

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Sclerosis multiplex'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, neljanädalane ravikuur
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberikandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1607
<b>Kuupäev</b>	4. aprill 2024.a.

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

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse eesmärk on lubada Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus okrelizumabi kasutamine sclerosis multiplex'i (SM), RHK-10 kood G35 ägenemistega kulgevate vormide ravis haiguse aktiivsuse esinemisel esimese ravimina.

Praegu saab Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kohaselt alustada ägenemistega SM ravi okrelizumabiga vähemalt kolmest neuroloogist koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosinemise korral: 1) varem on ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga; 2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt 2 olulist ägenemist.

*Sclerosis multiplex*'i primaarselt progresseeruva vormi ravi okrelizumabiga (kood 346R) alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel 18–55-aastaselt patsiendil, kelle diagnoos on kinnitatud McDonald 2017 kriteeriumide põhjal ja puude skoor (EDSS) jääb vahemikku 3,0–6,5 ning püramidaalfunktsiooni komponent funktsionaalsete süsteemide skaalal on vähemalt 2,0. Ravi *sclerosis multiplex*'i primaarselt progresseeruva vormi korral lõpetatakse patsiendil, kelle EDSS skoor on 7,0 või kõrgem ([www.tervisekassa.ee](http://www.tervisekassa.ee))

Taotluses põhjendatakse kõrge efektiivsusega SM-i kulgu modifitseeriva ravimi (okrelizumab) senisest varasemat kasutamist tõhusama kesknärvisüsteemi kahjustuse ennetamisega, puude süvenemise vähenemisega ning patsientide tööväime säilitamisega. Taotluses märgitakse, et kõrge efektiivsusega ravimi varasem kasutamine vähendaks kokkuvõttes tervishoiuressursside kasutust.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Taotluses (osa 3.3) on adekvaatselt kirjeldatud SM-i kliinilised asjaolud. Esitatud on SM-i levimuse andmed, hinnanguline patsientide arv Eestis. Põhjalikud statistilised

andmed olukorra kohta Eestis – patsientide arv, puude kujunemise proportsioonid, on saadud Roche korraldatud uuringust (1).

Taotluses refereeritakse kumuleeruvat tõendust, et kõrge efektiivsusega ravi varajane alustamine võib oluliselt vähendada SM-iga patsientide ägenemiste ja puude süvenemise riski. Enamik seniseid uuringuid on olnud suurte SM registrite retrospektiivsed uuringud, milles on võrreldud kõrge efektiivsusega (HE) ravi kasutamist esmavalikuna vs ravi alustamine mõõduka efektiivsusega ravimitega ja eskaleeruv ravi. Reeglina 2 kuni 8 aastat kestnud jälgimisperiodide jooksul on kõrge efektiivsusega ravi esmavalikuna saanud patsientidel kirjeldatud haiguse ägenemiste, puude süvenemise ja MRT-l põletikulise aktiivsuse vähenemist. 2020. aastal avaldatud rahvusvahelise SM registri MSBase ja Rootsi SM registri andmed näitavad veenvalt, et patsientidel, kellel alustati HE ravi kiiresti, kahe aasta jooksul alates haiguse algusest, pidurdub puude väljakujunemine oluliselt enam võrreldes patsientidega, kes said seda ravi hiljem, 4–6 aastat pärast haiguse algust (2).

Võrdluseks esitatakse taotluses andmed kõrge efektiivsusega ravimite kasutamise kohta Eestis. Kõigist SM-iga Eesti patsientidest, kes aastatel 2018-2020 neuroloogide vaateväljas olid, oli kõrge efektiivsusega ravi saanud 11,4%, s.t. valdavale enamusele Eesti patsientidest oli see jäänud kättesaamatuks. Enamus (59%) Eestis HE ravi saanud patsientidest hakkas seda saama 6 või enam aastat pärast SM-i diagnoosi saamist. Esimese kahe aasta jooksul hakkas HE ravi saama vaid 13,8% patsientidest (1).

