

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	EESTI LASTENEUROLOOGIDE SELTS (ELNS)
1.2 Taotleja postiaadress	LUNINI 6 TARTU
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	elns@elns.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Inga Talvik
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Inga.talvik@lastehaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Uus kood
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	5q spinaalse lihaskatkestuse ravikuur nuserseeriumiga
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input checked="" 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 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) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi	

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

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³

Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴

Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵

Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶

Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ 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“

Spinaalne lihasatroofia (SMA) on harva esinev, geneetiline (autosoom-retsessiivne) neuromuskulaarne haigus mida põhjustab motoneuroni ellujäämiseks vajaliku (*survival of motor neuron*, SMN) valgu puudulikkus, mis viib motoorse funktsiooni kadumiseni ja hingamispuudulikkuse tekkeni ning on üks sagedamini varase surmaga lõppev geneetiline haigus imiku- ja lapseas (Darras, 2015).

SMA-l on erinevaid avaldumisvorme ja mitmeid alatüüpe, millel on erinevad raskusastmed; need klassifitseeritakse vastavalt patsiendi vanusele sümptomite avaldumisel ning saavutatud motoorsele funktsioonile (Wang et al., 2007):

- Tüüp 0: avaldumine looteas; ravita ei ela laps kauem kui esimesed elukuud pärast sündi (Mercuri et al., 2012); elulemus < 6 kuu (Darras, 2015)
- Tüüp I (Werdnig-Hoffmann haigus): äge lapsea SMA; kõige sagedasem ja raskem vorm (pärast tüüp 0); patsiendid ei hakka kunagi istuma ; elulemus < 2 aasta
- Tüüp II: krooniline lapsea SMA; keskmine raskusaste; patsiendid suudavad iseseisvalt istuda, kuid mitte kunagi püsti seista või kõndida
- Tüüp III (või Kugelberg-Welander haigus): krooniline juveniilne SMA; patsiendid on võimelised püsti seisma ja kõndima, kuid kukuvad sageli ja on raskusi trepist üles minemisega
- Tüüp IV: täiskasvanueas avalduv SMA; krooniline vorm (kerge), tavapärane funktsioneerimine

Progresseeruva lihasnõrkuse ja -atroofia põhjuseks SMA-ga patsientidel on ebapiisav SMN valgu kogus (Feldkötter et al., 2002).

Patsiendid, kes põevad SMA on suur koormus nende perekondadele ja ühiskonnale (maksumaksjale), kuna suureneb vajadus tervishoiuteenuste järele, sealhulgas mittemeditsiinilised kulud, professionaalsed hooldajad, pidevalt vajaminev meditsiiniabi varustus (nt ventilaatorid, ratastoolid), intensiivravi, haiglaravi ja koduvisiidid.

Haiguse progresseerumine avaldab märkimisväärset psühholoogilist mõju nii patsiendile ja perekondadele kui ka hooldajatele, samuti lapsevanemate tööturul eemalejäämist.

Enne nusinerseeni puudus SMA ravi. Ravi koosnes ka praegu kasutatavast piiratud respiratoorsest toest, toitumise abist, ortopeedilistest vahenditest, funktsioone säilitavast taastusravist ning mitmetest teistest mittesekkuvatest meetmetest.

Nusinerseen on esimene heakskiidetud SMA haiguskulgu modifitseeriv ravim, mis suurendab SMA-ga patsientidel SMN valgu taset, mille kaudu toetab motoorse funktsiooni ja elulemuse paranemist.

Nusinerseen võimaldab paljudel patsientidel saavutada ja/või säilitada tavapärast motoorset arengut nii presümptomatilise, lapseas avalduva või hiljem avalduva SMA puhul.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! <i>Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</i></p>	<p>Nusinerseen on näidustatud 5q spinaalse lihasatroofia raviks</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>Spinaalne e seljaaju-lihasatroofia ja selletaolised sündroomid G12.0- G12.1</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	

SMA-d põhjustab motoneuroni ellujäämiseks vajaliku (*survival of motor neuron*, SMN) valgu taseme langus, mis viib motoneuronite hävimisele ja seetõttu motoorse funktsiooni kadumiseni ja hingamispuudulikkuse tekkeni. See on üks sagedamini surmaga lõppev geneetiline haigus imikutel ja väikelastel (Darras, 2015).

Spinaalne lihasatroofia (SMA) on autosoom-retsessiivne neuromuskulaarne haigus, mida iseloomustab seljaaju eessarve motoneuronite degeneratsioon, põhjustades jäsemete ja kehatüve vöötlihaste atroofiat (Darras, 2015). Kuigi tegu on harvaesineva haigusega, on SMA üks sagedamini surmaga lõppev geneetiline haigus imikutel ja väikelastel, mille teadaolev esinemissagedus varieerub vahemikus 8,5 kuni 10,3 juhtumit 100000 elusalt sünni kohta (Arkblad et al., 2009; Jedrzejowska et al., 2010; Prior, 2010; Sugarman et al., 2012; Tassie et al., 2013), Eestis on SMA I tüübi sagedus 1 on 14,400 elusalt sünni kohta ja sarnane Ungari andmetega. Samas oli meie uuringus ebatavaline poiste ja tüdrukute suhe- poisse oli ülekaalukalt rohkem (E.Vaidla jt ,Neuroepidemiology. 2006;27(3):164-8. Descriptive epidemiology of spinal muscular atrophy type I in Estonia)

Kõige raskema SMA vormiga (tüüp 0) imikud ei ela ravita kauem kui esimesed elukuud (Mercuri et al., 2012) ning nende elulemus on vähem kui 6 kuud (Darras, 2015). Meie andmetel avalduvad ka SMA I tüübiga patsientidel sümptomid esimese elukuu jooksul ja surm saabub enne 2. eluaasta lõppu. Kindlasti aitab varasele diagnoosimisele kaasa hoolika imikute uurimine ja lihashüpotoonia ja – nõrkuse varane avastamine. Teiste SMA vormide korral tekivad sümptomid erinevas vanuses, ja varane sümptomite avaldumine on tavaliselt korrelatsioonis haiguse raskusega (Darras, 2015). SMA-d, mis diagnoositakse geneetiliselt enne sümptomite avaldumist SMN1 geeni homotsügootse deletsiooni põhjal, nimetatakse presümptomaatiliseks (Arnold et al., 2015; Markowitz et al., 2012; Wang et al., 2007). Sümptomite ilmnemisel, iseloomustab seda märgatav hilisem areng, nt pea kontroll, istumine, seismine või kõndimine. Haiguse klassifitseerimisel on määravaks vanus sümptomite avaldumisel ja sümptomite raskusest. (Munsat and Davies, 1992; Wang et al., 2007). Kuna SMA on geneetiline haigus, siis on oluline, et pered kus on laps SMA-ga perekonna saaksid geneetilist nõustamist (ka sünnieelset) ja vajadusel patsientide geneetilist testimist enne sümptomite ilmnemist (Phan et al., 2015).

