

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Medison Pharma Estonia OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Sõpruse pst 145, 13418 Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	@medisonpharma.com
1.5 Kaastaotleja	
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	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi ravi vutrisiraaniga, 1 annus</i>

2.3. Taotluse eesmärk

- Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu
 Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
 Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
 Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
 Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
 Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)
 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 muutmine)
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine
 Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust
 Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotleme vutrisiraani (AMVUTTRA) lisamist tervishoiuteenuste loetellu transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on 1. või 2. staadiumi polüneuropaatia hinnatuna Coutinho et al TTR-FAP klassifikatsiooni alusel [1] (vt ka taotluse punkt 3.3).

Tegemist on haruldase ja raske haigusega, mis põhjustab progresseeruvat lihasnõrkust, liikumisvõime kaotust ja füüsilise funktsiooni järkjärgulist langust, kuni patsient on ratastoolis või voodihaige.

Täna ei rahastata Eestis ühtegi rahvusvaheliste juhiste poolt soovitatud hATTR-amüloidoosi ravivõimalust (patisiraan, inoterseen, tafamidis); ainus ravivõimalus on sümptomaatiline/ palliatiivne ravi. RNA interferentsi-põhise toimetehhanismiga patisiraan ja antisens-oligonukleotiid (ASO) inhibiitor inoterseen on mõlemad näidustatud 1. ja 2. staadiumi (TTR-FAP Coutinho klassifikatsioon [1]) polüneuropaatia raviks ning TTR-tetrameeri stabilisaator tafamidis ainult 1. staadiumi polüneuropaatia raviks.

RNA interferentsi-põhise toimetehhanismiga Amvuttra sisaldab vutrisiraani, mis on väike keemiliselt stabiliseeritud kaksikahelaline sekkuv ribonukleiinhape (siRNA), mis on spetsiifiliselt suunatud variantse ja metsikut tüüpi transtüretiini (TTR) informatsiooni-RNA-le (mRNA) ja on kovalentselt seotud ligandiga, mis sisaldab kolme N-atsetüülgalaktosamiini (GalNAc) jääki, et võimaldada siRNA kohaletoimetamist hepatotsüütideni.

Vutrisiraan kutsub loodusliku protsessi kaudu, mida nimetatakse RNA interferentsiks (RNAi), maksas esile TTR-i mRNA katalüütilise lagunemise, mille tulemusena väheneb variantse ja metsikut tüüpi TTR-valgu sisaldus seerumis.

Vutrisiraan parandab tõendatult olulisi haigusega seotud tulemusnäitajaid, peatades ja teatud juhtudel pöörates tagasi polüneuropaatia progresseerumise, tõstes oluliselt patsientide elukvaliteeti ja säilitades või parandades nende igapäevast toimetulekut võrreldes platseeboga.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Vutrisiraan on näidustatud transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos) raviks 1. või 2. staadiumi (TTR-FAP [1]) polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidele.
---	---

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	<i>E85.1 - Neuropaatiline heredofamiliaalne amüloidoos</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>
---	--

Transtüretiini-vahendatud amüloidoos (ATTR) on progresseeruv, puuet põhjustav ja surmaga lõppev haigus, mis on tingitud valesti volditud (ingl k *misfolded*) TTR valkudest, mis ladestuvad amüloidina mitmetes elundites, sealhulgas perifeerses närvisüsteemis, südames ja seedetraktis [2]–[5].

Eristatakse kahte tüüpi ATTR-i: pärilik (perekondlik) amüloidoos ehk hATTR (nimetatakse ka TTR-FAP [*transthyretin familial amyloid polyneuropathy*]) ja metsiktüüpi amüloidoos ehk wtATTR [2]. Vastavalt amüloidi peamisele ladestumiskohale (kas perifeerses närvisüsteemis või südames) jagatakse haigus kaheks peamiseks fenotüübiks: ATTR-polüneuropaatia ja ATTR-kardiomüropaatia. Esineda võib ka neuropaatia ja kardiomüropaatia sega-fenotüüp [6].

Käesoleva taotluse fookuses on **polüneuropaatiaga hATTR**.

Epidemioloogia

Polüneuropaatiaga hATTR on harvikaigus, mille levimus Euroopas on hinnanguliselt 0,1 juhtu 10 000 elaniku kohta ehk 1,02 : 100 000 kohta (Tabel 1) [7]. Levimus on kõrgeim Portugalis, Rootsis ja Küprosel, kus haigus on endeemiline ja kus on võimalik läbi perekonna ajaloo näha ühte haigust põhjustavat geneetilist mutatsiooni [8]. Teistes riikides on hATTR juhtumid rohkem hajutatud ja puudub ühine geneetiline haigustekitaja [8].

Eestis ei ole hATTR levimust uuritud. Kui lähtuda Euroopa Liidu keskmisest levimusmäärast, võiks Eestis olla kuni 14 sümptomaatilist patsienti, kuid kui lähtuda kõige madalama levimusega riikidest (Hispaania ja Iirimaa, 0,006/10 000), siis oleks levimus Eestis 0,8 isikut [7].

Tabel 1. Hinnanguline polüneuropaatiaga hATTR amüloidoosi levimus Euroopa Liidus [7]

Riik	Levimus *	Rahvaarv, 2021	Haigusjuhtude arv, 2021
Austria	0,021/10 000	8,9 mln	19
Bulgaaria	0,057/10 000	6,9 mln	39
Hispaania	0,006/10 000	47,4 mln	28
Holland	0,027/10 000	17,5 mln	47
Iirimaa	0,006/10 000	5,0 mln	3
Itaalia	0,082/10 000	59,3 mln	486
Kreeka	0,041/10 000	10,7 mln	44
Küpros	0,583/10 000	0,9 mln	52
Portugal	1,803/10 000	10,3 mln	1857
Prantsusmaa	0,076/10 000	67,4 mln	513
Rootsi	0,491/10 000	10,4 mln	510
Saksamaa	0,015/10 000	83,2 mln	125
Ungari	0,016/10 000	9,7 mln	16
Muud riigid	0,076/10 000	115,2 mln	876
EL kokku	0,102/10 000	452,8 mln	4614

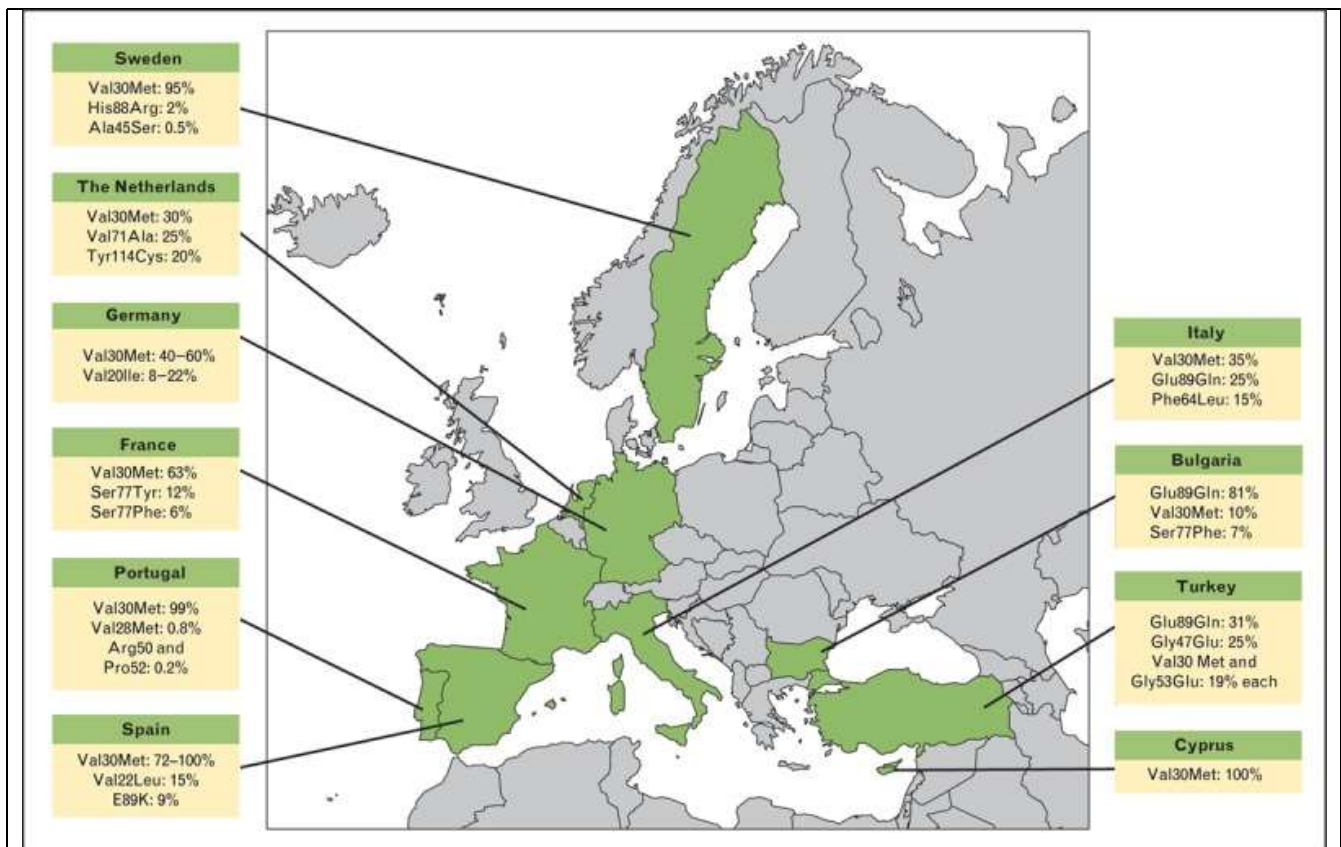
*Põhineb publitseeritud uuringutele või eksperthinnangule

