

## 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) nimi<sup>1</sup>. 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 ravi onasemnogeen abeparvovekiga
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 muutmise (sh. laiendamine või piiramine)	

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

- 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)<sup>2</sup>
- 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)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- 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<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Spinaalne lihastroofia (SMA) on üks levinum geneetiline surma põhjus imikutel.

SMA I alavormi haiged, kes saavad sümptomite leevendamisele suunatud toetavat ravi, ei hakka kunagi iseseisvalt istuma ning 75% neist sureb või vajab püsivat ventileerimist 13,6 kuu vanuseks saades (Al-Zaidy, 2019). See on suur koormus tervishoiusüsteemile ja patsiendi perekonnale, kuna põhjustab lisaks pidevale ja suurenevale tervishoiu- ja sotsiaalteenuste vajadusele ka tööturul eemale jäämist ning märkimisväärset negatiivset psühholoogilist mõju.

Taotlusega soovitakse kaasajastada spinaalse lihastroofia ravivõimalusi.

Esimene SMA raviks heaks kiidetud geeniteraapia ravim onasemnogeen abeparvovek ekspresseerib inimese motoneuroni ellujäämiseks vajalikku (SMN) valku. See on mittereplitseeruv rekombinantne adeno-assotsieerunud viiruse serotüüp 9 (AAV9) põhine vektor, mis sisaldab inimese SMN-geeni cDNA-d. Rakkudesse viiakse korrektselt toimiv SMN-geeni koopia, mis aitab toota piisavalt SMN-valku ja võib parandada patsientide motoorset funktsiooni ja aidata saavutada võrreldes ravimata patsientidega uusi kontrollpunkte, sealhulgas nii toega kui toeta istumise, iseseisvalt või abiga seismise ning kõndimise võime.

Onasemnogeen abeparvovek on ühekordne intravenosne geeniasendusravi, mis ravib spinaalse lihastroofia geneetilist algpõhjust (Day, 2020).