Ajalooliselt on SMA-d klassifitseeritud tüüpide 0, I, II, III ja IV alusel vastavalt sümptomite avaldumise vanusele ja maksimaalsele saavutatud motoorsele funktsioonile (Finkel et al., 2015). Üldiselt on sümptomite avaldumine ja SMA raskusaste korrelatsioonis SMN2 geeni koopiate arvuga (Arnold et al., 2015).

On teada, et alatüübid on seotud fenotüübi varieeruvusega alates väga raskest looteas avalduvast kuni väga kerge täiskasvanueas avalduva vormini; samuti esinevad erinevad raskusastmed iga vormi siseselt (Darras, 2015; Long and Smith, 2012). Raskusastmed võivad varieeruda ka täiskasvanueas avalduvast kergest proksimaalsest lihaskõrkusest kuni raskekujulise üldise nõrkuseni koos hingamispuudulikkusega (Arnold et al., 2015).

Teatatud SMA esinemine sünni hetkel (hõlmab kõiki tüüpe) on üsna sarnane uuringutulemustega, varieerudes 8,5-st kuni 10,3-ni elusalt sünni kohta. Teised üldised hinnangud avaldumise kohta sünni hetkel Ameerika Ühendriikides on teadaolevalt 9,1 ja 10 juhtu 100000 elusalt sünni kohta (Prior, 2010; Sugarman et al., 2012)

SMA I tüübi patsientidel on vanus sümptomite avaldumisel tavaliselt < 6 kuu (Finkel et al., 2015; Rudnik-Schoneborn et al., 2001). Varasemates uuringutes on keskmiseks sümptomite avaldumise vanuseks 1,4 kuni 3,1 elukuud (Vaidla jt 20006, Farrar et al., 2013; Ge et al., 2012; Oskoui et al., 2007; Park et al., 2010; Petit et al., 2011; Rudnik-Schoneborn et al., 2009; Thomas and Dubowitz, 1994; Yuan and Jiang, 2015). On näidatud, et vanus sümptomite esinemisel on korrelatsioonis vanusega surma ajal; mida hiljem sümptomid avalduvad, seda vanem on laps surma hetkel (Thomas and Dubowitz, 1994).

SMA I tüüp on haiguse sümptomite raskusastme ja paljude sellega seotud sekundaarsete komplikatsioonide tõttu kliiniliselt väga koormav, kuna võivad kaasneda südamepatoloogia,

luumurud, jne (Vaidla jt 2006). Minimaalse respiratoorse toe korral või selle puudumisel, on elulemus üle 24 kuu madal, hinnanguliselt 1,3% kuni 25% (Farrar et al., 2013; Ge et al., 2012; Gregoretti et al., 2013).

Sekundaarselt neuromuskulaarsele nõrkusele tekkinud kopsuhaigus on SMA I tüübiga patsientidel peamiseks suremuse põhjustajaks (Wang et al., 2007).

Üldine, elulemuse mediaan SMA I tüübiga patsientidel varieerub 6,1 elukuust kuni 24 elukuuni sõltuvalt SMN2 geeni koopiate arvust ja respiratoorsest sekkumisest (Finkel et al., 2014; Kolb et al., 2016; Oskoui et al., 2007; Rudnik-Schoneborn et al., 2009).

Sarnaselt SMA I tüübiga, on ka SMA II tüübiga patsientidel sekundaarselt neuromuskulaarsele nõrkusele tekkinud kopsuhaigus peamiseks suremuse põhjustajaks (Wang et al., 2007).

II tüüpi SMA-ga patsientide oodatav eluiga on lühike; 20-aastane elulemus varieerub 93%-st 77%-ni (Farrar et al., 2013; Zerres and Rudnik-Schoneborn, 1995). Rohkem kui 200 II tüüpi SMA-ga patsiendi kohta käivate andmete analüüsis leiti, et ligikaudu 70% patsientidest olid 25-aastaselt elus (Zerres et al., 1997)

SMA III tüüpi korral võib motoorse arengutasemete saavutamine varieeruda suurel määral: kergema haigusega patsientidel (tüüp IIIB) võib esineda vähene lihasnõrkus, samas kui teistel patsientidel (tüüp IIIA) võib funktsioneerimise tase sarnaneda pigem II tüüpi SMA-ga (Finkel et al., 2015). SMA IIIB? tüüpi korral on peamiseks erinevuseks võime kõndida kõrvalise abita; enamikul patsientidest kaob see võime aja jooksul (Rudnik-Schoneborn et al., 2001).

