

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Amüotroofilise lateraalskleroosi (ALS-i) ravi toferseeniga, 100 mg
<b>Taotluse number</b>	1651
<b>Kuupäev</b>	Juuni 2025

### 1. Lühikokkuvõte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Biogen Estonia OÜ esitas taotluse eesmärgiga lisada teenuste loetellu uus ravimiteenus nimega „Amüotroofilise lateraalskleroosi (ALS-i) ravi toferseeniga, 100 mg“.

Amüotroofiline lateraalskleroos (ALS) (RHK-10 kood G12.2 Motoorneuroni haigus) on neurodegeneratiivne motoneuroni haigus, mis põhjustab mootorsete närvirakkude enneaegse hävimise, viies lihasnõrkuse ja -kõhetumiseni. ALS algab 60–70% juhtudest spinaalsete sümptomitega (nt ühe jäseme nõrkus ja lihaste kõhetumine) ning 20–30% juhtudest bulbaarse vormina (esmased sümptomid on kõne- ja neelamishäired). Harvemini (kuni 2% juhtudest) algab haigus hingamislihaste nõrkusega. Haigus kulgeb keskmiselt 3–5 aastat, lõppedes halvatus ja hingamispuudulikkusega, kui ei kasutata juhitavat hingamist. 50% patsientidest sureb kolme aasta jooksul.

ALS-i põhjus on ebaselge. Kuni 90% juhtudest esineb see juhuslikult ning 10% on geneetilise päritoluga. Haigestumine toimub keskmiselt 55-aastaselt (vahemikus 40–70 eluaastat), geneetilise päritoluga ALS puhul varem. ALS-i esinemissagedus on 1,75 juhtu 100 000 elussünni kohta aastas, levimus 4,5 juhtu 100 000 elaniku kohta. Eestis on hinnanguliselt 70 ALS<sup>1</sup> patsienti ning igal aastal diagnoositakse 20–25 uut juhtu.

Taotletakse uut teenust ALS-i alatüübile – SOD1 mutatsiooniga patsientidele. SOD1-ALS genotüüp moodustab umbes 2% kõigist ALS-i juhtudest, kuid on agressiivsem, keskmise elulemusega ligikaudu 2,7 aastat<sup>2</sup>.

ALS-i ravi eesmärk on pikendada patsiendi eluiga, aeglustada haiguse progresseerumist ja parandada elukvaliteeti. ALS-i ravi hõlmab mitmeid abivahendeid ja teenuseid, et toetada patsientide igapäevaelu ja leevendada sümptomeid. Näiteks:

<sup>1</sup> Tervisekassa andmetel oli 2024. aastal Eestis 108 G12.2 diagnoosiga patsienti, kes kasutasid tervishoiuteenuseid. Neist 18 isikut kasutasid ravimeid sisaldavaid Tervisekassa teenuseid ning 73 isikule väljastati soodusravimite retsept, sealhulgas 60 isikule rilusool. Siiski tuleb arvestada, et diagnoosikood G12.2 hõlmab lisaks ALS-ile ka teisi motoorneuroni haigusi.

<sup>2</sup> Ekspert hinnangu ja Eestis tehtud epidemioloogilise uuringu põhjal ei erine Eesti ALS-patsientide prognoos ja ravi teiste riikide omast. ALS diagnoosimiseks kasutatakse elektromüograafiauuringut (ENMG), mis aitab hinnata lihaste ja närvide talitlust. Agressiivsema kuluga on bulbaarselt alanud kliiniline vorm.

- Liikumisabivahendid – kargud, rulaator, ratastool.
- Kommunikatsioonivahendid – kõnesünteesiseadmed, silmadega juhitud seadmed.
- Toitmissüsteemid – PEG-sond neelamisraskuste korral.
- Hingamisabi – hapnikravi, BiPAP-seade.
- Raviteenused – füsioteraapia, tegevusteraapia, logopeediline abi, psühholoogiline ja sotsiaalne tugi

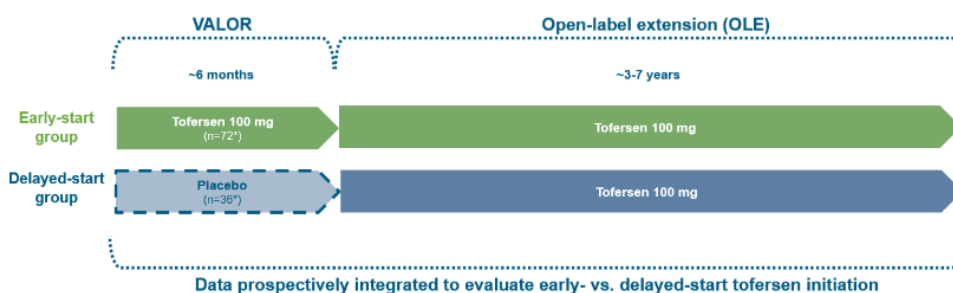
Euroopa Neuroloogide Akadeemia ravijuhis (2024)<sup>3</sup> soovib kasutada järgmiseid potentsiaalselt haigust modifitseerivaid ravimeetodeid:

- Rilusool – soovatakse kõigile ALS-i patsientidele eluaegseks kasutamiseks.
- **Toferseen** – soovatakse esmavalikuna SOD1 mutatsiooniga progresseeruva ALS-i patsientidele, arvestades võimalikke tõsiseid kõrvaltoimeid.

