

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	5q spinaalse lihasatroofia ravikuur nusinerseeniga
Taotluse number	1302
Kuupäev	2018, täiendatud 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Lasteneuroloogide Selts taotleb uue teenuse „5q spinaalse lihasatroofia ravikuur nusinerseeniga“ lisamist loetellu spinaalse lihasatroofia (*spinal muscular atrophy*, SMA) raviks. SMA on harvaesinev geneetiline (autosoom-retsessiivne) neuromuskulaarne haigus, mida põhjustab motoneuroni ellujäämiseks vajaliku (*survival of motor neuron*, SMN) valgu puudulikkus või taseme langus, mis viib seljaaju eessarve motoneuronite degeneratsioonini, põhjustades jäsemete ja kehatüve vöötlihaste atroofiat, motoorse funktsiooni kadumist ja hingamispuudulikkust. Haigusel on mitmeid erinevaid avaldumisvorme ja alatüüpe, klassifitseerimisel on määravaks vanus sümptomite avaldumisel, sümptomite raskus ja saavutatud motoorne funktsioon (vt. täpsemalt tabel 1). Üldiselt on sümptomite avaldumine ja SMA raskusaste korrelatsioonis SMN2 geeni koopte arvuga. SMA on üks sagedamini varase surmaga (põhjustatud peamiselt neuromuskulaarsest nõrkusest tekkinud kopsuhaigusest) lõppev geneetiline haigus imiku- ja lapseas. Nusinerseen võimaldab patsientidel saavutada ja/või säilitada tavapärasest motoorset arengut. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on ravim vajalik just hilise algusega vormi korral (II tüüp), sest uuringutes kirjeldatakse selle grupi patsientide püsivat paranemist. Eksperti hinnangul oleks põhjendatud ka I tüübi ravi nusinerseeniga, et parandada patsientide mootorikat, hingamisfunktsioone ja elulemust.

Tabel 1. SMA tüübid (Russman 2007)¹.

Type	Debut	The maximum motor function acquired	Life expectancy
0	prenatal	Requires ventilation support at birth	fatal without support
1	< 6 months	Does not sit Sits only with support	< 2 years
2	6 – 18 months	Sits independently Does not walk independently	10 – 40 years
3a 3b	18 months - 3 years > 3 years	Walks without support approximately 25 steps	indefinite
4	> 5 years	Walks normally	indefinite

1.2. Taotletav teenus

Nusinerseen (Spinraza) on näidustatud 5q spinaalse lihasatroofia raviks. Ravim modifitseerib SMA haiguskulgu: suurendab patsientidel SMN valgu taset, mille kaudu paraneb motoorne funktsioon ja elulemus. Ravim on ette nähtud intratekaalseks kasutamiseks lumbaalpunktsiooni teel selles kogunud (laste)neuroloogide poolt. Nusinerseeni efektiivsust ja ohutust on hinnatud järgmistel sihtgruppidel:

- sümptomaatilistel patsientidel, kelle haigus algas imikueas (sümptomid enne 6-kuuseks saamist) ja kellel I tüüpi SMA teke on väga tõenäoline: 20 patsiendiga II faasi avatud uuringus CS3A ja 121 patsiendiga (sh 80 nusinerseeniga) III faasi randomiseeritud topeltpimedas imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuringus CS3B/ENDEAR. ENDEAR uuringus täheldati 394. päevaks nusinerseeni rühmas märkimisväärselt pikenenud juhtumiteta elulemust (surnud või püsivale ventileerimisele üleviitud pt arv) 39% vs 68% kontrollrühmas (riskisuhe 0,53; $p = 0,0046$); üldise elulemuse paranemist (surnud pt arv): 16% nusinerseeniga vs 39% kontrollrühmas (riskisuhe 0,37, $p=0,0041$) ning nusinerseeni rühmas saavutati suuremal hulgal patsientidel motoorses funktsioonis positiivseid muutusi võrreldes kontrollrühmaga (51% vs 0%, $p < 0,0001$).
- sümptomaatilistel patsientidel, kellel haigus tekkis hiljem (sümptomid peale 6 elukuud): 28 patsiendiga II faasi avatud uuringutes CS2 ja SC12 II ja III tüübiga patsientidel ning 126 patsiendiga (sh 84 nusinerseeniga) III faasi randomiseeritud topeltpimedas imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuringus CS4/CHERISH patsientidel, kellel II või III tüüpi SMA teke on väga tõenäoline. CHERISH uuringus tekkis nusinerseeni saanud patsientidel oluline motoorse funktsiooni paranemine ravieelsest väärtusest 15. kuuni võrreldes kontrollrühmaga ($p = 0,0000002$).
- presümptomaatilistel imikutel, kellel on geneetiliselt diagnoositud SMA ja kes kaasati ≤ 6 kuu vanuselt ja kellel I või II tüüpi SMA teke on väga tõenäoline: 20 patsiendiga avatud uuring CS5/NURTURE. NURTURE uuringu kolmanda vaheanalüüsi (kui patsiendid elasid 64. päevani) tulemuste alusel olid 100% patsientidest elus ning ei vajanud püsivat ventileerimist. Enamuse imikute kasv oli eakohane ning nad saavutasid motoorse arengu etapid, mis I või II tüüpi puhul on ootamatud ja pigem normaalsele arengule vastavad: 12 pt istusid iseseisvalt, 9 pt seisis toega või ilma ning 6 pt kõndisid toega või ilma.

Ravi varasem alustamine pärast sümptomite tekkimist parandas mootorset funktsiooni kiiremini ja ulatuslikumalt kui ravi hiljem alustanutel. Seejuures pikaajalised efektiivsusandmed ravimi kohta puuduvad, andmeid kliinilistest uuringutest on mõne aasta kohta, seega mõju kaugtulemustele ja tervele elueale on teadmata. Randomiseeritud kontrollitud uuringutesse on kaasatud ainult väikelapsi ning kõik patsiendid on uuringute alguses olnud nooremad kui 18 eluaastat.

1.3. Alternatiiv

Senine parim toetav ravi on sümptomaatiline ja patsiendipõhine ravi: respiratoorne tugi, toitumine abi, ortopeedilised abivahendid, füsioteraapia jms.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Nusinerseeni soovitatav annus on 12 mg (5 ml) manustamiskorra kohta. Raviga tuleb alustada võimalikult kiiresti pärast diagnoosimist, manustades 0., 14., 28. ja 63. päeval kokku 4 küllastusannust. Seejärel tuleb manustada säilitusannus iga 4 kuu järel. Ravimi pikaajalise efektiivsuse kohta ei ole teavet, mistõttu ei ole teada ka ravi kogupikkus. Vajadust ravi jätkamiseks tuleb regulaarselt uuesti hinnata ning otsus tuleb langetada individuaalselt sõltuvalt patsiendi kliinilistest vaevustest ja ravivastusest. Arvestades müügiloa hoidja esindaja (MLH) hinnapakumist, maksaks üks annustamine [redacted] eurot, esimesel täisaastal (6 annustamist) maksaks ühe patsiendi ravi seega [redacted] eurot, teisel aastal (3 annustamist) [redacted] eurot.

Lisaks on MLH teinud täiendavad hinnapakkumised sõltuvalt sellest, millistele SMA tüüpidele ravim kättesaadav oleks:

- kui ravimit rahastatakse I ja II tüübiga patsientidel, maksaks üks annustamine [redacted] eurot (hinnalangus [redacted]%), esimesel täisaastal maksaks ühe patsiendi ravi seega [redacted] eurot, teisel aastal [redacted] eurot;
- kui ravimit rahastatakse I, II ja III tüübiga patsientidel, maksaks üks annustamine [redacted] eurot (hinnalangus [redacted]%), esimesel täisaastal maksaks ühe patsiendi ravi seega [redacted] eurot, teisel aastal [redacted] eurot

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)²: hindamine on käsil, eeldatav publitseerimisaeg november 2018;

Saksama (G-BA)³: ravimist saadavale lisakasule anti SMA tüüpide lõikes järgmine hinnang: I tüüp: oluline lisakasu; II tüüp: märgatav lisakasu; III ja IV tüüp: lisakasu ei ole mõõdetav.