On teada, et oodatav eluiga III tüüpi SMA-ga patsientidel on ligilähedane tavalise populatsiooniga (Arnold et al., 2015; Wang et al., 2007).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus	
<p>4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus</p> <p><i>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).</i></p>	
<p>Uuringuid otsiti PubMed-ist (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Otsingu märksõnad olid „spinal muscular atrophy nusinersen“, valikukriteeriumiks oli kliinilised uuringud ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 4 uuringut, millest on kajastatud taotluses 1 asjakohase uuringu tulemused.</p> <p>1. Finkel RS, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. <i>Engl J Med.</i> 2017 Nov 2;377(18):1723-1732.</p> <p>Teised taotluses kajastatud uuringute tulemused on sedavõrd uued, et on kajastatud viimastel rahvusvahelistel konverentsite postritena.</p>	
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	
<p>1. Uuring</p> <p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv</p> <p>uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuring CS3B (ENDEAR) oli III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuring, mis viidi läbi 121 sümptomaatilisel imikul vanuses ≤ 7 kuud, kellel oli diagnoositud SMA (sümptomid tekkisid enne 6-kuuseks saamist). Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 kas Spinraza rühma (kinnitatud annustamiskeemiga) või imiteerivasse kontrollrühma. Mediaanne vanus SMA kliiniliste tunnuste ja sümptomite tekkimisel oli Spinraza'ga ravitud patsientidel 6,5 nädalat ja imiteeriva kontrollrühma patsientidel 8 nädalat, kusjuures 99%-l patsientidest oli SMN2-geeni 2 koopiat ja seega oli neil I tüüpi SMA teke väga tõenäoline.</p> <p>Patsientide mediaanne vanus esimese annuse saamisel oli ravitavatel patsientidel 164,5 päeva ja imiteeriva protseduuriga kontrollrühmas 205 päeva (Finkel, 2017).</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Spinraza 12-mg, nusinerseni manustati küllastusannustena režiimiga (annustamine päevadel 1, 15, 29 ja 64), millele järgnes säilitusannus üks kord iga 4 kuu tagant (doseerimine päevadel 183 ja 302), (Finkel, 2017).</p>
<p>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Tegmist oli imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuring (Finkel, 2017).</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>Ravi kestus oli 6 kuni 442 päeva (Finkel, 2017).</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmase tulemusnäitajana hinnati aega surmani või püsiva ventileerimise alustamiseni (≥ 16 tundi pidevat ventileerimist ööpäevas > 21 päeva ägeda pöörduva nähu või trahheostoomia puudumisel) ja mootorsete arengutähiste saavutamine (Finkel, 2017).</p>

Esmase tulemusnäitaja tulemus	Spinraza rühma patsientidel täheldati võrreldes imiteeriva kontrollrühma patsientidega statistiliselt olulist mõju sündmusteta elulemusele, üldisele elulemusele, ravivastusena määratletud motoorse arengutähise saavutanud patsientide osakaalule. Lõppanalüüsis saavutas Spinraza rühmas ravivastusena määratletud motoorse arengutähise statistiliselt oluliselt suurem protsent patsiente (51%) kui imiteerivas kontrollrühmas (0%) ($p < 0,0001$). Efektiivsuse andmekogumis vajas püsivat ventileerimist Spinraza rühmas 18 patsienti (25%) ja imiteerivas kontrollrühmas 12 patsienti (32%). Neist patsientidest 6 (33%) Spinraza rühmas ja 0 (0%) imiteerivas kontrollrühmas saavutasid uuringuplaanis määratletud motoorse ravivastuse arengutähise kriteeriumid (tabel 2), (Finkel, 2017).
Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	CHOP INTEND skoor (Finkel, 2017).
Teiste tulemusnäitajate tulemused	Philadelphia Lastehaigla imikute neuromuskulaarse haiguse testi (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP INTEND) skoori paranemine vähemalt 4 punkti võrra ravieelsega võrreldes (tabel 2), (Finkel, 2017).

Tabel 2. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate lõppanalüüs – uuring CS3B (Finkel, 2017).

Efektiivsuse parameeter	Spinraza'ga ravitud patsiendid	Imiteeriva kontrollrühma patsiendid
Elulemus		
Sündmusteta elulemus²		
Surnud või püsivale ventileerimisele üleviidud patsientide arv	31 (39%)	28 (68%)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik) p-väärtus	0,53 (0,32...0,89) p = 0,0046	
Üldine elulemus²		
Surnud patsientide arv	13 (16%)	16 (39%)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik) p-väärtus	0,37 (0,18...0,77) p = 0,0041	
Motoorne funktsioon		
Motoorsed arengutähised³		
Eelnevalt ravivastusena määratletud motoorse arengutähise kriteeriumid saavutanute osakaal (HINE 2. jaotis) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p < 0,0001	0 (0%)
Osakaal 183. päeval	41%	5%
Osakaal 302. päeval	45%	0%
Osakaal 394. päeval	54%	0%
Motoorse arengutähise üldskoori paranemisega patsientide osakaal	49 (67%)	5 (14%)
Motoorse arengutähise üldskoori halvenemisega patsientide osakaal	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³		
4-punktilise paranemise saavutanute osakaal	52 (71%) p < 0,0001	1 (3%)
4-punktilise halvenemiseni jõudnute osakaal	2 (3%)	17 (46%)
Mis tahes paranemise saavutanute	53 (73%)	1 (3%)

osakaal Mis tahes halvenemiseni jõudnute osakaal	5 (7%)	18 (49%)
--	--------	----------

¹CS3B lõpetati pärast vaheanalüüsis tehtud esmase tulemusnäitaja statistilise analüüsi positiivseid tulemusi (Spinraza rühmas saavutas ravivastusena määratletud motoorse arengutähise statistiliselt oluliselt suurem protsent patsiente (41%) kui imiteerivas kontrollrühmas (0%), $p < 0,0001$).

²Lõppanalüüsis hinnati sündmusteta elulemust ja üldist elulemust ravikavatsusliku populatsiooni alusel (ravikavatsuslikus populatsioonis Spinraza $n = 80$; imiteeriv kontrollrühm $n = 41$).

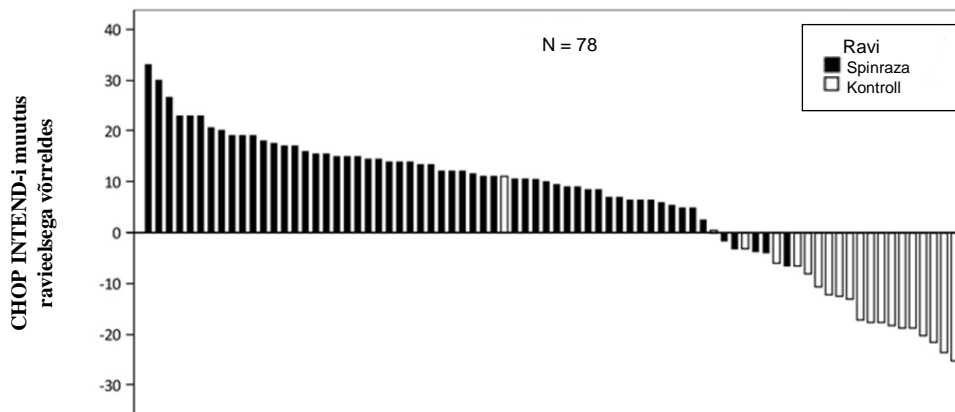
³Lõppanalüüsis tehti CHOP INTEND-i ja motoorse arengutähise analüüsid efektiivsuse andmekogumi põhjal (Spinraza $n = 73$; imiteeriv kontrollrühm $n = 37$).