Patofüsioloogia

Normaalne transtüretiin ehk TTR tervetel inimestel on tetrameerne valk, mida toodetakse peamiselt maksas ja mis transpordib türoksiini ja A-vitamiini [2], [9]. ATTR amüloidoosi korral destabiliseerub tetrameerne valk ebastabiilseteks monomeerideks ja TTR-i fragmentideks, mis võivad valesti voltuda (ingl k *misfold*) ja moodustada amüloidi ladestusi mitmetes elundites, sealhulgas perifeerses närvisüsteemis, südames ja seedetraktis, põhjustades rakukahjustusi ja elundite talitlushäireid [2]–[5].

TTR geeni mutatsioonid

Tänapäevani on tuvastatud üle 120 amüloidogeense TTR mutatsiooni, millest globaalselt kõige sagedamini esinev on V30M [10], [11], mis moodustab ca 50% kõikidest polüneuropaatiaga hATTR juhtudest, kuid riigiti esinevad olulised erinevused [8]. Parman jt (2016) uuring polüneuropaatiaga hATTR-i levimusest 10 Euroopa riigis leidis, et V30M on kõige levinum mutatsioon kaheksas riigis kümnest, kuid prevalents varieerub riigiti oluliselt, ulatudes 7%-ist Bulgaarias kuni 100%-ni Küprosel (Joonis 1).



Joonis 1. Levinuimad TTR mutatsioonid kümnes Euroopa riigis [8]

hATTR kliiniline pilt ja diagnoosimine

hATTR esineb täiskasvanud patsientidel. Mediaanvanus sümptomite ilmnemisel on 59,6 aastat ja diagnoosi ajal 63,6 aastat, näidates mitme-aastalist viivitust diagnoosis [12]. Mediaanvanus surma ajal on 67,8 aastat [12]. Peamised surmapõhjused on südamepuudulikkus/südame rütmihäired või pikaajalisest alatoitlusest tingitud kurnatus [13].

Kliiniliselt avaldub polüneuropaatiaga hATTR progresseeruva ja pöördumatu sensomotoorse ja autonoomse neuropaatia, mis algab tavaliselt varvaste tundlikkushäiretest ja liigub kiiresti ülespoole jalgade proksimaalsematesse osadesse ja kättesse. Haiguse progresseerumine põhjustab lihasnõrkust, valutundlikkuse vähenemist, üldist nõrkust, suutmatust sooritada igapäevaseid tegevusi, kahheksiat (organismi üldine erakordselt tugev haiguslik kõhnumine ja kurnatus), liikumisvõime kaotust ja füüsilise funktsiooni järkjärgulist langust [5], [14].

hATTR klassifitseerimiseks on pakutud välja erinevaid hindamissüsteeme. Vutrisiraani kliinilises uuringus HELIOS-A kasutati polüneuropaatia puude skaalat (*polyneuropathy disability*, PND), mille skoor ulatub 0 kuni IV ja kõrgem skoor tähistab raskemat puuet. Kliinilises praktikas kasutatakse ka Coutinho et al klassifikatsiooni, mille järgi jaguneb hATTR ehk TTR-FAP staadiumitesse 0 kuni 3 [1]. Tabel 2 esitab mõlema klassifikatsiooni kirjelduse ja nende omavahelise suhte [15]. Taotletav ravim vutrisiraan on näidustatud 1. ja 2. staadiumi patsientidele, mis vastab PND skooridele I–IIIB.

Tabel 2. PND skoori ja Coutinho TTR-FAP klassifikatsiooni kirjeldus ning nende vaheline suhe [15]

PND skoor	Skoori kirjeldus [16], [17]	Coutinho TTR-FAP klassifikatsioon	Stadiumi kirjeldus [1]
0	Puue puudub.	0	Asümptomaatiline staadium. Selles staadiumis patsientidel on mutatsioon TTR-i geenis ja neil on amüloidiladestused, kuid neil ei esine sensoorse või motoorse neuropaatia sümptomeid.
I	Sensoorsed häired jäsemetes. Kõndimisvõime säilinud.	1	Sensoorse, motoorse ja autonoomse neuropaatia sümptomid on kerged, alajäsemete talitus on mõjutatud, kuid mitte kahjustatud. FAP-i varajane avastamine 1. etapis koos raviga võib viia paremate tulemusteni. See on parim patsiendigrupp maksasiirdamiseks, eriti nooremad patsiendid.
II	Raskused kõndimisel, kuid ilma jalutuskepi vajaduseta.	2	Sümptomid muutuvad 2. etapis kergest mõõdukaks, mõjutades teatud määral jalgu, käsi ja liikumist. Alajäsemete funktsioon on kõige enam mõjutatud ja patsiendid võivad vajada kõndimise hõlbustamiseks abivahendeid. Täheledatakse ka edasist närvikahjustust, mida põhjustavad amüloidiladestused. Varase 2. staadiumi patsiendid võivad siiski olla sobilikud maksa siirdamiseks.
IIIA	Kõndimiseks vaja ühte karku või jalutuskeppi.		
IIIB	Kõndimiseks vaja kahte karku või jalutuskeppi.		
IV	Patsient vajab liikumiseks ratastooli või on täielikult voodihaige.	3	Sümptomid süvenevad oluliselt 3. staadiumis, kui patsiendid vajavad liikumiseks ratastooli või on täielikult voodihaiged. Selles etapis ilmnevad patsientidel potentsiaalselt tõsise närvikahjustuse tunnused kõigis jäsemetes.

FAP, perekondlik (pärilik) amüloidoos polüneuropaatiaga.

hATTR on multisüsteemne haigus ja võimalikud sümptomid varieeruvad laialt. Enamikel patsientidel ilmnevad haiguse käigus nii polüneuropaatia kui kardiomyopaatia sümptomid [10], [11]. Polüneuropaatiaga hATTR amüloidoosi diagnoosile viitab progressiivne sümmeetriline sensoor-motoorne polüneuropaatia ja järgmised „punased lipud“ (ingl k *red flags*): neuropaatia esinemine perekonnas, varajane autonoomne düsfunktsioon, südame kaasatus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, vahelduv kõhukinnisus ja -lahtisus, seletamatu kaalulangus, kahepoolne karpaalkanali sündroom, klaaskeha hägusus või kuulmiskadu [5], [18].

Kuigi massispektromeetria võib näidata massierinevust metsiktüüpi ja TTR valgu variantide vahel seerumis, ei täpsusta see aminohapete asenduskohta ega tüüpi mitmete haigusega seotud TTR geenimutatsioonide korral; seega on tavaliselt vaja DNA sekveneerimist. Praegused tehnikad tuvastavad enam kui 99% ATTR-i põhjustavatest mutatsioonidest [1]. Eestis on olemas võimekus ja kättesaadavus hATTR geenimutatsioonide hindamiseks.