Soome (FIMEA)⁴: ravi hinnati ekstreemselt kalliks ja leiti, et riskijagamise skeemi rakendamine võiks olla rahastusel lahenduseks. Positiivse rahastusotsuse korral oleks ravi kättesaadav järgmistel tingimustel: sümptomaatilistele patsientidele, kes ei ole vanemad kui 9 aastat, on diagnoositud enne 2 eluaastat ja kes ei vaja püsiventilatsiooni.

Šotimaa (SMC)⁵: ravimi rahastamist soovitatakse I tüübiga sümptomaatilistel patsientidel tulenevalt ravimist saadavast kasust elulemusele ja püsiva ventileerimise edasi lükkamisele arvestades seejuures ka tootjaga kokkulepitud rahastamisskeemi (*Patient Access Scheme*), mis parandas ravimi kulutõhusust aktsepteeritavale tasemele. Ravimi kulutõhususe analüüsis võrreldi nusinerseeni koos parima toetava raviga vs toetava raviga kahes sihtgrupis: I tüüpi ja hilise algusega (II või III tüüp) patsientidel (presümptomaatilisi patsiente taotleja analüüs ei käsitletud). Analüüsis leiti, et avalikku nusinerseeni hinda arvestades võidetakse I tüüpi patsientidel 5,02 QALY-t, ICER_{QALY}= 429 000£ (~ 489 279 eurot) ning hilise algusega patsientidel 2,29 QALY-t, ICER_{QALY}= 1,6 mln £ (~1,82 mln eurot). Seejuures oli analüüsi tulemustega seotud arvestatav ebakindlus, sest uuringutulemusi on ekstrapoleeritud väga pika perioodi peale.

Kanada (CADTH)⁶: ravimi hüvitamist soovitatakse järgmiste kriteeriumide täidetuse korral: SMN2 geenist peab olema 2 koopiat; haigus peab olema kestnud vähem kui 26 nädalat koos SMA sümptomite avaldumisega nädal peale sündi ja enne 7-kuuseks saamist; patsient ei ole püsival invasiivsel ventilatsioonil; ravi lõpetatakse, kui enne 5. doosi või sellele järgnevate dooside eel avaldub motoorse funktsiooni halvenemine või vajadus invasiivse püsiventilatsiooni järele. Lisaks peab olema tootjaga saavutatud märkimisväärne hinnalangus ning tagatud päriselu andmete kogumine nusinerseeniga ravitavate patsientide kohta.

Norra (HOD)⁷: eksperdid leidsid, et ravimi maksumus on väga kõrge, kuid läbirääkimiste tulemuse otsustati ravimit hüvitada lastele vanuses 0-18 aastat koos väga kindlate ravi alustamise ja lõpetamise (sh ravi jätkamise hindamine iga 4 kuu järel) kriteeriumidega. Kriteeriumide vastavuse hindamiseks luuakse spetsiaalne riiklik ekspertkomisjon. Lisaks seatakse nusinerseeniga ravitavate patsientide register, mille reaalelu andmetele tuginedes toimuvad 6 kuu pärast uued läbirääkimised tootjaga. Lisaks on ravimitootja kohustatud tagasiulatuvalt tagama läbirääkimiste käigus saavutatud hinnataseme ka varem ravitud patsientide ravi eest.

Iirimaa (NCPE)⁸: taotletud hinna juures leiti, et ravim ei ole kulutõhus ja ravimi hüvitamist ei soovitata: lapseas avaldunud haiguse korral on vajalik vähemalt 10-kordne hinnalangus saavutamaks kulutõhususe taset, mis läheneks 45 000 eurole QALY kohta. Hilise algusega haiguse korral on ravimi kulutõhusus veelgi ebasoodsam ning vaja oleks saavutada vähemalt 20-kordne hinnalangus, mis tooks kulutõhususe alla 100 000 euro QALY kohta. 5-aasta eelarvemõjuks prognoositakse 38,2 mln eurot.