## 1.2. Taotletav teenus

Biogen Estonia OÜ taotleb toferseeni hüvitamist ALS patsientide raviks uue ravimteenuse raames. Toferseen on antisense oligonukleotiid, mis seondub spetsiifiliselt muteerunud SOD1-geeni poolt toodetud RNA-ga, vähendades seeläbi toksilise SOD1-valgu sünteesi. Ravimi efektiivsust ja ohutust uuriti III faasi randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimeuuringus VALOR, millele järgnes avatud sildiga pikendusuuring OLE<sup>4</sup> (Joonis 1). Uuringus osales 108 täiskasvanud SOD1-ALS diagnoosiga patsienti<sup>5</sup>, kes randomiseeriti kahte rühma suhtega 2:1: toferseeni rühm (n=72) ja platseebo rühm (n=36). Nii toferseeni kui platseebot manustati sama annustamisskeemi jälgides intratekaalselt (seljaajuvedelikku). Samaaegne rilusooli ja/või edaravooni kasutamine oli lubatud osalejatele, kes olid saanud vastavalt vähemalt 30 või 60 päeva enne uuringu algust stabiilset annust.

**Joonis 1.** VALOR ja VALOR OLE uuringute disain



<sup>3</sup> Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). J Neurol. 2024 Jun;31(6):e16264.

<sup>4</sup> VALOR uuringu 108 osalejast liitus OLE uuringuga 95 patsienti, kellest 63 (88%) on toferseeni grupist ja 32 (89%) platseebo grupist; kõikidele manustati toferseeni.

<sup>5</sup> Uuringusse kaasati täiskasvanud, kellel esines ALS-ist tingitud nõrkus ja kellel oli kinnitatud SOD1 mutatsioon. Esmane analüüsipopulatsioon oli nende osalejate alamrühm, kes vastasid uuringus määratletud prognoosikriteeriumidele „kiiremini progresseeruva“ haiguse kohta (mis põhinesid SOD1 mutatsiooni tüübil ja ALSFRS-R eeldataval langustrendil). Randomiseeriti ka teine osalejate alarühm, kes ei vastanud neile kriteeriumidel – aeglase progresseerumise alarühm. Neid isikuid ei kaasatud esmase tulemusnäitaja analüüsi, kuid neil oli võimalus liituda avatud jätku-uuringuga, et saada toferseeni. VALOR-uuringusse kaasati kokku 108 osalejat. Kokku 60 neist 108 osalejast kuulusid kiire progresseerumise alarühma, milles viidi läbi esmane analüüs. Kokku 95 VALOR-uuringu osalejat (88%) liitusid avatud jätku-uuringuga.

**Tabel 1. VALOR ja VALOR OLE uuringute tulemused**

	VALOR (toferseen vs. platseebo) 28.nädalal	OLE (varajane vs. hiline toferseen) 52.nädalal	OLE (varajane vs. hiline toferseen) 104. nädalal
Esmane tulemusnäitaja (kohandatud keskmine erinevus rühmade vahel)			
<b>ALSFRS-R<sup>6</sup></b>	$\Delta$ 1,2 (95% UI: -3,2–5,5; p=0,97) <sup>7</sup>	$\Delta$ 3,5 (95% UI: 0,4–6,7; p=0,027)	$\Delta$ 3,7 (95% UI: -0,7–8,2; p=0,100)
Teisesed tulemusnäitajad <sup>8</sup>			
<b>Ventileerimisvaba elulemus</b> (alalise ventilatsiooni või surma risk)	HR 1,39; (95% UI: 0,22-8,80) 2/21 platseebo- ja 4/39 toferseeni rühmast on alalisel ventilatsioonil või surnud	HR 0,36 (95% UI: 0,137-0,941)	HR 0,47 (95% UI: 0,20-1,11)
<b>Üldine Elulemus</b> (surma risk)	0/21 platseebo rühmast ja 1/39 toferseeni rühmast on surnud	HR 0,27 (95% UI: 0,084-0,890)	HR 0,36 (95% UI: 0,13-1,02)
<b>Üldine Elulemus</b> (aeg surmani või censoring veebr. 2023, mediaan)	Platseebo/hiline algus: 3.3 (0,7-12, 2) aastat Toferseen-ravi varajane: 3.9 (0,7-15,7) aastat		
<b>SVC % muutus</b> algväärtusest <sup>9</sup> (kohandatud keskmine erinevus rühmade vahel)	$\Delta$ 17,9% (95% UI: -3,5–19,3)	$\Delta$ 9,2% (95% UI: 1,7–16,6; p=0,016)	$\Delta$ 9,7 % (95% UI: -0,8-20,2; p=0,070)
<b>HHD</b> muutus algväärtusest (kohandatud keskmine erinevus rühmade vahel) <sup>10</sup>	$\Delta$ 0,02 (95% UI: -0,21–0,26)	$\Delta$ 0,28 (95% UI: 0,05–0,52; p=0,019)	$\Delta$ 0,19 (95% UI: -0,098-0,474; p=0,195)
<b>SOD1</b> langus võrreldes algväärtusega <sup>11</sup>	na	33%↓ vs. 21%↓	27%↓ vs. 19%↓
<b>NfL</b> langus võrreldes algväärtusega <sup>12</sup>	na	51%↓ vs. 41%↓	66%↓ vs. 60%↓