Haiguskoormus

hATTR-i põhjustatud polüneuropaatia piirab järk-järgult patsientide autonoomiat, mõjutades nende võimekust teostada igapäevaelu toiminguid ja vähendades oluliselt nende tervisega seotud elukvaliteeti [1], [11]. Polüneuropaatia progresseerudes võivad patsiendid kaotada võime kõndida ilma abita ja jääda ratastooli või voodihaigeks ning sõltuda üha enam hooldajate toest [1]. THAOS registriuring, mis hõlmas 611 sümptomaatilist hATTR patsienti ja 274 asümptomaatilist TTR mutatsiooniga patsienti, leidis, et sümptomaatiliste patsientide elukvaliteet oli oluliselt madalam kui asümptomaatilistel isikutel

ja üldpopulatsioonil [11]. Negatiivne mõju elukvaliteedile esineb ka hATTR-iga patsientide hooldajatel [19], [20].

Tabel 3. EQ-5D elukvaliteedi skoor TTR mutatsiooniga sümptomaatilistel ja asümptomaatilistel isikutel võrreldes üldpopulatsiooniga [11]

Vanusegrupp	Sümptomaatilised patsiendid	Asümptomaatilised isikud	Üldpopulatsioon (USA)
18-34	0,82*	0,92	0,92
35-49	0,73*	0,88	0,88
50-64	0,61*	0,80	0,84
≥65	0,65*	0,76	0,79

*p<0,0001 võrreldes üldpopulatsiooniga

hATTR amüloidoos on seotud kõrge tervishoiuresursside kasutusega, mis tõuseb haiguse progresseerudes. Küsitlusuuring hATTR patsientide hulgas (nii polüneuropaatiaga kui kardiomüopaatiaga) USAs ja Hispaanias leidis, et eelneva 3 kuu jooksul olid 80% patsiente käinud arsti vastuvõtul, 22% olid käinud erakorralise meditsiini osakonnas, 15% olid olnud hospitaliseeritud ja 6,7% vajasis professionaalset hooldusabi [19]. Ligi pooled (48,3%) patsientidest raporteerisid, et nad ei ole suutelised toime tulema tavapärase majapidamistoimingutega [19].

hATTR omab negatiivset mõju patsientide töövõimele [21], [22]. APOLLO uuringu alguses raporteerisid 69% patsientidest, et nad ei ole suutelised töötama. Tööhõivatud patsientide hulgas raporteeriti aastas keskmiselt 39 puudunud tööpäeva [21]. 24% patsiente said riigilt haigustoetust [21]. Produktiivsuskadu tõuseb koos haigusstaadiumiga [20], [21] ning on kõrgem segatüüpi ehk nii polüneuropaatia kui kardiomüopaatiaga patsientidel [19]. Majanduslik mõju laieneb ka patsientide hooldajatele [19]–[21].

Ravivõimalused

hATTR ravi nõuab multidistsiplinaarset lähenemist, hõlmates peamiselt neuroloogia, kardioloogia ja gastroenteroloogia erialasid [1].

Palliatiivne/sümptomaatiline ravi on suunatud konkreetsetele sümptomitele nagu valu, südamepuudulikkus, iiveldus ja kõhulahtisus, kuid see ei mõjuta haiguse progressiooni, mistõttu on haigestumus- ja suremusmäär kõrge [1], [2], [23].

Rahvusvahelised ravijuhised soovivad nii vara kui võimalik alustada ravi tsirkuleeriva TTR-i vähendamiseks [18], [24]–[26]. Varajasemat ravi seostatakse polüneuropaatia suurema paranemisega ja paremate elulemustulemustega võrreldes hilinenud ravi alustamisega [27]–[29]. Polüneuropaatiale suunatud haigust modifitseeritavad hATTR ravivõimalused on patisiraan (Onpatro[®]), inoterseen (Tegsed[®]), ja uudse ravivariandina vutrisiraan (Amvuttra[®]). 2 RNAi-põhist ravimit (patisiraan ja vutrisiraan) ning antisens-oligonukleotiid (ASO) inhibiitor inoterseen on näidustatud TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel [1] 1. ja 2.staadiumi polüneuropaatia raviks. ATTR 1. staadiumi polüneuropaatia raviks on näidustatud ka TTR-tetrameeri stabilisaator tafamidis (Vyndaqel[®]). Täna ei ole Eestis rahastatud ühtegi nendest haigust modifitseerivatest hATTR ravimitest.

Taotleme vutrisiraani (AMVUTTRA) lisamist tervishoiuteenuste loetellu transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on 1. või 2. staadiumi polüneuropaatia hinnatuna Coutinho TTR-FAP klassifikatsiooni alusel [1].

Vutrisiraan parandab tõendatult olulisi haigusega seotud tulemusnäitajaid, peatades ja pöörates tagasi polüneuropaatia progresseerumise ja tõstes oluliselt patsientide elukvaliteeti võrreldes platseeboga [17]. Vutrisiraan on hästi talutav ja 18-kuu jooksul katkestas ravi 2,5% patsiente [17].

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Käesolev taotlus põhineb HELIOS-A [17] uuringul, mis on taotletava näidustuse aluseks vutrisiraani (Amvuttra®) tooteomaduste kokkuvõttes [30]. HELIOS-A (NCT03759379) oli randomiseeritud avatud 3. faasi kliiniline uuring hATTR-amüloidoosi ja polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidel. Patsiendid randomiseeriti saama kas vutrisiraani või patisiraani kuni 18 kuu jooksul. Efektivsuse hindamised põhinesid uuringu vutrisiraani rühma võrdlusel välise platseeborühmaga APOLLO uuringust. APOLLO oli randomiseeritud topeltpime 3. faasi uuring, mis võrdles patisiraani ja platseebot 18-kuulise ravi jooksul [27]. HELIOS-A ja APOLLO uuringute esmane tulemusnäitaja oli modifitseeritud neuropaatilise häire skoori +7 (mNIS+7) muutus 18 kuuga ravieelsega võrreldes.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

HELIOS-A (NCT03759379) [17] oli randomiseeritud avatud 3. faasi kliiniline uuring hATTR-amüloidoosi ja polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidel.

Uuringusse kaasatavatel patsientidel pidi olema polüneuropaatia puude (PND) skoor \leq IIIB, Karnofsky sooritusvõime skoor \geq 60% ning piisav maksa- ja neerufunktsioon. Patsiendid, kes olid varem saanud geenivaigistavat ravi, jäeti välja. TTR-i stabilisaatorite varasem kasutamine oli lubatud. Välja jäeti siirdatud maksaga patsiendid ja need, kelle puhul oli tõenäoline saada 18-kuulise raviperioodi jooksul maksasiirdamine, samuti patsiendid, kellel oli New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) südamepuudulikkuse klass $>$ II.

Uuringurühmad:

- Vutrisiraan (n=122)
- Patisiraani (n=42)
- Platseebo (n=77) - väline kontrollrühm APOLLO uuringust.

APOLLO uuringul olid sarnased tulemusnäitajad ja kaasamiskriteeriumid kui HELIOS-A uuringul ja APOLLO andmeid kasutati esmase ja enamike teiseste tulemusnäitajate võrdluses.

Patsientide baasnäitajad

Uuringusse kaasatud patsientide populatsioon hõlmas laias ulatuses haiguse raskusastmeid ja esindas hATTR-i globaalset populatsiooni. Algnäitajad olid HELIOS-A ja APOLLO platseeborühmade ravirühmades sarnased (Tabel 4).

Üleüldiselt oli patsientidest 64,6% meessoost, mediaanvanus oli 60 aastat ja mediaanaeg ATTRv amüloidoosi diagnoosist oli 2,22 aastat. Esindatud oli 26 erinevat TTR-mutatsiooni, neist kõige sagedasem oli V30M (45,1%).

Ravi algul olid 36%-l patsientidel PND skoor I, 41%-l skoor II, 14%-l skoor IIIA ja 9%-l skoor IIIB. TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel olid 36%

patsiente 1. staadiumis ja 67% patsientidest 2. staadiumis ning 3. staadiumi haigusega patsiente ei olnud. 61% patsientidest oli varem saanud ravi TTR-tetrameeri stabilisaatoritega. 9%-l ja 35%-l patsientidest oli vastavalt NYHA I või II klassi südamepuudulikkus. [30]

HELIOS-A vutrisiraani rühmas oli suurem proportsioon patsiente, kellel oli PND I/II ja NIS <50, kui välises platseeborühmas, kuid nende kahe populatsiooni omadused kattusid suuresti ja olid kliiniliselt võrreldavad.