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

Okrelizumabi efektiivsus SM-i ägenemiste ärahoidmisel tõestati III faasi registreerimisuurinutega OPERA I ja II (3).

<p>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>SM-i ägenemistega kulgevate vormidega (RMS) patsiendid. Identse ülesehitusehitusega OPERA uuringutesse kaasati ägenemistega kulgeva sclerosis multiplex-iga patsiendid, - vanuses 18...55 aastat (kaasa arvatud), - kellel oli haigus diagnoositud vastavalt 2010. a McDonald'i kriteeriumidele, - kelle EDSS oli skriiningul 0,0...5,5 punkti ja - kellel olid eelneva kahe aasta jooksul esinenud (kliiniliselt või piltidiagnostika abil määratletud) haiguse aktiivsuse ilmingud. 1656 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama okrelizumabi (OCR) ja beeta-1a-interferooni (IFN).</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Okrelizumab 600 mg iga 6 kuu järel intravenoosse infusioonina: - esimene annus 2 x 300 mg intravenoosse infusioonina 2-nädalase vahega ning - järgnevad annused ühe 600 mg intravenoosse infusioonina.</p>

Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Beeta-1a-interferoon (Rebif) 44 µg subkutaanse süstena 3 korda nädalas.
Uuringu pikkus	Uuringu topeltpime periood kestis 96 nädalat. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud disainiga pikaajaline jätkuperiood, mille alguses võisid topeltpimedas perioodis beeta-1a-interferooni saanud patsiendid minna üle okrelizumab-ravile. Täna on raporteeritud 10 aasta andmed
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Aastale kohandatud ägenemiste määr (annualized relapse rate, ARR) 96. nädalal
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Mõlemas uuringus oli aastane ägenemiste määr okrelizumabi rühmades oluliselt madalam kui beeta-1a-interferooni rühmades: • OPERA I uuringus vastavalt 0,16 vrs 0,29 (määr suhteline vähenemine okrelizumabiga 46%; P<0,001).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid: - patsientide osakaal, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine, - patsientide osakaal, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude vähenemine, - patsientide osakaal, kellel esines 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine, - ägenemisteta patsientide osakaal 96. nädalal, - patsientide osakaal, kellel puudusid haiguse aktiivsuse ilmingud (NEDA) 96. nädalal, - T1 gadoliinium-kontrasteerivate kollete keskmine arv MRT uuringu kohta nädalatel 24, 48 ja 96, - uute ja/või suurenevate T2-hüperintensiivsete kollete keskmine arv MRT uuringu kohta nädalatel 24, 48 ja 96, - ajumahu (peajuatroofia) protsentuaalne muutus 24. nädalast kuni 96. nädalani
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Efektiivsus: Okrelizumab oli kõrges annuses beeta-1a-interferoonist oluliselt efektiivsem enamuse kliiniliste ja radioloogiliste tulemusnäitajate osas, nii kummaski uuringus eraldi kui eeldefineeritud kahe uuringu koondpopulatsiooni analüüsil. Okrelizumab vähendas oluliselt ägenemisi, MRT põhjal hinnatud subkliinilist haiguse aktiivsust ja puude süvenemist võrreldes subkutaanselt manustatava 44 µg beeta-1a-interferooniga. Tulemused olid stabiilselt head nii mõlemas uuringus eraldi kui kahe uuringu koondpopulatsioonis. Efektiivsuse

	tulemuste detailsem kokkuvõte on toodud taotluse esitatud tabelis (3).
--	--

OPERAI ja II uuringud kinnitavad kahtluseta, et okrelizumab on mitmete tulemuste osas kliiniliselt efektiivsem kui beeta-1a –interferoon.

**Taotluse põhisisu on põhjendada okrelizumabi kasutamist RMS korral ravi varases faasis eesmärgiga vältida või vähendada puude kujunemist.**

Taotluses esitatakse IIIb faasi uuring ENSEMBLE (Prospektiivne avatud disainiga võrdlusrühmata uuring, milles hinnati okrelizumabi efektiivsust ja ohutust varase RRMS-iga patsientidel) tulemused (4-8).