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

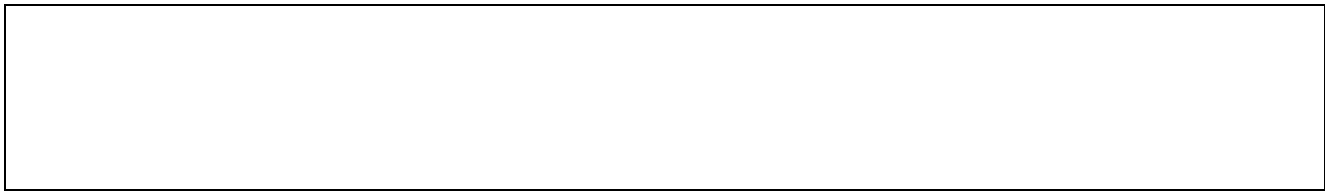
<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>7</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)  <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>  <b>NB!</b> 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.</p>	<p>Onasemnogeen abeparvovek on näidustatud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5q spinaalse lihasatroofiaga patsientide raviks, kellel on SMN-1 geenis bialleelne mutatsioon ja kliiniliselt diagnoositud 1. tüüpi spinaalne lihasatroofia</li> </ul> <p>või</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5q spinaalse lihasatroofiaga patsientide raviks, kellel on SMN1-geenis bialleelne mutatsioon ka kuni 3 SMN2-geeni koopiat.</li> </ul>																														
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>Spinaalne seljaaju-lihasatroofia ja selletaolised sündroomid G12.0-G12.1</p>																														
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus  <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>																															
<p>Spinaalne lihasatroofia on laastav neurodegeneratiivne autosoom-retsessiivne haigus, mis on põhjustatud motoneuroni ellujäämiseks vajaliku (<i>survival of motoneuron</i>, SMN) geen1 mutatsioonist või deletsioonist ja mida iseloomustab seljaaju eessarve alfa-motoneuronite degeneratsioon ja kadu, mis viib progresseeruva lihasatroofia, nõrkuse, halvatus, hingamispuudulikkuse ja olenevalt haiguse tüübist, ka imikuea surmani. Enamikel juhtudest (umbes 95%) esineb SMN1-geeni homosügootne deletsioon. (Sarv, 2019; Mercuri, 2012; Al-Zaidy, 2019; Vaidla, 2006; Feldkötter, 2002)  Haiguse raskusastme ja algusaja järgi jaotatakse SMA erinevateks alavormideks (Wang, 2007; Russman, 2007; Stevens, 2020):</p>																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>SMA tüüp</th> <th>Avaldub vanuses</th> <th>Maksimaalne saavutatud funktsioon</th> <th>Oodatav eluiga</th> <th>SMN2 koopiaarv</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Prenataalne</td> <td>Sündides vajab respiratoorset tuge</td> <td>Ilma respiratoorse abita sureb sündides</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0-6 elukuu</td> <td>Ei hakka kunagi iseseisvalt istuma</td> <td>&lt; 2 aastat</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>7-18 elukuu</td> <td>Võimeline istuma, ei hakka kunagi iseseisvalt seisma</td> <td>10-40 aastat</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>&gt;18 elukuu</td> <td>Seisab, võimeline iseseisvalt kõndima u 25 sammu</td> <td>Täisealisena</td> <td>3-4</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>&gt;5 eluaasta</td> <td>Täiskasvanuna võimeline normaalselt kõndima</td> <td>Täisealisena</td> <td>&gt;4</td> </tr> </tbody> </table>		SMA tüüp	Avaldub vanuses	Maksimaalne saavutatud funktsioon	Oodatav eluiga	SMN2 koopiaarv	0	Prenataalne	Sündides vajab respiratoorset tuge	Ilma respiratoorse abita sureb sündides		1	0-6 elukuu	Ei hakka kunagi iseseisvalt istuma	< 2 aastat	2	2	7-18 elukuu	Võimeline istuma, ei hakka kunagi iseseisvalt seisma	10-40 aastat	3	3	>18 elukuu	Seisab, võimeline iseseisvalt kõndima u 25 sammu	Täisealisena	3-4	4	>5 eluaasta	Täiskasvanuna võimeline normaalselt kõndima	Täisealisena	>4
SMA tüüp	Avaldub vanuses	Maksimaalne saavutatud funktsioon	Oodatav eluiga	SMN2 koopiaarv																											
0	Prenataalne	Sündides vajab respiratoorset tuge	Ilma respiratoorse abita sureb sündides																												
1	0-6 elukuu	Ei hakka kunagi iseseisvalt istuma	< 2 aastat	2																											
2	7-18 elukuu	Võimeline istuma, ei hakka kunagi iseseisvalt seisma	10-40 aastat	3																											
3	>18 elukuu	Seisab, võimeline iseseisvalt kõndima u 25 sammu	Täisealisena	3-4																											
4	>5 eluaasta	Täiskasvanuna võimeline normaalselt kõndima	Täisealisena	>4																											
<p>2019. aasta andmete järgi esineb Eestis kõige enam SMA-haigete hulgas SMA1 alavormi ning SMN1-geeni 7. ja 8. eksoni homosügootset deletsiooni ja SMA esinemissagedus on 1 : 8279 elussünni kohta (Sarv, 2019). SMA1 alavormi põdevate laste elulemus üle 2 eluaasta on harv, 80% neist sureb esimesel eluaastal ning umbes 95% patsientidest sureb enne 18-kuuseks saamist; Eestis läbi viidud populatsioonipõhise kirjeldava epidemioloogilise uuringu andmetel ei elanud ükski SMA1 alavormiga patsient kauem kui 18 kuud, 70% olid surnud seitsmendaks elukuuks (Vaidla, 2006).</p> <p>SMA fenotüübi eest vastutavad SMN geenid paiknevad SMA regioonis (5. kromosoomi piirkonnas) ja paiknevad kahe – telomeerse (SMN1) ja tsentromeerse (SMN2) – koopiana. Homoloogne SMN2 geen toimib haiguse modifitseerijana – mida suurem on SMN2 geeni koopiate arv ja seega mida suurem on toodetud täispika SMN valgu kogus, seda leebem on haiguse fenotüüp (Kirschner, 2020; Calucho, 2018; Vaidla, 2006).</p>																															



#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Kliinilisi uuringuid ja teaduspõhiseid kirjandusallikaid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) märksõnadega „gene replacement therapy spinal muscular atrophy“, valikukriteeriumiks „Clinical Trial“. Otsingu tulemusel leiti 2 uuringu publikatsiooni, Euroopa konsensusavaldus ja raport:

1. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. Mendell JR, et al. N Engl J Med. 2017. PMID: 29091557 Clinical Trial
2. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Kirschner J, et al. Eur J Paediatr Neurol. 2020. PMID: 32763124
3. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. Al-Zaidy S, et al. Pediatr Pulmonol. 2019. PMID: 30548438 Clinical Trial.
4. Subacute Liver Failure Following Gene Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1. Feldman AG, et al. J Pediatr. 2020, Oct. PMID: 42373148

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

###### 1. Uuring

###### 4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

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

Uuring CL-101 (START), NCT02122952, oli 1. tüüpi spinaalse lihaskatroofia I faasi uuring, milles patsiendid olid jaotatud kahte kohorti: esimeses kohordis 3 patsienti (1 poiss, 2 tüdrukut) vanuses 5.9–7.2 kuud ja teises kohordis 12 patsienti (5 poissi, 7 tüdrukut) vanuses 0.9–7.9 kuud.

Keskmine vanus sümptomite ilmnemisel oli vastavalt 1.7 ja 1.4 kuud, CHOP INTEND (Philadelphia Lastehaigla imikute neuromuskulaarse haiguse test, (Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease) keskmine skoor oli 1. kohordis 16 ja 2. kohordis 28.

