

## TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Biogen Estonia OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Hobujaama 4, Tallinn 10151, Estonia
1.3 Taotleja telefoninumber	+370 674 40653
1.4 Taotleja e-posti aadress	jolanta.dickute@biogen.com
1.5 Kaastaotleja	CentralPharma Communications OÜ
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	<a href="mailto:kadri@centralpharma.ee">kadri@centralpharma.ee</a>
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Kadri Känd
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	<a href="mailto:kadri@centralpharma.ee">kadri@centralpharma.ee</a>

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Amüotroofilise lateraalskleroosi (ALS-i) ravi toferseeniga, 100 mg.
2.3. Taotluse eesmärk	
<p><input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu</p> <p><input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse</p> <p><input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse</p> <p><input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)</p> <p><input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>1</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>2</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>3</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>4</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>5</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>6</sup></p>	

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

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

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

## 2.4 Taotluse eesmärgi kokkvvõtlik selgitus

**Amüotroofiline lateraalskleroos (ALS)** on täiskasvanutel esinev invaliidistav neurodegeneratiivne harvikaigus. Kirjanduse andmetel on umbes 2% kõigist ALS patsientidest seotud geneetilise veaga SOD1-ensüümis, mille normaalne funktsioon on kaitsta rakke oksüdatiivse stressi eest. Patogeensete mutatsioonide tagajärjel aga kuhjub rakkudes toksiline SOD1 valk, mis kahjustab aksonite struktuuri ja hävitab motoneuroneid ning tekib lihaste, sealhulgas hingamis- ja neelamislihaste nõrkus ja kärbumine.

Käesolev taotlus keskendub *SOD1*-geeni mutatsioonidest põhjustatud ALS-iga patsientide hulgas läbiviidud III faasi uuringule **VALOR** ja selle avatud sildiga pikendus uuringule (**OLE**). Uuritavaks toimeaineks oli toferseen, antisenss-oligonukleotiid (ASO), mis hübridiseerudes SOD1 mRNA-ga vähendab valgu SOD1 toksilise vormi kuhjumist seljaajuvedelikus, aidates ära hoida aksonite kahjustusi, motoneuronite hävimist ning tänu sellele aeglustada lihasjõu kadumist ning haiguse progressiooni. Kui haiguse loomuliku kulu andmete järgi on SOD1-ALS haigete keskmine elulemus 2,7 aastat [1] ning SOD1/A5V mutatsioonikandjatel kõigest 1-1,2 aastat [1,2], siis VALOR ja VALOR OLE viimaste tulemuste põhjal (28.02.23) on varasema ravi algusega rühma keskmine elulemus 3,9 aastat (1,2 aastat kauem kui ilma ravita) ja hilisema ravi rühma keskmine elulemus 3,3 aastat. Ühtlasi pikendab toferseen-ravi ventileerimisvaba elulemust (alalise ventilatsiooni risk: HR=0,47; 95% CI: 0,20-1,11) ning patsient ei vaja enam nii palju toetavat ravi. [3]

Käesolevalt taotleme toferseeni lisamist soodusravimite loetellu kõige suurema katmata vajadusega patsientide rühmas: *SOD1* mutatsiooniga ALS patsiendid, kelle jaoks hetkel puudub efektiivne sihtmärgistatud ravi ning kes hetkel saavad kõigile ALS-iga patsientidele määratud standardravi, milleks on rilusool.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Toferseen (QALSODY™) on näidustatud täiskasvanutele superoksiid dismutaas 1 ( <i>SOD1</i> ) geeniga seotud amüotroofilise lateraalskleroosi (ALS) raviks.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	G12.2 Motoorneuroni haigus
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	

#### **Haiguse ülevaade**

Amüotroofiline lateraalskleroos (ALS) on haruldane (ORPHA: 803) täiskasvanuea neuroloogiline haigus, mille puhul mootorsete närvirakkude (motoneuronite) kiire enneaegne hävimine viib taatele alluvate lihaste nõrgenemise ja kõhetumiseni. [4,5] ALS on motoneuroni haigustest (MND) kõige levinum, moodustades ligikaudu 90% juhtudest. Haigus progresseerub kiiresti ja kahjustab nii ülemisi kui ka alumisi motoneuroneid. Ülemised motoneuronid asuvad ajukoos ja ajutüves. Nende ülesanne on edastada närviimpulsse alumistele motoneuronitele, mis paiknevad ajutüve kraniaalnärvide tuumades ja seljaajus. Alumised motoneuronid juhivad seejärel signaali mööda närvikiude lihastesse, et käivitada ja kontrollida liigutusi. [6]

Enamikel haigetest (**60-70%**) algab ALS alumise motoneuroni kahjustusest tingitud spinaalsete sümptomitega, nagu ühe käe või jala nõrkus ning lihaste kõhetumine. **20-30%** juhtudest esineb bulbaarse algusega haigus, mille korral tekivad esmalt kõne- ja neelamishäired. Kuni **2%-1** haigetest

avaldub haigus hingamislihaste nõrkusega. Tavaliselt tekivad hingamishäired siiski haiguse hilises staadiumis nagu ka kõnevõime kadumine ning neelamishäired. [4,7]

Keskmine vanus ALS haigestumisel on 55 eluaastat (kõikudes vahemikus 40-70 aastat). [7,8] Haigusperiood kestab sümptomite tekkest keskmiselt 3-5 aastat, lõppedes halvatus ja hingamislihaste nõrkusest tingitud hingamisseiskusega, kui ei minda üle juhitavale hingamisele. [4] 50% patsientidest sureb keskmiselt 3 aasta jooksul. Üksikudel juhtudel on haiguse progresseerumine aeglasem ja kulg healoomulisem. Umbes 5% patsientidest elab 20 aastat. [9]

## **Etioloogia**

Nagu mitmete neurodegeneratiivsete haiguste puhul, on ka ALS etioloogia ebaselge, olles mõjutatud mitmete faktorite poolt, kuid lõpptulemuseks on alati aksonite kahjustused ja neurodegeneratsioon. [10,11]

Haigus võib kuni 90% juhtudest esineda sporaadiliselt (SALS) ehk on juhuslikult tekkinud [11] ning 10% on tegemist perekondliku (FALS) ehk geneetilise vormiga [12]. Kliiniliselt on sporaadilist ja perekondlikku ALS-i raske eristada, kuid FALS-i patsientidel ilmnevad sümptomid tavaliselt veidi varem (40-50-aastaselt) kui SALS-i patsientidel (50-60-aastaselt).

On kirjeldatud mitmeid gene, mis võivad olla seotud ALS-i haigestumisega. Levinumad neist on näiteks mutatsioonid *SOD1*, *C9orf72* ja *FUS* geenides. [13]

ALS-iga on seostatud ka mitmesugused keskkonnast tingitud riskifaktoreid, näiteks kokkupuude orgaaniliste kemikaalidega (pestitsiidid, lahustid) ja raskemetallidega (plii, elavhõbe); elektrilööki ja füüsilised traumad; profisport, sõjaväelase elukutse või amet, mis nõuab rasket füüsilist tööd; madal kehamassiindeks; suitsetamine ja viirusnakkused. [14–16]

Kuigi haigus võib tekkida igas vanuses ja olenemata rassist, avalduvad sümptomid kõige sagedamini valgenahalistel, vanuses 55-75 aastat ning meestel veidi suurema tõenäosusega kui naistel. [5]

## ***SOD1* geen**

*SOD1* (superoksiid dismutaas 1) on üks esimesi gene, mida seostati ALS-iga juba 1990ndatel. [17] Umbes 2% kõigist ALS patsientidest, sealhulgas 10-20% perekondlikest (FALS) juhtudest ja 1-2% sporaadilistest (SALS) on seotud geneetilise veaga *SOD1*-ensüümis. [13]

*SOD1* geen asub 21. kromosoomis ning on peamiselt autosoom-dominantse pärilikkusega, mis tähendab, et haiguse avaldumiseks lapsel piisab ainult ühe muteerunud geenikoopia pärimisest vanematelt. On tuvastatud, et ALS-ga on seotud rohkem kui 200 kordumatut *SOD1* mutatsiooni. [18,19]

*SOD1* geen kodeerib antioksidantset superoksiid dismutaasi ensüümi, mille ülesanne on kaitsta rakke oksüdatiivse stressi eest, mis tekib reaktiivsete hapnikuühendite kahjustava toime tulemusena. Mutatsioonide tagajärjel aga koguneb rakku toksilisi valgu ja RNA kogumikke, mis kahjustavad aksonite struktuuri, häirides närvirakkude normaalset funktsioneerimist. [10,19]

Aksonite kahjustuste tagajärjel vabanevad seljaajuvedelikku ja verre neurofilamendid (NfL), mis on oluliseks markeriks neurodegeneratsiooni ulatuse määramisel. [20,21] NfL-i kontsentratsioon korreleerub haiguse progresseerumise kiirusega ning on kõrge juba enne kliiniliste sümptomite ilmnemist, suurenedes veelgi 6-20 kuud pärast sümptomite algust. [22,23]

*SOD1*-ALS genotüüp on ALS-i agressiivsem vorm, keskmise elulemusega ligikaudu 2,7 aastat. [1]

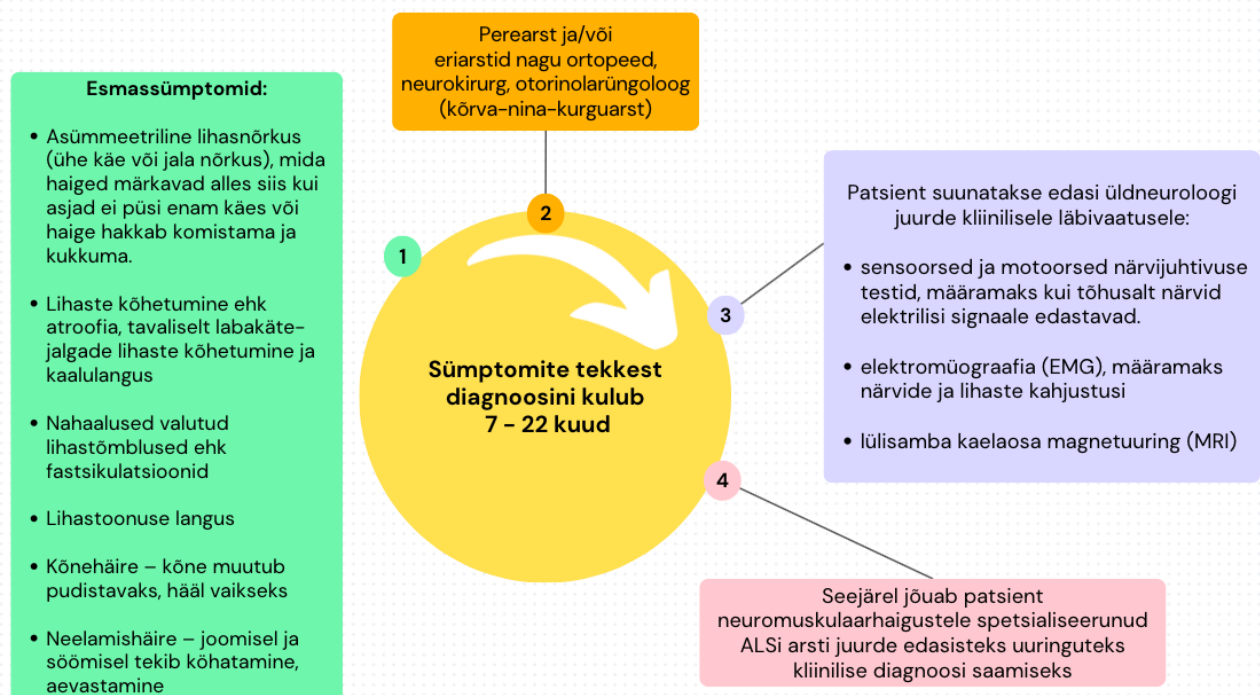
Teatud SOD1 variandid on seotud ebatüüpilise haiguse progresseerumisega, sõltuvalt sellest, milline valk on muteerunud. Patsiendid, kellel on SOD1-A5V geneetiline vorm, on elumus umbes 1 aasta, samas kui SOD1-D91A variant on seotud pikema elulemusega. [2]

