

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	5q spinaalse lihasatroofia ravi onasemnogeen abeparvovekiga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1440
Kuupäev	Taotluse esitamise kuupäeva ei leidnud

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus –**Tervishoiuteenuse näidustus on esitatud täpselt ja konkreetset, mis defineerib selgelt sihtgrupi**
 - 1.1.**Kliiniliste sümptomite ilmnemisel spinaalse lihasatroofia 1. tüüpi haiged (siia oleks kohane lisada, et patsiendi vanus ravi alustamise hetkeks peab olema <6 elukuu)**
 - 1.2.**Prenataalse skriiningu korral piiritleb näidustuse SMN1 geeni homosügootne mutatsioon koos SMN2 geeni 2-3 koopiaga. Sel juhul lülituvad sihtgruppi ka prekliinilises staadiumis SMA 2. tüüpi haigeid**
2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus **Haiguse iseloomustus on esitatud asjakohaselt ja piisavalt informatiivselt. Siiski pean selguse huvides vajalikuks lisada haiguse erivormide kulu lühiseloomustuse:**
 - 2.1.**SMA1- algus esimestel elukuudel, ei omanda mingeid motoorseid oskusi, ööpäevaringne hooldusvajadus, surm hingamispuudulikkusesse hiljemalt 24 elukuu vanuseks. 60% kõigist SMA haigetest**
 - 2.2.**SMA2-algus 6-18 elukuul, õpivad istuma, kuid mitte käima, jäävad ratastoolist sõltuvaks, igapäevane kõrvalabi, igapäevased toimetulekuoskused välja ei arene, jäävad täielikult kõrvalabist sõltuvaks. Surmarisk hingamisteede haigusesse suureneb esimestest haigusaastatest. Maksimaalne elulemus 25 aastat. 20-30% SMA haigetest**
 - 2.3. **SMA3- algus 18 kuud kuni täiskasvanuiga, enim avaldub kuni 4-aastase vanuseni. Algselt omandavad tavapärased motoorsed oskused, siis taandareng ratastooli jäämiseni. Osa patsiente omandavad oskused iseseisvaks toimetulekuks, kuid mingi kõrvalabi vajalik kõigil haigetel. Meditsiinikulud on seotud peamiselt skeletideformatsioonide kirurgilise korrektsiooni vajadusega. Kõigil patsientidel sotsiaalsed lisakulud (väga piiratud töövõime). Elulemus ei pruugi olla väiksem tavapärasest. 10-20% kõigist SMA haigetest**

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses on toodid täielikud andmed seniste kliiniliste uuringute kohta. Kirjanduses ei ole käesoleva ekspertarvamuse koostamise ajaks ilmunud ühtki tõenduspõhist artiklit lisaks taotluses kirjeldatud kirjanduse loetelule

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>	Jaab samaks, mis taotluses
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Sama, mis taotluses
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Võrdlusuuringuid teiste raviviisidega ei ole tehtud
Uuringu pikkus	Sama, mis taotluses
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Sama, mis taotluses
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Sama, mis taotluses
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Sama, mis taotluses
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Sama, mis taotluses

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta **Taotluses on toodud selle esitamise hetkeks teadaolevad kõrvaltoimed ja tüsistused. Teadaolevalt oli raporteeritud ühest tõsise maksakahjustuse juhtumist, kui ravimit kasutati maksafunktsiooni olulistest kõrvalekalletest ravieelselt. Lisaks taotluses toodule on edastatud ohutusala info, kus teatatakse ohtlikus tüsistusest-trombootilisest mikroangiotaatiast, mida kokku on registreeritud 5 juhul (onasemnogen parvoveciga ravitud patsientide üldarv maailmas on >800)**

Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, Goedeker NL, Dharnidharka VR, Dandamudi R, Reyna SP. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. J Pediatr. 2020 Nov 28:S0022-3476(20)31466-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.054. Epub ahead of print. PMID: 33259859

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas **-Teenuse osutamise kogemus on taotluses esitatuna täielik**

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega **hetkel on olemas alternatiivset raviviisi SMA jaokks- NUSINERSEN (kasutusluba alates 2016) ja RISDIPLAM (Euroopa kasutusluba märtsist 2021) Onasemnogeen abeparvoveki ja nimetatud ravimi võrdlusuuringute kohta andmeid ei ole. Nusinersen ja risdiplam on haigust modifitseerivad ravimid ja nende kasutus on elukestev, Onasemnogeen abeparvovek on geeniasendusravi ja seniste teadmiste kohaselt kasutatakse teda vaid ühel korral**

