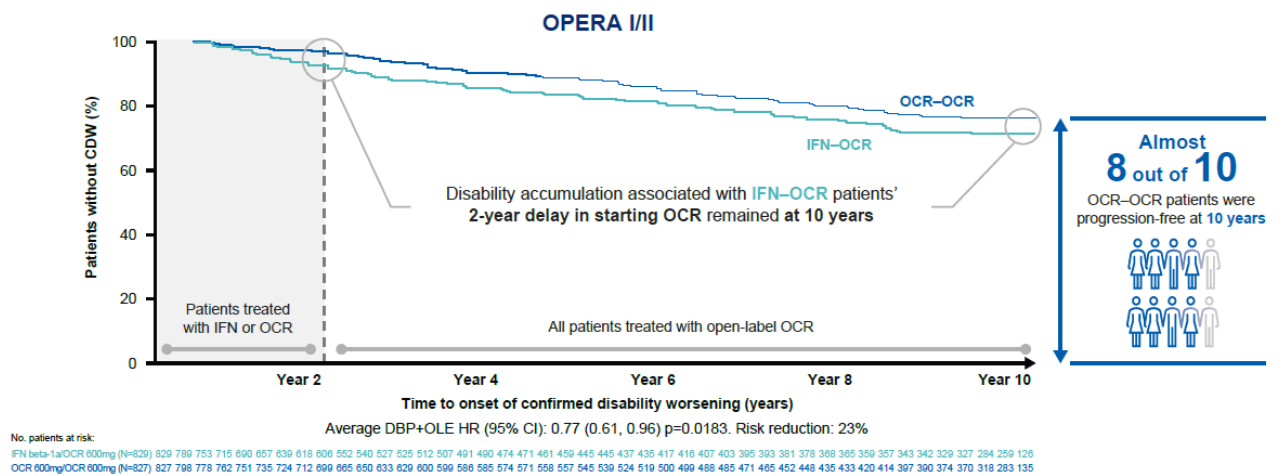
Puude süvenemist oli jätkuvalt vähem patsientidel, kes olid alustanud okrelizumab-ravi varem (kohe uuringute topeltpimedas perioodis; OCR-OCR) vrs patsientidel, kes alustasid okrelizumab-ravi 2 aastat hiljem (topeltpimedale perioodile järgnenud avatud jätkuperioodis; INF-OCR).

10-aastase ravi järel:

- ei esinenud kolmveerandil okrelizumabi varakult alustanud patsientidest 48 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemist (76,6%; 95% CI 73,2–79,9);
- püsis okrelizumab-ravi varakult alustanud patsientidel jätkuvalt topeltpimedas perioodis saavutatud kasu puude väljakujunemise pidurdamisel võrreldes patsientidega, kes alustasid okrelizumab-ravi 2 aastat hiljem;
- ei vajanud üle 90% okrelizumabi varakult alustanud patsientidest kõndimisel abivahendeid (91,9%; 95% CI 89,7–94,1);
- oli okrelizumab-ravi varakult alustanud patsientidel 42% väiksem risk kõndimisel abivahendite vajamiseks kui patsientidel, kes alustasid okrelizumab-ravi 2-aastase viibega;
- oli okrelizumabi varakult alustanud patsientidel risk puude süvenemiseks ja/või kõndimisel abivahendite vajamiseks oluliselt väiksem kui patsientidel, kes alustasid okrelizumab-ravi 2-aastase viibega (vastavalt HR 0,77; CI 0,61–0,96; p=0,0183; HR 0,58, 0,41–0,84; p=0,003).

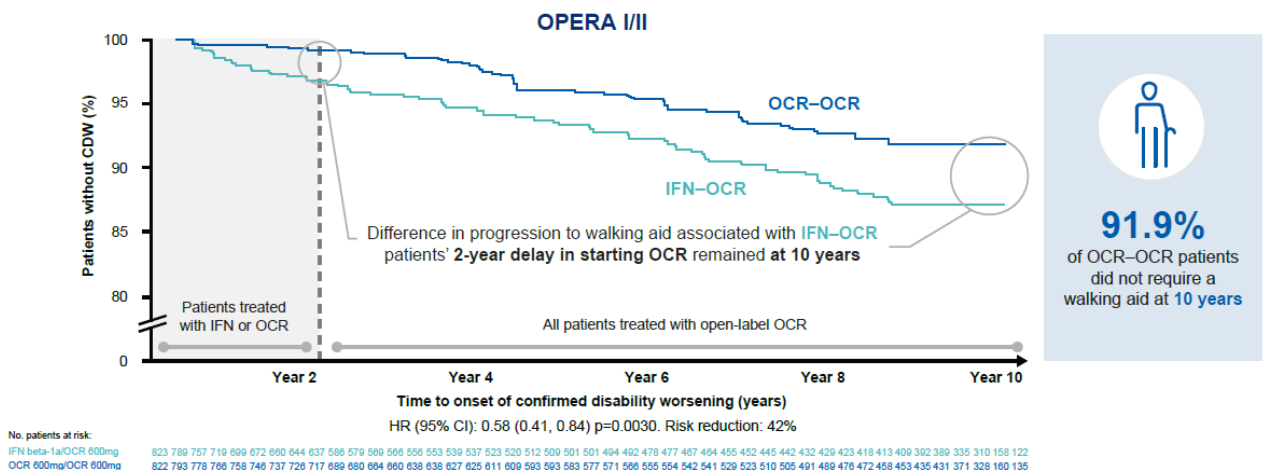
Joonis 6. Okrelizumab-ravi alguse viibimise mõju kinnitatud puude süvenemisele

After 10 years, almost 8 out of 10 of PwRMS and >1/3 of PwPPMS treated with continuous OCR were progression-free



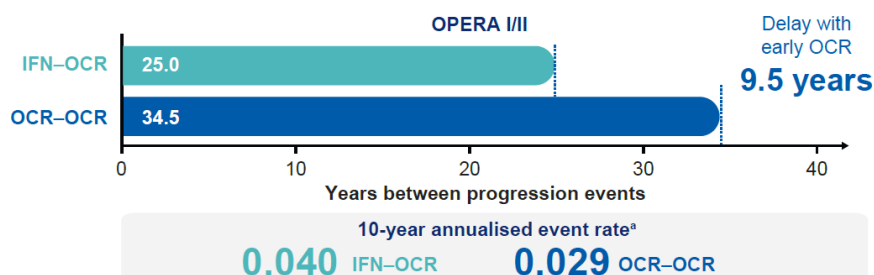
Joonis 7. Okrelizumab-ravi alguse viibimise mõju kõndimisel abivahendite vajamisele

After 10 years, >90% PwRMS and >80% PwPPMS treated with continuous OCR did not require a walking aid or wheelchair, respectively



Aastale kohandatud, korduvalt 48 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemise (48W-CDP-EDSS) sündmuste määr oli okrelizumabi varakult alustanud (OCR-OCR) patsientidel 0,029 ja okrelizumabi 2 aastat hiljem alustanud (IFN-OCR) patsientidel 0,040 juhtu aastas. Sellest tõlgenduvalt on juhtumiga patsientidel keskmiselt eeldatavalt progressioonivabad järgmised 34,5 aastat (OCR-OCR) ja 25,0 aastat (INF-OCR). Seega võimaldab okrelizumab-ravi 2 aastat varasem alustamine lükata haiguse progressiooni edasi ligi 10 aasta võrra.

Joonis 8. Puude süvenemise sündmuste määr (48W-CDP-EDSS)



Kümneaastase okrelizumab-ravi märkimisväärne mõju puude kumuleerumise vähendamisele kinnitab varajase ravi olulisust patsiendi funktsiooni säilitamisel.

Varase haigusega patsientide subgrupi andmed

OPERA uuringute raames vaadeldi eraldi ka varase haigusega patsiente, kes ei olnud eelnevalt haigust modifitseerivat ravi saanud ja kelle SM-i sümptomid olid ilmnunud ≤ 2 aasta jooksul. Varase RMS-i kriteeriumitele vastas 26,7% okrelizumabi ja 24,8% beeta-1a-interferooni rühma patsientidest.¹⁴

Varase RMS alarühma ja OPERA I ja II uuringute patsientide üldpopulatsiooni ravieelsed näitajad on esitatud järgnevas tabelis.