Tabel 4. Patsientide baasnäitajad HELIOS-A uuringus ja APOLLO uuringu platseeborühmas

Characteristic	APOLLO Placebo (n = 77)	HELIOS-A		
		Vutrisiran (n = 122)	Patisiran (n = 42)	Total (n = 164)
Median age, years (IQR)	63 (15)	60 (20)	60 (12)	60 (18)
Males, n (%)	58 (75.3)	79 (64.8)	27 (64.3)	106 (64.6)
Race, n (%)				
White/Caucasian	50 (64.9)	86 (70.5)	29 (69.0)	115 (70.1)
Asian	25 (32.5)	21 (17.2)	8 (19.0)	29 (17.7)
Black or African American	1 (1.3)	4 (3.3)	4 (9.5)	8 (4.9)
Other*	1 (1.3)	11 (9.0)	1 (2.4)	12 (7.3)
Median time since ATTRv amyloidosis diagnosis, years (IQR)	1.41 (3.04)	1.94 (4.34)	2.39 (3.01)	2.22 (4.15)
TTR genotype, n (%)				
V30M	40 (51.9)	54 (44.3)	20 (47.6)	74 (45.1)
Early-onset V30M (<50 years)	10 (13.0)	25 (20.5)	8 (19.0)	33 (20.1)
Non-V30M†	37 (48.1)	68 (55.7)	22 (52.4)	90 (54.9)
Previous tetramer stabilizer use, n (%)	41 (53.2)	75 (61.5)	33 (78.6)	108 (65.9)
Tafamidis	27 (35.1)	53 (43.4)	25 (59.5)	78 (47.6)
Diflunisal	14 (18.2)	22 (18.0)	8 (19.0)	30 (18.3)
Neuropathy Impairment Score, n (%)				
<50	35 (45.5)	78 (63.9)	27 (64.3)	105 (64.0)
≥50–<100	33 (42.9)	39 (32.0)	13 (31.0)	52 (31.7)
≥100	9 (11.7)	5 (4.1)	2 (4.8)	7 (4.3)
PND score,‡ n (%)				
I	20 (26.0)	44 (36.1)	15 (35.7)	59 (36.0)
II	23 (29.9)	50 (41.0)	17 (40.5)	67 (40.9)
IIIA	22 (28.6)	16 (13.1)	7 (16.7)	23 (14.0)
IIIB	11 (14.3)	12 (9.8)	3 (7.1)	15 (9.1)
NT-proBNP,§ n (%)				
≤3000 ng/L	66 (85.7)	112 (91.8)	37 (88.1)	149 (90.9)
>3000 ng/L	9 (11.7)	10 (8.2)	5 (11.9)	15 (9.1)
Cardiac subpopulation, n (%)	36 (46.8)	40 (32.8)	14 (33.3)	54 (32.9)

*Includes more than one race, vutrisiran n = 1 (0.8%); other, vutrisiran n = 10 (8.2%), patisiran n = 1 (2.4%); missing, placebo n = 1 (1.3%).

†The non-V30M TTR genotype represents 25 different TTR mutations in HELIOS-A.

‡PND score I: preserved walking, sensory disturbances; II: impaired walking but can walk without stick or crutch; IIIA: walk with one stick or crutch; IIIB: walk with two sticks or crutches; 1 patient (1.3%) in APOLLO placebo group had a PND score IV defined as confined to wheelchair or bedridden.

§NT-proBNP missing for 2 patients in APOLLO placebo group.

||Cardiac subpopulation was defined as mITT population patients who had preexisting evidence of cardiac amyloid involvement (baseline left ventricular wall thickness ≥1.3 cm and no aortic valve disease or hypertension in medical history).

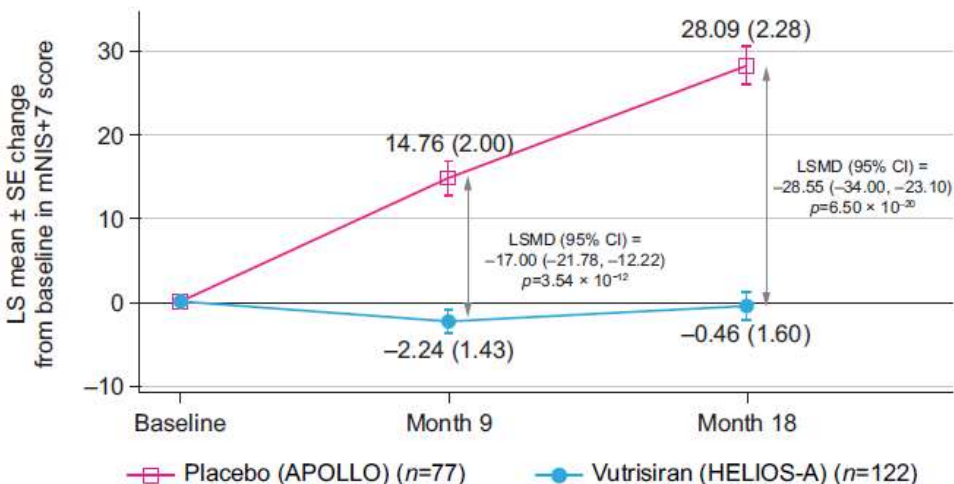
ATTRv: hereditary transthyretin; IQR: interquartile range; mITT: modified intent-to-treat; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PND: polyneuropathy disability; TTR: transthyretin.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

- 25 mg vutrisiraani subkutaanselt üks kord iga 3 kuu järel. Premedikatsioon ei olnud nõutud.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

- 0,3 mg/kg patisiraani intravenoosselt üks kord iga 3 nädala järel. Patisiraani manustamisele eelnes premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide riski maandamiseks.
- Platseebo

4.2.4 Uuringu pikkus	18 kuud															
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>HELIOS-A ja APOLLO uuringute esmane tulemusnäitaja oli modifitseeritud neuropaatilise häire skoori +7 (mNIS+7) muutus 18 kuuga ravieelsega võrreldes.</p> <p>mNIS+7 skaala loodi spetsiifiliselt hindamaks polüneuropaatilist puuet hATTR amüloidoosiga patsientidel [31]. mNIS+7 kasutab standardiseeritud ja kvantitatiivseid hinnanguid lihasnõrkuse, kõõlusperiostaalreflekside, sensoorsehäire ja autonoomse kahjustuse kvantifitseerimiseks. mNIS+7 skaala tulemus on 0 kuni 304 punkti, kusjuures kahjustuse süvenemisel skoor suureneb. Kliiniliselt oluliseks loetakse vähemalt 2-punktilist muutust [32].</p>															
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Vutrisiraan ravi näitas statistiliselt olulist paranemist esmases tulemusnäitajas võrreldes välise platseeborühmaga.</p> <p>9. kuul oli mNIS+7 skoori vähimruutude (LS) keskmine muutus algtasemest vutrisiraani rühmas -2,24 punkti ja platseebo rühmas +14,76 punkti (vahe -17,0 punkti, 95% CI -21,78 kuni -12,22; $p < 0,0001$) (Joonis 2). Vutrisiraani paremus püsis 18. kuul: LS keskmine muutus algtasemest oli vutrisiraani rühmas -0,46 punkti ja platseebo rühmas +28,09 punkti (vahe -28,55 punkti, 95% CI -34,0 kuni -23,1; $p < 0,0001$).</p> <p>Oluliselt rohkem patsiente saavutasid mNIS+7 paranemise vutrisiraani rühmas võrreldes platseebo rühmaga (9. kuul 50,4% vs 18,2%; OR 4,8; 95% CI 2,4-9,5; $p < 0,0001$ ja 18. kuul 48,3% vs 3,9%; OR 22,9; 95% CI 6,8-76,9; $p < 0,0001$).</p>  <table border="1" data-bbox="510 1713 1468 1803"> <thead> <tr> <th colspan="2">N evaluable</th> <th>Baseline</th> <th>Month 9</th> <th>Month 18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>77</td> <td>0</td> <td>14.76</td> <td>28.09</td> </tr> <tr> <td>Vutrisiran</td> <td>122</td> <td>0</td> <td>-2.24</td> <td>-0.46</td> </tr> </tbody> </table> <p>Joonis 2. mNIS+7 skoori vähimruutude keskmine muutus algväärtusest LSMD, vähimruutude keskmine vahe; mNIS+7, modifitseeritud neuropaatilise häire skoor +7.</p>	N evaluable		Baseline	Month 9	Month 18	Placebo	77	0	14.76	28.09	Vutrisiran	122	0	-2.24	-0.46
N evaluable		Baseline	Month 9	Month 18												
Placebo	77	0	14.76	28.09												
Vutrisiran	122	0	-2.24	-0.46												
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<ul style="list-style-type: none"> Norfolki elukvaliteedi diabeetilise neuropaatia (<i>Quality of Life Diabetic Neuropathy, QoL-DN</i>) üldskoori muutust 18. kuul ravieelsega võrreldes. 															