<sup>6</sup> ALSFRS test koosneb 12 küsimusest, mis hindavad üldist puude ulatust neljas valdkonnas, kus 4=normis funktsioon ja 0=täielik funktsiooni kaotus (maks. skoor 48): 1. Suured motoorsed ülesanded (nt kõndimine, voodis pööramine, trepist käimine); 2. Peenmotoorika (nt toiduvalmistamine, kirjutamine, riietumine, hügieen); 3. Hingamisfunktsioon; 4. Bulbaarfunktsioon (nt kõne ja neelamine).

<sup>7</sup> 60 kiire progresseerumisega esmase analüüsi alarühma osaleja seas.

<sup>8</sup> Kuna esmase tulemusnäitaja puhul statistilist olulisust ei saavutatud, loetakse kõik järgnevad erinevused toferseeni ja platseebo vahel kiire progresseerumisega alarühmas mittestatistiliselt oluliseks ning P-väärtusi ei esitata.

<sup>9</sup> SVC (aeglane vitaalkapatsiteet) mõõdab maksimaalset õhuhulka, mida inimene suudab aeglaselt ja täielikult välja hingata pärast maksimaalset sissehingamist. Seda testi kasutatakse kopsufunktsiooni hindamiseks ning selleks, et hinnata, kui palju haigus on mõjutanud hingamislihaseid. Protsentuaalne vähenemine viitab hingamisfunktsiooni halvenemisele.

<sup>10</sup> HHD (käeshoitav dünamomeeter) test hindab lihaste tugevust ja jõudlust.

<sup>11</sup> SOD1 valgu kontsentratsioon liikvoris ei ole ALS-i progresseerumise näitaja, kuid kuna ravim mõjutab otseselt SOD1 mRNA-d ja vähendab SOD1 valgu taset, on selle mõõtmine ravimi efektiivsuse hindamise seisukohalt oluline.

<sup>12</sup> NfL (neurofilamentide kerged ahelad) plasmakontsentratsioon on seotud haiguse progresseerumise kiirusega ning toimib olulise biomarkerina aksonite kahjustuste ja neurodegeneratsiooni ulatuse hindamisel ning elulemuse prognoosimisel.

	VALOR (toferseen vs. platseebo) 28.nädalal	OLE (varajane vs. hiline toferseen) 52.nädalal	OLE (varajane vs. hiline toferseen) 104. nädalal
HRQoL (patsientide poolt raporteeritud tulemused; kohandatud keskmine erinevus rühmade vahel)			
ALSAQ-5 <sup>13</sup>	na	-10,3 (95% UI: -17,3 - 3,2; p=0,004)	-6,6 (95% UI: -16,3 -3,2)
EQ-5D-5L <sup>14</sup>	na	0,2 (95% UI: 0,13 - 0,32; p<0,0001)	0,2 (95% UI: 0,03 - 0,29; p<0,0001)
Ohutus			
Tõsised kõrvaltoimed	18% vs. 14%	37%	na
EMA SmPC: Toferseniga ravitud osalejatel teatatud tõsised kõrvaltoimed olid müeliit (2,7%), intrakraniaalse rõhu tõus ja/või papilliödeem (2,7%), radikuliit (1,4%) ja aseptiline meningiit (1,4%). Toferseniga ravitud osalejatel kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid valu (66%), artralgia (34%), väsimus (28,6%), leukotsüütide arvu suurenemine liigvoris (26,5%), valgusisalduse suurenemine liigvoris (26,5%), müalgia (19%) ja pürektsia (18,4%)			