	Varase RMS subgrupp (n=427)		OPERA koondpopulatsioon (n=1656)	
	Beeta-1a-IFN 44 µg (n=206)	Okrelizumab 600 mg (n=221)	Beeta-1a-IFN 44 µg (n=829)	Okrelizumab 600 mg (n=827)
Vanus, aastad	34,2 (8,9)	34,7 (9,2)	37,2 (9,2)	37,1 (9,2)
Aeg sümptomite algusest, aastad	0,9 (0,5)	1 (0,5)	6,5 (6,1)	6,7 (6,2)
Ravieelne EDSS	2,1 (1,1)	2,2 (1,0)	2,8 (1,3)	2,8 (1,3)
Ägenemiste arv				
Eelmisel aastal	1,5 (0,7)	1,5 (0,7)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Eelmise 2 aasta jooksul	1,7 (0,8)	1,8 (0,8)	1,8 (0,9)	1,8 (0,9)
Patsientide osakaal, kellel esines eelnenud 2 aasta jooksul vaid üks ägenemine	46,1%	37,1%	46,2%	44,1%
Patsientide osakaal, kellel esines ravieelselt ≥ 1 T1 Gd-kontrasteeruv kolle	46%	44,8%	39,8%	40,7%
1-3 kollet	30,7%	28,2%	25,8%	26,9%
≥ 4 kollet	15,3%	16,6%	14,0%	13,8%
T2 kollete arv ravieelselt	38,8 (32)	41,3 (36,7)	51 (37,8)	50,1 (38,8)
T2 kollete maht ravieelselt, cm³	7,3 (9,8)	7,6 (10,8)	10,2 (11,8)	10,8 (14,1)
Aju maht ravieelselt, cm³	1536,2 (82,5)	1542 (79,8)	1500 (89,3)	1502,4 (88,5)

Andmed on esitatud kujul keskmine (SD), kui ei ole märgitud teisiti.

EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; Gd = gadoliinium; IFN = interferoon.

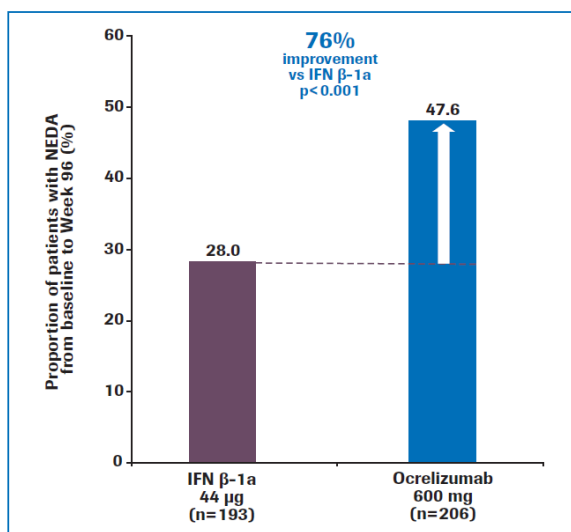
NEDA (No Evidence of Disease Activity) varase RMS subgrupis¹⁴

Varase RMS-i subgrupis hinnati haiguse aktiivsuse ilmingute puudumise (NEDA) esinemissagedust. NEDA oli määratletud kui patsientide osakaal, kellel ei esinenud 96-nädalase raviperioodi jooksul ei kliinilisi ega radioloogilisi aktiivse haiguse tunnuseid - protokolliga defineeritud ägenemisi, 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemist (*confirmed disability progression*, CDP), MRT-1 gadoliinium-kontrasteeruvaid T1 koldeid ega uusi või suurenenud T2 koldeid.

Täheldati, et varase RMS-i subgrupis suurendas okrelizumab võrreldes beeta-1a-interferooniga oluliselt NEDA-ga patsientide osakaalu 96. nädalal (47,6% okrelizumabi vrs 28% beeta-1a-interferooni rühmas; 76%-line paranemine; riskisuhe [95% CI]: 1,76 [1,34–2,30]; $p < 0,001$).

Joonis 9. NEDA-ga patsientide osakaal OPERA I ja II uuringute varase RMS subgrupis 96-nädalase

topeltpimedada perioodi jooksul



Comparison using the Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by study, geographic region (USA vs rest of the world). EDSS, Expanded Disability Status Scale; IFN β-1a, interferon beta-1a; MS, multiple sclerosis; RMS, relapsing multiple sclerosis; NEDA, no evidence of disease activity.

Tulemused olid kooskõlas OPERA üldpopulatsiooniga (okrelizumab 47,7% vs beeta-1a-interferoon 27,1%; 75%-line paranemine; $p < 0,001$).

Täpsemad tulemused NEDA komponentidega patsientide osakaalude kohta on esitatud järgnevas tabelis.

Tulemusnäitaja	Beeta-1a-IFN 44 µg (n=193)	Okrelizumab 600 mg (n=206)
Puuduvad haiguse aktiivsuse kliinilised tunnused (puude süvenemine või ägenemised)	65%	75%
Ei esine 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemist	86%	89%
Ei esine protokollis defineeritud ägenemisi	69%	82%
Puuduvad haiguse aktiivsuse radioloogilised tunnused MRT-1	37%	60%
Ei esine uusi või suurenevaid T2 koldeid	38%	60%
Ei esine T1 Gd-kontrasteeruvaid koldeid	73%	96%

Radioloogilised (MRT) tulemusnäitajad varase RMS subgrupis¹⁵

Okrelizumab vähendas varase RMS subgrupis võrreldes beeta-1a-interferooniga 96 nädala jooksul T1 gadoliinium-kontrasteeruvate kollete keskmist arvu 90,8% ja uute või suurenevate T2 hüperintensiivsete kollete keskmist arvu 74,3%.

Tulemused olid kooskõlas OPERA uuringute üldpopulatsiooniga.

Täiendavad MRT tulemusnäitajad OPERA uuringute varase RMS-i alarühmas on esitatud järgnevas tabelis.

Tulemusnäitaja	Beeta-1a-interferoon 44 mcg (n=206)	Okrelizumab 600 mg (n=221)
Gd+ T1 koldeid, keskmine kollete arv patsiendi ja MRT kuva kohta 96 nädala jooksul [†]	0,164	0,015
	Suhteline vähenemine: 90,8% $p < 0,001$	

Uued ja/või suurenevad T2 hüperintensiivsed kolded, keskmine kollete arv patsiendi ja MRT kuva kohta 96 nädala jooksul [‡]	1,504	0,386
	Suhteline vähenemine: 74,3% p<0,001	
Aju kogumahu protsentuaalne muutus 96. nädalaks	-1,427	-1,067
	Suhteline vähenemine: 25,2% p=0,001	
Aju kogumahu protsentuaalne muutus 24. nädalast 96. nädalani	-0,931	-0,691
	Suhteline vähenemine: 25,8% p=0,004	
Kortikaalse hallaine mahu protsentuaalne muutus 96. nädalaks	-1,55	-1,027
	Suhteline vähenemine: 33,7% p<0,001	
Kortikaalse hallaine mahu protsentuaalne muutus 24. nädalast 96. nädalani	-0,841	-0,62
	Suhteline vähenemine: 26,3% p=0,036	
[†] Korrigeeritud negatiivse binoomregressiooniga arvatud keskmistega ja kohandatud T1 Gd+ kollete (esineb või mitte), EDSS-i algtaseme (<4,0 vrs ≥4,0) ja geograafilise piirkonna (USA vrs ülejäänud maailm) suhtes. [‡] Korrigeeritud negatiivse binoomregressiooniga arvatud keskmistega ja kohandatud T2 kollete algtaseme, EDSS-i algtaseme (<4,0 vrs ≥4,0) ja geograafilise piirkonna (USA vrs ülejäänud maailm) suhtes. Hinnangud pärinevad MMRM (<i>mixed-effect model of repeated measures</i>) mudelil põhinevast analüüsist. Gd+ = gadoliinium-kontrasteeruvad; EDSS = <i>Expanded Disability Status Scale</i> .		