QoL-DN küsimustik (patsiendi hinnangul) hõlmab peenikeste ja jämedate närvikiudude ja autonoomsete närvifunktsioonide, polüneuropaatia sümptomite ja igapäevaelu tegevustega seotud domeene ja selle tulemus on -4 kuni 136 punkti, kusjuures skoori suurenemine näitab elukvaliteedi halvenemist.

- Käimiskiirus (10 meetri käimistest),
- Toitumus (mKMI ehk modifitseeritud kehamassi indeks)

Tavaline KMI ei peegelda vedeliku akumulierimist, mKMI seevastu võtab arvesse seerumi albumiini, et täpsemalt mõõta alatoitluse seisundit.

- Patsiendi hinnang igapäevatoimingutega toimetulekule ja ühiskonnaelus osalemisele Raschi üldise puudeskaala (R-ODS) järgi.

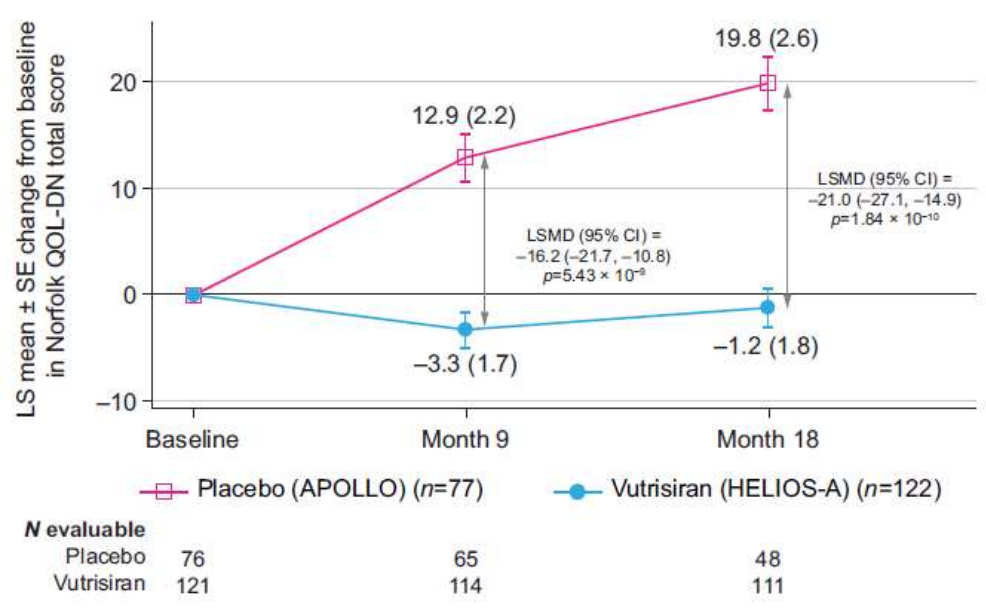
R-ODS skooriga hinnatakse kuivõrd on igapäevaelu tegevused piiratud. Skoor ulatub 0 kuni 48 punkti, kusjuures kõrgem skoor näitab üleüldist paranemist ja kergemat puuet.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Vutrisiraan ravi näitas statistiliselt olulist paranemist kõikides teistes tulemusnäitajates, mõõdetuna ravieelsest perioodist kuni 9. ja 18. kuuni, võrreldes uuringu APOLLO välise platseeborühmaga (kõigil $p < 0,0001$).

Vutrisiraan parandas oluliselt Norfolki QoL-DN üldskoori võrreldes platseeboga: rühmade vaheline keskmine LS erinevus oli 9. kuul -16,2 punkti ja 18. kuul -21,0 punkti (mõlemad $p < 0,0001$) (Joonis 3).

Oluliselt rohkem patsiente saavutasid QoL-DN üldskoori paranemise vutrisiraani rühmas võrreldes platseebo rühmaga (9. kuul 53,4% vs 23,4%; OR 4,0; 95% CI 2,1-7,8; $p < 0,0001$ ja 18. kuul 56,8% vs 10,4%; OR 11,3; 95% CI 5,0-25,7; $p < 0,0001$).



Joonis 3. QoL-DN üldskoori vähimruutude keskmine muutus algväärtusest

Olulised paranemised vutrisiraaniga võrreldes platseeboga esinesid ka 10-meetri käimistestis, keskmises kehamassiindeksis ja R-ODS skooris.

Tabel 5 esitab kokkuvõtte esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemustest.

Tabel 5. Kliinilise efektiivsuse tulemuste kokkuvõte HELIOS-A uuringust

Tulemusnäitaja ^a	Ravieelne, keskmine (standardhälve)		Muutus võrreldes ravieelsega, vähimruutude keskmine (keskmise standardhälve)		Amvuttra – platseebo ^b raviviiside erinevus, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
	Amvuttra N = 122	Platseebo ^b N = 77	Amvuttra	Platseebo ^b		
<i>9. kuu</i>						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8, -12,2)	p < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7, -10,8)	p < 0,0001
10 m käimistest (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	p < 0,0001
<i>18. kuu</i>						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0, -23,1)	p < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1, -14,9)	p < 0,0001
10 m käimistest (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15, 0,33)	p < 0,0001
mKMI ^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4, 172,9)	p < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5, 10,4)	p < 0,0001

Lühendid: CI – usaldusvahemik (*confidence interval*); LS keskmine – vähimruutude keskmine (*least squares mean*); mKMI – muudetud kehamassiindeks; mNIS – muudetud neuropaatia kahjustuse skoor; QoL-DN – elukvaliteet – diabeetiline neuropaatia; SD – standardhälve (*standard deviation*); SEM – keskmise standardviga (*standard error of the mean*)

^a Kõik 9. kuu tulemusnäitajad analüüsiti, kasutades ühismuutujate analüüsi (*analysis of covariance, ANCOVA*) mitmekordse imputatsiooni (*multiple imputation, MI*) meetodit ning kõik 18. kuu tulemusnäitajad analüüsiti, kasutades segamõjuga korduvate meetmete (*mixed-effects model for repeated measures, MMRM*) mudelit

^b Väline platseeborühm APOLLO randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringust

^c Väiksem tulemus näitab väiksemat kahjustust / vähem sümptomeid

^d Suurem tulemus näitab väiksemat puuet/kahjustust.

^e mKMI: kehamassiindeks (KMI; kg/m²) korrutatuna seerumi albumiinisaldusega (g/l); suurem tulemus näitab paremat toitumust.

^f Suurem tulemus näitab väiksemat puuet/kahjustust.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

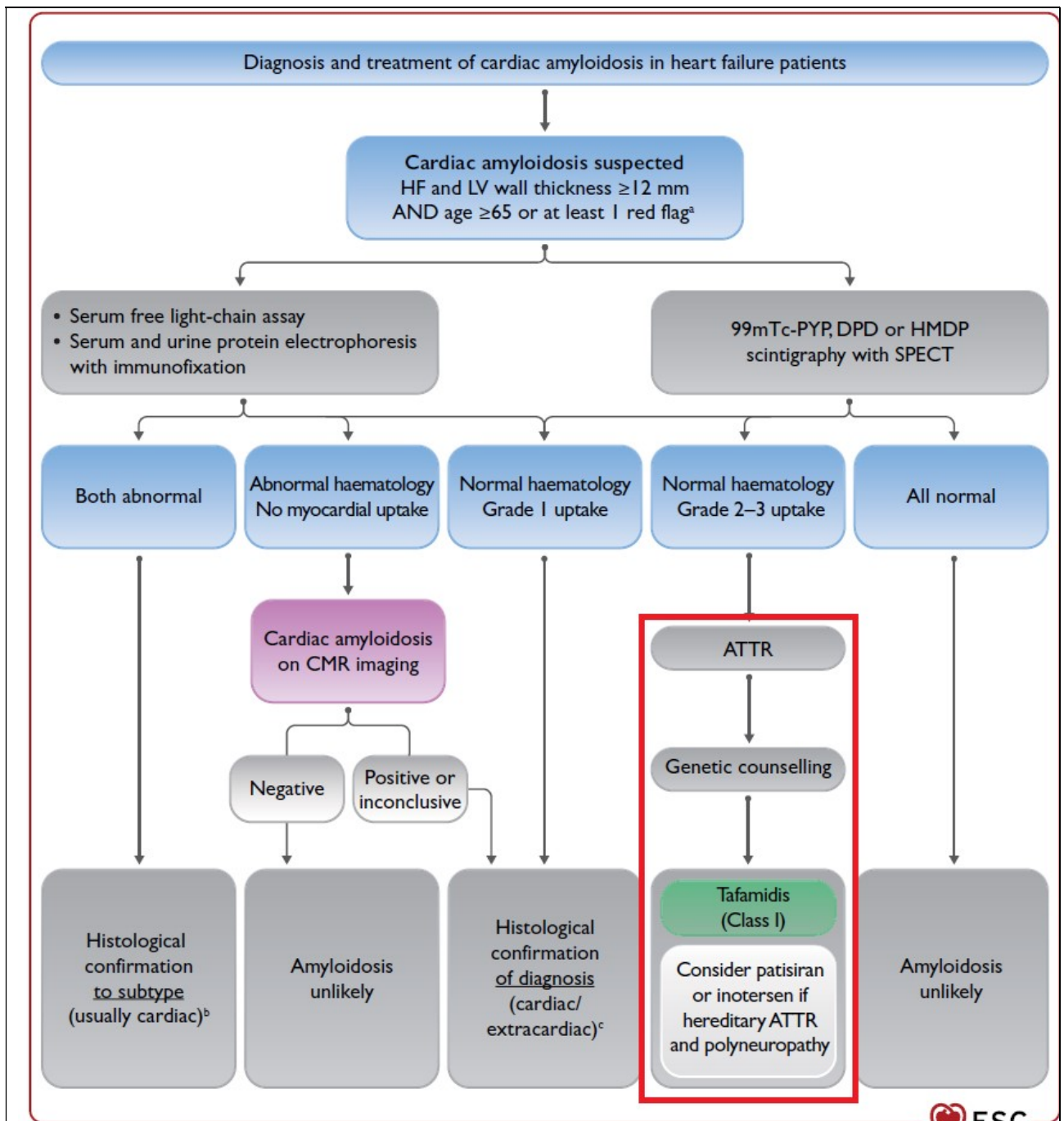
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Artralgia, valu jäsemetes
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Düspnoe, süstekoha reaktsioon, aluselise fosfaasi aktiivsuse suurenemine veres