⁴Hinnatud 183., 302. ja 394. päevale järgnenud uuringuviisidil.

⁵Hammersmithi imikute neuroloogilise läbivaatuse (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE) 2. jaotise kohaselt: suurenemine ≥ 2 punkti võrra [või maksimaalne skoor] löömisvõimes VÕI suurenemine ≥ 1 punkti võrra pea liigutamise, keha pööramise, istumise, roomamise, seismise või kõndimise motorsetes arengutähistes JA paranenud motorsete arengutähiste kategooriaid rohkem kui halvenenud kategooriaid, mis olid määratletud selles esmases analüüsis ravivastusena.

Paranemise ulatus CHOP INTEND-i järgi on näidatud joonisel 1. (muutus iga uuringus osaleja ravieelsest skoorist), (Finkel, 2017).

Joonis 1. CHOP INTEND-i muutus 183., 302. ja 394. päevale järgneval uuringuviisidil võrreldes ravieelsega – uuring Endear /CS3B (efektiivsuse andmekogum)



Märkus 1. Lühimad tulbad 0-joonel näitavad väärtust 0.

Märkus 2. Efektiivsuse andmekogumi 110 patsiendist surid 29 (13 (18%) Spinraza rühmas ja 16 (43%) kontrollrühmas) ja 3 lõpetasid osalemise muul põhjusel kui surm (2 (3%) Spinraza rühmas ja 1 (3%) kontrollrühmas) ning ei sisaldunud seega selles efektiivsuse andmekogumi analüüsis.

Neid tulemusi toetab II faasi avatud uuring sümptomaatilistel patsientidel, kellel oli diagnoositud SMA (CS3A). Mediaanne vanus kliiniliste tunnuste ja sümptomite tekkimisel oli 56 päeva ja patsientidel oli kas kaks SMN2-geeni koopiat ($n = 17$) või kolm SMN2-geeni koopiat ($n = 2$) (ühe patsiendi SMN2-geeni koopiate arv ei olnud teada). Selles uuringus osalenud patsientidel tekkis kõige tõenäolisemalt I tüüpi SMA. Mediaanne vanus esimese annuse saamisel oli 162 päeva.

Kavandatud vaheanalüüsi ajaks oli patsientide mediaanne uuringus osalemise kestus 670 päeva. Esmase tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle motoorsed arengutähised ühes või mitmes kategoorias paranesid (HINE 2. jaotise kohaselt: löömise või tahtelise haaramise võime suurenemine ≥ 2 punkti võrra [või maksimaalne skoor] VÕI motorsete arengutähiste [nagu pea liigutamine, keha pööramine, istumine, roomamine, seismine või kõndimine] suurenemine ≥ 1 punkti võrra). Selleks ajaks olid 13 patsienti 20-st (65%) saavutanud esmase tulemusnäitaja, kusjuures motoorse arengutähise keskmine saavutamine ajas püsivalt paranes. Täheldati keskmise CHOP INTEND skoori püsivat paranemist ravieelsega võrreldes 694. päevaks (keskmine muutus 16,90). Kokku 11 patsienti 20-st (55%) saavutas tulemusnäitaja, mis seisnes CHOP INTEND koguskoori suurenemises ≥ 4 punkti võrra nende viimasel uuringuviisidil enne andmekogumise lõpetamist.

<p>2. Uuring: Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuring CS4 (CHERISH) on III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuring 126 sümptomaatilisel patsiendil, kellel tekkis SMA hiljem (sümptomid tekkisid pärast 6 kuu vanuseks saamist). Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1. Mediaanne vanus skriinimisel oli 3 aastat ja mediaanne vanus SMA kliiniliste tunnuste ja sümptomite tekkimisel oli 11 kuud. Enamikul patsientidest (88%) on kolm SMN2-geeni koopiat (8%-l on 2 koopiat, 2%-l 4 koopiat ja 2%-l ei ole koopiade arv teada). Selles uuringus osalenud patsientidel tekkis kõige tõenäolisemalt II või III tüüpi SMA. Haiguse ravielised iseärasused olid üldjuhul sarnased, välja arvatud ebavõrdsus nende patsientide osakaaludes, kes olid kunagi saavutanud võime toeta seista (13% patsientidest Spinraza rühmas ja 29% imiteerivas kontrollrühmas) või toe abil kõndida (24% patsientidest Spinraza rühmas ja 33% imiteerivas kontrollrühmas), (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 kas Spinraza rühma (raviks 3 küllastusannust ja säilitusannused iga 6 kuu järel) või imiteerivasse kontrollrühma ja ravi kestus oli 170 kuni 470 päeva (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).</p>
<p>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Tegmist oli imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuring (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>Ravi kestus oli keskmiselt 16 kuud (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Vaheanalüüsi ajal hinnatud esmane tulemusnäitaja oli ravieelse skoori muutus 15. kuuks Hammersmithi laiendatud funktsionaalse motoorse skaala (<i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE</i>) järgi (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).</p>
<p>Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Vaheanalüüs tehti, kui kõik patsiendid olid läbinud oma 6. kuu hindamise ja vähemalt 39 patsienti olid läbinud 15. kuu hindamise, vt tabel 3. Esmane analüüs tehti ravikavatsuslikul populatsioonil (Spinraza: n = 84; imiteeriv kontrollrühm: n = 42) ning puuduvate 15. kuu visiidiandmetega patsientide ravi alustamise järgsed HFMSE andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil. Spinraza'ga ravitud patsientidel täheldati ravieelse HFMSE skoori olulist paranemist võrreldes imiteeriva kontrollrühma patsientidega. Ravikavatsusliku populatsiooni patsientide alarühmal, kelle kohta olid täheldatud 15. kuu väärtused olemas, saadi analüüsis järjekindlad ja statistiliselt olulised tulemused. Ravikavatsusliku populatsiooni patsientide alarühmal, kelle kohta olid täheldatud 15. kuu väärtused olemas,</p>

	saadi analüüsis järjekindlad ja statistiliselt olulised tulemused (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).
Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ravielsega võrreldes vähemalt 3-punktilise paranemise saavutanud patsientide osakaal^{1,3} • RULM-i üldskoori keskmine muutus ravielsega võrreldes 15. kuuks^{1,2,3} • 15. kuuks mis tahes uue motoorse arengutähise saavutanud patsientide osakaal^{3,4} (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).
Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Tabelis 3. on esitatud täiendavate funktsionaalsete meetmetega (sh korrigeeritud ülajäsemete mooduli test ja Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) järgi motoorsete arengutähiste saavutamine) saadud kirjeldavad tulemused.</p> <p>Ravi varasem alustamine pärast sümptomite tekkimist parandas motoorset funktsiooni kiiremini ja ulatuslikumalt kui ravi hiljem alustanutel, kuid võrreldes imiteeriva kontrollrühmaga said ravist kasu mõlemad rühmad (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).</p>

Tabel 3. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate vaheanalüüs – uuring CS4¹(Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).