Pikaajalised (9 aasta) andmed varase RMS subgrupis¹⁸

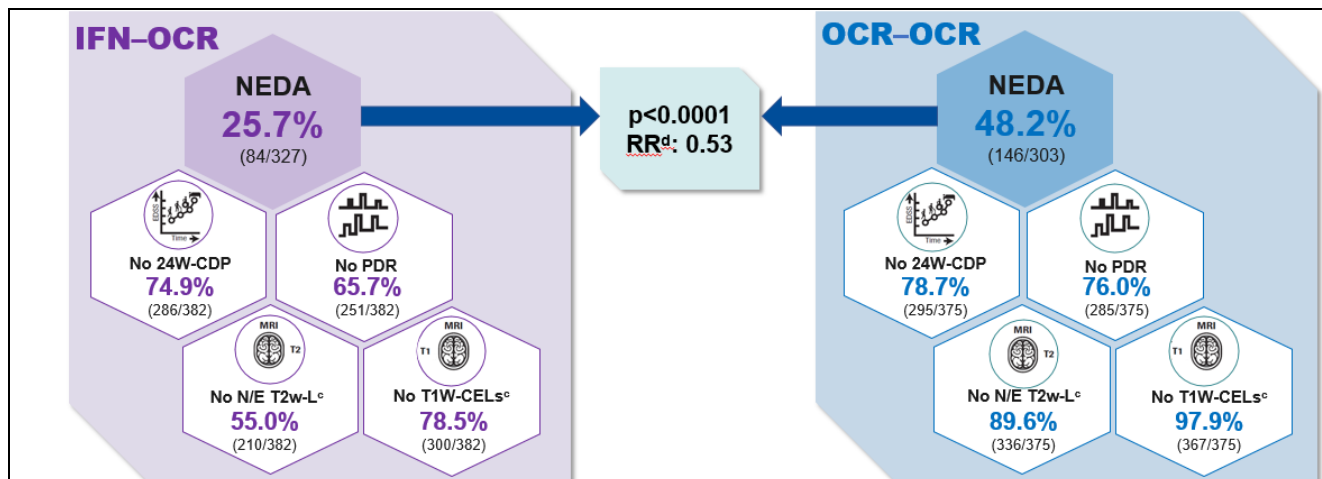
2023 AAN kongressil presenteeriti okrelizumabi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse andmed OPERA uuringute varase RMS-iga subgrupi patsientidel, kes olid OPERA uuringute ajal (sh avatud jätku-uuringu raames) saanud ravi vähemalt 9 aastat (n=757).

Pärast 9-aastast jälgimisperioodi jätkas okrelizumab-ravil 67% varase RMS subgrupi analüüsi kaasatud patsientidest.

9-aastase ravi järel olid ravitulemused patsientidel, kes alustasid okrelizumab-raviga kohe (ehk esimeses ravireas) paremad kui patsientidel, kes said esimese 2 aasta vältel ravi beeta-1a-interferooniga ja alustasid okrelizumab-ravi avatud jätkuperioodis 2-aastase viibega.

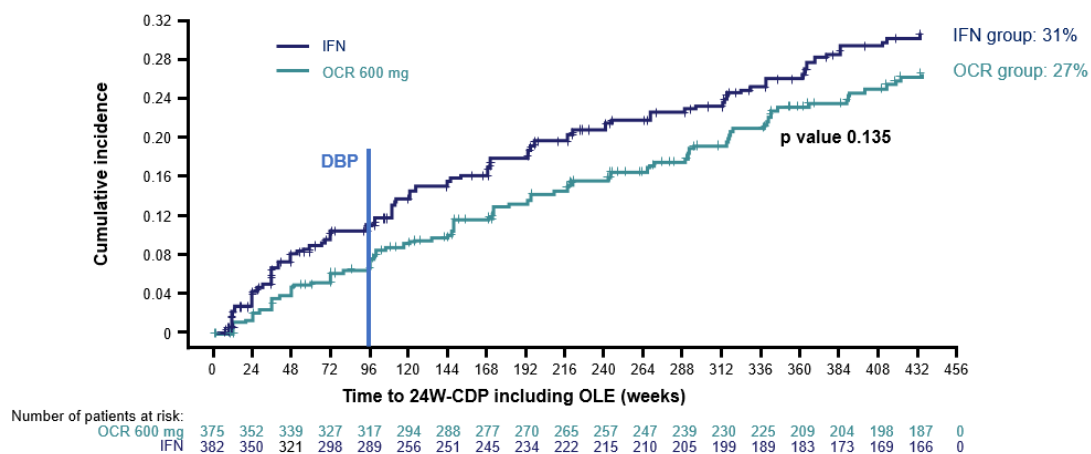
Haiguse aktiivsuse ilminguteta (ehk NEDA-ga) püsis 9 aasta jooksul 48,2% okrelizumab-ravi varem alustanud patsientidest ja 25,7% patsientidest, kes said uuringute topeltpimeda perioodi ajal raviks beeta-1a-interferooni ja läksid okrelizumabile üle 2 aastat hiljem uuringu avatud disainiga jätkuperioodi raames (HR 0,53; p<0,0001). **S.t. okrelizumab-ravi alustamine esimese ravivalikuna tõstis varase RMS-iga patsientidel aktiivse haiguse ilmingute puudumise tõenäosust ligi 2 korda.**

Joonis 10. NEDA ja selle komponendid OPERA I ja II uuringute varase RMS subgrupis 9-aastase jälgimisaja jooksul



Lisaks oli kohe uuringu alguses okrelizumabiga alustanud patsientide hulgas enam patsiente, kellel ei esinenud 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemist, võrreldes patsientidega, kes said algselt beeta-1a-interferooni ja läksid okrelizumbile üle alles 2 aastat hiljem avatud jätku-uuringu raames [p=0,2]. Sarnaselt OPERA uuringute koondpopulatsioonile jäi ka varase RMS subgrupis topeltperioodi jooksul tekkinud vahe puude süvenemises püsima ka hilisemal jälgimisel. Ehk funktsiooni suuremat kadu, mis uuringu topeltperioodi jooksul madalama efektiivsusega ravimi foonil tekkis, ei õnnestunud kõrge aktiivsusega ravimi hilisemal alustamisel enam „tagasi võtta“.

Joonis 11. Aeg 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemiseni OPERA I ja II uuringute varase RMS-i subgrupis 9-aastase jälgimisperioodi jooksul



Kõrvalnähtude esinemissagedus oli 9-aastase jälgimisperioodi jooksul üldiselt madal. Okrelizumabi ohutusprofiil oli varase RMS subgrupis sarnane okrelizumabile eksponeeritud kogupopulatsiooni omaga.

OPERA uuringute varase RMS-i subgrupianalüüs kinnitas okrelizumab-ravi varase alustamise olulisust haiguse aktiivsuse vähendamisel ja puude väljakujunemise pidurdamisel.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

IIIb faasi uuring ENSEMBLE ²⁰⁻²⁵

Prospektiivne avatud disainiga võrdlusrühmata uuring, milles hinnati okrelizumabi efektiivsust ja ohutust varase RRMS-iga patsientidel.

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Kaasati 678 varases staadiumis ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga (RRMS) patsienti:

- vanuses 18-55 aastat,
- kellel oli RRMS diagnoositud vastavalt 2010. a McDonaldi kriteeriumitele,
- haiguse kestusega ≤ 3 aasta,
- kes ei olnud eelnevalt SM-i ravi saanud,
- kelle EDSS skoor oli skriiningul $\leq 3,5$ ja
- kellel oli eelneva 12 kuu jooksul esinenud ≥ 1 kliiniline ägenemine või ≥ 1 aktiivsuse ilming MRT-l.

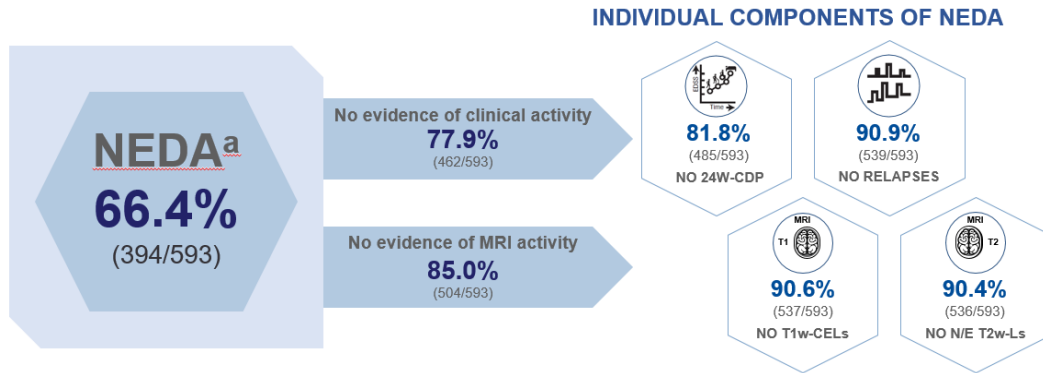
Patsientide algnäitajad olid iseloomulikud eelnevalt ravi mittesaanud varase RRMS-iga patsientidele.