Kõigil uuringu patsientidel oli geneetiliselt kinnitatud SMA1 diagnoos, 7. eksoni homosügootne deletsioon ja 2 SMN2 koopiat. (Mendell, 2017)

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Onasemnogeen abeparvovekki manustati ühekordse, ligikaudu 60 minutit kestva intravenoosse infusioonina kahte kohorti jaotatud patsientidele: 1. kohort – $6.7 \times 10^{13}$ vg/kg 2. kohort – $2.0 \times 10^{14}$ vg/kg (Mendell, 2017)
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Uurimuslikus analüüsis võrreldi kahte kohorti omavahel ja 2. kohorti haiguse loomuliku kuluga (ravimata kohort). (Mendell, 2017)
4.2.4 Uuringu pikkus	1. kohordi patsiendid registreeriti uuringusse ajavahemikus mai – september 2014 ja 2. kohordi patsiendid detsember 2014 – detsember 2015. Andmeid koguti kuni 7. august 2017. a. (Mendell, 2017)
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ohutus, määratuna kõigi raviga seotud 3. või kõrgema astme kõrvaltoimete esinemise põhjal. (Mendell, 2017)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Kokku täheldati 56 tõsist kõrvaltoimet, millest geeniteraapiaga seotuks määratleti uurijate hindamise alusel kahe kohordi peale kokku 5 sündmust (esinesid 15-st patsiendist neljal). Nendest juhtumitest 2 transaminaaside aktiivsuse tõusu, toetudes laboratoorsetele väärtustele, hindasid uurijad raviga seotud 4. astme kõrvaltoimeks. (Mendell, 2017)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Aeg surmani või püsiva ventileerimisvajaduseni (viimane defineeritud kui ägeda pöörduva haiguse või perioperatiivse seisundi puudumisel vähemalt 16 tundi hingamisabi päevas pidevalt vähemalt 14 päeva jooksul). Motoorsete kontrollpunktide saavutamine (eriti toeta istumine) ja CHOP INTEND skoor. CHOP INTEND skoori rohkem kui 40-punktilist säilitamist peetakse SMA kontekstis kliiniliselt oluliseks; toeta istumist hinnati ja klassifitseeriti järgnevalt: - vähemalt 5 sekundit - vähemalt 10 sekundit ja - vähemalt 30 sekundit. (Mendell, 2017)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kõik patsiendid (100%) olid vanuses vähemalt 20 kuud ja ükski ei vajanud püsivat ventileerimisabi, võrrelduna ravimata kohordi näitajaga, mis on 8%. Mediaanvanus analüüsi ajal oli 1. kohordis 30.8 kuud ja 2. kohordis 25.7 kuud. Teise kohordi 12-st patsiendist 11 olid võimelised toeta istuma vähemalt 5 sekundit, neist 10 patsienti olid võimelised istuma vähemalt 10 sekundit ja 9 patsienti vähemalt 30 sekundit. 11 patsienti saavutasid motoorse arengutähisena pea hoidmise, 9 patsienti suutsid keerata ja 2 patsienti hakkasid roomama, püsti tõusma ja iseseisvalt seisma ning kõndima;

	<p>11 patsienti saavutasid kõnevõime. Ravimata võrdluskohordis ei ole saavutatud ühtegi neist mootorsetest kontrollpunktidest ja kõnevõime on saavutatud harva. Üksteist patsienti 12-st olid kas säilitanud või saavutanud iseseisva neelamise võime ja 4 olid võimelised suukaudselt toituma. CHOP INTEND skaala skoor paranes kõigil patsientidel mõlemas kohordis: 2. kohordi patsientidel oli keskmine tõus ühe kuu pärast 9.8 punkti ja kolme kuu pärast 15.4 punkti; 11 patsienti saavutasid ja säilitasid üle 40-punktilise skoori. 1. kohordis oli keskmine tõus algtasemega võrreldes 7.7 punkti ja 2. kohordis 24.6 punkti. Ühekordse intravenoosse infusioonina adeno-assotsieerunud viiruse vektoriga rakkudesse viidav SMN-geeni koopia, mis toodab motoneuroni ellujäämiseks vajalikku valku (SMN-valk), ravi tulemuseks oli pikem elulemus, mootorsete arengutähiste parem saavutamine ja paremad motoorsed funktsioonid võrreldes haiguse loomuliku kuluga (ravimata kohort). (Mendell, 2017)</p>
<p>2. Uuring 4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Selles uuringus hinnati SMA1 diagnoosiga ja onasemnogeen abeparvovekiga ravitud imikute tervisetulemusi. 12 geneetiliselt kinnitatud SMA1 diagnoosiga imikut, kellel oli SMN1 homosügootne deletsioon ja kaks SMN2 koopiat ning kes olid saanud eelnevalt ühekordse soovitatud raviannuse onasemnogeen abeparvovekki avatud uuringus alates 12. 2014 kuni 12. 2015, jälgiti 24 kuud pärast raviannuse manustamist. (Al-Zaidy, 2019)</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Uuringu CL-101 2. kohordi patsiendid, kellele oli manustatud onasemnogeen abeparvovekki ühekordse, ligikaudu 60 minutit kestva intravenoosse infusioonina <math>2.0 \times 10^{14}</math> vg/kg. (Al-Zaidy, 2019)</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Tegemist oli kahe aasta pikkuse, eelnevalt geeniteraapiaga ravitud patsientide jälgimisuuringuga. (Al-Zaidy, 2019)</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringus tehti patsientide järelkontroll 7., 14., 21. ja 30. onasemnogeen abeparvoveki manustamise järgsel päeval, seejärel igakuiselt kuni 12. manustamisjärgse kuuni; seejärel iga kolme kuu järel kuni manustamisest möödus kaks aastat. Viimane uuringuviit toimus 2017. aasta detsembris. (Al-Zaidy, 2019)</p>