## Diagnostika

Diagnostika haiguse varases staadiumis on keerukas, kuna sümptomid võivad olla varieeruvad ja mittespetsiifilised ning kattuda paljude teiste neurodegeneratiivsete haigustega. Diagnoosimisel on oluline hinnata, kas esinevad ALS-ile iseloomulikud, nii ülemiste kui ka alumiste motoneuronite kahjustuste tunnused.

ALS-i diagnoosib neuroloog, aga kuna puudub tundlik ja spetsiifiline ALS-i biomarker, põhineb diagnostika patsiendi kaebustel, kliinilisel läbivaatusel tuvastatud leidudel ning elektroneurodiagnostika (ENMG), magnetresonantstomograafia (MRI) ja laboriuuringute tulemustel. [24] Eesmärgiks on välistada teised sarnaste sümptomitega närvisüsteemi kahjustavad haigused, nagu kasvaja, ajuinfarkt, müasteenia, lihashaigused jne. [25]

Keskmine aeg sümptomite tekkest diagnoosini on 7-22 kuud ja hõlmab vähemalt 3 eriarsti vastuvõttu (Joonis 1). [26] ALS-i sümptomite varieeruvusest tulenev diagnoosi viibimine põhjustab omakorda ka raviviivitusi, olles suureks probleemiks haiguse puhul, mille varajane avastamine ja kohene ravi on elulemuse kohapealt olulise tähtsusega. [27]



Joonis 1. ALS-i diagnoosimise teekond [24,26–28]

Geneetiline testimine on oluline osa ALS-i diagnoosimisest, eriti perekondliku eelsoodumuse korral. Samas võivad mõned geneetilised mutatsioonid esineda ka juhuslikel ehk SALS patsientidel. Seetõttu on oluline testida kõiki ALS-i patsiente, et tuvastada spetsiifilised geneetilised mutatsioonid ja tagada, et ka SALS patsientidel oleks juurdepääs täpsemale ja efektiivsemale ravile. [29,30]

Kahjuks ei ole Põhjamaades ALS-i puhul standardset geneetilise testimise ja/või sõeluuringu rutiini. Kuna haigus diagnoositakse vaid kliiniliste tunnuste ja sümptomite alusel, siis saavad kõik ALS

diagnoosiga patsiendid, sealhulgas ka SOD1-ALS genotüübiga patsiendid hetkel ravi ainult rilusooliga (ALS standardravi).

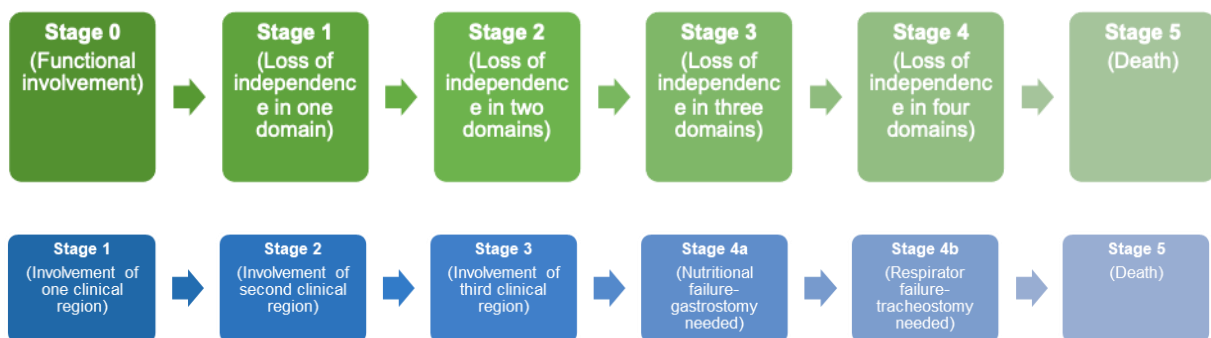
## Klassifikatsioon

ALS-i progresseerumise hindamiseks ning patsientide ravi planeerimise ja jälgimise lihtsustamiseks kasutatakse MiToS ja King süsteeme (**Joonis 2**). **King süsteem** võimaldab hästi eristada haiguse varajasi ja keskmisi staadiume, samas kui **MiToS süsteem** keskendub täpsemini haiguse hilisematele staadiumitele ning patsiendi funktsionaalse võimekuse hindamisele. [31,32]

**MiToS (Milano-Torino Staging) süsteem** aitab hinnata, kui kiiresti ALS mõjutab patsiendi eluliselt tähtsaid funktsioone ning määrata vajadust meditsiiniliste abivahendite ja toetava ravi järele. Süsteem keskendub neljale põhifunktsioonile: kõne, neelamine, ülakeha funktsioonid ja jalalihaste funktsioonid, mida hinnatakse ALSFRS-R skaala abil.

**King's-i staadiumisüsteem** on meetod, mis määratleb haiguse progresseerumist neuroloogiliste ja füsioloogiliste muutuste põhjal läbi viie staadiumi:

- **Stadium 1:** ALS-i sümptomid ilmnevad ainult ühes kehaosas (käes või jalgas).
- **Stadium 2:** Sümptomid levivad teise kehaosasse (mõlemad käed või mõlemad jalad on mõjutatud).
- **Stadium 3:** Kaasatud on kolmas funktsionaalne süsteem, näiteks neelamine või hingamine.
- **Stadium 4a:** Patsient vajab toitumistoru/toitesondi paigaldamist (gastrostoomia).
- **Stadium 4b:** Patsient vajab hingamisabi (näiteks mitteinvasiivset ventilaatorravi).



Joonis 2. ALS-i haigusstaadiumite klassifitseerimise süsteemid: Milano-Torino (üleväl) ja King (all) [31,32]

## Epidemioloogia

ALS on harvaesinev haigus, mille hinnanguline levimus on 4,5 juhtu 100 000 isiku kohta ning esinemissagedus 1,75 juhtu 100 000 isiku kohta aastas. [33,34] Kirjanduse andmetel esineb *SOD1* geenimutatsiooni ligikaudu 2%-il kõikidest ALS-i patsientidest. [13]

Eestis on hinnanguliselt 70 ALS diagnoosiga isikut ning igal aastal diagnoositakse umbes 20-25 uut haigusjuhtu. [7]

## Haiguskoormus

Haiguse progresseerumine mõjutab inimese iseseisvust, sealhulgas kõndimisvõimet, söömist ja rääkimist. Funktsionaalse võimekuse langus viib paratamatu muutuseni töövõimes ning tõenäoliselt sissetuleku kaotuseni ja üldiste muutusteni tuleviku lootustes ja plaanides. [35] Neuroloogid on teatanud, et muudatused tööstaatuses toimuvad keskmiselt 16 kuud pärast sümptomite ilmumist. Kõige sagedamini nimetatud põhjused on liikumisvõime halvenemine (74%), suurenenud lihasnõrkus (35%) ja kõnehäired (23%). Pole üllatav, et elukvaliteet (QoL, *Quality of Life*) on ALS-i korral madalam kui üldpopulatsioonis. [36–41] Faasis, kus patsient on toitumis- ja

hingamispuudulikkuse tõttu iseseisvuse kaotanud, on elukvaliteet märgitud hullemaks kui surm. [42]

Umbes 50% ALS-i patsientidest kogeb frontotemporaalset dementsust (FTD) [43], mille sümptomiteks on raskused õigete sõnade leidmisel ja katkendlik kõne, mõjutades ka kirjutatud teksti. Kognitiivsuse vähenemisele tuleks aegsasti tähelepanu pöörata, et patsiendid saaksid selgelt väljendada oma soove elulõpu hoolduse juhisteks.

Füüsiliselt ja vaimselt rasket koormust ja elukvaliteedi langust täheldavad ka haige lähedased. [44] Kuigi ravijuhised rõhutavad vajadust pakkuda patsientidele ja nende peredele psühholoogilist tuge, on 51% ALS-i patsientidest teatanud, et ei saa riiklikult pakutavat hooldusteenust, mis suurendab pereliikmetele ja sõpradele tugineva mitteametliku hoolduse koormust veelgi. [45] Seejuures võib tüüpiline hooldamisele pühendatud aeg ulatuda kuni 130 tunnini nädalas (sõltuvalt haiguse staadiumist). [46,47]

73% neuroloogidest märgib, et ALS-i patsiendid väljendavad muret haiguse finantskoormuse pärast, kuna hooldamise kulud moodustavad üle 50% ALS-iga seotud kogukuludest ning lisaks vajab suur osa ALS-i patsientidest (68%) kodu kohandamist vastavalt nende funktsionaalsetele võimetele või kolimist ALS-i sõbralikumasse majja, ja seda kõike oma kuludega. [48]

## Ravivõimalused

ALS on väga raske neurodegeneratiivne haigus, millel puudub kuratiivne ravi. Ravi eesmärk on pikendada patsiendi eluiga, aeglustada haiguse progresseerumist ja parandada elukvaliteeti.

ALS-i ravi ja rehabilitatsioon peaks olema interdistsiplinaarne ning hõlmama arstide, õdede, füsioterapeutide, tegevusterapeutide, logopeedide ja toitumisspetsialistide, samuti sotsiaaltöötajate ja rehabilitatsioonijuhendajate omavahelist koostööd.

Erinevate ravimiuringute käigus on püütud leida ALS-i kulgu pidurdavat haigusespetsiifilist ravimit, kuid siiani on kogu maailmas laialdaselt kasutusel vaid üks kliinilistes uuringutes efektiivseks osutunud ravim – rilusool, mis alates 2012.a. 1. juulist on ka Eestis soodusravimite nimekirjas. [7]

Ravivalikutest on mõnel pool saadaval ka antioksidant edaravoon [5], millel on näidatud mõningane haiguse kulgu aeglustav toime. Eestis puudub edaravoonil müügiluba, kuid Tervisekassa on seda erandkorras hüvitanud ühele patsiendile.