Rasked kõrvaltoimed	Vutrisiraaniga seotud rasked kõrvaltoimed esinesid HELIOS-A uuringus kahel patsiendil: üks düslipideemia juhtum ja üks kuseteede infektsiooni juhtum.
Võimalikud tüsistused	A-vitamiini vaegus, süstekoha reaktsioonid
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p>HELIOS-A 18-kuulise raviperioodi vältel olid kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed vutrisiraaniga ravitud patsientidel valu jäsemetes (15%) ja liigesevalu (11%). Enamik kõrvaltoimed oli kerge kuni mõõduka raskusastmega ja mitte ükski patsient ei katkestanud kõrvaltoimete tõttu ravi. Süstekoha reaktsioonid esinesid 4,1% patsientidel ja kõigil juhtudel oli kõrvaltoime kerge ja mööduv. [17]</p> <p>A-vitamiini vaegus: Vähendades seerumi transtüretiini (TTR-valgu) sisaldust kutsub ravi vutrisiraaniga esile seerumi A-vitamiini (retinool) sisalduse vähenemise. Normist väiksemat A-vitamiini sisaldust seerumis tuleb korrigeerida ja enne vutrisiraaniga ravi alustamist peab patsienti hindama kõigi võimalike A-vitamiini vaegusest tingitud silmadega seotud sümptomite või -nähtude suhtes. Potentsiaalse A-vitamiini vaegusest tingitud silmadega seotud sümptomite riski vähendamiseks peavad vutrisiraani saavad patsiendid suu kaudu võtma lisaks ligikaudu, aga mitte rohkem kui 2500...3000 RÜ A-vitamiini ööpäevas. Kui patsiendil tekivad silmades A-vitamiini vaegusele viitavad sümptomid, on soovitatav suunata patsient oftalmoloogilisele hindamisele.[30]</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p> <p>-</p>	

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega			
<p>5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu</p> <p><i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i></p>			
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused	
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>	
1.		Rahastatud alternatiivid puuduvad.	
2.			
3.			
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi		Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja aluseks
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	

	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud alternatiivse raviviisi osas	oleva tõendus põhise tase
1. Euroopa Kardioloogide Seltsi (ESC) ravijuhis akuutse ja kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosiks ja raviks [18]	2021	Vutrisiraani ei ole juhises käsitletud.	-
		Tafamidis on soovitatud hATTR-iga patsientidele NYHA klassiga I-II, et vähendada sümptomeid, hospitaliseerimisi ja suremust. hATTR-i ja polüneuropaatiaga patsientidel võib kaaluda patisiraani või inoterseeni .	I, B (I = soovitatud; B = keskmine tõendus põhise) Tase täpsustamata.



Joonis 4. ESC ravijuhis amüloidoosiga südamepuudulikkusega patsientide käsitleks

<p>2. Ameerika Südameseltsi (AHA) südame amüloidoosi ravijuhis [24]</p>	2020	<p>Vutrisiraani ei ole juhises käsitletud.</p> <p>-ATTRv ja polüneuropaatiaga patsientidel tuleks kaaluda patisiraani või inoterseeni.</p> <p>-Peamiselt südamehaaratusega ATTRv või ATTRwt patsientidele NYHA klassiga I-III on näidustatud tafamidis.</p>	<p>-</p> <p>Tase täpsustamata.</p>

3. NICE juhised vutrisiraani kasutamiseks hATTR ravis [33]	2023	Vutrisiraan on soovitatud hATTR ravivalikuna täiskasvanud patsientide, kellel on 1-2 staadiumi polüneuropaatia.	Tase täpsustamata.
---	------	---	--------------------

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude 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.

Rahvusvahelised ravijuhised soovivad polüneuropaatiaga hATTR patsientidel nii vara kui võimalik alustada ravi tsirkuleeriva TTR-i vähendamiseks [18], [24]–[26]. Soovitatud ravimite hulka kuuluvad RNA-i põhise toimemehhanismiga patisiraan (Onpattro®), antisens-oligonukleotiid (ASO) inhibiitor inoterseen (Tegsedī®) ja kui ka TTR-tetrameeri stabilisaator tafamidis (Vyndaqel®). Vutrisiraani ravijuhistes veel ei sisaldu, kuna need on avaldatud enne vutrisiraani müügiloo väljastamist.

Käesoleva taotluse esitajale teadaolevalt ei ole Eestis patisiraani ja inoterseeni lisamist tervishoiuteenuste loetellu taotletud. Tafamidise soodusravimi taotlust (kardiomiopaatia ATTR ravis, kuid mitte polüneuropaatia näidustuse alusel) arutati Ravimikomisjonis 2022. aasta augustis, kus Ravimikomisjon „nentis, et antud haiguse puhul on vajadus täiendava ravivõimaluse järele suur,“ kuid palus müügiloahoidjalt konkreetset riskijagamise pakkumist [34]. November 2023 seisuga ei ole tafamidist soodusravimite loetellu lisatud.

Seega on vutrisiraani peamine alternatiiv Eestis sümptomaatiline / palliatiivne ravi. Vutrisiraani ja platseebo efektiivsust polüneuropaatiaga hATTR populatsioonis on hinnatud 3. faasi kliinilises uuringus HELIOS-A [17]. Tegemist oli avatud uuringuga, milles raviti patsiente kas vutrisiraani või patisiraaniga ning lisaks kaasati analüüsidesse välise platseeborühma andmed, mis pärinesid sarnase disainiga uuringust APOLLO.

Vutrisiraani raviga saavutati statistiliselt ja kliiniliselt oluline paranemine kõikides tulemusnäitajates võrreldes platseeboga:

- **Polüneuropaatia progressioon kas aeglustus või pöördus, mõõdetuna mNIS+7 skoori järgi:** 9. kuul oli vutrisiraani rühmas skoor langenud –2,24 punkti võrra, tähistades polüneuropaatilise kahjustuse paranemist, samas kui platseebo rühmas oli skoor tõusnud 14,76 punkti võrra, tähistades kahjustuse süvenemist (rühmade vaheline erinevus –17,0 punkti; $p < 0,0001$). Kliiniliselt oluliseks loetakse vähemalt 2-punktilist muutust.
- **Ravivastuse määr oli vutrisiraani rühmas kõrgem:** mNIS+7 skoori paranemise 9. kuul saavutasid 50,4% patsiente vutrisiraani rühmas võrreldes 18,2%-ga platseebo rühmas ($p < 0,0001$).
- **Vutrisiraan parandas oluliselt Norfolki QoL-DN elukvaliteedi üldskoori võrreldes platseeboga:** rühmade vaheline keskmine vähimruutude erinevus oli 9. kuul –16,2 punkti ja 18. kuul –21,0 punkti (mõlemad $p < 0,0001$). QoL-DN skoor ulatub –4 kuni 136 punkti ja madalam skoor tähistab paremat elukvaliteedi taset.
- **Vutrisiraaniga säilis patsiendi 10 meetri käimistesti tulemus:** 18. kuul oli muutus võrreldes ravieelse tasemega vutrisiraani rühmas –0,02 meetrit sekundis ja platseebo rühmas –0,26 meetrit sekundis ($p < 0,0001$).