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Teenus on uus, seda ei ole Euroopa ravijuhenditesse sisse viidud

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus **Taotluses esitatu on kohati mitteüheselt mõistetav, mittepiisavalt täielik ja vajab järgnevaid täpsustusi:**

8.1. Teenuse osutamise eelne tegevus

8.1.1. **Geneetiline diagnostika SMN1 homosügootse mutatsiooni ja SMN2 geenikoopiate arvu määramine**

8.1.2. **Kliiniliste tunnuste hindamine raviks sobivuseks (sh neelamis- ja hingamisfunktsioon**

8.1.3. **AAV9 antikehade tiitri määramine**

8.1.4. **Maksafunktsioonide laboratoorne diagnostika**

8.2. Ravimi käitlemine ja ravidooside määramine

8.2.1. **Ravimi tellimine toimub vastavalt patsiendi kehakaalule. Arvestuslik tabel on toodud „Ravimi omaduste kokkuvõttes tabelis 1. Sellele vastavalt arvutatakse sobivate viaalide arv**

8.2.2. **Ravimi säilivusaeg on 1 aasta**

8.2.3. **Ravimi transport raviasutusse toimub monitooritult temperatuuril $\leq -60\text{ C }^{\circ}$**

8.2.4. **Ravimi saabumisel raviasutusse see külmutatakse lahti ja (lahtikülmutamise protsess kestab kuni 12 tundi) säilitatakse originaalpakendis + 2...+8 kraadi juures maksimaalselt 14 päeva.**

8.2.5. **Infundeerimissüstlasse tõmmatuna säilib ravim maksimaalselt 8 tundi**

8.2.6. **Ravimi süstlasse tõmbamisel tuleb jälgida geeniproductide käitlemise ohutusnõudeid**

8.3. Raviprotsess

8.3.1. **Enne ravimi infusiooni toimub immuunmoduleeriv ravi prednisolooniga (võimalikud teised samaväärsed) suukaudselt 1 mg/kg**

8.3.2. **Omasemnogeen infundeeritakse veeni perfuusoroga ca 60 min jooksul**

8.4. Ravijärgne käsitlus

- 8.4.1. **Immuunmoduleeriv ravi prednisolooni või samaväärsega järgneb 30 päeva jooksul**
- 8.4.2. **Sõltuvalt maksafunktsiooni näitudest immuunravi jätkjärguline lõpetamine**
9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks-
üldiselt on taotluse koostamise andmed õiged ja lisan vaid mõned täpsustused
- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja **Teenuse teostamise asukohana on märgitud õigesti, et see toimub vasdtavalu TÜK lastekliiniku ja Tallinna Lastehaigla neuroloogia ja taastusravi osakondades. Ekslikult on taotluses kirjas, et teenust osutatakse keskhaiglas. Mõlemad tervise teenuse osutajad on regionaalsed tervishoiuasutused. Teistes tervishoiuasutustes sh keskhaiglates teenust ei osutata.**
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp **on ainult statsionaarne**
- 9.3. Raviarve eriala 5q spinaalse lihaskatroofia ravi onasemnogeen abeparvovekiga raviarve esitaja **on ainult lasteneuroloogia.**
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: **Tegu on ühekordse raviseansiga ja praegu olemasolevate andmete järgi seda ravi ei korrata kogu elukaare jooksul. Raviprotseduur ise koosneb ca 1 tund kestvast ravimi intravenoosest ülekandest.**
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: **Personalil, kes hakkab seda ravi võimaluse tekkel läbi viima on olemas küllaldane üldine kogemus spinaalse lihaskatroofiaga patsientide üldisel käsitlemisel. Läbi kliinilise uuringu on olemas kogemus Spinraza kasutamisel ja tänu *compassionate use'ile* Risdiplami kasutamisel. Spetsiifiliselt onasemnogeen abeparvovekiga ravivõtete erikoolituse 2-le lasteneuroloogile Tartust ja 2-le Tallinnast, kummagi keskuse õendustöötajale ning haiglaapteekide proviisoritele on lubanud läbi viia ravimi tootja/tarnija ehk Novartis Pharma**
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek **Pärast p 9.5 mainitud ja läbitud koolitust on teenuseosutajate kohene valmisolek olemas.**
10. Teenuse osutamise kogemus Eestis- **5q spinaalse lihaskatroofia ravi onasemnogeen abeparvovekiga kogemus Eestis puudub**
11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes
Maksimaalselt 2 patsienti aastas kogu Eesti kohta kohta
12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel **Seos puudub**
- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule **Ei ole rakendatav**

- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule **Ei ole rakendatav**
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? **Uus teenus on unikaalne ja ei ole mõeldud asendada seni kättesaadavaid teenuseid**
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? **Teenust kasutatakse ainult äsjadiagnoositud haigetel, kellel on kliinilise leiu alusel diagnoositud SMA 1. tüüp või vastõndoinusktriiningul tuvastatu SMN1 homosügootne mutatsioon koos 2-3 SMN2 geenikoopiaga, seega kõik ravijuhud on „uued“**
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal- **Ei esine**
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal- **Ei esine**
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele- **Patsiendid on esimese eluaasta imikud. Nendele ei ole töövõime küsimus rakendatav.**
13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Antud ravi korral ei ole omaosakus eeldatav.
14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus
- 14.1. **Väärkasutus välistatakse järgmiste kontrollitavate meetoditega**
- 14.1.1. **Ravi alustamise eelduseks on lõplik mutatsioonianalüüsi tulemus: SMN1 homosügootne mutatsioon ja 2-3 SMN2 geenikoopiat**
- 14.1.2. **Patsiendi vanus on <6kuud ravi alustamise momendiks**
- 14.1.3. **Patsiendil ei ole tuvatatavaid AAV9 antikehi**
- 14.1.4. **Patsiendil on normaalsed laboratoorsed maksafunktsiooni näitajad**
- 14.1.5. **Raviotsus tehakse konsiiliumi korras, selle koosseisus on 2 lasteneuroloogi (kummastki keskusest 1) ja üks meditsiinigeneetik**
- 14.2. **Antud ravi on alati ühekordne, sellest aspektist ei ole liigkasutus võimalik**
15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele
Patsiendi füsioloogilised ega psühholoogilised eripärad ravi tulemust ei mõjuta.
16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused
Ainsateks tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuseks on punktis 14.1 toodud tingimused
17. Kokkuvõte

Spinaalne lihasatroofia on autosoom-retsessiivne neurodegeneratiivne haigus, mille tagajärjel hävivad järkjärgult seljaaju eessarve alfanuronid, kutsudes esile skeletilihaste halvatus, atrofeerumise, liikumise järkjärgulise kao, skeletideformatsioonid, hingamis-ja neelamisvõimekuse kao ja seejärel surma.

Haiguse kliinik on varieeruv ja seetõttu jagatud (tinglikult) kolme raskusastmesse:

1. Vorm maksimaalse elulemisega 2 aastat
2. Vorm, mil inimene ei omanda iseseisvat kõndimisvõimet, mille surmarist suureneb juba paar aastat peale haiguse algust ja maksimaalse elulemisega 25 aastat
3. Vorm, mille käigus inimene võib omandada küll käimisvõime, kuid kaotab selle ja jääb hiljem jääda ratastoolist sõltuvaks, sisandub erinevate ortopeediliste operatsioonide vajadus. Oodatav eluiga võib vaid mõnevõrra lühem olla tervetest eakaaslastest

Haiguse raskuse ja vormi määrab ära geneetiline eripära: kõigil haigetel on 5q homosügootne mutatsioon SMN1 geenis, mis katkestab seljaaju eessarve neuronite funktsioneerimiseks vajaliku valgu tootmise. Varuna on inimesel SMN2 geen, mis vastutab sama valgu tootmise eest, kuid oluliselt väiksemas koguses. Haiguse raskusaste sõltub SMN2 geenikoopiate arvust- 2-3 koopia korral tekib SMA1, 3 geenikoopia korral SMA2, 4 koopia korras SMA3.