ALS vaevused tulenevad närvirakkude kahjustumisest ja sellele järgnevast tahtele alluvate lihaste nõrgenemisest. ALS ei mõjuta teisi organeid ning kui lihasjõu kadumist mitte arvesse võtta, saab haiguse teisi sümptomeid leevendada palliatiivse ravi meetoditega. [9]

Näited ALS-i sümptomite leevendamiseks palliatiivse ravi meetoditega:

- **Lihasnõrkuse leevendamine** - Jalalihaste nõrkuse tõttu tekib vajadus erinevate abivahendite järele, nagu kargud ja rulaator, hilisemas staadiumis ka ratastool. Käelihaste nõrkuse korral on vaja abi riietumise ja söömisega. Oluline on tagada patsientidele vajalike abivahendite kättesaadavus.
- **Lihastõmbuste ja spasmi ravi.** Krambivastastest ravimitest suuremgi roll on füsioteraapial ja kehaasendi jälgimisel ning korrigeerimisel.
- **Fastsikulatsioonid** ehk nahaalused valatud lihastõmbused on ALS-i üks tüüpilisemaid tunnuseid. Esmaseks ravisoovituseks on magneesium ning kohvijoomise ja suitsetamise

lõpetamine.

- **Neelamisraskused** tulenevad neelamisprotsessis osalevate bulbaarpiirkonna lihaste nõrkusest – algul abistab logopeed, hilisemas staadiumis vajavad haiged juba spetsiaalset toitmissüsteemi (gastrostoomi). Kui paljude haiguste palliativse ravi põhimõtetes pigem välditakse PEG-sondi, siis bulbaarsümptomitega ALS-i puhul see seisukoht ei kehti, kuna ainult neelamisraskuste all kannatav ALS-patsient võib PEG abil olla veel töövõimeline. Neelamisraskustega tekkivat süljevooluse probleemi saab vähendada näiteks antikolinergiliste ravimitega. Toitumise jälgimine on ALS-i hoolduses samuti kriitilise tähtsusega, kuna kehakaalu langus ja alatoitumine võivad haiguse kulgu kiirendada.
- **Kommunikatsiooniraskused** – Ravijuhised soovivad lähedaste ja hooldajatega suhtluse säilitamiseks kasutada näiteks kõnesünteesiseadmeid ja silmadega juhitavaid seadmeid.
- **Hingamisraskuste** korral saab kasutada abistava meetodina kodust hapnikravi, mida haige võib vajada kuni 24 tundi ööpäevas. Alternatiivse ravina kasutatakse näomaskiga varustatud mitteinvasiivset ventileerimise seadet (BiPAP).
- **Valu ja depressiooni ravi**

### Katmata ravivajadus

ALS on raskelt invaliidistav ja eluohtlik motoneuronite haigus, millega kaasnev koormus on ühiskondlikust seisukohast suur, sest tervishoiuressursse kasutatakse palju ja kulud on suured ning patsientide töötusest tulenev produktiivsuse vähenemine on märgatav. Samuti on haigusel märkimisväärne kliiniline koormus ja suur mõju patsientide tervisega seotud elukvaliteedile, mõjutades igapäevaseid tegevusi ning füüsilist ja vaimset tervist.

Seejuures on muteerunud *SOD1*-geeniga ALS näol tegemist haiguse agressiivsema vormiga, mille keskmine elulemus alates sümptomite ilmnemisest on ligikaudu 2,7 aastat. [1] Hetkel hõlmab *SOD1*-ALS genotüübiga patsientide ravikäsitlus standardravi rilusooliga. Kuigi rilusool on patsientide poolt hästi talutav, on selle efektiivsus üsna tagasihoidlik, pikendades ventileerimisvaba elulemust keskmiselt vaid 2-3 kuud [49], ilma et sellega kaasneks märgatav lihasjõu paranemine või puude vähenemine. [50] Ka rilusooli ravimi omaduste kokkuvõttes on välja toodud, et puuduvad tõendid, et ravim omaks ravitoimet motoneuroni funktsioonile, lihasjõudlusele ja mootorsetele sümptomitele. [51]

**Kokkuvõttes esineb vajadus efektiivse ravi järele, mis oleks suunatud ALS agressiivse vormi, *SOD1*-ALS raviks, ja pikendaks nende patsientide elulemust säilitades elukvaliteeti.**

## 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Teostati otsing PubMed andmebaasis kasutades märksõnu „*tofersen*“ ja „*amyotrophic lateral sclerosis*“ piiranguga „*clinical trial*“. Otsingu tulemusena leiti 3 uuringut:

- Miller et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2022. 387(12):1099-1110. doi: 10.1056/NEJMoa2204705 [19]
- Miller et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2020. 383(2):109-119. doi: 10.1056/NEJMoa2003715. [52]
- Benatar et al. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. Neurotherapeutics. 2022. 19(4):1248-1258. doi: 10.1007/s13311-022-01237-4. [53]

Taotluses on kajastatud ühe 3. faasi uuringu tulemused (VALOR).

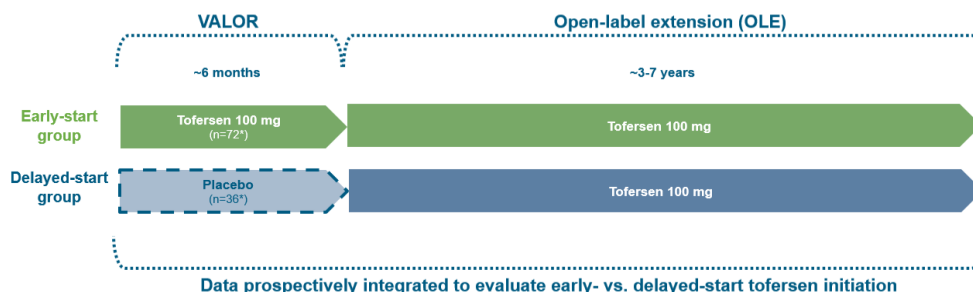
#### 4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

### VALOR + OLE (NCT02623699)

Toferseeni efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises topeltblindas platseebokontrolliga 3. faasi kliinilises uuringus VALOR ja sellele järgnevas avatud sildiga pikendusuurings (OLE). Uuring viidi läbi 10 riigis (Belgia, Kanada, Taani, Prantsusmaa, Saksamaa, Itaalia, Jaapan, UK, US ja Uus-Meremaa).

VALOR uuring koosnes 4-nädalasest skriinimise perioodist, 24-nädalasest platseebokontrollitud raviperioodist ja 4-8-nädalasest jälgimis perioodist, pärast mida said kõik VALOR uuringu lõpetanud patsiendid võimaluse jätkata avatud sildiga toferseeni ravi 3-7 aastat kestvas jätku-uuringus VALOR OLE (**Joonis 3**).



**Joonis 3. VALOR ja VALOR OLE uuringute disain**

VALOR uuringut alustas 108 SOD1-ALS diagnoosiga täiskasvanud patsienti, kellel oli ALS-ile omane nõrkus ja kesklaboris kinnitatud *SOD1* mutatsioon. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 kahte rühma:

- toferseen (N=72) (“varasema ravi algusega” rühm)
- platsebo (N=36) (“hilisema ravi algusega” rühm)

Samaaegselt jätkati tavapärasest ravi rilosooli ja/või edaravooniga.

**Uuringus osalejad jaotati alampopulatsioonidesse** vastavalt kiiresti ja aeglasemalt progresseeruva iseloomuga ALS järgi (**Tabel 1**).

**Tabel 1. Patsientide stratifitseerimine**

Protokolliga määratud haiguse progresseerumise alarühmad

Rikastatud esmase analüüsi populatsioon	“Aeglasemalt-progresseeruvad”
-----------------------------------------	-------------------------------



	"Kiiresti-progresseeruvad"		(mitte-mITT <sup>A</sup> , n=48)
	(mITT <sup>A</sup> , n=60)		
SOD1 mutatsioon	SOD1 mutatsioon, mis on ajalooliselt seotud lühema elulemusega <sup>B</sup>	Teised SOD1 mutatsioonid	Teised SOD1 mutatsioonid
ALSFRS-R skoori langus	≥ 0.2 punkti/kuus <sup>C</sup>	≥ 0.9 punkti/kuus <sup>C</sup>	Nõue puudub
SVC piirväärtus	≥ 65%		≥ 50%

<sup>A</sup> MITT MODIFITSEERITUD RAVIKAVATSUSLIKKU POPULATSIOONI KUULUVAD OSALEJAD, KES SAID VÄHEMALT ÜHE ANNUSE UURINGURAVIMIT. KÕIK TEISED OSALEJAD KUULUSID MITTE-MITT POPULATSIOONI.

<sup>B</sup> P.ALA5VAL, P.ALA5THR, P.GLY42SER, P.HIS44ARG, P.GLY94ALA, P.LEU107VAL, P.LEU39VAL, P.VAL149GLY, P.LEU85VAL.

<sup>C</sup> ENNE RANDOMISEERIMIST SAADUD ALSFRS-R LANGUSTREND ARVUTATI JÄRGMISELT: (48 - RAVIEELNE SKOOR) / (AEG SÜMPTOMITE TEKKIMISEST). EESMÄRGIGA NÄIDATA, KUI KIIRESTI PATSIENDI FUNKTSIONAALNE VÕIMEKUS LANGEB ALATES SÜMPTOMITE ILMNEMISEST. SVC, AEGLANE VITAALKAPATSITEET (*SLOW VITAL CAPACITY*)

### Patsientide algandmed

Üldise ravikavatsusega (ITT, *intent to treat*) populatsiooni ravieelsed haiguse karakteristikud olid toferseeniga ravitud osalejatel (n = 72) ja platseebot saanud osalejatel (n = 36) üldiselt sarnased (**Tabel 2**). Ravieelne ALS-i funktsionaalse hindamise muudetud skaala (ALSFRS-R, *Functional Rating Scale-Revised*) koguskoor oli toferseeni rühmas 36,9 (standardhälve: 5,9) ja platseeborühmas 37,3 (standardhälve: 5,8). Toferseeni rühmas oli lühem mediaanne aeg sümptomite tekkimisest (11,4 kuud) võrreldes platseeborühmaga (14,6 kuud) ja suurem keskmine ravieelne NfL-i plasmasisaldus (100.4 pg/ml) võrreldes platseeborühmaga (89.7 pg/ml).

