

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Amüotroofilise lateraalskleroosi (ALS-i) ravi toferseeniga, 100 mg
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1651
Kuupäev	31. märts 2025.a.

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Amüotroofiline lateraalskleroos SOD1 geneetilise mutatsiooniga

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Amüotroofiline lateraalskleroos/ ALS (motoneuroni haigus) on kiire kuluga ja väga halva prognoosiga neurodegeneratiivne haigus, mille puhul saame patsiente aidata vähe, kuna praegu kasutatav ravim rütmil pikendab elulemust ainult kuude lõikes. Haiguse kulgu modifitseerivat ravi neurodegeneratiivsetele haigustele ei ole; ALS elulemus on 1-4 aastat, SOD1 mutatsiooni korral 1-2 aastat. ALS on harv haigus, Eestis on kokku alla 100 patsiendi, sh väike osakaal SOD1 mutatsiooniga patsiente, kelle puhul haiguse kulg on agressiivsem.

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

Taotlus on väga põhjalik, uuringumaterjalid esitatud korrektselt, kirjeldades detailselt ravimi toimemehhanisme, uuringute metoodikat ja tulemusi. Tegemist on uue ravimeetodiga SOD1 mutatsiooniga ALS patsientide ravis, mille eesmärgiks on patoloogilise aksoneid kahjustava SOD1 valgu kogunemise pidurdamine. Ravimit manustatakse intratekaalselt lumbaalpunktsioonil kord kuus, mis eeldab protseduuri läbiviimist (päeva)statsionaaris. Ravikasutuse sihtrühm on suhteliselt kitsas, arvestades ALS kui harv haiguse väikest levimust ja ravi suunatust konkreetse SOD1 mutatsiooniga patsientidele (2-3% kõigist ALS haigetest).

Uuringutes hinnatakse patsientide funktsionaalselt võimekust, lihasjõudu, hingamisfunktsiooni, SOD1 valgu kontsentratsiooni; elukvaliteeti; elulemust; tulemused on usaldusväärsed ja kliiniliselt olulised. Kõige olulisemaks tuleb pidada suremusriski vähenemist toferseeni-raviga patsiendirühmas.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Toferseeni kõrvaltoimete hulgas on esitatud üldised reaktsioonid (põletik, somaatilised valud), aga ka spetsiifilised närvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed, sh

meningiit ja müeliit, mis on seotud ravimi intratekaalse manustamisega lumbaalpunktsioonil. Kõrvaltoimete analüüs on adekvaatne.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tegemist on innovaatilise ravimiga, kogemus maailmapraktikas pärineb ravimuuringutest, mille suhtes on ülevaade antud taotluses (punkt 4).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on välja toodud toferseeni võrdlus praegu ainsa kasutusel oleva ravimiga ALS ravis: rilusool on näidustatud patsientidele olenemata ALS alatüübist, pikendades elulemust 2-3 kuud. Toferseen on geneetiliselt sihtmärgistatud ravim SOD1 mutatsiooniga ALS patsientidele, aeglustades haiguse progresseerumist. Võrdlus on esitatud adekvaatselt.

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

Taotluses on välja toodud Euroopa Neuroloogiaakadeemia ja ERN Euro-NMD ALS ravijuhendi soovitustega kooskõlas olevad andmed (van Damme et al, 2024): rilusool on soovitatud kõigile ALS alatüüpidele ja toferseen esimene ravivalik SOD1 mutatsiooniga ALS patsientidele; edaravooni ALS raviks ei soovitata.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Toferseeni manustamise tervishoiuteenuse osutajaks on plaanitud regionaalhaiglate (PERH, TÜK) neuroloogiakeskused, kus on ekspertiis haruldaste närvisüsteemi haiguste käsitlemiseks. Tegemist on arstliku lumbaalpunktsiooni oskust nõudva protseduuriga, läbiviiduna neurodegeneratiivsete haiguste ravimisel kogenud neuroloogi poolt.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: ALS patsientide ravimisel kogenud neuroloog (PERH, TÜK)

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: päevaravi protseduur – ravimi manustamine intratekaalselt lumbaalpunktsioonil

9.3. Raviarve eriala: neuroloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: varasem lumbaalpunktsiooni kogemus

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: täiendavat väljaõpet ei ole vaja

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: regionaalhaiglate neuroloogiakeskustes on valmisolek teenuse osutamiseks olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Varasemat kogemust toferseeni manustamisel ALS raviks ei ole.