Austraalia (PBAC)⁹: ravimi hüvitamist ei soovitatud tulenevalt ravi efekti ulatuse ja kestvusega seotud ebakindlusest ning kulutõhususe hindamiseks esitatud ebapiisavatest andmetest. Lisaks leiti, et vaja on saavutada märkimisväärne hinnalangus. Hinnangus juhiti tähelepanu veel asjaolule, et enne sümptomite ilmnemist ei ole SMA tüüpi võimalik täpselt määrata, seega võivad presümptomaatilistest patsientidest nusinerseenist saada kasu vaid teatud osa.

Kokkuvõttes, kõik ravimit hinnanud rahvusvahelised eksperdid on leidnud, et ravim on eksklusiivse hinnaga, ebasoodsa kulutõhususega ning märkimisväärse eelarvemõjuga. Riigid, kes on otsustanud ravimit rahastada, on selleks seadnud väga selged piirangud koos täiendavate müügiloahoidjaga kokku lepitud riskijagamise meetmetega.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja ei ole haigekassale esitanud kulutõhususe analüüsi, mistõttu täpne kulutõhusus Eesti kontekstis on teadmata. Arvestades, et ravimi avalik maksumus on erinevates riikides sarnane ning kaasuvad kulud ja parima toetava ravi maksumus mõjutab tulemusi väheoluliselt ja on Eestis tõenäoliselt seotud pigem väiksemate kuludega kui Lääne-Euroopas, on alust arvata, et ravimi kulutõhusus jääb samasse suurusjärku teiste riikidega: I tüüpi patsientidel $ICER_{QALY} = 450 - 490\ 000$ eurot ning hilise algusega patsientidel $ICER_{QALY} = 1,82 - 2$ mln eurot.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on raviks sobivaid patsiente prognoosinud igal aastal 2 patsienti ehk neljandal aastal oleks ravil 8 patsienti. Eestis puudub SMA alane register ning vastsündinute rutiinset SMA skriiningut ei teostata. Prognoosi aluseks on võetud E.Vaidla uuring (2006)¹⁰ ning uute SMA diagnoosiga patsientide keskmine esinemiste arv viimastel aastatel Tallinna Lastehaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikumi kogemuste põhjal.

Müügiloahoidja on prognoosinud SMA levimuseks tuginedes rahvusvahelistele demograafilistele ja epidemioloogilistele andmetele Eestis I tüüp 3 pt, II tüüp 12 pt ja III tüüp 10 pt (kokku 25 pt). Lisaks leiti, et skolioos võib takistada ravi nusinerseeniga, millest tulenevalt võiks ravile sobilike patsientide arv olla mõnevõrra madalam: vastavalt 3, 7 ja 9 patsienti (kokku 19 pt).

Haigekassa 2004-2018 mai raviarvete andmeil on diagnoosidega G12, G12.0 ja G12.1 patsiente elus 251 isikut, neist ≤ 18 -aastaseid on 24 isikut, ≤ 9 -aastaseid on 5 isikut.

2 (I tüübiga) -19 (I-III tüüp) patsiendi esimese aasta ravi maksaks ravikindlustusele (arvestades täiendavat hinnapakkumist I-III rahastamisel) [redacted] - [redacted] eurot, teisel aastal [redacted] - [redacted] eurot. Samas tuleb arvestada, et tõenäoliselt lisanduksid 2. aastal ravile veel 2 uut patsienti, seega 2. aasta eelarvemõju kokku oleks [redacted] - [redacted] eurot. Neljandal aastal tähendaks see eelarvemõju 8-25 patsiendi ravi eest [redacted] - [redacted] mln eurot.

Täiendavalt lisanduksid ravimi manustamisega seotud kulud: anesteesia (teenus koodiga 2202; 110,67 eurot); lumbaalpunksioon (7005; 3,3 eurot), kompuutertomograafia natiivis (7975; 2 x 55,69 eurot ja 7976; 16,09 eurot) ning jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni

kontrolli all (7891; 52,09 eurot). Siiski nimetatud kulud on ravimi maksumuse kõrval marginaalsed.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väärkasutamine ei ole tõenäoline, liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimile seatud kasutamispääsudest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja on rakendustingimustena välja toonud järgmise: ravi nusinerseeniga võib alustada ainult geneetiliselt kinnitatud sümptomaatilise spinaalse lihastroofiaga diagnoosiga patsiendil, kellel on määratud SMN2 koopiate arv ja kelle suhtes on teinud otsuse arstide ekspertkomisjon (2 lasteneuroloogi ja geneetik) ning ravi viib läbi kogenud lasteneuroloog või neuroloog.