**Tabel 2. Uuringus osalejate ravieelsed näitajad**

	Kiiresti-progresseeruvad (mITT) rühm (N=60) <sup>A</sup>		Aeglasemalt-progresseeruvad (non mITT) rühm (N=48)		KOKKU (N=108)	
	Platseebo (n=21)	Toferseen 100 mg (n=39)	Platseebo (n=15)	Toferseen 100 mg (n=33)	Platseebo (n=36)	Toferseen 100 mg (n=72)
<b>Rilusooli kasutamine n (%)</b>	13 (62)	25 (64)	9 (60)	20 (61)	22 (61)	45 (62)
<b>Edaravooni kasutamine n (%)</b>	1 (5)	2 (5)	2 (13)	4 (12)	3 (8)	6 (8)
<b>Aeg sümptomite tekkimisest (kuud)<sup>B</sup></b>						
<b>Mediaan (Q1, Q3)</b>	8.3 (5.1, 12.1)	8.3 (6.0, 10.4)	39.6 (30.3, 53.6)	35.5 (19.5, 60.9)	14.6 (6.6, 32.0)	11.4 (7.2, 28.9)
<b>Vahemik: min, max</b>	2.4, 21.3	1.7, 18.5	11.8, 103.2	3.9, 145.7	2.4, 103.2	1.7, 145.7
<b>NfL plasmakontsentratsioon (pg/mL)</b>						

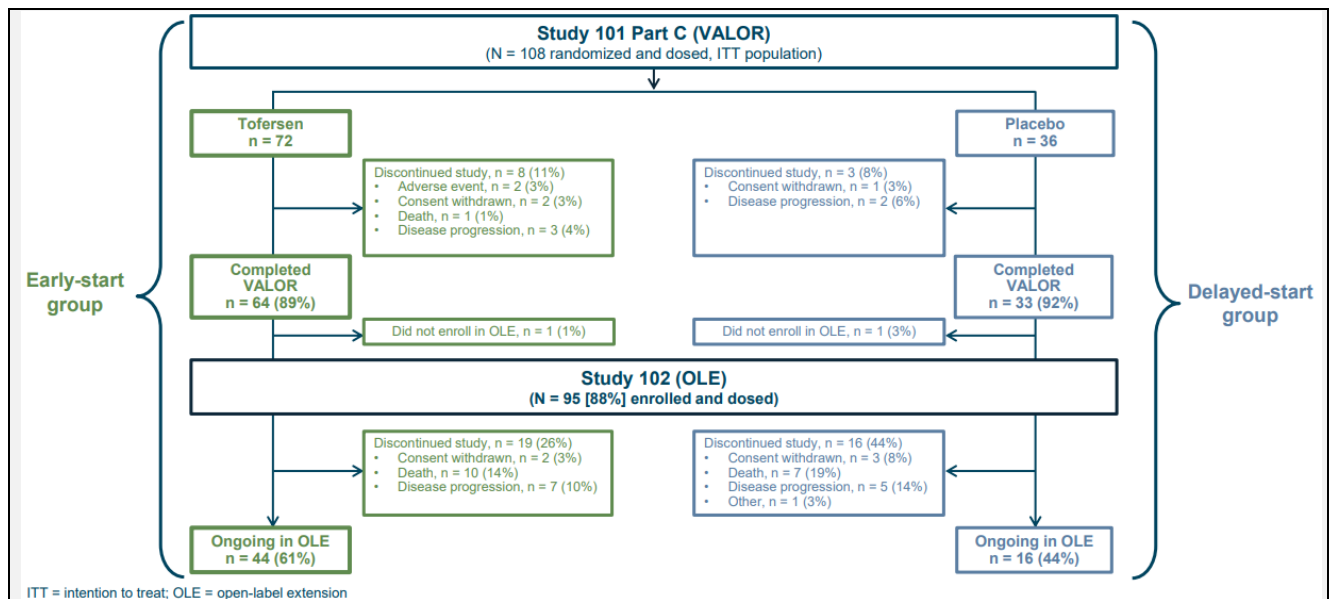
<b>Keskmine (SD)</b> <b>Vahemik: min, max</b>	127.3 (94.4) 9, 370	146.2 (82.6) 12, 329	37 (29.5) 8, 99	47.6 (41.8) 5, 211	89.7 (86.5) 8, 370	100.4 (82.8) 5, 329
<b>ALSFRS-R randomiseerimise eelne skoori langus (punkti kuus)<sup>c</sup></b>						
<b>Keskmine (SD)</b> <b>Vahemik: min, max</b>	-1.81 (1.2) -4.91, -0.42	-1.74 (1.6) -8.30, -0.39	-0.26 (0.3) -0.84, -0.02	-0.30 (0.2) -0.77, 0.00	-1.16 (1.2) -4.91, -0.02	-1.08 (1.4) -8.30, 0.00
<b>ALSFRS-R skoori langus, perioodil skriiningust kuni 15. päevani (punkti kuus)</b>						
<b>Keskmine (SD)</b> <b>Vahemik: min, max</b>	-1.3 (3.9) -11, 10	-1.8 (2.5) -9, 3	0.1 (1.9) -3, 4	-0.1, 1.3 -3, 4	-0.7 (3.3) -11, 10	-1.0 (2.2) -9, 4
<b>ALSFRS-R algväärtuse koguskoor</b>						
<b>Keskmine (SD)</b> <b>Vahemik: min, max</b>	35.4 (5.7) 24, 45	36.0 (6.4) 15, 44	39.9 (5.1) 32, 47	38.1 (5.1) 26, 48	37.3 (5.8) 24, 47	36.9 (5.9) 15, 48
<b>SVC algväärtus (%)</b>						
<b>Keskmine (SD)</b> <b>Vahemik: min, max</b>	83.7 (17.9) 57.4, 120.4	80.3 (14.2) 46.7, 114.8	87.1 (14.8) 54.8, 114.4	84.2 (19.0) 55.4, 134.7	85.1 (16.5) 54.8, 120.4	82.1 (16.6) 46.7, 134.7

<sup>a</sup> NFL ALARÜHMAD ON MÄÄRATLETUD KUI  $\geq 75.60$  PG/ML JA  $< 75.60$  PG/ML, VASTAVALT.

<sup>b</sup> ALS-I SÜMPTOMITE TEKKIMISE ALGUSEST MÖÖDUNUD AEG ARVUTATAKSE KUUES JÄRGMISELT: (LÄHTEPUNKTI KUUPÄEV – ALS-I SÜMPTOMITE ALGUSE KUUPÄEV)/30,4375.

<sup>c</sup> ENNE RANDOMISEERIMIST SAADUD ALSFRS-R LANGUSTREND ARVUTATI JÄRGMISELT:  $([\text{MAKSIMAALNE VÕIMALIK SKOOR}, 48] - [\text{ALSFRS-R SKOOR 1. PÄEVAL}]) / (\text{AEG SÜMPTOMITE TEKKIMISEST})$ .

VALOR uuringu 108 osalejast liitus OLE uuringuga 95 patsienti, kellest 63 (88%) on toferseeni grupist ja 32 (89%) platseebo grupist. Seni on OLE kestnud üle 2 aasta ning viimased tulemused on avaldatud kuni 104 nädalani (28.02.2023). [3] Hetkel on uuringusse kaasatutest uuringut jätkamas platseebo rühmast 16 (44%) osalejat ja toferseeni rühmast 44 (61%) osalejat. Patsientide liikumine VALOR uuringust OLE uuringusse on näidatud **Joonis 4**. Uuring jätkub kuni 2027 aastani.



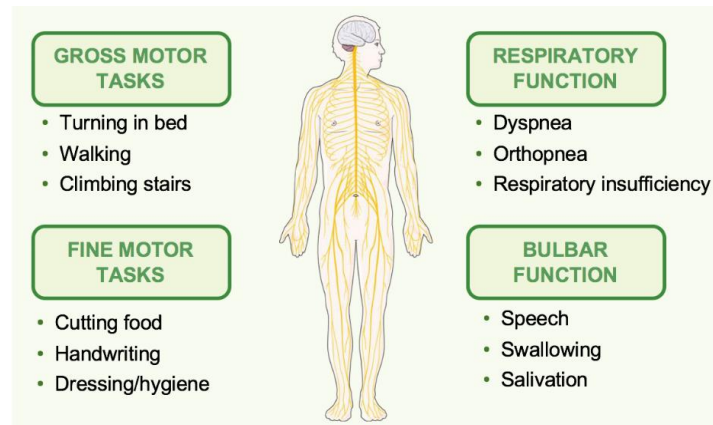
Joonis 4. Patsientide liikumine VALOR ja OLE uuringutes (kuni veebruar 2023) [3]

<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p><b>Toferseen</b> Patsientidele manustati 100 mg toferseeni intratekaalselt (süstena seljaajuvedelikku) järgneva skeemi alusel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 küllastusannust (üks süst 14-päevaste intervallidega) ja</li> <li>○ 5 säilitusannust (üks süst iga 28 päeva järel)</li> </ul> <p>Samaaegset ravi rilusooli ja/või edaravooniga lubati jätkata osalejatel, kes olid ravimit saanud stabiilses annuses vastavalt vähemalt 30 või 60 päeva enne uuringuravi algust.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p><b>Platseebo</b> Platseebot manustati toferseeniga sama annustamisskeemi järgides intratekaalselt 1-3 minuti vältel. Samaaegset ravi rilusooli ja/või edaravooniga lubati jätkata osalejatel, kes olid ravimit saanud stabiilses annuses vastavalt vähemalt 30 või 60 päeva enne uuringuravi algust.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>VALOR uuringu platseebokontrollitud periood kestis 28 nädalat ehk ligikaudu 6 kuud. Sellele järgnes avatud sildiga OLE pikendusuuring, mis kestab 3-7 aastat (sõltuvalt uuringusse kaasamise ajast). Uuringu lõpuks on märgitud august 2027. Vahetulemused on avaldatud vastavalt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 28. uuringu nädalal (16.07.2021)</li> <li>2. 52. uuringu nädalal (16.01.2022)</li> <li>3. 104. uuringu nädalal (28.02.2023)</li> </ol>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ALS-i funktsionaalse hindamise muudetud skaala (ALSFRS-R) koguskoori muutus võrreldes ravieelsega.</p> <p>ALSFRS test koosneb 12 küsimusest, mis hindavad üldist puude ulatust neljas erinevas valdkonnas: [19,54]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suuremad motoorsed ülesanded, näiteks kõndimine, voodis külje keeramine ja trepist käimine</li> <li>2. Peenmotoorika, näiteks toiduvalmistamine, käekiri, riietumine ja hügieen</li> <li>3. Hingamisfunktsioon</li> </ol>

#### 4. Bulbaarfunktsioon, näiteks kõne ja neelamine

Igale funktsioonile antakse puuduva funktsiooni korral hindeks 0 ja normaalse funktsiooni korral kuni 4 punkti. Maksimalne skoor on 48. ALSFRS skoor varieerub patsienditi, kuid keskmiselt langeb see umbes 1 punkt kuus ning on geneetiliste mutatsioonide lõikes enamasti sarnane (üldine: 0.80 punkti; *SOD1* positiivsetel: 0.77 punkti ja mitte-*SOD1/C9orf72*: 0.74 punkti). [55–57]