Uuringusse kaasati 678 varases staadiumis ägenemiste ja remissioonidega kulgeva sclerosis multiplex'iga (RRMS) patsienti: - vanuses 18-55 aastat, - kellel oli RRMS diagnoositud vastavalt 2010. a McDonald'i kriteeriumitele, - haiguse kestusega  $\leq 3$  aasta, - kes ei olnud eelnevalt SM-i ravi saanud, - kelle EDSS skoor oli skriiningul  $\leq 3,5$  ja - kellel oli eelneva 12 kuu jooksul esinenud  $\geq 1$  kliiniline ägenemine või  $\geq 1$  aktiivsuse ilming MRT-l. Patsientidele manustati okrelizumabi 600 mg iga 24 nädala järel intravenoosse infusioonina. Raviperiood kestis 192 nädalat. Raviperioodile järgnenud jälgimisperiood kestis vähemalt 48 nädalat.

4-aastase okrelizumab-ravi järel oli: 66,4% patsientidest haiguse aktiivsuse ilminguteta (ehk NEDA-ga), sh 77,9% kliinilise aktiivsuse ja 85,0% MRT aktiivsuse tunnusteta; 84,1% patsientidest 24 nädala ja 85% patsientidest 48 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemiseta; 35,9% patsientidest 24 nädala ja 31,7% patsientidest 48 nädala jooksul kinnitatud puude vähenemisega; 65,8% patsientidest haiguse progressiooni ilminguteta (ehk NEP-iga, mis on 24W-CDP, 24W-T25FW ja 24W-9HPT komposiitmõõdik); haiguse aktiivsus minimaalne, aastale kohandatud ägenemiste määr oli 0,020 (95% CI 0,015- 0,027), mis vastab ühele ägenemisele ~50 aasta järel; 82,1%-l patsientidest EDSS skoor stabiilne või paranenud (22,8% paranenud, 59,3% stabiilne, 18,0% halvenenud); ohutus oli kooskõlas okrelizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga, uusi ohutussignaale ei ilmnenud.

ENSEMBLE uuringus kirjeldatud haiguse progressioonita patsientide kõrge osakaal (84,1%) oli kooskõlas OPERA I ja II uuringute varase RMS alagrupis eelnevalt ravimata patsientidel kirjeldatuga (79%-l patsientidest ei esinenud 9-aastase okrelizumab-ravi jooksul 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemist).

ENSEMBLE uuringus täheldatud positiivne kasu-riski suhe toetab okrelizumabi kasutamist esmavaliku ravina äsja diagnoositud varajase RRMS-iga patsientidel, kontrollimaks haiguse aktiivsust ja vähendamaks puude pikaajalist süvenemist.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Registreerimisuuringu (OPERAI ja II) tulemused kinnitavad okrelizumabi kasutamise suhtelist ohutust.

Kõrvalnähtusid raporteeriti OPERA I uuringus 80,1%-l okrelizumabi ja 80,9%-l beeta-1a interferooni rühma patsientidest, OPERA II uuringus vastavalt 86,3%-l ja 85,6%-l patsientidest. Tõsiste kõrvalnähtude, sealhulgas tõsiste infektsioonide