Tunnus	ITT populatsioon (N=678)
Vanus, keskmine (SD), aastad	32,4 (9,1)
Sugu	
Naised, n (%)	438 (65%)
Mehed, n (%)	240 (35%)
Kaukaasia rass, n (%)	555 (82%)
KMI, keskmine (SD), kg/m ²	25,6 (5,8)
Keskmine aeg SM sümptomite tekkest, aastad (SD)	1,10 (0,84)
Keskmine aeg RRMS diagnoosist, aastad (SD)	0,36 (0,40)
Keskmine ravieelne EDSS skoor (SD)	1,7 (1,0)
Ravieelne EDSS skoor, n (%)	
<2,5	508 (74,9%)
$\geq 2,5$	170 (25,1%)
Keskmine ägenemiste arv eelnenud aastal (SD)	1,5 (0,9)
Ägenemiste arv eelnenud aastal, n (%)	
0	38 (5,6%)
1	438 (64,6%)
2	166 (24,5%)
3	27 (4,0%)
≥ 4	9 (1,3%)
Kaasamise põhjus, n (%):	

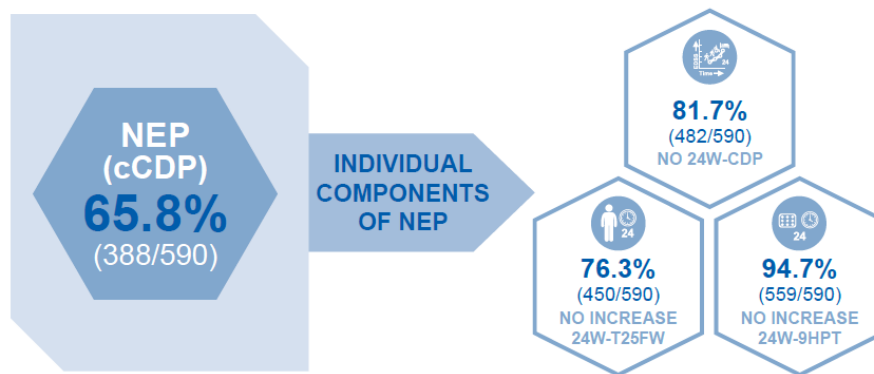
	<table border="1"> <tr> <td>Ainult SM ägenemine</td> <td>104 (15%)</td> </tr> <tr> <td>Ainult aktiivsus MRT-1</td> <td>72 (11%)</td> </tr> <tr> <td>Nii ägenemine kui aktiivsus MRT-1</td> <td>502 (74%)</td> </tr> </table>	Ainult SM ägenemine	104 (15%)	Ainult aktiivsus MRT-1	72 (11%)	Nii ägenemine kui aktiivsus MRT-1	502 (74%)
Ainult SM ägenemine	104 (15%)						
Ainult aktiivsus MRT-1	72 (11%)						
Nii ägenemine kui aktiivsus MRT-1	502 (74%)						
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Okrelizumab 600 mg iga 24 nädala järel intravenoosse infusioonina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esimene annus 2 x 300 mg intravenoosse infusioonina 2-nädalase vahega ning - järgnevad annused ühe 600 mg intravenoosse infusioonina. <p>Raviperioodi jooksul kokku maksimaalselt 8 annust.</p>						
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	N/A						
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Raviperiood kestis 192 nädalat.</p> <p>Raviperioodile järgnenud jälgimisperiood kestis vähemalt 48 nädalat.</p>						
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Peamised tulemusnäitajad olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aeg 24 ja 48 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemiseni (24W/48W-CDP), - 24 ja 48 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemisega patsientide osakaal, - kinnitatud puude vähenemisega patsientide osakaal (CDI), - EDSS skoori muutus erinevatel ajahetkedel, - Aeg esimese protokollis defineeritud haiguse aktiivsuse ilminguni (sh ägenemine, kinnitatud puude süvenemine, T1 Gd-kontrasteeruvad kolded pärast 8. nädalat, uued ja/või suurenevad T2 hüperintensiivsed kolded MRT-1 pärast 8. nädalat), - aeg esimese ägenemiseni, - aastale kohandatud ägenemiste määr (ARR). 						
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus							
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>							
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused							
<p>4-aastase okrelizumab-ravi järel oli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 66,4% patsientidest haiguse aktiivsuse ilminguteta (ehk NEDA-ga), sh 77,9% kliinilise aktiivsuse ja 85,0% MRT aktiivsuse tunnusteta, - 84,1% patsientidest 24 nädala ja 85% patsientidest 48 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemiseta, - 35,9% patsientidest 24 nädala ja 31,7% patsientidest 48 nädala jooksul kinnitatud puude vähenemisega, - 65,8% patsientidest haiguse progressiooni ilminguteta (ehk NEP-iga, mis on 24W-CDP, 24W-T25FW ja 24W-9HPT komposiitmöödik), - haiguse aktiivsus minimaalne, aastale kohandatud ägenemiste määr oli 0,020 (95% CI 0,015-0,027), mis vastab ühele ägenemisele ~50 aasta järel, - 82,1%-l patsientidest EDSS skoor stabiilne või paranenud (22,8% paranenud, 59,3% stabiilne, 18,0% halvenenud), 							

- ohutus kooskõlas okrelizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga, uusi ohutussignaale ei ilmnenud.

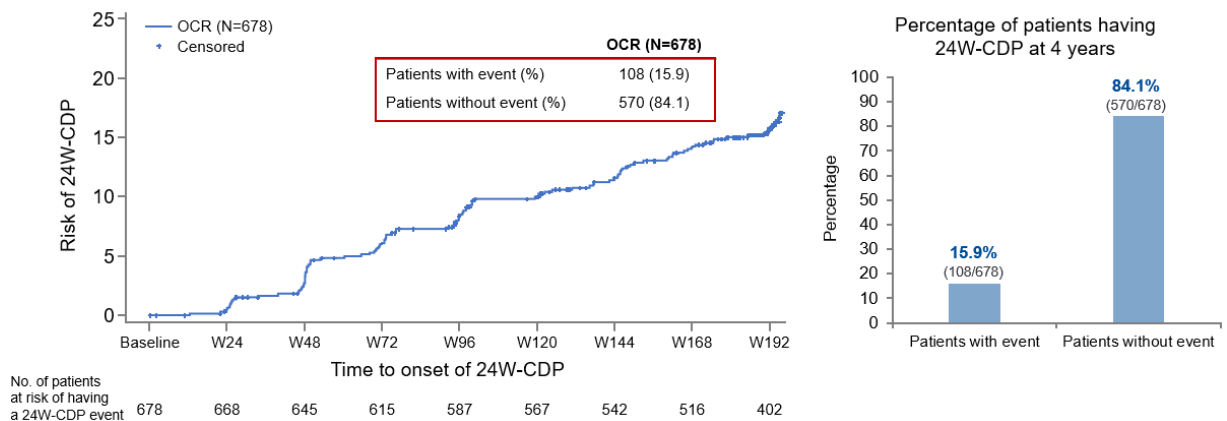
Joonis 12. NEDA ja selle komponendid ENSEMBLE uuringus 4-aastase jälgimisaja jooksul



Joonis 13. NEP ja selle komponendid ENSEMBLE uuringus 4-aastase jälgimisaja jooksul



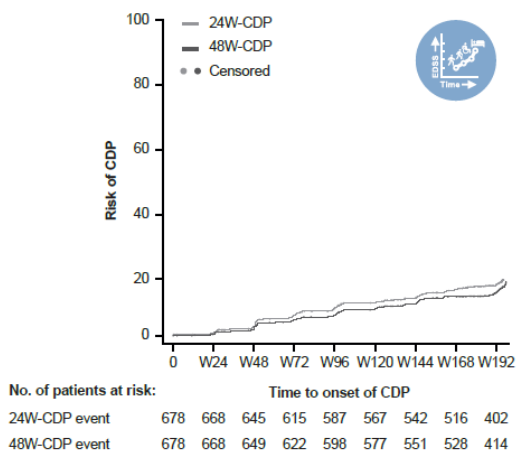
Joonis 14. Puude süvenemine (24W-CDP) ENSEMBLE uuringus 4-aastase jälgimisaja jooksul



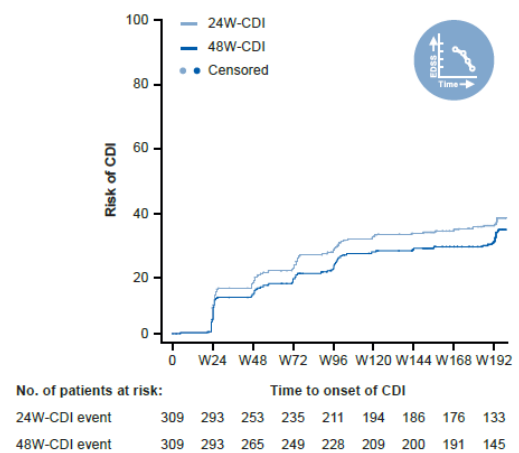
ENSEMBLE uuringus kirjeldatud haiguse progressioonita patsientide kõrge osakaal (84,1%) oli kooskõlas OPERA I ja II uuringute varase RMS subgrupis eelnevalt ravimata patsientidel kirjeldatuga (79%-l patsientidest ei esinenud 9-aastase okrelizumab-ravi jooksul 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemist).