Meditsiinilise eksperdi selgituste kohaselt SMA presümptomaatilist diagnoosimist enne sümptomite avaldumist SMN1 geeni homotsügootse deletsiooni põhjal Eestis ei teostata ega plaanita, geenitesti tehakse ainult sümptomaatilistel patsientidel, seega presümptomaatiliste patsientide ravi alustamine kehtiva diagnostikapraktika alusel ei oleks võimalik.

Ravimi omaduste kokkuvõttes juhitakse tähelepanu, et kaasasündinud sügava hüpotoonia ja hingamispuudulikkusega patsientidel nusinerseeni kasutamist uuritud ei ole ning nad ei pruugi saada ravimist raske SMN-valgu vaeguse tõttu kliiniliselt olulist kasu.

Eeltoodud arvesse võttes tuleks erialaseltsiga täpsustada, millisel sihtgrupil nähakse suurimat ravivajadust ning sellest lähtuvalt tuleks positiivse rahastamisotsuse korral kokku leppida ravi alustamise (milline tüüp, millal diagnoositud, patsiendi seisundi kirjeldus), jätkamise ja lõpetamise kriteeriumid, mille jälgimise ja dokumenteerimise vastutus peaks jääma ekspertkomisjonile.

Täiendatud hinnang 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Haiglaravimite komisjon¹¹ tõdes nusinerseeni taotluse arutelul, et SMA on harvaesinev geneetiline haigus, millel tänaseni on puudunud spetsiifiline ravi, vajadus püsivalt efektiivse ravi järele on väga suur. Nusinerseeni esmased kliinilised efektiivsuse tulemusnäitajad on lühikeses perspektiivis (1 aasta) lootustandvad. Teisalt kasutati II/III tüüpi uuringus ning presümptoomsete patsientide uuringus meetodikaid, mis ei pruugi tulemusi kõige objektiivsemalt kajastada ning mille puhul on keeruline hinnata raviefekti kliinilist olulisust. Lühiajaliste uuringute andmetel oli ravim võrdlemisi ohutu, kirjeldatud on suhteliselt suure sagedusega proteiinuuriat. Puuduvad pikaajalised kasu/riski andmed: ei ole teada, kas laps hakkab igas mõttes funktsionaalselt arenema ning kas ta suudab iseseisvalt liikuda ja täisväärtuslikult elada.

Taotleja ega MLH ei ole esitanud uusi kliinilisi andmeid. MLH on täiendavalt selgitanud, et vastavalt Euroopa Raviameti poolse rakenduskava nõuetele kogub ja hindab MLH nusinerseeni efektiivsus – ja ohutusandmeid. Siiani kogutud andmete põhjal on erinevad patsiendipopulatsioonid olnud ravil nusinerseeniga kuni 3 aastat. Järgmine laiapõhjaline efektiivsus - ja ohutusandmete esitamine on planeeritud 2023 aastal.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Arvestades müügiloa hoidja esindaja (MLH) hinnapakumist, I- III tüübiga patsientidele, maksaks üks annustamine [redacted] eurot (hinnalangus [redacted]%), esimesel täisaastal (6 annustamist, [redacted])

maksaks ühe patsiendi ravi seega ravikindlustusele [REDACTED] eurot ning järgnevatel aastatel (3 annustamist) [REDACTED] eurot aastas. Tegu on eluaegse raviga.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)¹²: ravimi hindamine ja läbiraakimised (võimaliku riskijagamise osas) MLH-ga on jätkuvalt käimas. Esialgse hinnangu kohaselt ei soovitata nusinerseeni hüvitamist tulenevalt ebakindlusest pikaajalise efektiivsuse osas ja arvestades ravimi ekstreemselt kõrget maksumust. Avaliku hinnaga jäi nusinerseeni kulutõhususe näitaja, ICER_{QALY} vahemikku 400 000 - 600 000€* ning isegi kui võeti arvesse tootjapoolset konfidentsiaalset hinnapakkumist ja täiendavaid asjaolusid, jäi kulutõhus endiselt liiga kõrgeks, olemaks aktsepteeritav.