- **Vutrisiraan parandas patsientide toitumisalast seisundit:** mKMI paranes vutrisiraani rühmas 18. nädalaks 25,0 punkti võrra ja langes platseebo rühmas –115,7 punkti võrra ($p < 0,0001$).
- **Vutrisiraaniga säilis igapäevane toimetulek kauem:** 18. kuul oli R-ODS skoor langenud vutrisiraani puhul –1,5 punkti võrra ja platseebo rühmas –9,9 punkti võrra ($p < 0,0001$). R-ODS skoor ulatub 0 kuni 48 punkti ja madalam skoor näitab raskemat puuet.
- **Vutrisiraaniga säilis töövõime kauem:** Obici jt (2023) [22] täiendav analüüs patsientide füüsilisest funktsioonist HELIOS-A uuringus leidis, et 18. kuul oli 71,3%-il vutrisiraaniga ravitud patsientidest toimetulek Karnofsky indeksi järgi stabiilne või paranenud, võrreldes 42,8% patsientidega platseebo rühmas (vt ka punkt 10.7).
- Vutrisiraani kasu ilmnes kõikides uuritud patsiendi alarühmades.
- Vutrisiraan oli hästi talutav ja 18-kuu jooksul katkestas ravi 2,5% patsiente.

Vutrisiraan pakub haigust modifitseeriva ravivõimaluse polüneuropaatiaga hATTR-ga patsientidele haiguse progressiooni aeglustamiseks, et lükata edasi puude süvenemist ja võimaldada patsientidel kauem elada iseseisvamalt ja parema elukvaliteediga.

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. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Ravi tuleb alustada amüloidoosi ravi tundva arsti järelevalve all. Ravi tuleb alustada haiguse võimalikult varajases järgus, et vältida puude süvenemist.

Vutrisiraani manustatakse ambulatoorse visiidi ajal tervishoiutöötaja poolt subkutaanse süstena. Soovitav annus on 25 mg, mis manustatakse üks kord iga 3 kuu järel.

Otsuse jätkata ravi neil patsientidel, kelle haigus progresseerub TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel [1] 3. staadiumi polüneuropaatiaks, võtab vastu arst enda äranägemisel, põhinedes üldisele riskide ja kasu hinnangule.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Piirkondlik haigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt
7.3 Raviarve eriala	Neuroloogia

<i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole asjakohane.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Täiendava väljaõppe vajadus puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <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>	
Valmisolek on olemas. Ravi tuleb alustada amüloidoosi ravi tundva arsti järelevalve all. Vutrisiraani manustatakse ambulatoorse visiidi ajal tervishoiutöötaja poolt subkutaanse süstena.	

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

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		1	
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	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	2	4	8
2. aasta	3	4	12
3. aasta	4	4	16
4. aasta	4	4	16
9.3 Prognoosi aluse selgitus			

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Eestis ei ole hATTR levimust uuritud. Haiguse levik varieerub riigiti olulisel määral – kui lähtuda Euroopa Liidu keskmisest, võiks Eestis olla kuni 14 sümptomaatilist polüneuropaatilise hATTR-iga isikut, kuid kui lähtuda kõige madalama levimusega riikidest (Hispaania ja Iirimaa 0,006/10 000), siis oleks levimus Eestis 0,8 isikut [7]. Tervisekassa statistika järgi kasutas 2022. ja 2023. aastal polüneuropaatilise hATTR näidustusel (E85.1) tervishoiuteenuseid <5 isikut (tõenäoliselt ainult üks isik), keda raviti Tartu Ülikooli Kliinikum. Tuleb ka arvestada, et hATTR diagnoos hilineb tüüpiliselt mitmeid aastaid, kuna sümptomid varieeruvad laialt ja teadlikkus on madal, seega võidakse hATTR diagnoosida muu levinuma haigusena [12], [23], [24].

Olemasolevate andmete põhjal prognoosime, et Eestis on esialgu kuni 2 patsienti, kes vajaks vutrisiraan ravi, ning järgnevatel aastatel võib 1-2 patsienti.

Vutrisiraani manustatakse iga 3 kuu järel, kokku 4 korda aastas.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Neuroloogia	50%
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Neuroloogia	50%

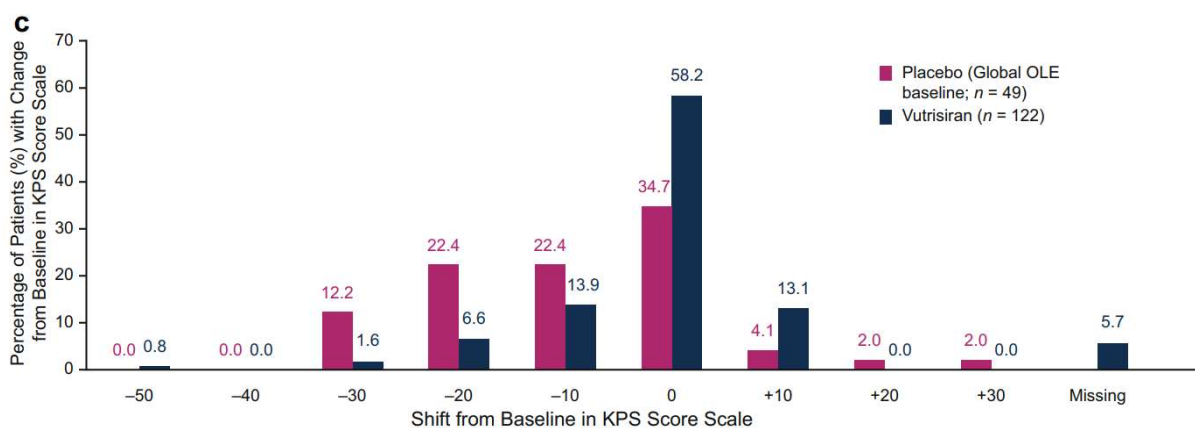
10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	3004 – Eriarsti korduv vastuvõtt
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Alternatiivne ravi puudub.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	100%
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	Soovitatud on igapäevaselt A-vitamiini võtmine, mis on käsimütügis saadaval ja Tervisekassale kulu ei lisandu.

10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	Alternatiivne ravi puudub.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Vutrisiraan lükkab edasi puude progressiooni, säilitades seeläbi patsiendi töövõime kauem, võrreldes platseeboga.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Uuringu HELIOS-A raporteerisid enne ravi alustamist enamik patsiente, et nende töövõime on mõjutatud või nad ei ole töövõimelised: 87% patsientidel vutrisiraani rühmas ja 74% patsientidel platseebo rühmas oli Karnofsky indeks (KPS) vähem kui 90% (Tabel 6). Pärast 18-kuulist ravi oli vutrisiraani rühmas võrreldes platseeboga rohkem patsiente, kelle KPS oli stabiilne (58,2% vs 34,7%) või paranenud (13,1% vs 8,1%; Joonis 5). [22]

Tabel 6. Baastaseme Karnofsky indeks HELIOS-A uuringus [22]

Karnofsky indeks	Vutrisiraan	Platseebo	Selgitus
60%	13,9%	28,6%	60% = ei ole võimeline töötama ja vajab aeg-ajalt abi.
70-80%	59,8%	58,4%	70% = ei suuda jätkata normaalset tegevust/aktiivset tööd. 80% = suudab jätkata normaalset tegevust pingutusega.
90-100%	26,2%	13,0%	90% = suudab toime tulla normaalsete tegevustega. 100% = normaalne toimetulek ilma kaebusteta.



Joonis 5. HELIOS-A: Muutus Karnofsky indeksis pärast 18-kuulist ravi [22]

11. Kulud ja kulutõhusus		
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus		
Esitatakse koos tervishoiuökonomilise analüüsiga.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitatakse eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE [33]	2023	Vutrisiraani võrreldi patisiraaniga. Leiti, et vutrisiraani on sarnaselt efektiivne ja kulusäästev võrreldes patisiraaniga, mille põhjal andis NICE positiivse otsuse.
SMC [35]	2023	Vutrisiraan pakub täiendava siRNA ravivõimaluse patisiraani kõrvale. Patisiraan on samal näidustusel soodustatud ultra-harvik ravimite protsessi kaudu. SMC andis positiivse otsuse tingimusel, et vutrisiraani pakutakse samaväärse või madalama hinnaga kui patisiraan.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Omaosalus ei ole põhjendatud.		