	Spinraza ² ga ravitud patsiendid	Imiteeriva kontrollrühma patsiendid
HFMSE skoor HFMSE üldskoori muutus ravielsega võrreldes 15. kuuks ^{1,2}	4,0 (95% usaldusvahemik: 2,9; 5,1) p = 0,0000002	-1,9 (95% usaldusvahemik: -3,8; 0,0)
Ravielsega võrreldes vähemalt 3-punktilise paranemise saavutanud patsientide osakaal ^{1,3}	57,3%	20,5%
RULM⁵ RULM-i üldskoori keskmine muutus ravielsega võrreldes 15. kuuks ^{1,2,3}	3,7	0,3
WHO motoorsed arengutähised 15. kuuks mis tahes uue motoorse arengutähise saavutanud patsientide osakaal ^{3,4}	17,1	10,5

¹ CS4 lõpetati pärast esmase tulemusnäitaja statistilises analüüsis positiivsete tulemuste saavutamist.

² Vähimruutude keskmine.

³ Vaheanalüüsis statistiliselt testimata.

⁴ WHO arengutähise saavutamist hinnati vaheanalüüsi efektiivsuse andmekogumi populatsioonil (Spinraza n = 35; imiteeriv kontrollrühm n = 19); andmelünkade korral kasutati analüüsis imputeeritud andmeid.

⁵ RULM (korrigeeritud ülajäsemete moodul, *revised upper limb module*)

Neid tulemusi toetavad 2 avatud uuringut (uuring CS2 ja uuring CS12). Analüüs hõlmas 28 patsienti, kes said esimese annuse uuringus CS2 ja jätkasid siis jätkufaasis, uuringus CS12. Uuringutesse kaasati patsiente, kes olid esimese annuse saamise ajal 2 kuni 15 aasta vanused. 28 patsiendist 3 olid viimase uuringuviisi ajal vähemalt 18-aastased. 1 patsiendil 28-st oli kaks SMN2-geeni koopiat, 21-l oli 3 koopiat ja 6-l oli 4 koopiat (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2015 and 2017).

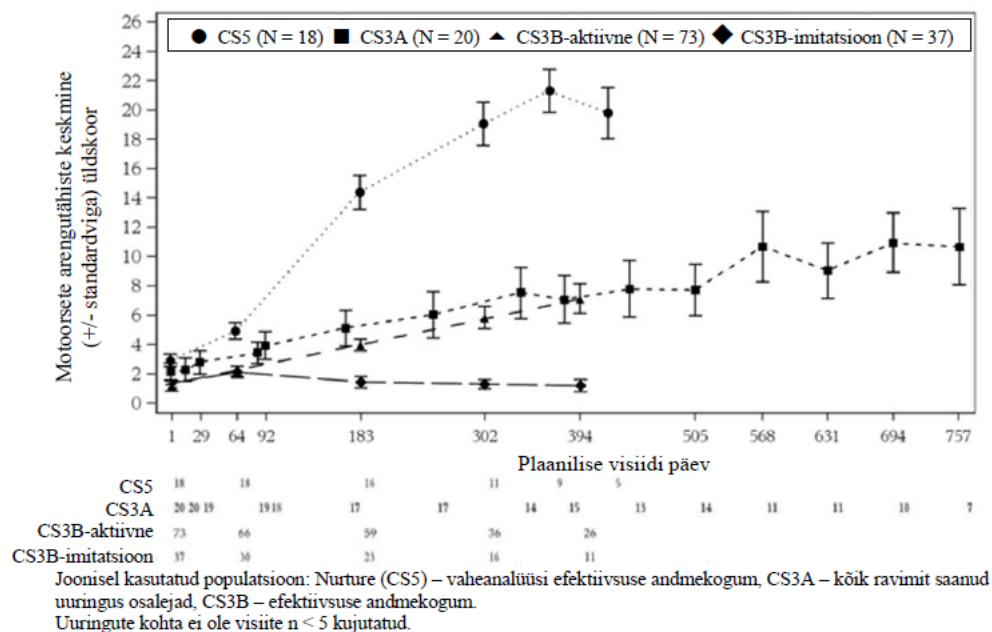
Patsiente hinnati 3-aastase raviperioodi jooksul. II tüüpi haigusega patsientidel täheldati püsivat paranemist, keskmine paranemine ravielse HFSME-skooriga võrreldes oli 12,3 (standardhälve 5,46, n = 6), keskmine üldskoor pärast 1050 päeva kestnud ravi oli 35,3 (standardhälve 12,58), platoo tekkimist ei täheldatud. III tüüpi SMA-ga patsientidel paranes ravielne HFSME skoor 1,6 võrra (standardhälve 3,91, n = 7), keskmine üldskoor pärast 1050 päeva kestnud ravi oli 53,0 (standardhälve 9,22), (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2015 and 2017).

6MWT (6 minuti käimistest, six-minute walk test) tehti ainult ambulatoorsetele patsientidele. Neil patsientidel täheldati pärast 1050-päevast ravi keskmist paranemist 96,7 meetri võrra (standardhälve 42,36, n = 6), 6 minuti käimistest keskmine kaugusega 278,2 meetrit (standardhälve 157,58). Kaks varasemalt iseseisva kõndimisvõimeta ambulatoorset patsienti (III tüüp) saavutasid iseseisva kõndimisvõime ja üks mitteambulatoorne patsient (II tüüp) saavutas iseseisva kõndimisvõime (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2015 and 2017).