Kanada (CADTH)¹³- uuel hindamisel on ravimi hüvitamise soovitus laiendatud ka presümptomaatilistele patsientidele, kellel on 2-3 SMN2 geenikoopiat ning kuni 12-aastastele, kellel sümptomid avaldusid peale 6. elukuud ja kes ei ole kunagi saavutanud iseseisvat kõndimisvõimet. Lisaks kehtivad juba varasemalt sätestatud kriteeriumid. Ekspertide hinnangul ei ole ravim kulutõhus (I tüüp ICER_{QALY}= 9,2mln \$; II tüüp ICER_{QALY}=24,4 mln \$; III tüüp ICER_{QALY}=7,4 mln \$†) ning vajalik on täiendav allahindlus. Ravimi 95% allahindluse korral jäi ravimi kulutõhus endiselt $\geq 400\,000\$$.

Austraalia (PBAC)¹⁴ – kordushindamisel soovitatakse ravimi hüvitamist lastele, kelle sümptomid on avaldunud enne 3. eluaastat. Hinnangus juhiti tähelepanu, et ravist saadava kasu ulatus ja kestus on ebakindel. Taotletud hinna juures ei ole ravim kulutõhus ning vajalik on saavutada kokkulepe, mis tooks ravimi kulutõhususe aktsepteeritavale tasemele.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1 Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

10.10.2018 MLH poolt saadetud täpsustavate andmete kohaselt on Eestis 9 SMA diagnoosiga patsienti, kes on hetkel vanuses alla 18 eluaasta ning kelle haigus on diagnoositud kuni 3 eluaastani (tõenäoliselt tüüp II-III). 20.03.2019 edastatud täiendavate andmete kohaselt võib potentsiaalseid patsiente olla kuni 15. Lisaks on tõenäoline, et igal aastal lisandub ravile uusi patsiente. Vastavalt rahvusvahelistele demograafilistele ja epidemioloogilistele andmetele¹⁵ on tõenäoline keskmine uute SMA juhtumite arv Eestis 1,4 patsienti aastas.

MLH on teinud ettepaneku riskijagamiseks, mille kohaselt [REDACTED]. Arvestades patsientide arvu prognoosi on tõenäoline, et pakkumine [REDACTED]. 15 patsiendi ravi maksab ravikindlustusele [REDACTED] eurot. Seejuures ei minimeeri [REDACTED] individuaalse patsiendi ravi mittetoimimise riski.

4.4 Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

MLH selgituste kohaselt ei ole põhjendatud ravi toimimise osas järelduste tegemine varem kui enne 7. doosi manustamist (st. teise ravიაasta alguses). Siiani ei teata, miks kõik patsiendid ravile ei allu, kuigi vajalikud kriteeriumid on täidetud (SMN2 geenikoopiad jms). Uuringus ENDEAR (I tüüpi SMA teke on väga tõenäoline) oli 13. ravikuu lõpuks surnud või püsivale ventileerimisele üle viidud 39% nusinerseeni saanud patsienti. Uuringus CHERISH (tõenäoliselt II-II tüüp) toimus nusinerseeniga ravitud patsientidest HFMSE skoori enam kui 3 punktiline paranemine 15.

* Eesti Panga 13.05.2019 päevakursi alusel 1£ = 1,16 €

† Eesti Panga 13.05.2019 päevakursi alusel 1\$ (CAD) = 0,66 €

ravikuuks 57%-l ja vähemalt ühe uue motoorse versteposti saavutamine WHO kriteeriumide alusel 20% patsientidest, seega on tõenäoline (ka NICE on hinnangus sellele tähelepanu juhtinud¹⁶), et on patsiente, kes ei saavuta raviga mootorsete funktsioonide paranemist. Eeltoodust lähtuvalt on vajalik MLH-ga saavutada kokkulepe, mille kohaselt rahastab haigekassa esimesel ja järgnevatel aastatel vaid nende patsientide ravi, kellel see toimib. Seega on vajalik koostöös MLH ja erialaspetsialistidega kokku leppida täpsed ja üheselt hinnatavad kriteeriumid ravi alustamiseks, jätkamiseks (nii peale 1. ravიაastat kui edaspidi) kui lõpetamiseks.