Joonis 15. Aeg puude süvenemiseni ja vähenemiseni ENSEMBLE uuringus 4-aastase jälgimisaja jooksul

Time to Onset of 24W- and 48W-CDP



Time to 24W- and 48W-CDI



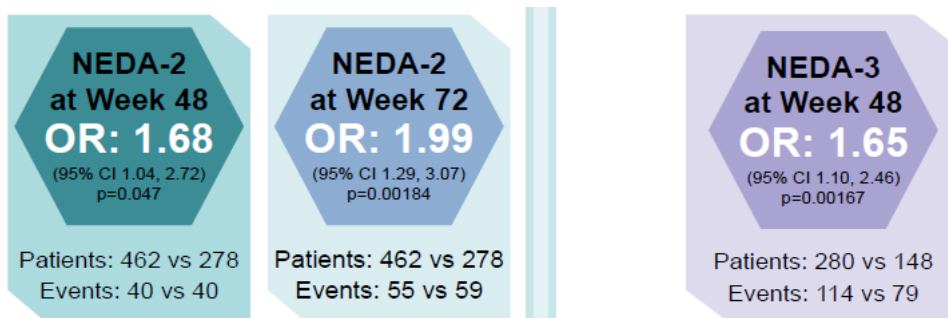
ENSEMBLE uuringus täheldatud positiivne kasu-riski suhe toetab okrelizumabi kasutamist esmavaliku ravina äsja diagnoositud varajase RRMS-iga patsientidel, kontrollimaks haiguse aktiivsust ja vähendamaks puude pikaajalist süvenemist.

Et hinnata okrelizumab-ravi efektiivsust varajases staadiumis RRMS-iga patsientidel, võrreldi ENSEMBLE uuringu andmeid tavaliselt kasutatavate esmavaliku ravimitega tavaelu keskkonnas, kasutades välise kontrollrühmana Saksamaa NeuroTransData (NTD) MS registrit.²⁵

Esmane tulemusnäitaja oli NEDA-2 nädalal 48 või nädalal 72 ja teiseni tulemusnäitaja NEDA-3 nädalal 48. Tõenäosuspõhiselt sobitatud (*propensity score matching* meetodil) patsientide ravieelsed tunnused olid ENSEMBLE uuringu ja NTD MS registri kohortides võrreldavad. NTD MS registris olevad patsiendid alustasid oma esimest ravi beeta-1a-interferooni, beeta-1b-interferooni, glatirameeratsetaadi, dimetüülfumaraadi või teriflunomiidiga.

Varase RRMS-iga patsientidel kaasnes okrelizumab-raviga oluliselt madalam risk haiguse aktiivsuseks kui NTD MS registri patsientidel kasutatud esmavaliku ravimitega, seda nii NEDA-2 (OR 48. nädalal: 1,68 [95% CI: 1,04-2,72], p=0,047; OR 72. nädalal: 1,99 [95% CI: 1,29-3,07], p=0,00184) kui NEDA-3-ga hinnatuna (OR 48. nädalal: 1,65 [95% CI: 1,10-2,46], p=0,00167). NEDA-2 ja NEDA-3 tundlikkusanalüüsid toetasid tulemuste usaldusväarsust.

Joonis 16. NEDA-2 ja NEDA-3 ENSEMBLE uuringu ja NTD MS registri patsientidel

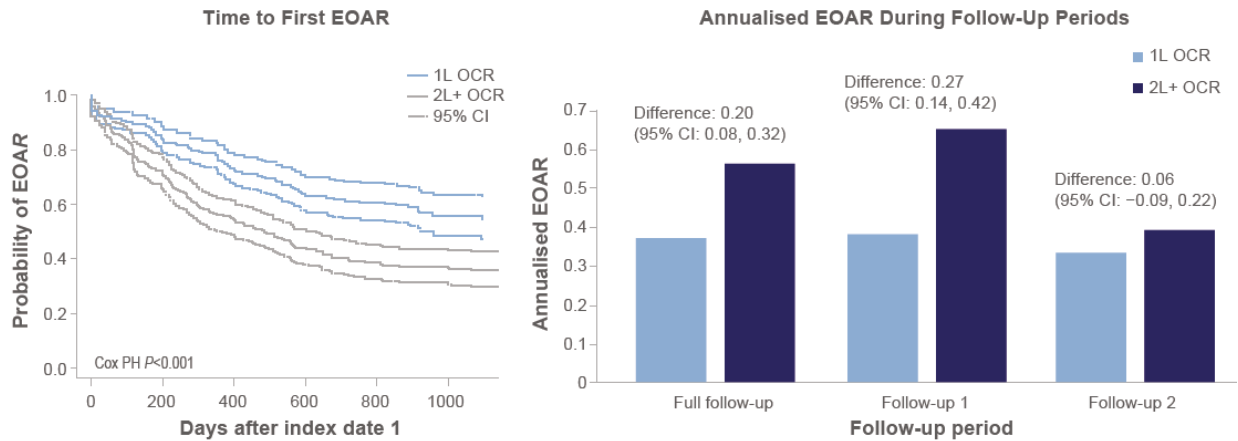


Tulemused kinnitavad esimese ravivalikuna kasutatud okrelizumabi paremust haiguse aktiivsuse vähendamisel klassikaliste SM esmavalikuravimite ees.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
Geiger jt retrospektiivne kohortanalüüs US Commercial, Medicaid ja Medicare andmebaaside umbisikustatud elektroonsete terviselugude põhjal ²⁶	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>Uuritavate valimisse kaasati 1101 patsienti, kes</p> <ul style="list-style-type: none"> - said SM-i esmasdiagnoosi aastal 2016 või hiljem, - alustasid okrelizumab-ravi mis tahes ajal pärast diagnoosi saamist, - olid vähemalt 12 kuud enne diagnoosi ja kuni okrelizumab-ravi alustamiseni pidevalt kindlustatud, - olid esimese haigust modifitseeriva ravi alustamisel 18–64 aasta vanused. <p>Valimisse kaasatud patsiendid jagati kahte kohortisse vastavalt sellele, kas nad said okrelizumabi esimeses või teises või enamas ravireas (1L OCR ja 2L+ OCR), ning sobitati 1:1 üldise jälgimisaja põhjal.</p> <p>Pärast sobitamist kaasati uuringu 1L OCR rühma 347 ja 2L+ OCR rühma 347 patsienti.</p> <p>Pärast kaalumist olid rühmad demograafiliste ja kliiniliste tunnuste, tervishoiuresursside kasutuse ja kulude poolest sarnased.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Okrelizumab 1. rea ravina
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Okrelizumab 2. või enama rea ravina
4.2.4 Uuringu pikkus	01.01.2015–30.06.2021
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Peamised tulemusnäitajad olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aastane mis tahes põhjustel ja SM-iga seotud haiguse kulgu modifitseeriva raviga mitte seotud (mitte-HMR) tervishoiuresursside kasutus ja kulud - Sagedased ägenemisega seotud sündmused (<i>Events Often Associated With a Relapse, EOAR</i>) (defineeritud kui mis tahes statsionaaris viibimine SM põhidiagnoosiga; ambulatoore visiit SM diagnoosiga ja tõendus kõrges annuses steroidide, IV kortikosteroidide, adrenokortikotroopse hormooni või plasmavahetuse kohta 30 päeva jooksul ambulatoorsest visiidist) - Aastale kohandatud EOAR-de määr - Aeg esimese EOAR-ini - Hospitaliseerimise tõenäosus 1 aasta jooksul
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

Patsientidel, kes alustasid okrelizumab-ravi esimese rea ravina, oli aeg esimese EOAR-ini oluliselt pikem ja aastale kohandatud EOAR-de määr madalam kui teises ja enamasti raviliinis okrelizumabi saanud patsientidel ($p < 0,05$).