esinemissagedus oli mõlemas uuringus okrelizumabi ja beeta-1a-interferooni rühmades sarnane. Kõige sagedasemad kõrvalnähud olid infektsioonid ja kerged kuni mõõdukad infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR). OPERA I ja II uuringute koondanalüüsil kirjeldati vähemalt üht IRR-i 34,3%-l okrelizumabi ja 9,7%-l beeta-1a-interferooni rühma patsientidest. IRR-ide esinemissagedus oli kõrgeim 1. annuse 1. infusiooni korral ja see vähenes järgnevate annustega. Enamik IRR-e olid kerge kuni mõõduka raskusega (92,6% okrelizumabi ja 98,8% beeta-1a-interferoon rühmas), surmaga lõppenud IRR-e ei esinenud. Infektsioonide üldine esinemissagedus oli okrelizumabi rühmas 84,5 ja beeta-1a-interferooni rühmas 67,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Samas tõsisemaid infektsioone esines okrelizumabi rühmas vähem: tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli okrelizumabi rühmas 0,8 ja beeta-1a interferooni rühmas 1,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Madala-mõõduka efektiivsusega ravimite vs mõõduka-kõrge efektiivsusega ravimite toimet uuriti Tšehhi ja Rootsi SM registrite andmeid võrreldes. Uuringus vaadeldi 2013-2016 a esimese SM haiguskulgu moduleeriva ravimiga alustanud patsientide ravi tulemusi. Rootsis alustasid 42% patsientidest kõrgema efektiivsusega ravimitega, samas Tšehhis oli vastav näitaja vaid 3,8%. Aeg puude kinnitatud halvenemiseni ei erinenud oluliselt gruppide võrdluses. Kõikide teiste näitajate osas (aeg EDSS skaalal väärtuseni 4, aeg ägenemiseni, aeg puude paranemiseni) oli Rootsi kohordi patsientide prognoos parem. Risk EDSS 4 jõudmiseni vähenes 26%, ägenemise tõenäosus vähenes 66%, puude paranemise tõenäosus oli kolm korda kõrgem (9)

#### 6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Taotluses on esitatud põhjalik ülevaade ja kokkuvõte ocrelizumabi OPERA I ja OPERA II uuringutest märkides, et okrelizumab annuses 600 mg on oluliselt efektiivsem kui nahaalusi manustatud kõrges annuses (44 mg) manustatud beeta-1a-interferoon (Rebif).

Samuti tõestati, et ravi okrelizumabiga oli hästi talutav. Okrelizumabi ohutusprofiil oli võrreldav ägenemiste ja remissioonidega sclerosis multiplex'iga haigetel standardse esmavaliku ravimi beeta-1ainterferooniga. Tulemused püsisid ja paranesid ka pikaajalise, 10-aastase jälgimisaja korral. Tulemused olid veenvalt okrelizumabi kasuks ka varase RMS-i patsientide alagrupis nii 2-aastase topeltpimedada perioodi raames kui pikaajalisel (9-aastasel) jälgimisel.

**Taotluse põhieesmärk on näidata, et okrelizumabi kasutamine esimese ravimina annaks eelise võrreldes ravitulemustega ravi järkjärgulise eskaleerimise korral.**

Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et okrelizumab-ravist saadav kasu on suurim, kui ravi alustatakse võimalikult kiiresti ja esimeses ravireas.

III faasi uuringutes OPERA I ja II kinnitasid pikaajalised tulemused varasema raviefekti ja soodsa ohutusprofiili püsimumist ning tõid välja okrelizumab-ravi hilisema alustamise negatiivsed mõjud

- 10 aastase ravi järel kirjeldati okrelizumab-ravi saavatel patsientidel jätkuvalt väga vähe ägenemisi (ARR 0,0017) ja MRT-l põletikulise aktiivsuse peagu täielikku supressiooni. Enamusel patsientidest ei esinenud puude kumuleerumist. Puude süvenemist oli jätkuvalt vähem patsientidel, kes olid alustanud okrelizumab-ravi varem (kohe uuringute topeltpimedas perioodis) vs patsientidel, kes alustasid okrelizumab-ravi 2 aastat hiljem (topeltpimedale perioodile järgnenud avatud jätkuperioodis). Hinnanguliselt võimaldab okrelizumab-ravi 2 aastat varasem alustamine lükata haiguse progressiooni edasi ligi 10 aasta võrra (10).