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

Toferseeni ravivajaduse arvestus SOD1 mutatsiooniga ALS haigetele on adekvaatne: ravimeetodi alustamisel 2 haiget, edasi lisandumas iga kahe aasta järel 1 patsient; 14 protseduuri ühele haigele aastas, elulemus 3-4 aastat.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

Toferseeni manustamise tervishoiuteenuse kohta on lisatud adekvaatsed andmed:

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: päevaravi.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule: ei lisandu teenuseid.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult: ei.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega: üldse mitte.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal: hingamisfunktsiooni häirega patsientidele kaasneb hapnik- ja ventilaatorravi.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

SOD1 mutatsiooniga ALS patsientidel on haiguse progresseerumine kiire, teenus on suunatud haiguse kergendamisele ja kulu aeglustamisele, sellega koos elulemuse pikendamisele. Praegu on ALS kõigile alatüüpidele standardravina kasutusel rilusool, mille efekt SOD1 mutatsiooniga haigetele on tagasihoidlik. Uue ravimina on toferseeni sihtrühmaks ALS patsiendid, kellel on SOD1 mutatsioon.

ALS patsiendid ei ole üldjuhul valmis teenuse eest ise tasuma, haiguse progresseerudes on nad töövõimetuse tõttu madala sissetulekuga.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed väär- ja liigkasutamise madala riski kohta on adekvaatsed.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ravitulemust ei mõjuta.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenusele tingimuste kohaldamine ei ole vajalik.

17. Kokkuvõte

Amüotroofiline lateraalskleroos (ALS) ehk motoneuroni haigus on kiiresti progresseeruv neurodegeneratiivne haigus, mille korral tekivad tsentraalsete ja perifeersete motoneuronite hävimise tõttu lihashalvatused jäsemetes ning neelu- ja kõrilihastes, ning hingamisfunktsiooni häire. Sümptomatoloogia varieerub vastavalt kliinilisele alatüübile ja geneetilistele mutatsioonidele.

SOD1 mutatsioon esinemisel on ALS kulg agressiivsem, rakkudes kuhjub SOD1 valk, mis kahjustab neuroneid; selle korral on elulemus 1-2 aastat. Praeguseeni on olnud kehtivaks ravipraktikaks suukaudne rilusool, mis on ainsaks tõenduspõhiseks ALS ravimiks kõigile haiguse alatüüpidele ja pikendab elulemust 2-3 kuud. Edaravoon, millest loodeti murrangulist efekti, ei ole siiski andnud tõenduspõhist tulemust ALS ravis.

Toferseeni eripäraks on toimemehhanism suunatud SOD1 valgu depostiitide pidurdajana, seetõttu on ta näidustatud spetsiifiliselt geneetiliselt determineeritud SOD1 mutatsiooniga ALS patsientidele, kelle haiguse kulg on agressiivsem ja rilusool on väga tagasihoidliku toimeefektiga. Seega on toferseeni sihtrühm väike, aga toime spetsiifilisem. Eripäraks on ka toferseeni manustamisviis intratekaalselt lülisambakanalisse lumbaalpunktsiooni teel. Uus ravim toferseen muudab kehtivat ravipraktikat kitsa haigete sihtrühma jaoks, kellel on SOD1 mutatsioon.

Toferseeni tõenduspõhist toimeefektiivsust SOD1 mutatsiooniga ALS ravis on kinnitanud ka ALS Euroopa ravijuhend (van Damme et al, 2024). Epidemioloogiliste näitajate järgi on Eestis 2 SOD1 mutatsiooniga ALS patsienti, ja igal teisel aastal lisandub üks haige; haigete oodatav elulemus toferseen-raviga tõuseb 3-4 aastani. Seega on toferseeni ravi vajavate patsientide hulk väga väike, ja nende raviks ei ole vaja toferseeni manustamise tervishoiuteenusele vaja kohaldada täiendavaid tingimusi peale selle, et neil peab olema SOD1 mutatsioon vastavalt toferseeni toimemehhanismile, mis on ravi näidustuse aluseks.