Joonis 17. Sagedased ägenemisega seotud sündmused (EOAR)



1L, first line; 2L+, second or later line; CI, confidence interval; Cox PH, Cox proportional hazards model; EOAR, events often associated with a relapse; OCR, ocrelizumab.

Lisaks kaasnes okrelizumabi varase alustamisega 1. raviliinis:

- oluliselt vähem ambulatoorseid visiite,
- oluliselt vähem (nii SM-iga seotud kui mis tahes põhjusel) mitte-HMR retseptiravimite kasutust,
- oluliselt madalam tõenäosus hospitaliseerimisteks lähima aasta jooksul,
- oluliselt madalamad (nii SM-iga seotud kui mis tahes põhjusel) mitte-HMR kulud.

Tulemused kinnitavad, et okrelizumabi varase kasutusega esimeses ravireas kaasneb oluline tervishoiuressursi ja mitte-HMR kulude kokkuhoid.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime /tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Ei erine okrelizumabi praeguse kasutuse puhusest.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Ei erine okrelizumabi praeguse kasutuse puhusest.
Rasked kõrvaltoimed	Ei erine okrelizumabi praeguse kasutuse puhusest.
Võimalikud tüsistused	Ei erine okrelizumabi praeguse kasutuse puhusest.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Ei erine okrelizumabi praeguse kasutuse puhusest.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Ei ole kohane - tõenduspõhisuse andmed on kliiniliste uuringute alusel olemas.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
Soodusravim	Beeta-1a-interferoon (Rebif)	Võrdlusravim OPERA uuringutes
Soodusravimid	Teised esmavaliku ravimid	Nt teine beeta-1a-interferoon (Avonex), beeta-1b-interferoonid, beeta-1a-peginterferoonid, glatirameeratsetaat, teriflunomiid, dimetüülfumaraat
Tervishoiuteenus	Okrelizumab 3. ja enamas ravireas (praegune kasutus)	Rahastatud ravimiteenuse 346R raames

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
<i>ECTRIMS-EAN clinical practice guideline on pharmacological management of multiple sclerosis²⁷</i>	2018	Soovitus 3. Aktiivse ägenemiste ja remissioonidega SM-iga patsientidele (kliiniliste ägenemistega ja/või aktiivsete kolletega aju MRT-1) soovitatakse pakkuda varast ravi HMR-dega. <i>Kuigi konkreetseid ravimeid ei ole soovitusel välja toodud, laieneb soovitus kõigile HMR-tele (sh okrelizumabile, beeta-interferoonidele ja teistele esmavaliku ravimitele).</i>	Tugev
	On uuendamisel	Soovitus 4. Aktiivse ägenemiste ja remissioonidega SM-i korral käsitletakse ravimeid võrdsetena ning soovitatakse ravimi valikul lähtuda patsiendi isikupärast ja kaasuvatest haigustest, haiguse raskusastmest, ravimi ohutusprofiilist ja	<i>Consensus statement</i>

		<p>kättesaadavusest.</p> <p><i>Konkreetsed soovitusi ravimite lõikes (sh ei okrelizumabi, beeta-interferoonide ega teiste esmavaliku ravimite osas) ei ole toodud.</i></p>	
		<p>Soovitus 5.</p> <p>Aktiivse sekundaarselt progresseeruva MS-ga patsientide puhul soovitatakse kaaluda ravi 1a- või 1b-interferoonidega, võttes patsiendiga arutades arvesse nende ravimite kaheldavat efektiivsust ning ohutust ja taluvusprofiili.</p>	Nõrk
		<p>Soovitus 6.</p> <p>Aktiivse sekundaarselt progresseeruva MS-ga patsientide puhul soovitatakse kaaluda ravi mitoksantrooniga võttes patsiendiga arutades arvesse selle ravi efektiivsust, aga eriti ohutust ja taluvusprofiili.</p>	Nõrk
		<p>Soovitus 7.</p> <p>Aktiivse sekundaarselt progresseeruva MS-ga patsientide puhul soovitatakse kaaluda ravi okrelizumabi või kladribiiniga.</p>	Nõrk
		<p><i>Juhised on hetkel uuendamisel.</i></p> <p><i>2022 EAN kongressil tutvustati uuendatud juhiseid. Presenteeritu põhjal ei toeta need mitte ainult SM-ravi varajast alustamist, vaid ka kõrge efektiivsusega HMR-de varajast alustamist, olenevalt haiguse (kliinilisest või radioloogilisest) aktiivsusest ja patsiendi isikupärast. Juhiseid tutvustanud prof Amato rõhutas: "Uute juhiste oluline sõnum on, et ebasoodsa prognoosiga patsientide ravimisel ei tohiks kaotada aega, andes patsientidele vaid mõõdukalt efektiivseid ravimeid."</i>²⁸</p>	

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Beeta-1a-interferoon (Rebif)

III faasi uuringutes OPERA I ja OPERA II oli okrelizumab annuses 600 mg oluliselt efektiivsem kui nahaalusi manustatud kõrges annuses (44 mg) manustatud beeta-1a-interferoon (Rebif).¹²⁻¹⁹

Tulemused olid sarnaselt head mõlemas uuringus, läbivalt eri ajahetkedel ning nii esmase kui peamiste teiseste (nii kliiniliste kui radioloogiliste) tulemusnäitajate osas:

- aastase ägenemiste määra vähenemisel
- puude süvenemise vähenemisel
- MRT uuringul hinnatavate ajukollete arvu vähenemisel ja ajuatroofia tekke pidurdamisel
- aktiivse haiguseta patsientide osakaalu tõusmisel.

Ravi okrelizumabiga oli hästi talutav. Okrelizumabi ohutusprofiil oli võrreldav ägenemiste ja remissioonidega *sclerosis multiplex*'iga haigetel standardse esmavaliku ravimi beeta-1a-interferooniga.

Tulemused püsisid ja paranesid ka pikaajalise, 10-aastase jälgimisaja korral.¹⁹

Tulemused olid veenvalt okrelizumabi kasuks ka varase RMS-i patsientide subgrupis nii 2-aastase topeltpimedate perioodi raames kui pikaajalisel (9-aastaselt) jälgimisel.^{14-15,18}

Teised esmavalikuravimid

Okrelizumabi kliinilistest uuringutest on olemas otsesed tõendus põhised võrdlusandmed Rebifiga (beeta-1a-interferoon).

Erinevate interferoonide efektiivsust ja ohutust peetakse grupisiselt võrreldavaks. Samuti peetakse efektiivsuse ja ohutuse võrreldavaks ka interferoone ja teisi esmavalikuravimeid.

Et okrelizumab näitas III faasi kliinilistes uuringutes OPERA I ja OPERA II oluliselt paremat efektiivsust vrs Rebif, on okrelizumab eelduslikult efektiivsem ka teistest esmavalikuravimitest.

IIIb faasi uuringus ENSEMBLE kaasnes varase RRMS-iga patsientidel 4-aastase varakult esimeses ravireas alustatud okrelizumab-raviga haiguse minimaalne aktiivsus ja puude kumuleerumise madal tase – enamusel patsientidest oli EDSS skoor stabiilne või paranenud, igal kolmandal patsiendil kirjeldati puude vähenemist. Võrdluses Saksamaa NTD MS registri klassikaliste esmavaliku ravimite (beeta-1a-interferooni, beeta-1b-interferooni, glatirameeratsetaadi, dimetüülfumaraadi või teriflunomiidi) kohordiga näidati, et varase RRMS-iga patsientidel kaasnes esimeses reas kasutatud okrelizumab-raviga oluliselt madalam risk haiguse aktiivsuseks kui NTD MS registri patsientidel kasutatud esmavalikuravimitega.²⁰⁻²⁵

Okrelizumab esimeses ravireas (vrs praegune kasutus kolmandas ja enamases ravireas)

Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et okrelizumab-ravist saadav kasu on suurim, kui ravi alustatakse võimalikult kiiresti ja esimeses ravireas.