Hiljuti ilmus esimene ülevaateartikkel koos meta-analüüsiga<sup>15</sup> toferseenist amüotroofilise lateraalskleroosi (ALS) ravis, milles analüüsiti 12 kriteeriumitele vastavat ravimuuringut ajavahemikust 2020-2025, milles osalesid 195 SOD1-mutatsiooniga ALS patsienti<sup>16</sup>. ALSFRS-R muutuse osas algtaasemest täheldati erinevust toferseeni ja platseebo vahel, mis oli statistiliselt oluline (standardiseeritud keskmine erinevus (SMD) = 0,44; 95% UI 0,05 - 0,83; p=0,03) (joonis 2), kuid kiire progresseerumisega patsientide alamanalüüs ei näidanud olulist erinevust (p=0,35). Toferseeni saanud patsientide eel- ja järgnev metaanalüüs näitas ALSFRS-R vähenemist pärast ravi (keskmine erinevus (MD) = -0,28; 95% UI -0,40 kuni -0,15; p< 0,0001). Lisaks täheldati toferseeni mõju forseeritud vitaalkapatsiteedi (SVC) protsendi languses vs.platseebo (SMD = 0,53; 95% UI 0,16 -0,90; p=0,005).

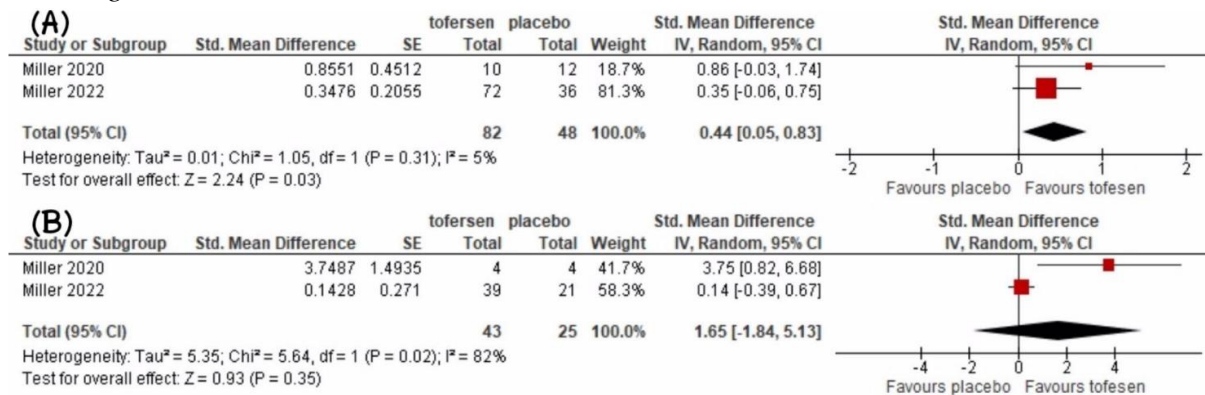
<sup>13</sup>Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire —lühendatud ALS-spetsiifiline elukvaliteedi küsimustik: 5 küsimust, mis käsitlevad järgmisi valdkondi: füüsiline liikuvus; igapäevased tegevused ja sõltuvus teistest; sotsiaalne suhtlus; kommunikatsioon; emotsionaalne heaolu. Vastused teisendatakse 0–100 punktisele skaalale, kus: 0 = parim võimalik seisund (ei esine mingeid piiranguid ega vaevusi), 100 = halvim võimalik seisund (väga suur elukvaliteedi langus).

<sup>14</sup>EuroQol 5 Dimensions: on standardiseeritud küsimustik, mida kasutatakse inimeste tervisega seotud elukvaliteedi (QoL – quality of life) hindamiseks. See koosneb viiest mõõtmest: 1.liikumisvõime, 2.enesehooldus, 3.tavapärased tegevused, 4. valu /ebamugavustunne, 5. ärevus/depressioon. Igal mõõtmel on 5 taset (5L = 5 Level): alates puuduvad probleemid kuni äärmuslikud probleemid. Parem skoor viitab paremale elukvaliteedile.

<sup>15</sup> Hamad AA, Alkhawaldeh IM, Nashwan AJ, Meshref M, Imam Y. Tofersen for SOD1 amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2025;46(5):1977-1985.

<sup>16</sup> Patsiente ei klassifitseeritud haiguse staadiumi-põhiselt.

**Joonis 2. Meta-analüüsi tulemused:** (A) Toferseeni ja platseebo üldvõrdlus ALSFRS-R muutuse osas, (B) Alamrühma analüüs kiire progresseerumisega patsientide kohta seoses ALSFRS-R muutusega



### 1.3. Alternatiiv

Eestis on haigust modifitseerivatest ravimitest kättesaadav rilusool, mis on kantud soodusravimite nimekirja 100% soodusmääraga G12.2 raviks. 2024. aastal väljastati rilusooli 60 patsiendile<sup>17</sup>. Rilusool pikendab ALS-i põdevate patsientide elulemust võrreldes platseeboga: 14,8 kuud versus 11,8 kuud. Samuti on rilusoolil kerge positiivne mõju bulbaarsetele ja jäsemete funktsioonidele, kuid mitte lihastugevusele (Cochrane 2012)<sup>18</sup>.