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Patsiente jälgiti pulmonaarse interventsiooni, toitumisalase sekkumise, neelamisfunktsiooni, haiglaravi määra ja motoorse funktsiooni osas. (Al-Zaidy, 2019)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Kõik patsiendid lõpetasid uuringu. 11 patsienti saavutasid täieliku pea hoidmise ja abita istumise võime; 2 patsienti kõndisid iseseisvalt. (Al-Zaidy, 2019)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	11 patsiendi neelamisfunktsioon oli stabiilne või paranenud, mida näitas suukaudse toitumise võime; 11 patsienti olid võimelised rääkima. Keskmine haiglaravi osakaal oli 4.4%, keskmine aastane korrigeerimata hospitaliseerimise määr oli 2.2, keskmine haiglaravi päevade arv 6.7 päeva. SMA1 ravi onasemnogeen abeparvovekiga hinnati jälgimisperioodi jooksul vähenenud pulmonaarse ja toitumisalase abi vajadusega, motoorse funktsiooni paranemisega ja vähenenud haiglaravi vajadusega. (Al-Zaidy, 2019)

**Tabel 1. Elukvaliteeti mõjutavad saavutatud motoorsed arengutähised, jälgimisuuring 24 kuud pärast annust (Al-Zaidy, 2019).**

Patsient	Vanus GT ajal, kuudes	Saavutatud motoorne arengutähis				Istub ilma abita			Seisab abiga
		Toob käe suu juurde	Juhib pead	Keerab <sup>a</sup>	Istub abiga	≥5 s	≥10 s	≥30 s	
						+	+	+	
E.04	6	+	+	+	+	+	+	+	
E.05	4	+	+	+	+	+	+	+	
E.06	2	+	+	+	+	+	+	+	+
E.07	4	+	+	+	+	+	+	+	
E.08	8	+							
E.09	5	+	+	+	+	+	+	+	
E.10	1	+	+	+	+	+	+	+	+
E.11	2	+	+	+	+	+	+	+	+
E.12	3	+	+	+	+	+	+	+	
E.13	1	+	+		+	+	+	+	
E.14	4	+	+	+	+	+	+	+	+
E.15	2	+	+		+	+	+	+	
%		100	92	75	92	92	92	92	33

<sup>a</sup> Vastavalt imikute ja väikelaste arengu Bayley skaala (*Bailey Scales of Infant and Toddler Development*) punktile 20 määratletakse keeramisena selili lamades vähemalt 180-kraadist liikumist nii vasakule kui paremale.