- III faasi uuringutes OPERA I ja II kinnitasid pikaajalised tulemused varasema raviefekti ja soodsa ohutusprofiili püsimist ning tõid välja okrelizumab-ravi hilisema alustamise negatiivsed mõjud
 - 10-aastase ravi järel kirjeldati okrelizumab-ravi saavatel patsientidel jätkuvalt väga vähe ägenemisi (ARR 0,0017) ja MRT-l põletikulise aktiivsuse peagu täielikku supressiooni. Enamusel patsientidest ei esinenud puude kumuleerumist. Puude süvenemist oli jätkuvalt vähem patsientidel, kes olid alustanud okrelizumab-ravi varem (kohe uuringute topeltpimedas perioodis) vrs patsientidel, kes alustasid okrelizumab-ravi 2 aastat hiljem (topeltpimedale perioodile järgnenud avatud jätkuperioodis). Hinnanguliselt võimaldab okrelizumab-ravi 2 aastat varasem alustamine lükata haiguse progressiooni edasi ligi 10 aasta võrra.¹⁹

- Varase RMS-i subgrupis olid ravitulemused 9-aastase ravi järel patsientidel, kes alustasid okrelizumab-raviga kohe (ehk esimeses ravireas) paremad kui patsientidel, kes said esimese 2 aasta vältel ravi beeta-1a-interferooniga ja alustasid okrelizumab-ravi avatud jätkuperioodis 2-aastase viibega. Okrelizumab-ravi alustamine esimese ravivalikuna aeglustas varase RMS-iga patsientidel oluliselt puude süvenemist ning tõstis aktiivse haiguse ilmingute puudumise (NEDA) tõenäosust 9-aastase jälgimisaja jooksul ligi 2 korda.^{14-15,18}
- IIIb faasi uuringus ENSEMBLE kaasnes 4-aastase varakult esimeses ravireas alustatud okrelizumab-raviga varase RRMS-iga patsientidel haiguse minimaalne aktiivsus ja puude kumuleerumise madal tase – enamusel patsientidest oli EDSS skoor stabiilne või paranenud, igal kolmandal patsiendil kirjeldati puude vähenemist. Võrdluses Saksamaa NTD MS registri klassikaliste esmavaliku ravimite (beeta-1a-interferooni, beeta-1b-interferooni, glatirameeratsetaadi, dimetüülfumaraadi või teriflunomiidi) kohordiga näidati, et varase RRMS-iga patsientidel kaasnes esimeses reas kasutatud okrelizumab-raviga oluliselt madalam risk haiguse aktiivsuseks kui NTD MS registri patsientidel kasutatud esmavaliku ravimitega.²⁰⁻²⁵
- Geiger jt läbi viidud retrospektiivses kohortuuringus kaasnes okrelizumabi varase alustamisega esimeses raviliinis võrreldes hilisema kasutusega oluliselt vähem ambulatoorseid visiite, retseptiravimite kasutust, oluliselt madalam tõenäosus hospitaliseerimisteks lähima aasta jooksul ja oluliselt madalamad (nii SM-iga seotud kui mis tahes põhjusel) kulud.²⁶

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja</p> <p><i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	Tervishoiuteenuse osutajad ei erine praegustest.
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?</p> <p><i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	Tervishoiuteenuse osutamise koht ei erine praegusest.
<p>7.3 Raviarve eriala</p> <p><i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	Neuroloogia
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	Ei ole kohane – tervishoiuteenust on juba aastaid osutatud ja kvaliteetne teenuse osutamine on tagatud.
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes</i></p>	

tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

Ei ole kohane – tervishoiuteenust on juba aastaid osutatud ja personali (täiendava) väljaõppe vajadus puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Ei ole kohane – tervishoiuteenust on juba aastaid osutatud ja teenuseosutajatel on valmisolek olemas.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis													
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah												
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2019												
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	<p>Teenust saanud isikute ja teenuse osutamise kordade arv on hinnanguline, kuna teenus sisaldub teenuskoodis 346R koos teiste SM ravimitega.</p> <table border="1"><thead><tr><th>Aasta</th><th>Isikuid</th><th>Teenuse 346R kasutamise kordi</th></tr></thead><tbody><tr><td>2021</td><td>108</td><td>1404 (216 infusiooni)</td></tr><tr><td>2022</td><td>109</td><td>1417 (218 infusiooni)</td></tr><tr><td>2023 (Q1-3)</td><td>88</td><td>1144 (176 infusiooni)</td></tr></tbody></table>	Aasta	Isikuid	Teenuse 346R kasutamise kordi	2021	108	1404 (216 infusiooni)	2022	109	1417 (218 infusiooni)	2023 (Q1-3)	88	1144 (176 infusiooni)
Aasta	Isikuid	Teenuse 346R kasutamise kordi											
2021	108	1404 (216 infusiooni)											
2022	109	1417 (218 infusiooni)											
2023 (Q1-3)	88	1144 (176 infusiooni)											
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	SA Tartu Ülikooli Kliinikum AS Lääne-Tallinna Keskhaigla AS Ida-Tallinna Keskhaigla SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla SA Pärnu Haigla Astra Kliinik												
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	346R												
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei erine kliiniliste uuringute tulemustest												

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		6,5 teenuskoodi 346R puhul (1 kord võimaliku uue koodi puhul)	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	208	1-2 x 600 mg okrelizumabi	208-416 infusiooni
2. aasta	238	1-2 x 600 mg okrelizumabi	238-476 infusiooni
3. aasta	268	1-2 x 600 mg okrelizumabi	268-536 infusiooni
4. aasta	298	1-2 x 600 mg okrelizumabi	298-596 infusiooni
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Hetkel saab okrelizumab-ravi 109 Eesti patsienti.</p> <p>Neile lisandub järgnevatel aastatel patsiente uute insidentsete patsientide arvelt ning juba ravi saavate ja ebapiisava ravivastusega või ohutus-/taluvusprobleemidega patsientide arvelt.</p> <p>Igal aastal saab Eestis SM-i diagnoosi hinnanguliselt ~35 uut patsienti. Kohe ravi alustamisel vajaks neuroloogide hinnangul kõrge efektiivsusega ravimeid ~30% patsientidest ehk ~10 patsienti. Seega võiks uute patsientide arvelt lisanduda okrelizumab-ravile igal aastal ~10 patsienti.</p> <p>Lisaks uutele patsientidele lisanduvad okrelizumab-ravile ka patsiendid, kelle haigus ei ole vaatamata senisele ravile madalama efektiivsusega ravimitega piisavalt kontrollitud. Selliseid patsiente võiks olla ~30% kõigist patsientidest. 2022. aastal sai Eestis esmavaliku ravimeid 661 patsienti, potentsiaalselt võiks neist ravivahetust kõrge efektiivsusega ravile vajada ~30% ehk ~198 patsienti. Neist võiks esimesel aastal okrelizumabi vajada umbes pooled ehk ~100 patsienti. Varase HE ravi kättesaadavuse korral ravivahetuse vajajate arv edaspidi langeb ja ravivahetusega patsientide arvelt võiks igal aastal okrelizumab-ravile lisanduda ~20 uut patsienti.</p> <p>Tuginedes sellele arvestustele võiks esimesel aastal okrelizumabi vajada ~100 uut patsienti ja järgmistel aastatel ~30 uut patsienti.</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel			
<i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i>			
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Neuroloogia	30%	
AS Lääne-Tallinna Keskhaigla	Neuroloogia	30%	
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Neuroloogia	30%	

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Neuroloogia	3%
SA Pärnu Haigla	Neuroloogia	2%
Astra Kliinik	Neuroloogia	5%

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei erine praeguse kasutuse puhustest.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei ole kohane.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Okrelizumabi kasutamine varasemates raviridades ei asenda ühtki tervishoiuteenust, küll aga soodusravimite kasutust. Seoses ägenemiste vägenemisega võib väheneda metüülpredisolooni kasutus (ravimikood 385R).
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Uute juhtudega on tegemist vaid intsidentsete patsientide korral. Neid on aastas hinnanguliselt ~35, kellest ~10 vajaksid esmavalikuna HE ravi. Juba ravil olevate patsientide puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid okrelizumabi kasutamisega varasemates raviridades mõne teise ravimi asemel.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel</i>	Ei erine praeguse kasutuse puhustest.