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>	Madal. Ravimit manustab tervishoiutöötaja.
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>	Madal. Otsuse jätkata ravi neil patsientidel, kelle haigus progresseerub TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel [1] 3. staadiumi polüneuropaatiaks, võtab vastu arst enda äranägemisel, põhinedes üldisele riskide ja kasu hinnangule [30].
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei ole asjakohane.

<i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
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>	
Vutrisiraani kasutatakse raviks geneetiliselt kinnitatud transtüretiini mutatsiooni ning kliiniliselt ja neurofüsioloogiliselt esineva polüneuropaatiaga patsientidel (TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni [1] alusel 1. ja 2. staadium).	

13. Kasutatud kirjandus

- [1] Y. Ando *et al.*, „Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians“, *Orphanet J. Rare Dis.*, kd 8, lk 31, veebr 2013, doi: 10.1186/1750-1172-8-31.
- [2] P. N. Hawkins, Y. Ando, A. Dispenzeri, A. Gonzalez-Duarte, D. Adams, ja O. B. Suhr, „Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis“, *Ann. Med.*, kd 47, nr 8, lk 625–638, 2015, doi: 10.3109/07853890.2015.1068949.
- [3] M. Hanna, „Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis“, *Curr. Heart Fail. Rep.*, kd 11, nr 1, lk 50–57, märts 2014, doi: 10.1007/s11897-013-0182-4.
- [4] C. Niemietz, G. Chandhok, ja H. Schmidt, „Therapeutic Oligonucleotides Targeting Liver Disease: TTR Amyloidosis“, *Mol. Basel Switz.*, kd 20, nr 10, lk 17944–17975, sept 2015, doi: 10.3390/molecules201017944.
- [5] I. Conceição *et al.*, „‘Red-flag’ symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy“, *J. Peripher. Nerv. Syst. JPNS*, kd 21, nr 1, lk 5–9, märts 2016, doi: 10.1111/jns.12153.
- [6] J. Wixner *et al.*, „THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease“, *Orphanet J. Rare Dis.*, kd 9, lk 61, apr 2014, doi: 10.1186/1750-1172-9-61.
- [7] European Medicines Agency (EMA), „Orphan Maintenance Assessment Report: Amvuttra“, EMA/OD/0000085855, sept 2022. [Online]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/amvuttra-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
- [8] Y. Parman *et al.*, „Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP“, *Curr. Opin. Neurol.*, kd 29, nr Suppl 1, lk S3–S13, veebr 2016, doi: 10.1097/WCO.0000000000000288.
- [9] Y. S. Eisele *et al.*, „Targeting protein aggregation for the treatment of degenerative diseases“, *Nat. Rev. Drug Discov.*, kd 14, nr 11, lk 759–780, nov 2015, doi: 10.1038/nrd4593.
- [10] M. A. Gertz, „Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges“, *Am. J. Manag. Care*, kd 23, nr 7 Suppl, lk S107–S112, juuni 2017.
- [11] T. Coelho, M. S. Maurer, ja O. B. Suhr, „THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis“, *Curr. Med. Res. Opin.*, kd 29, nr 1, lk 63–76, jaan 2013, doi: 10.1185/03007995.2012.754348.

- [12] P. L. Swiecicki *et al.*, „Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients“, *Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis*, kd 22, nr 2, lk 123–131, 2015, doi: 10.3109/13506129.2015.1019610.
- [13] M. A. Gertz, R. A. Kyle, ja S. N. Thibodeau, „Familial amyloidosis: a study of 52 North American-born patients examined during a 30-year period“, *Mayo Clin. Proc.*, kd 67, nr 5, lk 428–440, mai 1992, doi: 10.1016/s0025-6196(12)60388-7.
- [14] K. Dharmarajan ja M. S. Maurer, „Transthyretin Cardiac Amyloidoses in Older North Americans“, *J. Am. Geriatr. Soc.*, kd 60, nr 4, lk 765–774, apr 2012, doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03868.x.
- [15] NICE, „Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis“, aug 2019. [Online]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/resources/patisiran-for-treating-hereditary-transthyretin-amyloidosis-pdf-50216252129989>
- [16] S. Yamamoto *et al.*, „Liver Transplantation for Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP): A Single-Center Experience Over 16 Years“, *Am. J. Transplant.*, kd 7, nr 11, lk 2597–2604, nov 2007, doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01969.x.
- [17] D. Adams *et al.*, „Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial“, *Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis*, kd 30, nr 1, lk 1–9, märts 2023, doi: 10.1080/13506129.2022.2091985.
- [18] T. A. McDonagh *et al.*, „2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“, *Eur. Heart J.*, kd 42, nr 36, lk 3599–3726, sept 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [19] M. Stewart *et al.*, „Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers“, *Neurol. Ther.*, kd 7, nr 2, lk 349–364, dets 2018, doi: 10.1007/s40120-018-0106-z.
- [20] M. Stewart *et al.*, „Characterizing Disease Burden in an Ultra-Rare Disease in the United States: Transthyretin (TTR) Amyloidosis Patients & Caregivers“, *Value Health*, kd 16, nr 7, lk A386, nov 2013, doi: 10.1016/j.jval.2013.08.365.
- [21] J. Berk *et al.*, „Impact of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis on Daily Living and Work Productivity: Baseline Results from APOLLO“, *The XVIth International Symposium on Amyloidosis*, Kumamoto, Japan, märts 2018. [Online]. Available at: https://www.alnylam.de/wp-content/uploads/2018/03/8.-Societal-Burden_FINAL.pdf
- [22] L. Obici *et al.*, „Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy“, *Neurol. Ther.*, kd 12, nr 5, lk 1759–1775, juuli 2023, doi: 10.1007/s40120-023-00522-4.
- [23] D. Adams *et al.*, „First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy“, *Curr. Opin. Neurol.*, kd 29, nr Suppl 1, lk S14–S26, veebr 2016, doi: 10.1097/WCO.0000000000000289.
- [24] M. M. Kittleson *et al.*, „Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association“, *Circulation*, kd 142, nr 1, lk e7–e22, juuli 2020, doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
- [25] M. Luigetti, A. Romano, A. Di Paolantonio, G. Bisogni, ja M. Sabatelli, „Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care“, *Ther. Clin. Risk Manag.*, kd 16, lk 109–123, 2020, doi: 10.2147/TCRM.S219979.
- [26] D. Adams *et al.*, „Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy“, *J. Neurol.*, kd 268, nr 6, lk 2109–2122, juuni 2021, doi: 10.1007/s00415-019-09688-0.
- [27] D. Adams *et al.*, „Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis“, *N. Engl. J. Med.*, kd 379, nr 1, lk 11–21, juuli 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1716153.

- [28] D. Adams *et al.*, „Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study“, *Lancet Neurol.*, kd 20, nr 1, lk 49–59, jaan 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(20)30368-9.
- [29] M. Luigetti *et al.*, „Global open-label extension: 24-month data of patisiran in patients with HATTR amyloidosis“, *J. Neurol. Sci.*, kd 429, okt 2021, doi: 10.1016/j.jns.2021.117766.
- [30] „AMVUTTRA (vutrisiraan). Ravimi omaduste kokkuvõte“. [Online]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_et.pdf
- [31] P. J. B. Dyck *et al.*, „Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7“, *J. Neurol. Sci.*, kd 405, okt 2019, doi: 10.1016/j.jns.2019.116424.
- [32] J. L. Berk *et al.*, „Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial“, *JAMA*, kd 310, nr 24, lk 2658–2667, dets 2013, doi: 10.1001/jama.2013.283815.
- [33] NICE, „Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis“. Vaadatud: 18. november 2023. [Online]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA868/chapter/1-Recommendations>
- [34] Eesti Tervisekassa, „Ravimikomisjoni koosoleku protokoll 18.08.2022 nr 6“, 2022. [Online]. Available at: <https://www.tervisekassa.ee/ravimikomisjoni-koosolekute-paevakorrad-ja-protokollid>
- [35] Scottish Medicines Consortium (SMC), „Vutrisiran (Amvuttra)“. Vaadatud: 18. november 2023. [Online]. Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vutrisiran-amvuttra-abb-smc2596/>

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>	
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>	