\*pikaajaline järelkontroll

GT, geeniteraapia

<p>3. Uuring</p> <p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuring STRIVE-US (CL-303) on lõpetatud 3. faasi avatud, ühe ravirühmaga, ühe annusega uuring. Kaasati 22 1. tüüpi spinaalse lihaskatse patsienti. Kaasamiskriteeriumid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geneetilisel testimisel kinnitatud bialleelne mutatsioon SMN1-geenis (deletsioon või punktmutatsioon) ja 2 SMN2-geeni koopiat</li> <li>- onasemnogeen abeparvoveki infusiooni ajal vanus &lt; 6 kuu (&lt; 180 päeva)</li> <li>- enne geeniasendusravi läbi viidud neelamise hindamise test</li> <li>- ajakohaselt vaktsineeritud</li> <li>- AAV9-vastaste antikehade tiiter <math>\leq 1:50</math>. (Day, 2020)</li> </ul>																				
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Onasemnogeen abeparvovekki manustati ühekordse, ligikaudu 30–60 minutit kestva intravenoosse infusioonina <math>1.1 \times 10^{14}</math> vg/kg.</p>																				
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Avatud, ühe ravirühmaga uuring. (Day, 2020)</p>																				
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Patsiendi 18. elukuu (Day, 2020)</p>																				
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Imikute hulk, kes 18 kuu visiidil on saavutanud vähemalt 30 sekundit toeta istumise võime. Elulemus, defineeritud kui surma või püsiva ventileerimisvajaduse puudumine 14 kuu vanuses. (Day, 2020)</p>																				
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Sündmusteta elulemus 14 kuu vanuses oli 90.9%. 21 imikut (95.5%) saavutasid CHOP INTEND skoori <math>\geq 40</math>; 14 imikut saavutasid skoori <math>\geq 50</math> ja 5 imikut saavutasid skoori <math>\geq 60</math>.</p> <table border="1" data-bbox="774 1366 1476 1691"> <thead> <tr> <th>Kontrollpunkt</th> <th>Kontrollpunkti saavutanud pt arv n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pea hoidmine ilma toeta <math>\geq 3</math> sekundit</td> <td>17/20 (85.0)</td> </tr> <tr> <td>Seljalt külgedele keeramine</td> <td>13 (59.1)</td> </tr> <tr> <td>Iseseisvalt ilma toeta istumine <math>\geq 30</math> sekundit (Bayley)</td> <td>14 (63.6)</td> </tr> <tr> <td>Iseseisvalt istumine <math>\geq 10</math> sekundit</td> <td>1 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>Tõmbab ennast seisma</td> <td>1 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>Seisab abiga</td> <td>1 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>Seisab ilma abita</td> <td>1 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>Kõnnib abiga</td> <td>1 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>Kõnnib ilma abita</td> <td>1 (4.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Data on file)</p>	Kontrollpunkt	Kontrollpunkti saavutanud pt arv n/N (%)	Pea hoidmine ilma toeta $\geq 3$ sekundit	17/20 (85.0)	Seljalt külgedele keeramine	13 (59.1)	Iseseisvalt ilma toeta istumine $\geq 30$ sekundit (Bayley)	14 (63.6)	Iseseisvalt istumine $\geq 10$ sekundit	1 (4.5)	Tõmbab ennast seisma	1 (4.5)	Seisab abiga	1 (4.5)	Seisab ilma abita	1 (4.5)	Kõnnib abiga	1 (4.5)	Kõnnib ilma abita	1 (4.5)
Kontrollpunkt	Kontrollpunkti saavutanud pt arv n/N (%)																				
Pea hoidmine ilma toeta $\geq 3$ sekundit	17/20 (85.0)																				
Seljalt külgedele keeramine	13 (59.1)																				
Iseseisvalt ilma toeta istumine $\geq 30$ sekundit (Bayley)	14 (63.6)																				
Iseseisvalt istumine $\geq 10$ sekundit	1 (4.5)																				
Tõmbab ennast seisma	1 (4.5)																				
Seisab abiga	1 (4.5)																				
Seisab ilma abita	1 (4.5)																				
Kõnnib abiga	1 (4.5)																				
Kõnnib ilma abita	1 (4.5)																				
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Imikute osakaal, kes säilitavad võime areneda – määratletud kui võime taluda õhukesi vedelikke (mida tõendab neelamiskatse) ja säilitada kaalu – ilma gastrostoomi või muu mehaanilise või mitte-suukaudse toitumisalase toeta 18 kuu vanuselt; Imikute osakaal, kes ei sõltu igapäevasest ventileerivast toest. (Day, 2020)</p>																				



4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Arenemisvõime säilitasid 18 kuu vanuselt 9 patsienti (40.9%), $p < 0.0001$ . Arenemisvõimet näitavad alamüksused: - võime taluda õhukesi vedelikke saavutasid 12 patsienti; - ilma mehaanilise abita toitisid 19 patsienti; - eakohast kaalu hoidsid 14 patsienti; (Data on file)
4. Uuring 4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	SPR1NT (CL-304) Käimasolev ülemaailmne avatud, ühe ravirühmaga, ühe annusega III faasi uuring. Kaasati presüptomaatilised $\leq 6$ nädala vanused vastsündinud: 1. kohort, 2 SMN2 koopiat (n = 14) 2. kohort, 3 SMN2 koopiat (n = 15) Vastsündinute sõeluuringu käigus avastati 57% 1. kohordi ja 73% 2. kohordi patsientidest. (Strauss, 2020)
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Onasemnogeen abeparvovekki manustati ühekordse intravenoosse infusioonina $1.1 \times 10^{14}$ vg/kg. (Strauss, 2020)
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Avatud, ühe ravirühmaga uuring. (Strauss, 2020)
4.2.4 Uuringu pikkus	Käimasolev, kuni 18 kuu vanuseni 1. kohordile ja 24 kuu vanuseni 2. kohordile. (Strauss, 2020)
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Iseseisev istumisvõime $\geq 30$ sekundit kuni 18 kuu vanuses; Iseseisev seismine $\geq 3$ sekundit kuni 24 kuu vanuses. (Strauss, 2020)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	08.2019–12.2019 vaheanalüüsi tulemused (patsientide keskmine vanus 1. kohordis 11.2 ja 2. kohordis 9.7 kuud): - kaheksa 1. kohordi patsienti (vanuses 5.7–11.8 kuud) olid saavutanud iseseisva istumise võime - neli 2. kohordi patsienti (vanuses 9.5–12.4 kuud) olid saavutanud iseseisva seismise võime - 100% 1. kohordi patsientidest oli peenmotoorika areng sarnane samaealiste laste omaga. (Strauss, 2020)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Elulemus 14 kuu vanuselt (määratletud kui surma või püsiva ventileerimisvajaduse puudumine ägeda haiguse või perioperatiivse seisundi puudumisel); Võime kehakaalu säilitada, ilma toitmisalase toeta kuni 18 kuu vanuses; Iseseisev kõndimine $\geq 5$ sammu kuni 24 kuu vanuses. (Strauss, 2020)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	08.2019–12.2019 vaheanalüüsi tulemused: - sündmustevaba elulemus mõlemas kohordis 100% - mõlema kohordi patsientidest ei vajanud keegi toitmissondi ja enamus patsiente oli normaalses