<p><i>kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Ei ole kohane.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Okrelizumabiga ei ole spetsiaalseid uuringuid mõju kohta töövõimetuse kestvusele läbi viidud.</p> <p>Küll aga on käesoleval aastal avaldatud SM-iga seotud majandusliku ja haiguskoormuse hindamise uuringus näidatud, et patsientide puhul, kes hakkasid HE ravi saama esimese kahe aasta jooksul pärast SM-i diagnoosi saamist, ei halvenenud terviseseisund ühelgi patsiendil ehk nende patsientide hulgas ei esinenud puude raskusastme süvenemist ega töövõimekao suurenemist (vrs 50%-l patsientidest, kes olid HE ravi alustanud 6 ja enam aastat pärast haiguse diagnoosimist).²</p> <p>Patsientidest, kellel ei olnud HE ravi alguse ajaks puuet ja/või töövõimekadu tekkinud, ei tekkinud ligi 90%-l patsientidest seda ka hiljem (vs 57%-l, kes hakkasid HE ravi saama 6+ aastat pärast diagnoosimist).²</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Sellekohased andmed puuduvad.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Ravimi hinna osas on kontaktiks müügiloa hoidja esindaja.

Kontaktandmed:

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Müügiloa hoidja esindaja kontaktandmed:

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Ei ole kohane (ravimiteenus).		

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

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Patsiendi omaosalus ei ole kohane.

⁷ Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁸ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Teenuse väärkasutamise on vähetõenäoline, kuna teenust osutab kvalifitseeritud, kogunud ning vajalikke teadmisi ja oskusi omav meditsiinipersonal.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p>	<p>Teenuse liigkasutamine on vähetõenäoline, kui ravimiteenust kasutatakse vastavalt näidustusele ja tervishoiuteenuse rakendamise tingimustele</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Ägenemiste kulgeva <i>sclerosis multiplex</i>'i korral ei ole OPERA uuringute andmeid analüüsides leitud, et mingi patsiendi isikupära mõjutaks ravi tulemusi.</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Jah (seoses tervishoiuteenuse osutajaga)</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	
<p>Teenust osutavad haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus SM-i ravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.</p>	

13. Kasutatud kirjandus
<p><i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:</i></p> <p><i>Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.</i></p> <p><i>Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.</i></p> <p><i>Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.</i></p>
<ol style="list-style-type: none"> Ocrevuse (okrelizumab) ravimi omaduste kokkuvõte. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_et.pdf <i>Sclerosis multiplex</i>'iga seotud majandusliku ja haiguskoormuse hindamine Eestis. Tallinn, 2023. Scalfari A, et al. Mortality in patients with multiple sclerosis. <i>Neurology</i> 2013 Jul 9;81(2):184-192. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829a3388 Harding K, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. <i>JAMA Neurol</i> 2019;76:536-541. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30776055 Buron M, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A

- nationwide cohort study. *Neurology* 2020;95:e1041-e1051.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32636328>
6. He A, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:307-316.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32199096>
 7. Simonsen C, et al. Early High Efficacy Treatment in Multiple Sclerosis Is the Best Predictor of Future Disease Activity Over 1 and 2 Years in a Norwegian Population-Based Registry. *Front Neurol* 2021;12:693017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34220694>
 8. Iaffaldano P, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211019574. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34104220>
 9. Spelman T, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol* 2021;78:1197-1204.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34398221>
 10. Hänninen K, et al. Initial treatment strategy and clinical outcomes in Finnish MS patients: a propensity-matched study. *J Neurol* 2022;269:913-922.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34170403>
 11. Rojas J, et al. Effectiveness and Safety of Early High-Efficacy Versus Escalation Therapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Argentina. *Clin Neuropharmacol* 2022;45:45-51.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35579483>
 12. Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis [supplementary appendix appears online]. *N Engl J Med* 2017;376:221-234.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002679>
 13. Kuhelj R, et al. Open-label Phase III extension studies to evaluate the long-term safety and efficacy of ocrelizumab in relapsing MS and primary progressive MS. Presented at the 2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers in National Harbor, Maryland; June 1-4, 2016. CMSC Poster #DX56.
 14. Havrdová E, et al. No evidence of disease activity on ocrelizumab treatment in patients with early relapsing multiple sclerosis: pooled analysis of the Phase III OPERA studies. Presented at the 69th Annual Meeting in Boston, MA; April 22-28, 2017. AAN Poster #391.
 15. Traboulsee A, et al. Efficacy of ocrelizumab on brain MRI outcomes in patients with early relapsing multiple sclerosis: pooled analysis of the OPERA studies. Presented at the 69th Annual Meeting in Boston, MA; April 22-28, 2017. AAN Poster #338.
 16. de Seze J, et al. Infusion-related reactions with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis. Presented at the 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis in London, United Kingdom; September 14-17, 2016.ECTRIMS Poster #P720.
 17. Hartung H, et al. Infections and serious infections with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis. Presented at the 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis in London, United Kingdom; September 14-17, 2016.ECTRIMS Poster #P1248. <http://www.ectrims-congress.eu/>
 18. Cerqueira J, et al. Long-Term Treatment With First-Line Ocrelizumab in Patients With Early RMS: 9-Year Follow-Up Data From the OPERA Trial. Presented at the American Academy of Neurology Annual Meeting in Boston, MA; April 22-27, 2023. AAN Oral presentation #S46.002. <https://www.aan.com/events/annual-meeting>

19. Weber MS, et al. The Patient Impact of 10 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-Term Data from the Phase III OPERA and ORATORIO Studies. ECTRIMS-ACRIMS 2023; poster presentation P320 (abstract # 406/P302). <https://ter.li/360jlf>
20. Hoffmann-La Roche. Study to evaluate the effectiveness and safety of ocrelizumab in participants with early stage Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). March 21, 2017. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085810>. Accessed on May 3, 2017.
21. Cutter G, et al. Patient-Reported symptoMScreen baseline scores in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled In Phase IIIb studies of ocrelizumab (ENSEMBLE and CASTING). Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis in Berlin, Germany; October 10-12, 2018. ECTRIMS Poster.
22. Vollmer T, et al. Recently Diagnosed Early-Stage RRMS: NEDA, ARR, Disability Progression, Serum Neurofilament, and Safety; 1-Year Interim Data from the Ocrelizumab Phase IIIb ENSEMBLE Study. Presented at the American Academy of Neurology Virtual Annual Meeting 2021 April 17-22, 2021. AAN Poster #P15.099. <https://www.aan.com/conferences-community/annual-meeting/>
23. Bermel R, et al. Low Disease Activity Over 4 Years of Ocrelizumab Therapy in Treatment-Naive Patients With Early-Stage Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; the Phase IIIb ENSEMBLE Study. Presented at the American Academy of Neurology Annual Meeting in Boston, MA; April 22-27, 2023. AAN Oral presentation #S46.004. <https://www.aan.com/events/annual-meeting>
24. Patti F, et al. Low Disability Accumulation After 4-Year Ocrelizumab Therapy in Treatment-Naive Patients with Early-Stage Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data from the Phase IIIb ENSEMBLE Study. Presented at the 9th Joint European Committee for Treatment and Research in MS - Americas Committee for Treatment and Research in MS Meeting in Milan; October 11-13, 2023. ECTRIMS-ACRIMS Poster #P688. <https://ectrims.eu/msmilan2023/>
25. Hartung H, et al. Ocrelizumab in Patients with Early-Stage RRMS – Results from the Phase IIIb ENSEMBLE Trial and the Matched Real-World NTD MS Registry Cohort. Presented at the 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis in Amsterdam, the Netherlands; October 26-28, 2022. ECTRIMS Poster #P771. <https://2022.ectrims-congress.eu/>
26. Geiger C, et al. Real-World Clinical and Economic Outcomes Among Persons With Multiple Sclerosis Initiating First Versus Second-Line Treatment With Ocrelizumab. Presented at the 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis in Amsterdam, the Netherlands; October 26-28, 2022. ECTRIMS Poster #EP1127. <https://2022.ectrims-congress.eu/>
27. Xavier Montalban X, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018, Vol. 24(2) 96–120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
28. Amato MP. Getting Evidence into practice: The new EAN-ECTRIMS guideline “Update on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis”. SYMP02, EAN 2022, 25–28 April, Vienna, Austria.

<p>Taotluse esitamise kuupäev</p>	<p>November 2023 <i>(digitaalse allkirjastamise kuupäev)</i></p>
<p>Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p><i>(allkirjastatud digitaalselt)</i></p>
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p><i>(allkirjastatud digitaalselt)</i></p>