**Joonis 5** illustreerib ALSFRS-R valdkondi ja alamkategoriaid.

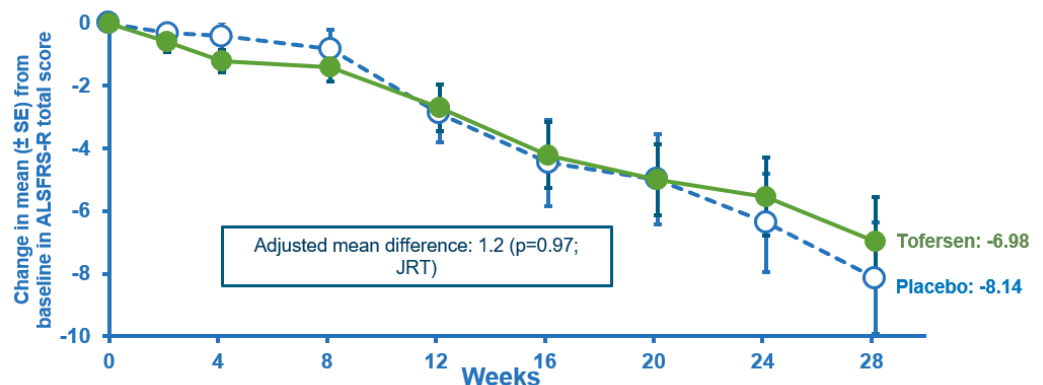


**Joonis 5.** ALSFRS-R testi valdkonnad ja alamkategoriaid.

#### 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

VALOR uuringus analüüsiti toferseeni efektiivsust esmalt modifitseeritud ravikavatuslikus populatsioonis (MITT populatsioon), mis sisaldas 60 kiiresti progresseeruva ALS-ga patsienti. Ülejäänud 48 patsienti määrati aeglasema haiguse kuluga mitte-MITT alamgruppi, kellest enamus said platseebot.

VALOR uuringu esmased tulemused ALSFRS-R skooris (MITT populatsioonis 28. nädalaks) olid arvuliselt toferseeni kasuks, kuid ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad platseebo rühmast (**Joonis 6**).



**Joonis 6.** Toferseeni ravi mõju ALSFRS-R-i skoori muutusele 28. nädalaks võrreldes ravieelsega (VALOR, MITT populatsioon).

ANALÜÜS PÕHINEB ANCOVA+MI MUDELIL, MIS ARVESTAB MUUTUJAJAID NAGU UURITAVA TULEMUSNÄITAJA ALGVÄÄRTUS, RAVIEELNE NFL PLASMAKONTSENTRATSIOON JA RILUSOOLI VÕI EDARAVOONI KASUTAMINE.

LÜHENDID: ALSFRS-R = ALS FUNKTSIONAALSE VÕIMEKUSE HINDAMISE SKAALA; MITT =

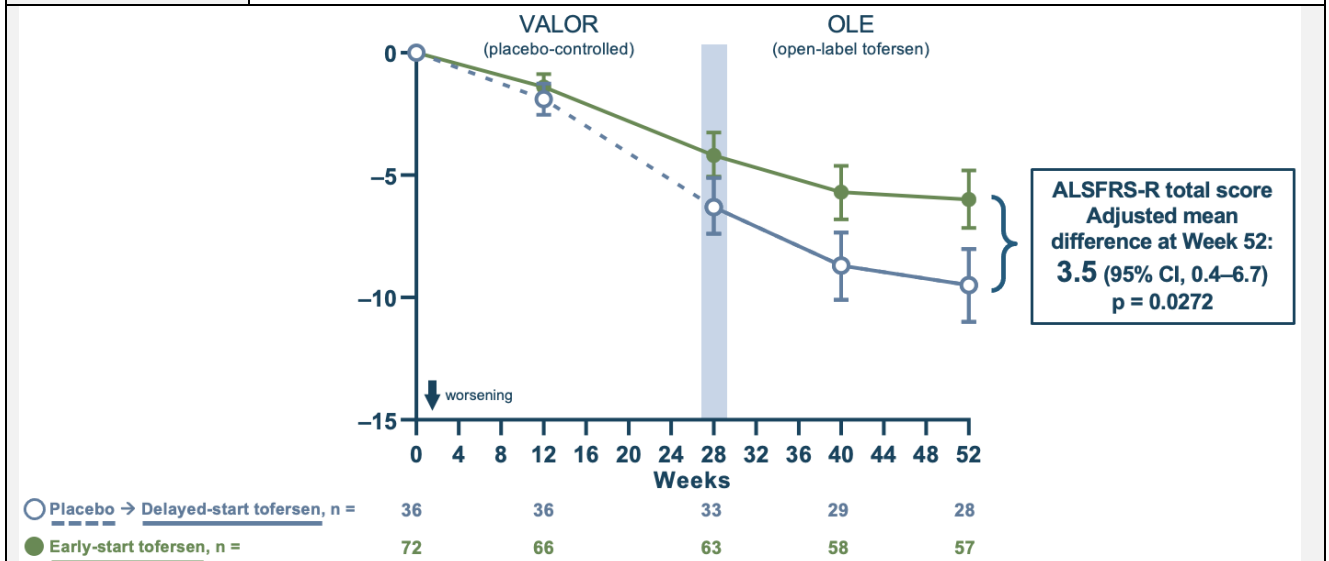
MODIFITSEERITUD RAVIKAVATSUSEGA POPULATSIOON; SE = STANDARDVIGA; JRT = JOINT RANK TEST; MI = MULTIPLE IMPUTATION, PUUDUVATE ANDMETE KÄSITLEMISEKS

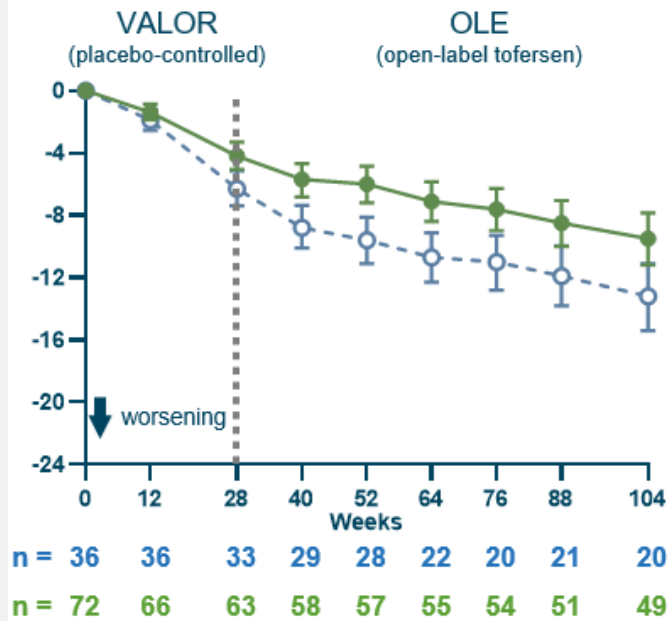
Selleks, et paremini hinnata ravi pikaajalist mõju, võrreldakse OLE uuringus “varajase algusega” ehk VALOR uuringu algusest toferseeni ravil olnud patsiente nendega, kes alustasid toferseeni ravi “viivitusega” ~6 kuud hiljem (algselt platseebot saanud patsiendid).

Pikemaajalises perspektiivis (OLE uuringus) ilmnes toferseeni positiivne mõju varasema ravi algusega populatsioonis, kus ALSFRS-R skoor langes uuringu 52. nädalani statistiliselt oluliselt vähem võrreldes platseebo grupiga, kes alustasid ravi ~6 kuud hiljem. Varajase ravi eelis püsis ka 104. nädalal (**Joonis 7**).

Kohandatud keskmine erinevus ravirühmade vahel oli 52. nädalal 3,5 (95% CI: 0,4–6,7; p=0,0272) ning 104. nädalal 3,7 (95% CI: -0,7; 8,2; p=0,1004).

Eeldati, et pikema jälgimisperioodi jooksul hakkavad varasema ja hilisema raviga alustanud grupi tulemused ühtima. Kuid üle 2 aasta kestnud OLE uuringu viimastes vahetulemustes on säilinud kahe grupi vaheline erinevus. See **rõhutab toferseeni ravi eeliseid haiguse võimalikult varajases staadiumis kasutamisel**, pakkudes seeläbi veelgi tõhusamat ravi efektiivsust.





**Joonis 7. Toferseeni ravi efekt ALSFRS-R skoori muutusele 52. nädalaks (üleval) ja 104. nädalaks (all) (VALOR + OLE, ITT populatsioon)**

ROHELINE PIDEVJOO MÄRGIB VARAJASE ALGUSEGA RAVIRÜHMA TULEMUSI (N=72).

SININE KATKENDJOO MÄRGIB HILISEMA ALGUSEGA RAVIRÜHMA TULEMUSI (N=36).

#### 4.2.7 Teised tulemusnäitajad

##### Teised tulemusnäitajad olid:

1. SOD1 kontsentratsiooni muutus algväärtusest
2. NfL plasmakontsentratsiooni muutus algväärtusest
3. Aeglase vitaalkapatsiteedi (SVC) protsentuaalne muutus algväärtusest
4. Käeshoitava dünamomeetri (HHD) megaskoori muutus algväärtusest
5. Ventileerimisvaba elulemus (aeg surmani või alalise ventilatsioonini)
6. Üldine elulemus (aeg surmani)

**SOD1** valgu kontsentratsioon liikvoris ei ole ALS-i progresseerumise indikaatoriks, küll aga, kuna ravim mõjub otseselt SOD1 mRNA-le ning vähendab SOD1 valgu kogust, on selle mõõtmine ravimi efektiivsuse hindamiseks oluline.

**NfL** (neurofilamentide kerged ahelad) plasmakontsentratsioon korreleerub haiguse progresseerumise kiirusega ning on oluliseks biomarkeriks aksonite kahjustuste ja neurodegeneratsiooni ulatuse määramisel ning elulemuse prognoosimisel.

**SVC** (aeglane vitaalkapatsiteet) mõõdab maksimaalset õhuhulka, mida inimene suudab aeglaselt ja täielikult välja hingata pärast maksimaalset sissehingamist. Seda kasutatakse, et hinnata kui hästi kopsud funktsioneerivad ja kui tõsiselt on haigus mõjutanud hingamislihaseid. Protsentuaalne (%) vähenemine näitab hingamisfunktsiooni halvenemist.