	kaalus - neli 1. kohordi patsienti (vanuses 12.2–18.3 kuud) ja kolm 2. kohordi patsienti (vanuses 12.2–15.1 kuud) olid saavutanud iseseisva kõndimise võime. Presümptomaatiline ravi võimaldab saavutada eakohase arengu motoorsed verstepostid. (Strauss, 2020)
--	--

*Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.*

*Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.*

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Transaminaaside aktiivsuse tõus
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Trombotsütopeenia, oksendamine, palavik, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus, troponiin-I sisalduse tõus
Rasked kõrvaltoimed	Pole registreeritud
Võimalikud tüsistused	Väljaspool kliinilisi uuringuid tekkis onasemnogeen abeparvoveki kasutamisel äge tõsine maksakahjustus patsiendil, kellel oli enne ravi ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse tõus $> 3$ x normi ülempiirist. Patsient paranes täiendava steroidraviga. Feldman AG et al. kirjeldab kahte alaägedat pediaatrilist maksapuudulikkuse juhtumit 8 nädala jooksul pärast ravi onasemnogeen abeparvovekiga.
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>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.</i>	
Sümptomaatiline ravi; steroidravi.	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas  
*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

Tegemist on uue ravimiga, mis registreeriti Euroopas 18. mail 2020 (müügiloa number EU/1/20/1443).

## 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
Taotluse esitajale ei ole teada ühtegi kiinilist uuringut, kus onasemnogeen abeparvoveki efektiivsust oleks võrreldud senise kättesaadava prima raviga.	Nusinerseen (soodustus Eestis puudub)	Esitatud tervishoiuteenuse taotlus, korduvalt (number 1302)
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes  
*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
1. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. (Kirschner J et al.)	3. juuli 2020			100% konsensus
Zolgensma on uus ravim, mis registreeriti Euroopas mais 2020, seetõttu ei sisaldu Zolgensma veel üheski Euroopa				