<p>3. Uuring: Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuring CS5 (NURTURE) on avatud uuring presümptomaatilistel imikutel, kellel on geneetiliselt diagnoositud SMA ja kes kaasati 6-kuusena või nooremas vanuses. Selles uuringus osalenud patsientidel tekkis kõige tõenäolisemalt I või II tüüpi SMA. Mediaanne vanus esimese annuse saamisel oli 19 päeva (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Kõik patsiendid said nusinerseeni, mis määrati patsiendi vanusest lähtuvalt (annustamise ajal), olles ekvivalentne 12-mg annusega 2-aastasele lapsele (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).</p>
<p>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Tegemist on avatud, ilma kontrollrühmata uuringuga (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>Mediaanne uuringus osalemise aeg oli 317,5 päeva. Käimasolev uuring (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Vaheanalüüsi ajal hinnatud esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg surmani või respiratoorse sekkumiseni (määratletud pideva invasiivse või mitteinvasiivse ventileerimisena ≥ 6 tundi ööpäevas ≥ 7 järjestikuse päeva jooksul VÕI trahheostoomiana).</p>
<p>Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Kavandatud vaheanalüüsi ajaks ei olnud ükski patsient jõudnud esmase tulemusnäitajani, milleks oli surm või respiratoorne sekkumine. (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).</p>
<p>Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muutused mootorsetes arengutähistes • CHOP INTEND skoor • Patsientide seas, kes jõudsid vaheanalüüsis 365. päeva visiidini (n = 9), hinnati nende patsientide osakaalu, kellel tekkis kliiniliselt avaldunud SMA. Uuringuplaanis määratletud SMA kliinilise avaldumise kriteeriumid olid vanusega kohandatud kehakaal alla WHO viiendat protsentiili, 2 või rohkema olulise kehakaalu kõvera protsentiili vähenemine, perkutaanse maosondi paigaldamine ja/või eeldatavate vanusele vastavate WHO

	<p>arengutähiste (iseseisev istumine, seismine abiga ning käputamine) mittesaavutamise (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).</p>
<p>Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Patsiendid saavutasid I või II tüüpi SMA puhul ootamatud ja pigem normaalsele motoorsele arengule vastavad arengutähised. Ravieelsetega võrreldes saavutati HINE järgi paranemised mootorsetes arengutähistes 16 patsiendil (89%), kes kuulusid vaheanalüüsi efektiivsuse andmekogumisse. Kaksteist patsienti istusid iseseisvalt, 9 seisid toega või ilma ning 6 kõndisid toega või ilma.</p> <p>Kuueteistkümmel patsiendil (89%) saavutati CHOP INTEND üldskoori ≥ 4-punktiline paranemine ja 7-1 neist saavutati CHOP INTEND maksimaalne üldskoor 64. Ühel uuringus osalejale (6%) tekkis CHOP INTEND üldskoori ≥ 4-punktiline vähenemine. . Viiel (56%) patsiendil suurenes kehakaal ja saavutati WHO arengutähised normaalse arengu kohaselt. Kuigi 4 patsienti (44%) (kõigil oli kaks SMN2-geeni koopiat) vastasid uuringuplaanis määratletud kriteeriumitele, tõusis neil kehakaal ja nad saavutasid WHO arengutähiseid, sealhulgas hakkasid iseseisvalt istuma, mis ei olnud iseloomulik I tüüpi SMA-le.</p> <p>Mootorsete arengutähiste saavutamise võrdlus sümptomaatilise imikueas tekkinud SMA-ga ja presümptomaatilise SMA-ga patsientidel on esitatud joonisel 2. (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).</p>

Joonis 2. Muutus mootorsetes arengutähistes HINE järgi võrreldes uuringu päevadega uuringutes CS3B (ravitud ja imiteeriv kontrollrühm), CS3A ja CS5 (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).



4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Peavalu*, Seljavalu*
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Oksendamine*
Rasked kõrvaltoimed	Pole registreeritud
Võimalikud tüsistused	Pole registreeritud

* Kõrvaltoimed, mida peeti seotuks lumbaalpunksiooni protseduuriga. Neid kõrvaltoimeid võib pidada lumbaalpunksioonijärgse sündroomi tunnusteks.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

Sümptomaatiline ravi

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.

Tegemist on uue ravimiga, mis registreeriti Euroopas juunis 2017. Euroopas on ravim rahastatud avaliku sektori poolt järgmistes riikides: Saksamaa, Taani, Austria, Prantsusmaa, Luksemburg, Itaalia, Sveits.

Ravim on rahastatud läbi patsiendi põhise kompenseerimise järgmistes riikides: Soome, Rootsi, Kreeka, Türgi, Iisrael, Saudi Araabia, Katar, Kuiveit, Araabia Ühendemiraadid, Hispaania, Horvaatia.

Nusinerseeni efektiivsust on uuritud II faasi (CS3A, CS2) ja III faasi (CS3B, CS4) ning avatud (CS5/SM201) uuringutes.

Nimetatud uuringute tulemused on ära toodud punktis 4.1. Samade uuringute alusel on ravimile antud müügiluba ka Euroopa Liidus.

5. Tõendus põhjus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Teenuse taotluse esitajale teada olevalt ei ole teostatud ühtegi uuringut, kus nusinerseeni efektiivsust oleks võrreldud senise kättesaadava parima raviga. Kõik II ja III faasi uuringud on teostatud imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuringuna.

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.

Tegemist on uue ravimiga, mis registreeriti Euroopas juunis 2017, seetõttu ei sisaldu Spinraza käesoleval hetkel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhjus 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.

Senini on puudunud efektiivne haigust moditseeriv või tervistav spinaalse lihaskatroofia ravi. Seni kättesaadav parim ravi on olnud sümptomaatiline ravi respiratoorsete, toitumisalaste ja ortopeetiliste vaevuste leevendamiseks.

Nusinerseen võimaldab paljudel patsientidel saavutada ja/või säilitada tavapärane motoorne areng nii presümptomaatilise, lapseas avalduva või hiljem avalduva SMA puhul.

Peamiste uuringute põhitulemused patsiendigruppide järgi:

Presümptomaatilised imikud

Uuringu CS5 kolmanda vaheanalüüsi (kui patsiendid elasid 64. päevani) tulemuste alusel, olid 100% enne SMA sümptomite avaldumist nusinerseeni saanud patsientidest elus ning ei vajanud püsivat ventileerimist (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).