VALOR uuringu disaini järgi võiks toferseeni kasutada lisaks rilusoolile ja parimale toetavale ravile, seega puudub toferseeni otsene alternatiiv.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravim manustatakse intratekaalselt (seljaaju ümbritsevasse vedelikku) süstina alaselga lumbaalpunktsiooni abil. Selleks tuleb nõel sisestada seljaaju ümbritsevasse ruumi. Toferseeni tohib manustada ainult lumbaalpunktsiooni tegemises kogenud tervishoiutöötaja või tema juhendamisel. Pärast süstimist on soovitatav rakendada tavapärast lumbaalpunktsioonijärgset ravi ja hooldust.

Ravimi müügiloa hoidja on ühe 100mg annuse hinnaks pakkunud ■ eurot. Ravimi hinnale lisandub manustamiskulu päevakirurgia (3076) või päevaravi (3075) teenuse näol. Teenuse 3075 piirhind on 88,66 eurot ning teenuse 3076 piirhind 110,74 eurot. Parema teadmise puudumisel arvestame manustamiskuludeks kahe teenuse aritmeetilise keskmise kulu (100 eurot). Seega

<sup>17</sup> Müüdnud ravimite statistika aastal 2024, rilusool, diagnosikood G12.2 motoorneuroni haigus. Saadaval veebilehel <https://tervisekassa.ee/muudud-ravimid-diagnoosi-ja-arsti-eriala-loikes> Külastatud märts 2025

<sup>18</sup> Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012: CD001447. doi:10.1002/14651858.CD001447.pub3

maksab ühe patsiendi aastane ravi (14 manustamiskorda<sup>19</sup>) ligi ■ tuhat eurot. Sellele lisandub SOD1 testimiskulu ~ 1 000€ patsiendi kohta (teenus 66618 (343,90€) x 3).

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Poola AOTM (2025)<sup>20</sup> otsustas mitte soovitada toferseeni SOD1-ALS raviks, viidates nii kliinilistele kui ka majanduslikele põhjustele. Randomiseeritud uuringu faasist saadud andmed näitasid, et toferseen ei andnud statistiliselt ega kliiniliselt olulist kasu. Erinevus ALSFRS-R skooris oli 1,2 punkti (mitte märkimisväärne) ning haiguse progresseerumine jätkus. Oluliseks piiranguks peeti randomiseeritud faasi tõenäoliselt liiga lühikest kestust, mis piiras oluliste erinevuste tuvastamise võimalust. OLE uuringus täheldati edasist halvenemist, mis viitab piiratud raviefektiivsusele. Taotleja esitatud kulu-kasulikkuse analüüs näitas, et toferseen ei ole kulutõhus: täiendav kulu ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta (QALY) kohta (ICER) oli 1,8 miljonit Poola zlotti (~422 622 eurot)—see ületab kulu-efektiivsuse lävendi rohkem kui kaheksakordselt. Avaliku sektori hinnanguline lisakulu esimese kahe aasta jooksul oleks ligikaudu 140 miljonit zlotti (~32 miljonit eurot) umbes 100 patsiendi kohta.

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Toferseeni kulutõhususe hindamiseks Eesti oludes on esitatud Markovi mudel, mis võrdleb toferseeni ja rilusooli kombinatsioonravi rilusooliga jäädvustades SOD1-ALS patsientide teekonda ravi alustamisest läbi 5 staadiumi kuni surmani (põhinedes King's klassifikatsioonile). Mudel tugineb VALOR uuringu tulemustele. Analüüs on teostatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Mudeli ajahorisondiks on 50 aastat (lifetime) ning ühe tsükli kestuseks neli nädalat. Kulusid ja tulusid diskonteeriti 5% määraga aastas.

Baasstenaariumi tulemuseks (ICER) on 864 454 eurot ühe täiendava kvaliteetse eluaasta kohta, mudel on tundlik elulemuse, haiguse progressiooni ning kasulikkuse väärtuste (*utility*) suhtes.

Kuna VALOR uuringu valim oli väike ja ei võimaldanud üleminekutõenäosuste arvutamist, kohandati ALS-i kliiniliste uuringute andmekogu PRO-ACT<sup>21</sup> andmeid, et paremini kajastada

<sup>19</sup> Soovitatav annus on 100 mg toferseeni ravikorra kohta. Ravi toferseeniga tuleb alustada 3 küllastusannusega, mis manustatakse 14-päevaste intervallidega ravi 1., 15. ja 29. päeval. Seejärel, tuleb iga 28 päeva järel manustada säilitusannus.