Tervisekassa küsimus	Eksperti arvamused
<p>Millistes ALS-i staadiumites patsientidel näete toferseeni ravist kõige rohkem kasu? Kas II ja III staadium Kingi klassifikatsiooni järgi?</p>	<p>Üldine printsiip on, et kroonilise neurodegeneratiivse haiguse ravi on efektiivsem, kui alustatakse võimalikult varajases haiguse staadiumis.</p> <p>Konkreetselt toferseenist amüotroofilise lateraalskleroosi (ALS) ravis ilmus esimene ülevaateartikkel koos meta-analüüsiga käesoleval aastal: <i>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. doi: 10.1007/s10072-025-07994-2.</i></p> <p>Selles analüüsitakse 12 kriteeriumitele vastavat ravimuuringut 2020.-2025. aastani, milles osalesid 192 SOD1-mutatsiooniga ALS patsienti, seejuures ei klassifitseeritud neid staadiumipõhiselt.</p> <p>Uuringute kokkuvõtete alusel on näidustatud toferseeniga ravi kõigile SOD1 mutatsiooniga patsientidele; korrektne on mutatsiooni olemasolu täpsustada koheselt haiguse diagnoosimisel.</p>
<p>Kas ALS-i patsientide prognoos ja ravi on Eestis oluliselt erinevad võrreldes teiste riikidega?</p>	<p>Eestis tehtud epidemioloogilise uuringu alusel ei erine meie ALS patsientide prognoos ja ravi teistest riikidest. Tegemist on agressiivse kuluga neurodegeneratiivse haigusega, mille elulemus on 2-5 aastat ja mis põhjustab raskeid motoorseid häireid. Agressiivsem kulg on bulbaarselt alanud kliinilise vormi korral. Haiguse diagnoos kinnitatakse ENMG-uuringul.</p> <p>Raviks on Eestis kasutusel rilusool, mis pikendab elulemust mõne kuu võrra. Edaravooni ei ole Euroopa Ravimiamet kasutamiseks kinnitanud ravitoime vähese tõenduspõhisuse tõttu.</p>
<p>Ravi jätkamise vajadust tuleb regulaarselt hinnata, lähtudes patsiendi seisundist ja ravivastusest (EMA SmPC). Eeldatakse, et iga kolme kuu järel tuleb patsient eriarsti vastuvõtule. Samas soovitab Euroopa Neuroloogide Akadeemia (2024) ALS-i patsiente hinnata iga 3–6 kuu järel multidistsiplinaarse meeskonna (MDT) poolt,</p>	<p>Krooniliste neurodegeneratiivsete haiguste käsitlemine on meeskonnapõhine, kuid optimaalne on individuaalne käsitlemine vastavalt patsiendi kliinilisele sümptomatoloogiale ja funktsionaalsele võimekusele. Meeskonna koordinaatoriteks on neuroloog ja erialaõde, kes vastavalt patsiendi seisundile korraldavad jälgimisvisiite või hospitaliseerimise. Reeglina osaleb füsioterapeut, bulbaarse vormi korral logopeed; portatiivset ventilaatorit vajavate hingamispuudulikkusega haigete käsitlemise kaasatakse kopsuarstid; terminaastaadiumis patsiendid vajavad palliatiivravi, mis Eestis on edasi arenemas.</p>

kuhu kuuluvad neuroloog, erialaõde, pulmonoloog, taastusraviarst, dietoloog, füsioterapeut, psühholoog, sotsiaaltöötaja, tegevusterapeut, logopeed ja palliatiivravi spetsialist. Kas näete ka Eestis vajadust sarnase meeskonna järele?	
Milline on jälgimispraktika Eestis? Kas on õige eeldada, et toferseenravi ei muuda patsiendi jälgimise praktikat?	Patsiente jälgitakse regulaarselt kas ambulatoorselt või statsionaarselt, vastavalt patsiendi seisundile. Meeskonnaravi on võimalik neuroloogia ja taastusravi osakondades; Eestis on 6 neuroloogiakeskust, kus tegeldakse neurodegeneratiivsete haigustega. Meeskonnakäsitlust arendati märkimisväärselt ALS epidemioloogilise uuringu taustal. Jah: toferseenravi ei muuda patsiendi jälgimise praktikat.
Kas Teie teada teostatakse Eestis SOD1 testimist?	Jah, Eestis on võimalik testida SOD1 geeni paneelipõhisel sekveneerimisel kompleksanalüüsil (eraldi testi selleks ei ole); see on erinevate komponentidega ja koodidega: 66618x3; ehk 3x343,90 Eur.
Kas on teada, kui palju Eestis on SOD1-ALS patsiente ning kas nende prognoos on halvem?	Eestis on praegu teadaolevalt kaks SOD1 mutatsiooniga patsienti. Individuaalse patsiendi prognoosi ei saa täpselt ennustada, vaid peame lähtuma rahvusvaheliste suuremahuliste uuringute andmetest, mille alusel SOD1-mutatsiooniga ALS patsientide prognoos on halvem.
Kas on põhjust arvata, et Eestis esineb SOD1 genotüüpi enam kui 2%-l ALS-i patsientidest?	Ei ole põhjust arvata, et Eestis esineks rohkem SOD1 mutatsiooniga ALS patsiente kui mujal maailmas (nagu ka praegused kaks patsiendi näitel.