- Varase RMS-i alagrupis olid ravitulemused 9-aastase ravi järel patsientidel, kes alustasid okrelizumab-raviga kohe (ehk esimeses ravireas) paremad kui patsientidel, kes said esimese 2 aasta vältel ravi beeta-1a-interferooniga ja alustasid okrelizumabravi avatud jätkuperioodis 2-aastase vahega. Okrelizumab-ravi alustamine esimese ravivalikuna aeglustas varase RMS-iga patsientidel oluliselt puude süvenemist ning tõstis aktiivse haiguse ilmingute puudumise (NEDA) tõenäosust 9-aastase jälgimisaja jooksul ligi 2 korda (11)

IIIb faasi uuringus ENSEMBLE kaasnes 4-aastase varakult esimeses ravireas alustatud okrelizumab-raviga varase RRMS-iga patsientidel haiguse minimaalne aktiivsus ja puude kumuleerumise madal tase – enamusel patsientidest oli EDSS skoor stabiilne või paranenud, igal kolmandal patsiendil kirjeldati puude vähenemist.

Ravi eskaleerimise võrreldes koheselt ravi alustamise kõrge efektiivsusega ravimiga tulemusi RMS patsientidel uuriti Rootsi ja Taani patsientide näitel. Võrreldi 2700 Rootsi SM registri patsiendi ning 2161 Taani SM patsiendi puude progresseerumise aspekte. 92,3% Taani patsientidest alustasid ravi madala-mõõduka efektiivsusega ravimitega, kõrge efektiivsusega ravimitega 7,6%. Vastupidi – Rootsi patsientidest 34,5% alustasid kõrge efektiivsusega ravimiga, madala-mõõduka efektiivsusega ravimiga 65,5% patsientidest. Ravistrateegia Rootsis – koheselt kõrge efektiivsusega ravim – andis 29% vähenemise 24 nädala puude arenemise osas; samuti vähenes 24% EDSS 3 tasemeni ning 25% EDSS 4 tasemeni halvenemine võrreldes Taani SM patsientidega (12).

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

Euroopa Neuroloogiaakadeemia ning SM erialaorganisatsiooni juhend (ECTRIMS-EAN clinical practice guideline on pharmacological management of multiple sclerosis) annab tugeva soovitusel aktiivse ägenemiste ja remissioonidega SM-iga patsientidele (kliiniliste ägenemistega ja/või aktiivsete kolletega aju MRT-l) pakkuda varast ravi haiguskulgu moduleerivate ravimitega (HMR). Kuigi konkreetseid ravimeid ei ole soovitusel välja toodud, laieneb soovitus kõigile HMR-tele (sh okrelizumabile, beetainterferoonidele ja teistele esmavaliku ravimitele) (13).

2022 Euroopa Neuroloogiaakadeemia kongressil tutvustati uuendatud juhiseid. Toetati mitte ainult SM-ravi varajast alustamist, vaid ka kõrge efektiivsusega HMR-de varajast alustamist, olenevalt haiguse (kliinilisest või radioloogilisest) aktiivsusest ja patsiendi isikupärast. Juhiseid tutvustanud prof Amato rõhutas: "Uute

juhiste oluline sõnum on, et ebasoodsa prognoosiga patsientide ravimisel ei tohiks kaotada aega, andes patsientidele vaid mõõdukalt efektiivseid ravimeid (14)

### **Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Tervishoiuteenust – okrelizumabi infusiooni ettevalmistust ning selle läbiviimist ei ole taotluses täpsemalt kirjeldatud. Samas on tegemist aastatepikkuse hästi korraldatud praktikaga, mida antud taotlus ei muuda.

## **8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

8.1. Tervishoiuteenuse osutaja: ei erine praegustest

8.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: ei erine praegusest

8.3. Raviarve eriala: neuroloogia

8.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: olen nõus taotluses esitatud hinnanguga – tegemist on aastate jooksul osutatud tervishoiuteenusega, kvaliteet on tagatud

8.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: ei ole kohane – tervishoiuteenust on aastaid osutatud, personali täiendav väljaõpe ei ole vajalik

8.6. Teenuseosutaja valmisolek: tervishoiuteenuse osutajad on valmi jätkama tegevust

## **9. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased: teenus on olnud kättesaadav alates 2019.a. Teenust osutavad SA TÜK, SA PERH, AS LTKH, AS ITKH, SA Pärnu Haigla, Astra kliinik. Esitatud teenuse osutamise kordade arv on tõepärane, suhteliselt muutumatu 108-109 patsienti aastas (216-218 infusiooni aastas).