Kolmanda vaheanalüüsi (kui patsiendid elasid 64. päevani) tulemuste alusel, oli enamuse (16 18-st) enne SMA sümptomite avaldumist nusinerseeni saanud imikute kasv eakohane ning saavutati motoorse arengu tavapäraseid etapid (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).

Nusinerseeni saanud imikud jõudsid mootorsete arenguetappideni, mis ei vasta tavapärasele arengule SMA I tüübi korral. Mõned imikud suutsid õppida kõndima (ei vasta tavapärasele arengule SMA II tüübi korral) ning mõnede patsientide motoorne võimekus arenes veelgi rohkem võrreldes ravi mitte saanud SMA patsientidega (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017c).

SMA avaldumine lapseas (vastab I tüübile)

Uuringu CS3B tulemuste alusel nusinerseeni rühmas täheldati märkimisväärselt pikenenud juhtumiteta elulemust (aeg surmani või ventileerimiseni) võrreldes kontrollrühmaga ($P = 0.0046$) (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017a).

Nusinerseeni rühmas saavutati märkimisväärselt suuremal hulgal patsientidel (51%) motoorne funktsioon võrreldes kontrollrühmaga (0%) (erinevus 50,68%; 95% CI, 31,81%-66,48%; $P < 0,0001$) (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017a).

Enamusel nusinerseeni saanud patsientidel täheldati motoorses funktsioonis positiivseid muutusi võrreldes algväärtusega, samas enamikul kontrollrühma patsientidel ei esinenud muutust või

halvenes see võrreldes algväärtusega (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017a).

SMA avaldumine hilisemas vanuses (vastab II ja III tüübile)

Uuringu CS4 tulemuste alusel nusinerseeni saanud patsientidel, kellel avaldus SMA hiljem (sümptomite avaldumise mediaanvanus nusinerseeni rühmas: 10 kuud) tekkis oluline motoorse funktsiooni paranemine ravieelsest väärtusest 15. kuuni mõõdetuna Hammersmithi laiendatud funktsionaalse motoorse skaala (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE) järgi võrreldes HFMSE skoori langusega kontrollrühmas ($P = 0,0000002$) (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).

Nusinerseeni rühmas saavutati ravivastusena HFMSE väärtuse suurenemine 3 punkti võrra või rohkem võrreldes kontrollrühmaga (57,3% vs. 20,5%). (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).

Nusinerseeni rühmas saavutas rohkem patsiente motoorsed arengutähised võrreldes kontrollrühmaga (17,1% vs. 10,5%). Kontrollrühmas oli patsiente, kes kaotasid motoorse võimekuse 15. elukuuks (4 19st, või 21%), motoorne võimekus ei kadunud nusinerseeni rühmas (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).

Urijate ja hooldajate kliinilise hinnangu alusel (Clinical Global Impression of Change, CGI) oli igal ajahetkel patsientide hulk, kellel täheldati paranemist olulisel või mistahes määral, järjepidevalt suurem nusinerseeni rühmas võrreldes kontrollrühmaga (Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file, 2017b).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimateenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Ravi Spinraza'ga võib alustada ainult spinaalse lihaskatroofia ravis kogenud arst.

Spinraza on ette nähtud intratekaalseks kasutamiseks lumbaalpunktsiooni teel. Ravi peavad manustama lumbaalpunktsiooni tegemises kogenud lasteneuroloogid või neuroloogid. Spinraza't manustatakse intratekaalse boolussüstena 1 kuni 3 minuti jooksul, kasutades spinaalanesteesia nõela. Enne Spinraza süstimist on soovitatav eemaldada süstitava Spinraza mahuga võrdne tserebrospinaalvedeliku kogus.

Spinraza manustamiseks võib osutada vajalikuks sedatsioon olenevalt patsiendi kliinilisest seisundist.

Eriti nooremate patsientide ning skolioosiga patsientide puhul võib kaaluda ultraheli (või muude piltuuringu meetodite) kasutamist Spinraza intratekaalse manustamise suunamiseks. Spinraza ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb kasutada aseptilisi võtteid.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Regionaalhaigla, keskhaigla. (lasteneuroloogia osakonnad Tartus ja Tallinnas)

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

Üldjuhul teostatakse ravi Spinraza'ga statsionaarselt või päevaravis.

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Lasteneuroloogia, neuroloogia

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamine

Teenuse osutamise minimaalseid mahte ei ole

<p>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>	<p>määratletud, et tagada kvaliteetset teenust.</p> <p>Ravi Spinraza'ga tuleb alustada võimalikult kiiresti pärast diagnoosimist, manustades 0., 14., 28. ja 63. päeval kokku 4 küllastusannust. Seejärel tuleb manustada säilitusannus iga 4 kuu järel.</p> <p>Vajadust ravi jätkamiseks tuleb regulaarselt uuesti hinnata ning otsus tuleb langetada individuaalselt sõltuvalt patsiendi kliinilistest vaevustest ja ravivastusest.</p>
<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 tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm). Protseduuri viib läbi neuroloog või lasteneuroloog (eraldi väljaõpe pole vajalik)</i></p>	
<p>Raviteenuse osutamine antud spetsialistide poolt ei eelda täiendava väljaõppe vajadust.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><i>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.</i></p>	
<p>Teenuseosutajate juures, kus on vastava väljaõppega erialaspetsialistid on olemas valmisolek uue teenuse osutamiseks.</p>	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Ei ole asjakohane
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ei ole asjakohane
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Ei ole asjakohane
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole asjakohane
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei ole asjakohane

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	Kodeerida iga protseduur eraldi			
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes				
9.2.1	Patsientide arv Aastal t* 2019	Patsientide arv aastal t+1 2020	Patsientide arv aastal t+2 2021	Patsientide arv aastal t+3 2022
Teenus				
1	2	3	4	5

5q spinaalse lihastroofia ravikuur nusinerseeniga	2	4	6	8
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>				
Eestis puudub SMA alane register ning vastsündinute rutiinset SMA skriiningut ei teostata. Prognoosi aluseks on võetud E.Vaidla jt uuring (2006) ning uute SMA diagnoosiga patsientide keskmine esinemiste arve viimastel aastatel Tallinna Lastehaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikum kogemuste põhjal.				
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	
<i>Sihtasutus Tallinna Lastehaigla</i>	<i>lasteNeuroloogia/</i>		<i>2/3 kogu teenuse hulgast</i>	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>lasteNeuroloogia/</i>		<i>1/3 kogu teenuse hulgast</i>	

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>	Anesteesia 2202 Lumbaalpunksioon 7005 Kompuutertomograafia kontrolli all teostatav protseduur 7975 x 2; 7976 x 1; 7891 x1
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.	Ei ole asjakohane, kuna otsene alternatiivne ravi puudub.
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>	Uus teenus, ei asenda mõnda olemasolevat tervishoiuteenust
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	100% uued ravijuhud, esmased diagnoosid.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse	Antud ravile eelneb haiguse molekulaargeneetiline diagnoosimine.