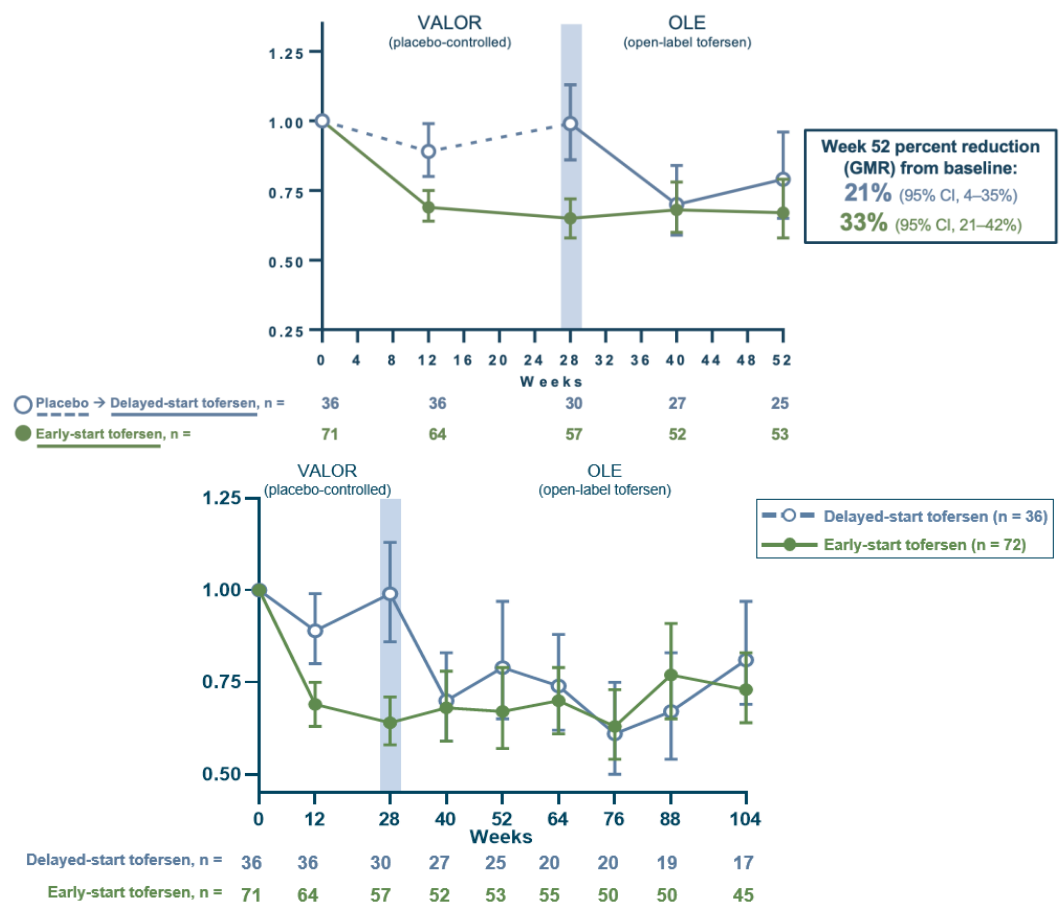
**HHD** (käeshoitav dünamomeeter) test lihaste tugevuse ja jõu hindamiseks.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

**Toferseeni ravi mõju SOD1 kontsentratsioonile**

Juba toferseeni ravi 8. nädalaks oli SOD1 kontsentratsioon liikvoris vähenenud. Alates 28. nädalast hakkasid mõlemad alamgruppid (“varasem” ja “hilisem” ravi) saama toferseeni ravi ning SOD1 kontsentratsioon püsis liikvoris aja jooksul stabiilsena, jäädes omale iseloomulike kõikumiste piiridesse (**Joonis 8**).

**52. nädalaks** langes toferseeni (“varasema ravi”) rühmal SOD1 valgu kogusisaldus liikvoris **33% (95% CI: 21-42)** ja platseebo (“hilisema ravi”) patsientidel **21% (95% CI: 4-35)**. **104. nädalaks** oli SOD1 valgu GMR (geomeetiline keskmine suhe ravieelsega) “varasema ravi” rühmas **27% (95% CI: 0,64-0,83)** ja “hilisema ravi” rühmas **19% (95% CI: 0,69-0,97)**.



**Joonis 8. Toferseeni mõju SOD1 valgu kontsentratsioonile liikvoris 52. nädalaks (üleval) ja 104. nädalaks (all) (VALOR + OLE, ITT populatsioon)**

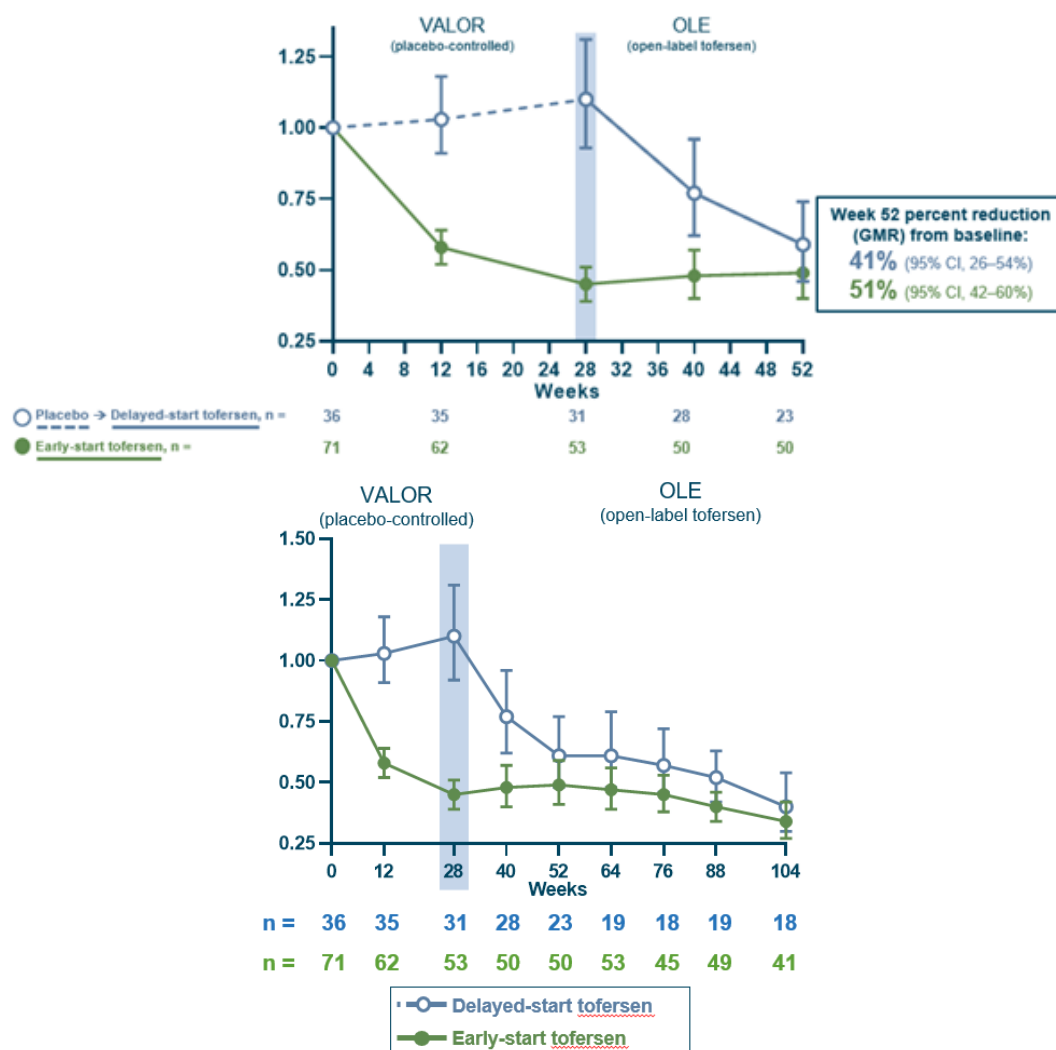
**LÜHENDID:** CI = USALDUSVAHEMIK; CSF = TSEREBROSPINAALVEDELIK EHK LIIKVOR; GMR = GEOMEETRILINE KESKMINE SUHE (RAVIEELSEGA); ITT = ÜLDISE RAVIKAVATSUSEGA POPULATSIOON; OLE = AVATUD SILDIGA PIKENDUSUURING; SOD1 = SUPEROKSIID DISMUTAAS 1

**Toferseeni ravi mõju NfL plasmakontsentratsioonile**

Toferseeni ravi grupis (mITT), plasma NfL-i sisaldused vähenesid kiirelt kuni 16 nädalani (u 113 päevani), pärast seda jäid aja jooksul püsima stabiilselt langevas trendis kuni 104 nädalani. See näitab, et toferseeni manustamine vähendas aksonite kahjustusi, hoides ära neurodegeneratsiooni progresseerumist.

NfL-i vähenemised liikvoris olid kooskõlas täheldatud vähenemistega plasmas.

Uuringu 52. nädalal oli varasema toferseeni ravi rühmas plasma NfL-i sisaldus vähenenud algväärtusega võrreldes **51% (95% CI: 42-60)** ja hilisema ravi algusega rühmas vähenenud **41% (95% CI: 26-54)** (geomeetriline keskmine suhe ravieelsega). 104. nädalaks oli NfL plasmakontsentratsioon langenud samades rühmades vastavalt **66%** (HR: 0,34; 95% CI: 0,27-0,42) ja **60%** (HR: 0,40; 95% CI: 0,30-0,54) (**Joonis 9**).



**Joonis 9. Toferseeni mõju neurofilamentide (NfL) plasmakontsentratsioonile 52. nädalaks (üleval) ja 104. nädalaks (all) (VALOR + OLE, ITT populatsioon)**