## **10. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Taotluse punktis 9 on esitatud Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute prognoos tulenevalt 1) hetkel ravi saavate patsientide arvust (109) 2) hinnanguliselt Eesti SM diagnoosi saavate patsientide arvust ning kõrge efektiivsusega raviga alustamise prognoosist – 10 patsienti aastas ning 3) seni esmavaliku ravimeid saavate patsientide ravivahetusega patsiendid – 100.

Kokku on taotluses hinnatud nelja järgmise aasta patsientide arvuks vastavalt 208, 238, 268, 298 patsienti.

Arvan, et okrelizumabi kasutamise prognoos on **üle hinnatud** mitmel põhjusel.

Esiteks ei ole alust arvata, et praegu ravi saavate patsientide hulgas oleks nii suur ravi vahetuse vajadus.

Teiseks pean vajalikuks muuta mitte ainult okrelizumabi kasutamise tingimusi (ravi kasutamise järjekord), vaid teha kõik kõrge efektiivsusega ravimid kättesaadavaks vajadusel kohe ravi alguses, mitte peale kahe ravimi eelnevat kasutamist (nt retseptiravim ofatumumab, infusioonipreparaat alemtuzumab).

## **11. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

- 11.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule – ei erine praegusest
- 11.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule – ei ole kohane
- 11.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?  
On võimalik, et väheneb soodusravimite kasutamine, metüülprednisoloon SM ägenemiste korral.
- 11.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?  
Taotluses on esitatud tõepärane hinnang – umbes 10 patsienti aastas
- 11.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.  
Ei erine praegu kasutatavatest.
- 11.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.  
Ei ole kohane.
- 11.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele  
Taotluses on viidatud Roche' poolt tehtud uuringule. SM-iga seotud majandusliku ja haiguskoormuse hindamise uuringus on näidatud, et patsientide puhul, kes hakkasid HE ravi saama esimese kahe aasta jooksul pärast SM-i diagnoosi saamist, ei halvenenud tervises seisund ühelgi patsiendil ehk nende patsientide hulgas ei esinenud puude raskusastme süvenemist ega töövõimekao suurenemist (vs 50%-l patsientidest, kes olid HE ravi alustanud 6 ja enam aastat pärast haiguse diagnoosimist). Patsientidest, kellel ei olnud HE ravi alguse ajaks puuet ja/või töövõimekadu tekkinud, ei tekkinud ligi 90%-l patsientidest seda ka hiljem (vs 57%-l, kes hakkasid HE ravi saama 6+ aastat pärast diagnoosimist).

## **12. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Patsiendil ei ole teenuse saamisel omaosalust.

## **13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Teenuse väärkasutamise on vähetõenäoline, kuna teenust osutab kvalifitseeritud, kogenud ning vajalikke teadmisi ja oskusi omav meditsiinipersonal vastavalt näidustusele ning teenuse rakendamise tingimustele.



#### 14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole teadaolevat seost.

#### 15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenust osutavad pädevad haiglad, kus on infrastruktuur, oskused ja võimekus SM-i ravi teostamiseks ning võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.

#### 16. Kokkuvõte

Taotluse eesmärk on lubada Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus okrelizumabi kasutamine sclerosis multiplex'i (SM), RHK-10 kood G35 ägenemistega kulgevate vormide ravis haiguse aktiivsuse esinemisel esimese ravimina.

Praegu saab Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kohaselt alustada ägenemistega SM ravi okrelizumabiga vähemalt kolmest neuroloogist koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosinemise korral: 1) varem on ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga; 2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt 2 olulist ägenemist.

Taotluses refereeritakse kumuleeruvat tõendust, et kõrge efektiivsusega ravi varajane alustamine võib oluliselt vähendada SM-iga patsientide ägenemiste ja puude süvenemise riski.