<sup>20</sup> AOTM Qalsody May 2025. Saadaval veebilehel

[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2025/005/REK/2025%2005%2014%20BP%20Rekomendacja%20nr%2059%2025%20Qalsody%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/005/REK/2025%2005%2014%20BP%20Rekomendacja%20nr%2059%2025%20Qalsody%20BIP_REOPTR.pdf) Külastatud mai 2025

<sup>21</sup> PRO-ACT (Pooled Resource Open-access ALS Clinical Trials) platvorm sisaldab seni suurimat ALS-i kliiniliste uuringute andmekogu. PRO-ACT hõlmab 12 229 ALS-i patsiendi andmeid erinevatest lõpetatud kliinilistest uuringutest. Saadaval veebilehel: <https://ncrl.partners.org/ProACT/Document/DisplayLatest/5#:~:text=The%20PRO-ACT%20%28Pooled%20Resource%20Open-access%20ALS%20Clinical%20Trials%29,ALS%20patient%20records%20from%20multiple%20completed%20clinical%20trial> s. Külastatud aprill 2025

SOD1-ALS-i progresseerumist. Samuti korrigeeriti VALOR OLE uuringu disaini mõju RPSFTM<sup>22</sup> mudeliga, et vältida toferseeni ravi alahindamist. Need kohandused toovad aga kaasa ebakindlust mudeli täpsuses ja tulemuste usaldusväärsuses.

Tabel 1. Taotleja baasstsenaariumi diskonteeritud tulemused

	Toferseen + SoC	SoC	Täiendav
Kulud			
QALY			
LY			
ICER/QALY			864 454 €

Tabel 3. Taotleja diskonteeritud kulud kulukategooriate lõikes

	Toferseen + SoC	SoC	Täiendav
Ravimi kulud			
Manustamiskulud			
Jälgimiskulud			
Kõrvaltoimete kulud			
Tervisestaadiumitega seotud kulud			
<b>Kulud kokku</b>			

Mudeli tulemuste järgi annab toferseeni ja rilusooli kombinatsioonravi ■ täiendavat eluaastat. Viimaste andmete kohaselt näitasid VALOR OLE tulemused, et platseebo/hilise toferseeni raviga patsientidel oli elulemuse mediaan 3,3 aastat, samas kui varajast toferseeni ravi saanud patsientidel oli see 3,9 aastat ehk 6 kuud pikem.

Majandusanalüüsi tulemused näitavad, et toferseeni ja rilusooli ravi annab suurimat kasu staadiumites 4B, 4A ja 3; uuringu andmetele vastavat analüüsi, mis näitaks, et toferseen on efektiivsem kaugelearenenud staadiumites, esitatud ei ole. Mudeli kasulikkuse väärtused põhinevad Moore 2019<sup>23</sup> andmetel ning on konservatiivsed (nt staadiumis 1: 0,76; staadiumis 4: 0,50). Alternatiivsed allikad, nagu Thakore 2020<sup>24</sup> (ka CADTH 2023)<sup>25</sup>, Stenson 2024<sup>26</sup> ja ICER

<sup>22</sup> Rank Preserving Structural Failure Time Model: e on statistiline mudel, mida kasutatakse kliinilistes uuringutes raviefekti hinnangute korrigeerimiseks, eriti olukordades, kus platseebogrupi patsiendid saavad hiljem aktiivset ravi. Mudel püüab "tagasi arvutada", milline oleks olnud patsiendi ellujäämisaja, kui ta poleks saanud aktiivset ravi.

<sup>23</sup> Moore A, Young CA, and Hughes DA. Health Utilities and Costs for Motor Neurone Disease. Value Health; 2019, 22(11): 1257–1265. doi: 10.1016/j.jval.2019.05.011.

<sup>24</sup> Thakore NJ, Pioro EP et al. A Cost-Effectiveness Framework for Amyotrophic Lateral Sclerosis, Applied to Riluzole. VALUE HEALTH. 2020; 23(12):1543–1551.

<sup>25</sup> CADTH 2023. Riluzole for Amyotrophic Lateral Sclerosis Treatment. Saadaval veebilehel <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/htis/2023/RC1487%20Riluzole%20for%20ALS%20Treatment%20v4%20-%20KH%20-%20ZJ%20-%20Jul04-KH-meta.pdf> Külastatud aprill 2025

<sup>26</sup> Stenson K, Fecteau TE, O'Callaghan L et al. Health-related quality of life across disease stages in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results from a real-world survey. J Neurol. 2024 May;271(5):2390-2404. doi: 10.1007/s00415-023-12141-y.



2022<sup>27</sup>, näitavad sarnaseid või madalamaid väärtusi. Ravi kulud on Eesti mudelis tagasihoidlikumad kui Thakore 2020 (US), ICER 2022 (US) ja Moore 2019 (UK) uuringutes.