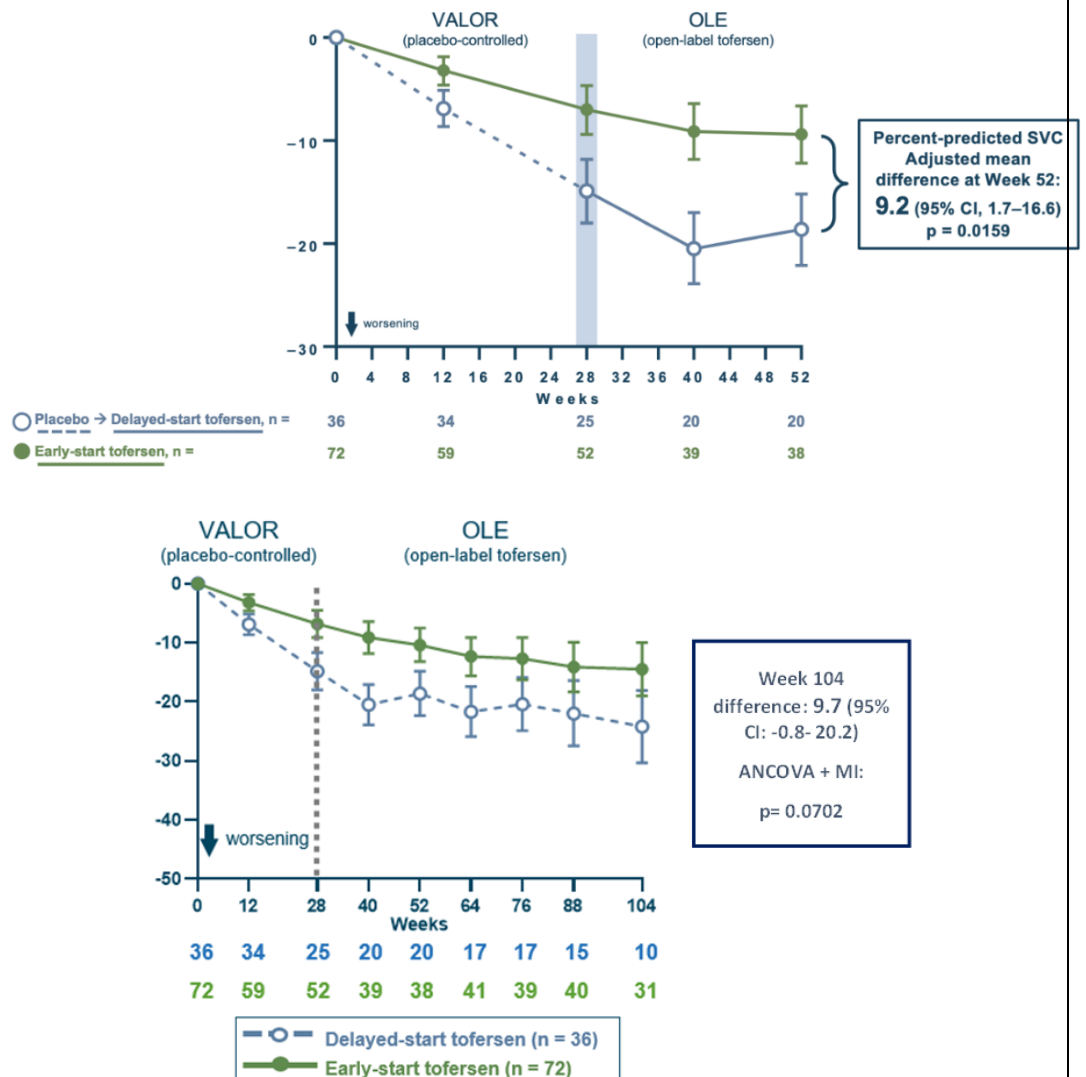
### Toferseeni ravi mõju hingamisfunktsioonile (SVC%)

VALOR uuringu algusest toferseeni ravil olnud rühma hingamisfunktsioon halvenes ravieelsega võrreldes nominaalselt statistiliselt oluliselt alates uuringu 52. nädalaks võrreldes platseebo grupiga ehk alates 28. nädalast toferseeni ravile määratud osalejatega. Varasema ja hilisema ravi rühmade kopsufunktsioonide (SVC) protsentuaalne keskmine erinevus **52. nädalaks oli 9,2 (95% CI: 1,7-16,6; p=0,0159)** ning püsis varasema ravi alustanud rühma kasuks ka 104. uuringu nädalal, protsentuaalse erinevusega **9,7 (95% CI: -0,8-**



20,2;  $p=0,0702$ ) (Joonis 10).

2018. aastal ilmunud uuringu andmetel langes ALS-i patsientide aeglane vitaalkapatsiteet (SVC) 1,5-aastase jälgimisperioodi jooksul keskmiselt 2,7% kuus. Kuna on teada, et SVC languse aeglustumine 1,5% võrra kuus vähendab hingamispuudulikkuse või surma riski 22%, võib järeldada, et antud uuringus mõõdetud tulemused on patsiendi jaoks kliiniliselt olulise mõjuga. [58]



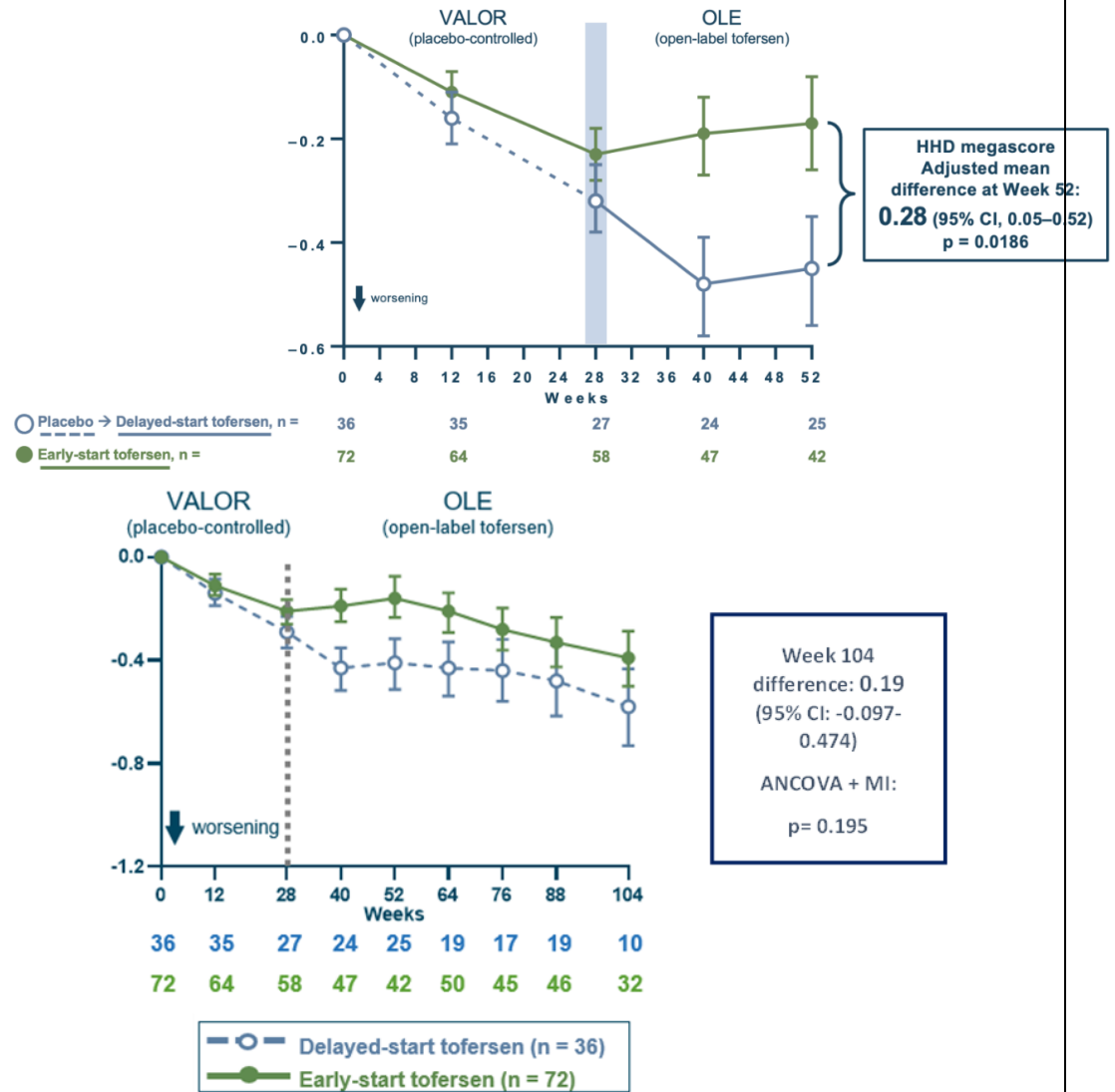
Joonis 10. Toferseeni mõju hingamisfunktsioonile 52. nädalaks (üleval) ja 104. nädalaks (all) (VALOR + OLE, ITT populatsioon)

### Toferseeni ravi mõju lihaskõõrde karmumise pidurdamisele (HHD)

Lihaskõõrde tugevust mõõdeti käeshoitava dünamomeetriga (HHD).

52. nädalaks oli HHD megaskoori langus nominaalselt statistiliselt oluliselt aeglasem VALOR uuringu algusest toferseeni ravil olnud rühmal võrreldes hiljem ravi alustanud rühmaga, kohandatud keskmise erinevusega **0,28 (95% CI: 0,05-0,52;  $p=0,0186$ )**. Kuigi platseebo (hilise ravi) grupis langes HHD megaskoor 52 nädala jooksul kiiremini, näidates, et lihaskõõrde karmus neil kiiremini, ilmnes 40. nädalal mõningane stabiliseerumine, mis kestis kuni 88.

nädalani, kuid millele järgnes taas funktsiooni langus (**Joonis 11**). Kuna OLE uuringust alates said kõik osalejad toferseeni ravi, kajastub see ka HHD skoori tulemustes, mis ajas muutusid üksteisele sarnasemaks, kuid siiski säilis 104. nädalaks varajase ravi algusega rühmas eelis, **0,19-punkti** erinevusega (**95% CI: -0,098-0,474; p=0,1946**).



**Joonis 11. Toferseeni ravi mõju lihaste tugevusele 52. nädalaks (üleval) ja 104. nädalaks (all) (VALOR + OLE, ITT populatsioon)**

### Ventileerimisvaba elulemus (aeg surmani või alalise ventilatsioonini)

Kirjanduse ülevaate kohaselt võib umbes 10% ALS-i patsientidest elada kuni 10 aastat, kuid enamus patsientidest sureb hingamispuudulikkuse tõttu tavaliselt 3-5 aasta jooksul. [4,5,59,60] Seni on VALOR OLE kestnud umbes 2 aastat, mis on liiga lühike aeg täpsete järelduste tegemiseks elulemuse kohta. Surmajuhtude arv on piiratud, kuna enamus uuringus osalejatest on toferseeni ravi tõttu endiselt elus ja jätkamas uuringut.

**Tabel 3. VALOR ja OLE uuringute surma statistika (viimased tulemused 28.02.23) [3]**

Uuring (kestus)	Varasem toferseeni ravi	Hilisem toferseeni ravi
-----------------	-------------------------	-------------------------

	Kogupopulatsioon (N)	Surmade arv	Kogupopulatsioon (N)	Surmade arv
<b>VALOR (28 nädalat)</b>	N=72	N=1 (1%)	N=36	N=0
<b>OLE (104 nädalat)</b>	N=63 (88%)	N=10 (14%)	N=32 (89%)	N=7 (19%)

Viimaste avaldatud vahetulemuste põhjal on **varem toferseeni raviga alustanud SOD1-ALS patsientidel 64% väiksem risk surra** võrreldes nendega, kes alustasid ravi hiljem.

1 aasta (52 nädala) tulemused: [19]

- Alalise ventilatsiooni risk vähenes **HR: 0,36; 95% CI: 0,137-0,941**
- Surma risk vähenes **HR: 0,27; 95% CI: 0,084-0,890**

2 aasta (104 nädala) tulemused: [3]

- Alalise ventilatsiooni risk vähenes **HR: 0,47; 95% CI: 0,20-1,11**
- Surma risk vähenes **HR: 0,36; 95% CI: 0,13-1,02**

Need andmed annavad varajasi tõendeid sellest, et mida varasemalt toferseeni raviga alustada, seda enam pikendab see ventileerimisvaba elulemust ja vähendab surma riski.