2022 Euroopa Neuroloogiaakadeemia kongressil esitatud uuendatud ravijuhendi tutvustamisel toetati mitte ainult SM-ravi varajast alustamist, vaid ka kõrge efektiivsusega HMR-de varajast alustamist, olenevalt haiguse (kliinilisest või radioloogilisest) aktiivsusest ja patsiendi isikupärast. Kõlama jäi: "Uute juhiste oluline sõnum on, et ebasoodsa prognoosiga patsientide ravimisel ei tohiks kaotada aega, andes patsientidele vaid mõõdukalt efektiivseid ravimeid".

**Kokkuvõttev arvamus:** toetan kõrgeefektiivse ravi varast kättesaadavust SM patsientide ravis. Muudatus peaks puudutama mitte ainult tervishoiuteenuste nimekirjas olevate preparaatide kasutamise tingimusi, vaid ka näiteks retseptiravimite nimekirjas olevaid ravimeid, nt. ofatumumab või infusiooniravimit alemtuzumab.

#### 17. Kasutatud kirjandus

1. Sclerosis multiplex'iga seotud majandusliku ja haiguskoormuse hindamine Eestis. Tallinn, 2023.
2. He A, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. Lancet Neurol 2020;19:307-316. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32199096>.

3. Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis [supplementary appendix appears online]. *N Engl J Med* 2017;376:221-234. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002679>.
4. Cutter G, et al. Patient-Reported symptoMScreen baseline scores in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in Phase IIIb studies of ocrelizumab (ENSEMBLE and CASTING). Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis in Berlin, Germany; October 10-12, 2018. ECTRIMS Poster.
5. Vollmer T, et al. Recently Diagnosed Early-Stage RRMS: NEDA, ARR, Disability Progression, Serum Neurofilament, and Safety; 1-Year Interim Data from the Ocrelizumab Phase IIIb ENSEMBLE Study. Presented at the American Academy of Neurology Virtual Annual Meeting 2021 April 17-22, 2021. AAN Poster #P15.099. <https://www.aan.com/conferences-community/annual-meeting/>
6. Bermel R, et al. Low Disease Activity Over 4 Years of Ocrelizumab Therapy in Treatment-Naive Patients With Early-Stage Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; the Phase IIIb ENSEMBLE Study. Presented at the American Academy of Neurology Annual Meeting in Boston, MA; April 22-27, 2023. AAN Oral presentation #S46.004. <https://www.aan.com/events/annual-meeting>
7. Patti F, et al. Low Disability Accumulation After 4-Year Ocrelizumab Therapy in Treatment-Naive Patients with Early-Stage Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data from the Phase IIIb ENSEMBLE Study. Presented at the 9th Joint European Committee for Treatment and Research in MS - Americas Committee for Treatment and Research in MS Meeting in Milan; October 11-13, 2023. ECTRIMS-ACTRIMS Poster #P688. <https://ectrims.eu/msmilan2023/>
8. Hartung H, et al. Ocrelizumab in Patients with Early-Stage RRMS – Results from the Phase IIIb ENSEMBLE Trial and the Matched Real-World NTD MS Registry Cohort. Presented at the 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis in Amsterdam, the Netherlands; October 26-28, 2022. ECTRIMS Poster #P771. <https://2022.ectrims-congress.eu/>
9. Hrnčiarová T, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2023, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104803>
10. Weber MS, et al. The Patient Impact of 10 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-Term Data from the Phase III OPERA and ORATORIO Studies. ECTRIMSACTRIMS 2023; poster presentation P320 (abstract #406/P302). <https://ter.li/360jlf>
11. Havrdová E, et al. No evidence of disease activity on ocrelizumab treatment in patients with early relapsing multiple sclerosis: pooled analysis of the Phase III OPERA studies. Presented at the 69th Annual Meeting in Boston, MA; April 22-28, 2017. AAN Poster #391
12. Spelman T, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021 Oct; 78(10): 1–9. Published online 2021 Aug
16. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2738; 10.1001/jamaneurol.2021.2738

13. Montalban X, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2018, Vol. 24(2) 96–120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
14. Amato MP, et al. Getting Evidence into practice: The new EAN-ECTRIMS guideline “Update on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis”. SYMP02, EAN 2022, 25–28 April, Vienna, Austria