riigi aktsepteeritud ravijuhises.			
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisesest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega  <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i>  <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Kui pikka aega on puudunud efektiivne haigust modifitseeriv või tervistav spinaalse lihasatroofia ravi, siis viimase kümnendi jooksul on spinaalse lihasatroofia ravimite väljatöötamiseks tehtud märkimisväärsed arenguid. Geeniasendusteraapia onasemnogeen abeparvovekiga, mis ravib spinaalse lihasatroofia algpõhjust, viiakse läbi ühekordse intravenosse infusioonina.</p> <p>Peamiste kliiniliste uuringute põhilised tulemusnäitajad patsiendigruppide järgi:</p> <p><u>Eelsümptomaatilised imikud</u>  Käimasolev ülemaailmne III faasi avatud, ühe ravirühmaga, ühe annusega mitmekeskuseline uuring AVXS-101-CL-304 (SPR1NT). Viimase uuringuvisiidi andmed (enne 31.12.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1. kohort ( 2 SMN2-koopiat), n=14</li> <li>- ravitud patsiendid olid vanuses 6-18,6 kuud</li> <li>- uuringus osalenud keskmiselt 10,5 kuud</li> <li>- kõik patsiendid olid elus ja ei vajanud püsivat ventileerimist ega toitmissondi</li> <li>- 8 last saavutasid iseseisva istumisvõime vähemalt 30 sekundiks vanusevahemikus 6,4 kuni 11,8 kuud → neist 7 saavutasid toeta istumisvõime enne 9,2 kuu vanuseks saamist</li> <li>- 4 last saavutasid iseseisva kõndimise kontrollpunkti</li> <li>- 12 lapsel oli saavutatud CHOP-INTEND-i skoor <math>\geq 60</math></li> <li>▪ 2. kohort (3 SMN2-koopiat), n=15, viimane uuringuvisiit enne 31.12. 2019</li> <li>- ravitud patsiendid olid vanuses 3,3 kuni 15,1 kuud</li> <li>- uuringus osalenud keskmiselt 8,74 kuud</li> <li>- kõik patsiendid olid elus ja ei vajanud püsivat ventileerimist ega toitmissondi</li> <li>- 10 patsienti olid võimelised istuma toeta vähemalt 30 sekundit</li> <li>- 4 patsienti olid võimelised seisma üksi toeta vähemalt 3 sekundit</li> <li>- 2 patsienti kõndisid iseseisvalt vähemalt viis sammu</li> </ul> <p><u>SMA1 diagnoosiga, SMN1-geeni 7.eksoni homosügootse deletsiooniga ja 2 SMN2-geeni koopiaga imikud, keskmine vanus ravi ajal oli 3.4 kuud</u>  n=12 (2. kohort, ühekordne soovitatud raviannus onasemnogeen abeparvovekki)  1.tüüpi spinaalse lihasatroofia I faasi uuring AVXS-101-CL-101 (START)</p> <p>12-st patsiendist 11 olid võimelised toeta istuma vähemalt 5 sekundit, neist 10 patsienti olid võimelised istuma vähemalt 10 sekundit ja 9 patsienti vähemalt 30 sekundit. 11 patsienti saavutasid motoorse arengutähisena pea hoidmise, 9 patsienti suutsid keerata ja 2 hakkasid roomama, püsti tõusma ja iseseisvalt seisma ning kõndima; 11 patsienti saavutasid kõnevõime.  Ravimata võrdluskohordis ei ole saavutatud ühtegi neist mootorsetest kontrollpunktidest ja kõnevõime on saavutatud harva.  CHOP INTEND skaala skoor paranes kõigil patsientidel; keskmine tõus oli ühe kuu pärast 9.8 punkti ja kolme kuu pärast 15.4 punkti; 11 patsienti saavutasid ja säilitasid üle 40-punktilise skoori.</p>			

## 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.

Viaale transporditakse sügavkülmas ja pärast kättesaamist tuleb viaalid asetada kohe külmkappi temperatuurile 2° C kuni 8° C, originaalpakendis. Ravi tuleb alustada 14 päeva pärast viaalide kättesaamist, viaalid tuleb enne kasutamist üles sulatada (kuni 9 viaali sisaldava pakendi korral sulab ravim ligikaudu 12 tunni jooksul külmkapis säilitamisel). Patsiendile kehakaaluga 4.6 –5.0 kg on vajalik annus kaks 5.5 ml viaali ja kaks 9.3 ml viaali.

Patsientidele manustatakse ühekordse intravenoosse infusioonina ligikaudu 60 minuti jooksul nominaalne annus  $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg onasemnogeen abeparvovekki.

Ravi ja manustamist tuleb alustada haiglas spinaalse lihastatroofiaga patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all.

Enne Zolgensma manustamist tuleb teha ravieelsed laboratoorsed analüüsid, sealhulgas:

- AAV9 antikehade test, kasutades sobivalt valideeritud analüüsi
- Maksafunktsiooni analüüsid: ALAT, ASAT ja üldbilirubiin
- Trombotsüütide arv
- Troponiin-i

Alates 24 tunnist enne onasemnogeen abeparvoveki infusiooni on soovitatav alustada immuunomoduleerivat raviskeemi.

Zolgensma ravi tuleb ajastada, võttes arvesse vajadust jälgida pärast manustamist maksafunktsiooni, trombotsüütide arvu ja troponiin-I sisaldust ning vajadust kasutada kortikosteroidravi.

Kuna ravim sisaldab geenmuundatud organisme, tuleb onasemnogeen abeparvoveki ettevalmistamisel ja manustamisel kanda isikukaitsevahendeid, sealhulgas laborikitlit, kaitseprille ja kindaid.

## 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>	Regionaalhaigla, keskhaigla (lasteneuroloogia osakonnad Tallinnas ja Tartus)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ravi Zolgensmaga teostatakse statsionaarselt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Lasteneuroloogia, neuroloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse</i>	Teenus osutatakse ühekordse intravenoosse annusena.