<p>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.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel 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>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Ei ole asjakohane, kuna senine parim ravi on sümptomaatiline ja patsiendipõhine individuaalne ravi.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetusle kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetusle kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Ei ole asjakohane</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetusle taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetusle alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Ei ole asjakohane</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Hinnatakse eraldi.

Küsimuste korral seoses teenuse maksumuse, kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude kohta palun pöörduda ravimi müügihooldaja esindaja poole:

Gätrin Tammoja,

Ewopharma AG Eesti filiaal

Sakala 16a-14,

Tallinn 10141

email: g.tammoja@ewopharma.ee

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügihooldajaga kokkuvõtte ravimi

majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Esitatakse vajadusel eraldi.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse 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 lisakas. 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>
---	----------------------------------	---

Esitatakse vajadusel eraldi.

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 sätestatud 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.

Ei ole valmisolekut omaosalusele.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <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>	Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest ravi Spinraza'ga võib alustada ainult spinaalse lihaskatroofiaga (spinal muscular atrophy, SMA) patsiendil, kellel on geneetiliselt kinnitatud diagnoos ja määratud SMN 2 koopiite arv ja kelle suhtes on teinud otsuse arstide konsiilium (2 lasteneuroloogi ja geneetik) ja ravi viib läbi kogunud lasteneuroloog või neuroloog.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <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>	Teenust ei ole võimalik liigkasutada, sest ravi Spinraza'ga võib alustada ainult spinaalse lihaskatroofia (spinal muscular atrophy, SMA) ravis kogunud arst.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei oma mõju
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse	Ei näe vajadust

⁸ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	
-	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

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.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.

- Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. Acta Paediatr. 2009 May;98(5):865-72.
- Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015 Feb;51(2):157-67.
- Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file. CS3B (ENDEAR). A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy. Clinical study report. Study number: ISIS 396443-CS3B. Version 1. February 10, 2017a.
- Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file. CS4 (CHERISH). A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with later-onset spinal muscular atrophy [CHERISH]. Clinical study report. Study number: 396443-CS4. Interim. February 3, 2017b.
- Biogen and IONIS Pharmaceuticals data on file. CS5 (NURTURE). An open-label study to assess the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of ISIS 396443 delivered intrathecally to subjects with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy. Clinical study report. Study number: 232SM201. Interim 2. February 10, 2017c.
- Darras BT. Spinal muscular atrophies. Pediatr Clin North Am. 2015 Jun;62(3):743-66.
- Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. J Pediatr. 2013 Jan;162(1):155-9.
- eldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time LightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet. 2002 Feb;70(2):358-68.
- Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E. 209th ENMC international workshop: outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy, 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2015 Jul;25(7):593-602.
- Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014 Aug 26;83(9):810-7.
- Ge X, Bai J, Lu Y, Qu Y, Song F. The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients. J Child Neurol. 2012 Apr;27(4):471-7.
- Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Rava L, Bignamini E, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics. 2013 May;131(5):e1509-14.

- Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagodzdon P, Kostera-Pruszczyk A, Borkowska J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):152-7.
- Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016 Feb;3(2):132-45.
- Long WD, III, Smith BG. A review: the use of growing rods to treat scoliosis in patients with spinal muscular atrophy. *Semin Spine Surg*. 2012 Sep;24(3):164-8.
- Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol*. 2012 Jan;46(1):1-12.
- Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012 May;11(5):443-52.
- Munsat TL, Davies KE. International SMA Consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord*. 1992;2(5-6):423-8.
- Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*. 2007 Nov 13;69(20):1931-6.
- Park HB, Lee SM, Lee JS, Park MS, Park KI, Namgung R, et al. Survival analysis of spinal muscular atrophy type I. *Korean J Pediatr*. 2010 Nov;53(11):965-70.
- Petit F, Cuisset JM, Rouaix-Emery N, Cances C, Sablonniere B, Bieth E, et al. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients. *Muscle Nerve*. 2011 Jan;43(1):26-30.
- Phan HC, Taylor JL, Hannon H, Howell R. Newborn screening for spinal muscular atrophy: anticipating an imminent need. *Semin Perinatol*. 2015 Apr;39(3):217-29.
- Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Genet Med*. 2010 Mar;12(3):145-52.
- Rudnik-Schoneborn S, Berg C, Zerres K, Betzler C, Grimm T, Eggermann T, et al. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. *Clin Genet*. 2009 Aug;76(2):168-78.
- Rudnik-Schoneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, Zerres K. The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. *Eur Neurol*. 2001;45(3):174-81.
- Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012 Jan;20(1):27-32.
- Tassie B, Isaacs D, Kilham H, Kerridge I. Management of children with spinal muscular atrophy type 1 in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2013 Oct;49(10):815-9.
- Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 1994 Sep-Nov;4(5-6):497-502.
- Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007 Aug;22(8):1027-49.
- Yuan P, Jiang L. Clinical characteristics of three subtypes of spinal muscular atrophy in children. *Brain Dev*. 2015 May;37(5):537-41.
- Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol*. 1995 May;52(5):518-23.
- Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997 Feb 27;146(1):67-72.
- Vaidla E, Talvik I, Kulla A, Kahre T, Hamarik M, Napa A, Metsvaht T, Piirsoo A, Talvik T. Descriptive epidemiology of spinal muscular atrophy type I in Estonia. *Neuroepidemiology*. 2006;27(3):164-8.

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Inga Talvik <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
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>	