Kuni SMA haigust moduleeriva ravi kasutuselevõtuni Nusinerseniga 2016. Aastal ei olnud haiguse loomulikku kulgu võimalik mingil viisil leevendada. Patsientide heaolu võis mõnevõrra kergendada füsioteraapia, ortopeediliste operatsioonide ja abivahenditega. Nusinersen on siiski vaid haigust moduleeriv ravi, mille abil tõhustatakse valgu tootmist SMN2 geeni kaudu ja seetõttu peab ravi olema elukestev.

Onasemnogeen abiparvovek on esimene geeniasendusravi, mis on võetud kasutusele SMA raviks. Organismi viiakse adenoviirusvektoriga, mis läbib hematoentsefaalbarjääri, küllaldane kogus funktsionaalset SMN1 vektor-geenikoopiat maks $2,31 \times 10^{15}$. Ravi on ühekordne ja teoreetiliselt tagab normilähedase SMN1 valgu elukestva tootmise.

Kliiniliste uuringute andmetel on seniravitud patsientide motoorne suutlikkus oluliselt paranenud ja varase ravi algusega patsientide puhul on võimalik ka tavapärase motoorse suutlikkuse säilimine. Läbiviidud uuringutes ilmneb ka eelsümptomaatiliste patsientide paremad ravitulemused võrreldes juba avaldunud sümptomatoloogiaga patsientidega.

Võimalikult varane ravi algus on ülivajalik seoses asjaoluga, et SMA esimeste kliiniliste nähtude avaldumisel on märkimisväärne osa seljaaju eessarve neuronitest juba hävinud ja neid ei ole geeniasendusteraapiaga võimalik taastada. Haiguse kliinilisele avaldumisele lisandub geneetiliseks diagnostikaks, ravieelseks diagnostikaks ja ravimi tarneks kuluv aeg. Seega ravi võimalikult varane algus on aegkriilise tähendusega.

Ideaalis näeksin positiivse rahastusotsuse korral, et võimalikult kiiresti rakendataks populatsioonipõhine vastasündinuskriining. See tõhustaks SMA esimese vormi ravitulemusi kuni normilähedase motoorse arenguni. Samas, kolme SMN geenikoopiaga SMA 2. vormi kliinilist avaldumist saaks hüpoteetiliselt üldse vältida või seda oluliselt edasi lükata.

Lõpuks, võrreldes alternatiivse raviviisiga kas risdiplaami või nusinerseeniga on arvestades patsientide pikenevat elulemust ja potentsiaalselt väiksemat kulu raviteenustele ravi onasemnogene abipervovekiga ülaltoodutest kuluefektiivsem.

18. Kasutatud kirjandus

Al-Zaidy et al. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Consideration for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. Pediatric Neurology 100 (2019), 3 –11.

Al-Zaidy et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. Pediatric Pulmonology, 2019; 54:179–185.

Calucho M et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscular Disorders, Lk 19 / 20 2018; 28:208–215.

Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, Goedeker NL, Dharnidharka VR, Dandamudi R, Reyna SP. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. J Pediatr. 2020 Nov 28:S0022-3476(20)31466-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.054. Epub ahead of print. PMID: 33259859

Day J.W et al. Onasemnogene Apeparvovec-xioi Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type I (SMA1): Phase 3 US Study (STRIVE) Update (1828). Presented at 2020 American Academy of Neurology Virtual Conference, 250.

Feldkötter M et al. Quantitative Analyses of SMN1 and SMN2 Based on Real-Time LightCycle PCR: Fast and Highly Reliable Carrier Testing and Prediction of Severity of Spinal Muscular Atrophy. American Journal of Human Genetics, 2002; 70:358–368.

Feldman A.G et al. Subacute Liver Failure Following Gene Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1. The Journal of Pediatrics, 2020; 225:252–8.

Kirschner J et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. European Journal of Paediatric Neurology (2020)

Lowes LP et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2a Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. Pediatric Neurology, 2019; 98:39–45. Mendell J.R et al. Single-Dose Gene- Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. The New England Journal of Medicine, 2017, May; 377(18):1713–1722.

Mercuri E et al. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. The Lancet Neurology, 2012, May; Volume 11, Issue 5, 443–452. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442212700613>

Ravimi omaduste kokkuvõte, Zolgensma (onasemnogene abeparvovek). 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product_information_et.pdf Russman Barry S. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. Journal of Child Neurology, 2007, August; 22 (8): 946–951.

Stevens D et al. Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. Annals of Pharmacotherapy, 2020, October; 54(10): 1001–1009