<i>minimaalne maht hinnatud.</i>	
<b>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</b> <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).</i>	
Protseduur tuleb läbi viia haiglas spinaalse lihaskatkestusega patsiendi ravis kogenud arsti järelevalve all.	
<b>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</b> <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>	
Teenuseosutaja juures, kus on olemas vastava väljaõppega erialaspetsialistid, on valmisolek uue teenuse osutamiseks.	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
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

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>			
9.1 Keskmine 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 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1	1	1
2. aasta	1	1	1
3. aasta	1	1	1

4. aasta	1	1	
<b>9.3 Prognoosi aluse selgitus</b> <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Eesti 2019. aasta andmetele tuginedes on SMA esinemissagedus 1 : 8279 elussünni kohta; SMA I alavormi esines 59,5 %-l. Eesti Statistika andmetel oli 2019. aastal 14 099 elussündi (<a href="https://www.stat.ee/et/avasta-statistikat/valdkonnad/rahvastik/sunnid">https://www.stat.ee/et/avasta-statistikat/valdkonnad/rahvastik/sunnid</a>). Ümardatud, maksimaalne keskmine patsientide arv, kes igal aastal ravi vajab (ei kumuleeru), on 1.</p>			
<b>9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel</b> <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i>			
<b>9.4.1 Raviastutuse nimi</b>	<b>9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes</b>	<b>9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes</b>	
SA Tallina Lastehaigla	Lasteneuroloogia	½ teenuse hulgast	
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Lasteneuroloogia	½ teenuse hulgast	

<b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele</b>	
<b>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</b> <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	
<b>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule</b> <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei ole asjakohane, kuna otsene alternatiivne ravi puudub.
<b>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</b> <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 olemasolevat tervishoiuteenust
<b>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhutudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhutude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhutut lisandub?</b>	100% uued ravijuhud, esmased diagnoosid.
<b>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega</b>	Antud ravile eelneb vastündinute sõeluuring või

<p><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>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>sümptomaatikaga imikute molekulaargeneetiline diagnoosimine.</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; senine parim ravi on sümptomaatiline individuaalne ravi.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisiga?  <i>Kas töövõimetuslehel taotletava teenuse kestuse osas on publikatsioonid 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 töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Ei ole asjakohane</p>

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

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

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

Hinnatakse eraldi.

Teenuse maksumuse, kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjusid puudutavate küsimustega palume pöörduda ravimi müügiloha hoidja (*AveXis EU Limited, alates 2.09.2020 Novartis Gene Therapies*) esindaja poole:

Genadi Nikolajev

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Pärnu mnt 141 Tallinn 11314



e-post: genadi.nikolajev@novartis.com

## 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Esitatakse vajadusel eraldi.

## 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav 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.*

Omaosalusele ei ole valmisolekut.

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

<sup>9</sup> Kätesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
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 Zolgensmaga võib alustada ainult spinaalse lihaskrooviaga patsientide raviks kogenud arsti järelevalve all 5q spinaalse lihaskrooviaga patsientide raviks, kellel on SMN1-geeni bialleelne mutatsioon ja kliiniliselt diagnoositud 1. tüüpi spinaalne lihaskroovia või 5q spinaalse lihaskrooviaga patsientide raviks, kellel on SMN1-geeni bialleelne mutatsioon ja kuni 3 SMN2-geeni koopiat. Otsuse teeb arstide konsiilium (2 lasteneuroloogi ja geneetik).
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, kuna eelmises punktis toodud kriteeriumite alusel manustatakse patsiendile ravi ainult 1 kord.
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 kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei ole vajalik
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>	

<b>13. Kasutatud kirjandus</b>
<i>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 paberikandjal koopiad.</i>
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. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899418311639?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899418311639?via%3Dihub</a>
Al-Zaidy et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. Pediatric Pulmonology, 2019; 54:179–185. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.24203">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.24203</a>
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,

2018; 28:208–215.

[https://sma.elsevierresource.com/sites/sma.elsevierresource.com/files/correlation\\_between\\_sma\\_type\\_and\\_smn2\\_copy\\_number\\_revisited.pdf](https://sma.elsevierresource.com/sites/sma.elsevierresource.com/files/correlation_between_sma_type_and_smn2_copy_number_revisited.pdf)

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.

<https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/90/12/e60.2.full.pdf>

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.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC419987>

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.

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S002234762030682X?token=E040FD7DA2F06E4746F8E5E8E7E4D6C3ED139009869ADAF8EE3044554A659905FBCB0C17C2A8C6DFC269FF47C4845BF9>

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

<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>

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.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1706198>

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 abeparvovec). 2020.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_et.pdf)

Russman Barry S. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *Journal of Child Neurology*, 2007, August; 22 (8): 946–951.

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0883073807305673>

Sarv S et al. Spinaalse lihasatroofia esinesmissagedus Eestis. *Eesti Arst* 2019; 98 (Lisa 2), 39.

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

[https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028020914274?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028020914274?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Strauss K. A et al. Onasemnogene Abeparvovec in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: SPRINT Study update as of 31 Dec 2019. 2020 Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference, Virtual Poster Session.

Vaidla E et al. Descriptive Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy Type I in Estonia. Neuroepidemiology 2006; 27:164–168.  
<https://www.karger.com/Article/Pdf/96128>

Wang C. H et al. Consensus Statement of Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. Journal of Child Neurology 2007; 22:1027  
<http://columbiasma.org/docs/living/Consensus-Statement-for-Standard-of-Care-in-Spinal-Muscular-Atrophy.pdf>

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 erialaiühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	