Lisaks baasstsenaariumile esitas taotleja ka laiemast ühiskondlikust perspektiivist lähtuva analüüsi, mille järgi toferseeni ravi parandab hooldajate elukvaliteeti (täiendavad ■ QALY). Hooldaja elukvaliteedi väärtus langeb haiguse progresseerudes (pärinevad Stenson 2024 uuringust: staadiumis 1 – 0,962, staadiumis 4 – 0,72). Haiguse staadiumipõhised kulud pärinevad Ploug 2022 uuringust, kus staadiumites 1–2 olid kulud 18 448 €, staadiumis 3 – 41 886 € ning staadiumites 4a ja 4b – 35 166 €. Need kulud on kõrgemad kui otsesed tervishoiukulud, nagu ka teiste mudelite puhul, näiteks, Thakore 2020 hinnangus olid kaudsed kulud oluliselt suuremad kui otsesed tervishoiukulud. Hooldaja elukvaliteedi paranemisega arvestamisel on ICER 350 918 eurot QALY kohta.

Tervisekassa tegi järgmised korrektsioonid:

- Määras diskonteerimismääraks 3,5% vastavalt uuele tervisetehnoloogiate hindamise Eesti juhendile<sup>28</sup>
- Kasutas analüüsides 5-aastast ajahorisonti, et vähendada ekstrapoleerimise ebakindlust. Näiteks, CADTH rakendas rilusooli hindamisel 5- ja 10-aastast ajahorisonti.
- Vaatles analüüsi nii Tervisekassa kui ka ühiskonna perspektiivist lähtuvalt, vastavalt uuele juhendile, arvestades hooldajate kasulikkuse näitajaid ja kulusid.
- Kohandas tervishoiuteenuste ühikuhinnad vastavalt 01.01.2025 loetelule ning rilusooli hinna (uus alates 1.04.2025), muutis toferseeni manustamiskulu, arvestades päevaravi/päevakirurgia teenuse maksumusega (TTL 3076 ja 3075). Lisas iiveldusevastaste ravimite kasutamise kulu ning tervishoiutöötaja koduviisi, sotsiaaltöötaja, füsioterapeudi ja psühholoogi teenuste kulud, kuid kokkuvõttes oli selle mõju analüüsi tulemustele minimaalne.

Tabel 4. Tervisekassa kahe stsenaariumi tulemused

		Toferseen + SoC	SoC	Täiendav
Ühiskonna perspektiiv	Kulud	■	■	■
	QALY	■	■	■
	LY	■	■	■
	ICER/QALY			448 532 €

<sup>27</sup> ICER 2022. AMX0035 and Oral Edaravone for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Evidence report. Saadaval veebilehel [https://icer.org/wp-content/uploads/2022/02/ICER\\_ALS\\_Evidence-Report\\_080422.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2022/02/ICER_ALS_Evidence-Report_080422.pdf) Külastatud aprill 2025

<sup>28</sup> Tervisetehnoloogiate hindamise Eesti juhend 2024. Saadaval veebilehel [https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/tth\\_eeesti\\_juhend.pdf](https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/tth_eeesti_juhend.pdf) . Külastatud aprill 2024



		Toferseen + SoC		SoC		Täiendav	
Tervisekassa perspektiiv	Kulud						
	QALY						
	LY						
	ICER/QALY						1 046 590 €

\*Ühiskonna perspektiivist koostatud mudelis (võrreldes Tervisekassa perspektiiviga) lisanduvad hooldajate kvaliteetsed eluaastad, kuid kogueluaastate arv jääb samaks, mistõttu kvaliteetsete eluaastate arv ületab eluaastate arvu.

Mudel on tundlik elulemuse ning haiguse progressiooni sisendite suhtes, nagu ka teistes mudelites (US ICER hinnang<sup>21</sup>, Kanada CADTH hinnang<sup>19</sup>).

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul on Eestis 63 ALS standardravi saavat patsienti (vastavalt rilusooli kasutajate statistikale) ning SOD-1 mutatsioon esineb umbes 2% neist, seega on Eestis umbes 1-2 SOD1-ALS genotüübiga patsienti, kes võiks vajada täiendavat ravi toferseeniga. Iga aasta lisandub umbes 20-25 uut ALS haigusjuhtu, seega võiks iga kahe aasta järel lisanduda 1 uus SOD1-ALS patsient.

Eestis on praeguse seisuga teadaolevalt kaks SOD1-mutatsiooniga ALS-patsienti. Meditsiinilise eksperthinnangu põhjal ei ole alust eeldada, et SOD1-mutatsiooniga patsientide esinemissagedus Eestis erineks oluliselt ülejäänud maailmast ega ka seda, et nende prognoos või ravikäsitus oleks teistsugune.

Ravimi kasutuselevõtuga kaasnevad lisaks ravimikuludele ka manustamise ja geneetilise testimise kulud, kuid eksperthinnangu kohaselt on tegemist olemasolevate teenustega, mis ei nõua täiendavaid struktureseid muudatusi.