5. Kokkuvõte Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul (*kursiivis on toodud 2019.a hindamise raames uuendatud info*)

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	5q spinaalse lihastroofia ravikuur nusinerseeniga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Lasteneuroloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	parim toetav ravi	
Kulutõhusus	Tõenäoliselt I tüüpi patsientidel ICER _{QALY} = 450 - 490 000 eurot ning hilise algusega patsientidel ICER _{QALY} = 1,82 - 2 mln eurot.	Hinnang tugineb teiste riikide analüüsidele.
Omaosalus	n/a	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 9-15, tõenäoline on aastas keskmiselt 1,4 uue patsiendi ravile lisandumine. teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: esimesel aastal 6, järgnevatel 3 korda pt kohta	
Teenuse piirhind	Nusinerseeni 12 mg maksumus	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. punktid 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███ eurot (15 patsiendi aastane ravi)	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Teenus on suunatud 5q spinaalse lihastroofia raviks nusinerseeniga, mis võimaldab patsientidel saavutada ja/või säilitada tavapärasest mootorset arengut. Nusinerseen on esimene heakskiidetud SMA haiguskulgu modifitseeriv ravim, mille esmased kliinilised efektiivsuse tulemusnäitajad II ja III faasi uuringutest on lühikeses perspektiivis lootustandvad. Teisalt kasutati II/III tüüpi uuringus ning presüptoomsete patsientide uuringus meetodikaid, mis ei pruugi tulemusi kõige objektiivsemalt kajastada ning mille puhul on keeruline hinnata raviefekti kliinilist olulisust. Lühiajaliste uuringute andmetel oli ravim võrdlemisi ohutu, kirjeldatud on suhteliselt suure sagedusega proteinuuriat. Senini pole kahjuks piisavalt tõendatud, et iga laps, kes ravi saab, hakkab normaalselt arenema ja talle oleks tagatud pikk ja täisväärtuslik elu. Samuti ei ole teada, milline on ravimi pikaajaline ohutus (tegu on eluaegse raviga). Ravimi kulutõhusus jääb tõenäoliselt samasse suurusjärku teiste Lääne-Euroopa riikidega: I tüüpi patsientidel ICER_{QALY}= 450 - 490 000 eurot ning hilise algusega patsientidel ICER_{QALY} = 1,82 - 2 mln eurot, mis tähendab, et tulemus on äärmiselt ebasoodne. 15 patsiendi aastane ravi maksaks ███ eurot. Maandamaks ravi mittetoimimise ja eelarve riske on vajalik MLH-ga saavutada kokkulepe, mis neid arvestaks.</p>	

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ B.S Russman. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity *Journal of Child Neurology* / Vol. 22, No. 8, August, 2007
- ² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10281>
- ³ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf
- ⁴ <http://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Nusinerseeni+spinaalisen+lihasatrofian+hoidossa/3e47e39a-d7b8-77f4-f84f-4625fba96092>
- ⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>
- ⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf
- ⁷ <https://nyemetoder.no/metoder/nusinersen-spinraza>
- ⁸ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/08/Summary-Nusinersen.pdf>
- ⁹ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/nusinersen-psd-november-2017.pdf>
- ¹⁰ E.Vaidla et al. Descriptive epidemiology of spinal muscular atrophy type I in Estonia. *Neuroepidemiology*. 2006;27(3):164-8.
- ¹¹ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimid_10.09.2018.pdf
- ¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10281/documents>
- ¹³ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0576-Spinraza-Resubmission-Mar-1-19.pdf>
- ¹⁴ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/nusinersen-psd-march-2018.pdf>
- ¹⁵ L.M. Norwood et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132; 3175–3186
- ¹⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10281/documents/appraisal-consultation-document>