Tabel 5. Müügi- ja ravikindlustuse prognoos ja Tervisekassa kulud

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
Patsiente	2	2	3	3
Ravijuhte 1pt kohta aastas*	14	13	14/13	13
Ravijuhte kokku	28	26	40	39
Ravimikulu kokku ravimile				

\*Üks annus arve kohta, esimesel aastal on vaja 14 annust ning teisel aastal 13 annust

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendi poolt tehtavad kulud transpordile keskusesse ravimi manustamiseks ning ravi jälgimiseks.

#### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline. Teenuse liigkasutamine tuleks rakendustingimustega välistada.

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ravi alustamise tingimused EMA SmPC järgi: toferseeni ravi tohib alustada ainult ALS-i ravikogemusega arst. Toferseeni võib manustada ainult lumbaalpunktsiooni kogemusega tervishoiutöötaja või tema juhendamisel.

Tervisekassa pakub välja järgmised tingimused:

- Ravi alustamise otsustab kolmeliikmeline eksperdikomisjon, kuhu kuulub neuroloog, pulmonoloog ja meditsiinigeneetik.
- ravimiteenuse raviefekti hindab raviarst pärast ravi alustamist kolmandal ja kuuendal ravikuul ning seejärel 6-kuulise intervalliga.
- ravimiteenuse osutamine lõpetatakse eksperdikomisjoni otsusega, kui raviefekt hinnatakse puudulikuks (sh halveneb ALSFRS-R skoor  $\geq 3$  punkti 6 kuu jooksul), ravisoostumus on puudulik või kui patsiendi elukvaliteet võrreldes ravile eelneva ajaga halveneb.

Toferseeni kasutuselevõttuga patsientide jälgimispraktika eksperthinnangu kohaselt ei muutu ning Eestis on vajalik infrastruktuur olemas: patsiente jälgitakse regulaarselt kas ambulatoorselt või statsionaarselt vastavalt nende kliinilisele seisundile.

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Amüotroofilise lateraalskleroosi (ALS-i) ravi toferseeni, 100 mg	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Biogen Estonia OÜ	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Puuduvad	Toferseeni võib kasutada rilusooli ja parima toetava raviga kombinatsioonis
<b>Kulutõhusus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Taotleja hinnangul ICER 864 454 € / QALY</li><li>• Tervisekassa hinnangul arvestades ühiskonna perspektiivi, ICER 448 532 € / QALY</li><li>• Tervisekassa perspektiivist ICER 1 046 590 € / QALY</li></ul>	Ebakindlus on suur, kuna elulemuse sisend mõjutab ICER-i olulisel määral. Kliinilises uuringus ei ole veel saavutatud elulemuse mediaani.

<b>Omaosalus</b>	Puudub
<b>Vajadus</b>	<p>patsientide arv Eestis: 2-3</p> <p>teenuse osutamise kordade arv aastas patsiendi kohta: 14 (esimesel aastal) / 13 (järgnevatel aastatel)</p>
<b>Teenuse piirhind</b>	Ühe manustamiskorra maksumus toferseeni puhul ■■■€
<b>Kohaldamise tingimused</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ravi alustamise otsustab kolmeliikmeline eksperdikomisjon, kuhu kuulub neuroloog, pulmonoloog ja meditsiinigeneetik.</li> <li>• ravimiteenuse raviefekti hindab raviarst pärast ravi alustamist kolmandal ja kuuendal ravikuul ning seejärel 6-kuulise intervalliga.</li> <li>• ravimiteenuse osutamine lõpetatakse eksperdikomisjoni otsusega, kui raviefekt hinnatakse puudulikuks (sh halveneb ALSFRS-R skoor <math>\geq 3</math> punkti 6 kuu jooksul) ravisoostumus on puudulik või kui patsiendi elukvaliteet võrreldes ravile eelneva ajaga halveneb.</li> </ul>
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	■■■€ (I aasta) – ■■■€ (III aasta)
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Biogen Estonia OÜ taotleb toferseeni ravi hüvitamist ALS-SOD1 patsientidele, kellel on pärilik ja agressiivse kuluga ALS, mille keskmine elulemus on 2,7 aastat.</p> <p>Toferseeni soovitab ALS-SOD1 raviks Euroopa Neuroloogide Akadeemia ravijuhis (2024). Ravim on näidanud positiivset mõju patsiendi funktsiooni languse aeglustumisele (ALSFRS-R, SVC% ja HHD) ning viidanud elulemuse ja ventileerimisvaba elulemuse paranemise trendile, kuigi tulemused ei olnud statistiliselt olulised.</p> <p>Majandusanalüüsid näitavad, et toferseeni ravi võiks anda ■■■täiendavat kvaliteetset eluaastat, ning ICER oleks 448 532 € / QALY (Tervisekassa korrigeeritud analüüs ühiskondlikust perspektiivist). Eestis võib olla kuni kolm ALS-SOD1 patsienti, kes saaksid toferseeni ravi, ning sellega seotud kulu Tervisekassale võib ulatuda ■■■eurooni aastas.</p>