### Elulemus

Haiguse loomuliku kulu andmete järgi on SOD1-ALS haigete keskmine elulemus 2,7 aastat [1] ning SOD1/A5V mutatsioonikandjatel kõigest 1-1,2 aastat. [1,2]

VALOR + OLE uuringute viimaste tulemuste põhjal (28.02.23) on varasema ravi algusega rühma keskmine elulemus 3,9 aastat (1,2 aastat kauem kui ilma ravita) ja hilisema ravi rühma keskmine elulemus 3,3 aastat. A5V genotüübi puhul on elulemus vastavates rühmades 1,9 aastat ja 1,3 aastat, mis on samuti kauem kui ajalooliselt arvatud keskmine elulemus. [3]

### Mõju elukvaliteedile (Patsiendi raporteeritud tulemused)

Patsientide poolt raporteeritud elukvaliteeti puudutavate küsimustike tulemused eelistasid toferseeni ravi alustamist võimalikult varajases haiguse staadiumis, märkides elukvaliteedi paranemist või stabiliseerumist. Samuti toetab see eelnevalt mõõdetud funktsioonide ja lihasjõu tulemusi.

1 aasta (52 nädala) nominaalselt statistiliselt olulised vahetulemused, eelistades varajast ravi:

- **ALSAQ-5** küsimustiku kohandatud keskmine erinevus -10,3; 95% CI: -17,3 kuni -3,2; **p=0,0044**
- **EQ-5D-5L** küsimustiku kohandatud keskmine erinevus 0,2; 95% CI: 0,13 kuni 0,32; **p<0,0001**

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukotsüütide arvu suurenemine liikvoris (26.5%)</li> <li>- Valgusisalduse suurenemine liikvoris (26.5%)</li> <li>- Artralgia (liigesevalu) (34%)</li> <li>- Müalgia (lihasvalu) (19%)</li> <li>- Valu (seljavalu, käte või jalgade valu) (66%)</li> <li>- Väsimus (28.6%)</li> <li>- Püreeksia (palavik) (18.4%)</li> </ul>
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Papilliödeem (2.7%)</li> <li>- Neuralgia (närvivalu, sh põletus-, pistmis-, torkimistunne)</li> <li>- Aseptiline meningiit (1.4%)</li> <li>- Radikuliit (1.4%)</li> <li>- Müeliit (2.7%)</li> <li>- Muskuloskeletaalne jäikus</li> </ul>
Masked kõrvaltoimed	<p>Toferseeni saanud patsientidel tekkinud kõige raskemad kõrvaltoimed on olnud seljaajupõletik (müeliit) ning närvijuurte ärritus ja põletik (radikuliit).</p> <p>Väikesel arvil toferseeniga ravitud patsientidel on teatatud silma nägemisnärvitursest (papilliödeem) ja/või koljusisese rõhu tõusust (intrakraniaalse rõhu tõus). Teatatud on pea- ja seljaaju ümbritsevate kestade põletikust (aseptiline või keemiline meningiit).</p>
Võimalikud tüsistused	-
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Lumbaalpunktsiooniga seotud kõrvaltoimed võivad tekkida toferseeni manustamise ajal või hiljem. Kõrvaltoimeteks võivad olla peavalu, seljavalu, lumbaalpunktsiooni järgne sündroom ja infektsioon.</p> <p>Enne ravi alustamist võidakse teha uriinianalüüs (neerude kontrollimiseks) ja vereanalüüs (verehüübimise kontrollimiseks). See on vajalik, sest teised toferseeniga samasse rühma kuuluvad ravimid võivad kahjustada neerusid ja hüübimisel osalevaid vererakke. Neid analüüse ei pruugi olla vaja iga kord, kui toferseeni manustatakse.</p>	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas	
-	

## 5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused	
1. Soodusravim	Rilusool	Soodustatud 100% määraga G12.2 raviks	
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. Euroopa Neuroloogia Akadeemia (EAN) koostöös Euroopa Neuromuskulaar haiguste referentsvõrgustikuga (ERN EURO-NMD) [61]	2024	<b>Toferseen</b> - esimese rea ravi patsientidele, kellel on progresseeruv ALS, mida põhjustavad patogeensed mutatsioonid <i>SOD1</i> geenis.	Tugev soovitus
		<b>Rilusool</b> - kõigile ALS-i patsientidele annuses 50mg kaks korda päevas.	Tugev soovitus
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega			
<p>Toferseen on näidustatud <i>SOD1</i> mutatsiooniga ALS patsientidele. Toferseeni toimel väheneb vigase <i>SOD1</i>-valgu süntees ja selle toksilise vormi kuhjumine liikvoris, aidates seeläbi ära hoida motoneuronite hävimist ja aeglustada lihaskadumist.</p> <p>Selle patsiendirühma jaoks puudub hetkel efektiivne geneetiliselt sihtmärgistatud ravi ning ainus farmakoloogiline ravivõimalus Eestis on rilusool.</p> <p>Cohrane'i kirjandusülevaade, mis kaasas 1477 ALS-iga patsienti (rilusool n=974, platseebo n=503), raporteeris, et rilusool pikendab ALS patsientide elulemust võrreldes platseeboga, kuid ainult mõne kuu võrra: mediaanne elulemus oli rilusooliga 14,8 kuud ja platseeboga 11,8 kuud. Rilusool omas väikeses ulatuses positiivset mõju piklikaju (bulbaarsetele) ja jäsemete funktsioonile, kuid ei omanud mõju lihastugevusele. [50]</p> <p>Fang jt (2018) retrospektiivne uuring (n=959; rilusool n=717; platseebo n=242) leidis, et rilusooli elulemuskasu esines ALS-i viimases kliinilises staadiumis. [62] Aeg King'i staadiumitest 2 ja 3 edasi progresseerumiseks oli rilusooli ja platseebo rühmade vahel sarnane. Seega ei lükanud rilusool edasi haiguse süvenemist, vaid pikendas vähesel määral elulemust viimases, kõige raskemas haigusetaapis.</p> <p><b>Randomiseeritud kontrollitud III faasi uuring VALOR näitas, et toferseeni kasutamine lisaks tavapärasele rilusooli ravile omas olulist kliinilist kasu <i>SOD1</i> mutatsiooniga ALS-iga patsientidel.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Peamine tulemusnäitaja: muutus ALSFRS-R koguskooris</b></li> </ul> <p>ALSFRS-R on valideeritud skaala ALS-i puude progressiooni hindamiseks [54,63], mis tuvastab kliiniliselt olulisi muutusi patsientide funktsioneerimises ja korreleerub üldise elulemusega. [64,65] See skaala kajastab üldmotoorikat (nt kõndimine, trepist üles minek), peenmotoorikat (kirjutamine, riietumine), hingamisfunktsiooni ja bulbaarfunktsiooni (rääkimine, neelamine). Kliiniliselt oluliseks loetakse vähemalt 3-punktilist muutust peenmotoorika domeenis või vähemalt 2-punktilist muutust teistes domeenides. [66]</p> <p>Uuringu 52. nädalal oli toferseeni rühmas ALSFRS-R koguskoor 3,5 punkti (95% CI 0,4-6,7;</p>			

p=0,0272) kõrgem kui platseebo rühmas, näidates toferseeni statistiliselt ja kliiniliselt olulist kasu.

- **Hingamisfunktsioon**

ALS-i iseloomustab hingamisfunktsiooni progresseeruv langus. VALOR uuringus mõõdeti muutust hingamisfunktsioonis SVC ehk aeglase vitaalkapatsiteedi kaudu. Toferseeni rühmas oli langus hingamisfunktsioonis statistiliselt oluliselt aeglasem kui platseebo rühmas: uuringu 52. nädalal oli toferseeni ja platseebo rühma SVC vahe 9,2 punkti (95% CI 1,7-16,6; p=0,0159). Samuti oli näha, et kui platseebo rühma patsiendid läksid 28. nädalal üle toferseeni ravile, ilmnes neil SVC paranemine.

- **Elulemus**

VALOR uuringu 1. aasta vaheanalüüsi hetkel ei olnud üldise elulemuse andmed küpsed, kuid andmed viitavad, et varajane sekkumine toferseeniga võib vähendada surmariski ja püsiva ventilaatorravi vajamise riski. Miller jt 2022 aastal avaldatud vaheanalüüsi ajal olid toferseeni rühmas surnud 11,1% patsientidest ja platseebo rühmas 16,7% patsientidest (HR 0,27). Püsival ventilaatorraviga surnud oli vastavalt 16,7% patsientidest ja platseebo rühmas 22,2% patsientidest (HR 0,36). [19]

- **Lihaskõuet**

Lihaskõuet langus tähistab ALS-i progressiooni. Selle tulemusnäitaja hindamine on oluline mõistmaks, kas ravi tõstab või säilitab lihaskõuet. VALOR uuringus mõõdeti lihaskõuet HHD ehk käeshoitava dünamomeeteri abil. Toferseeni rühmas ilmnes esimese 28-nädala jooksul lihaskõuet langus, kuid 28-52 nädalatel ilmnes lihaskõuet paranemine. 52. nädalal esines rühmade vahel statistiliselt oluline erinevus toferseeni kasuks (vahe 0,28 punkti; 95% CI 0,05-0,52; p=0,0186).

- **Elukvaliteet**

VALOR uuring hindas patsientide elukvaliteeti mitmete skaalade abil, kuna hetkel puudub konsensus, milline on sobivaim instrument ALS-iga patsientide elukvaliteedi hindamiseks. ALSAQ-5 ja EQ-5D-5L skaaladel ilmnes statistiliselt oluline kasu toferseeni puhul võrreldes platseeboga (p-väärtused 52. nädalal vastavalt 0,0044 ja <0,0001).

Ka uuringu pikaajalised jälgimisandmed kinnitavad toferseeni püsivat kliinilist kasu kuni 104. nädalani.

**Kokkuvõttes, ALS on suure haiguskoormusega kiirelt progresseeruv haigus. Toferseeni pakub sihtmärgistatud ravivõimaluse SOD1 mutatsiooniga ALS-iga patsientidele, et aeglustada haiguse progressiooni, sealhulgas aeglustada langust hingamisfunktsioonis ja elukvaliteedis ning vähendada lihaskõuet kadu. Esmased kliinilised andmed viitavad ka toferseeni võimalikule elulemuskasule võrreldes standardraviga.**

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Ravi toferseeniga tohib alustada ainult arst, kellel on ALS-i ravimise kogemus. Ravi jätkamise vajadust tuleb hinnata regulaarselt ja individuaalselt, sõltuvalt patsiendi kliinilisest pildist ja ravivastusest.

Soovitav 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.

Ravim manustatakse intratekaalselt (seljaaju ümbritsevasse vedelikku) süstina alaselga lumbaalpunktsiooni abil. Selleks tuleb nõel sisestada seljaaju ümbritsevasse ruumi. Toferseeni tohib manustada ainult lumbaalpunktsiooni tegemises kogunud tervishoiutöötaja või tema juhendamisel.

**Manustamine:**

- Intratekaalne juurdepääs on soovitatav rajada enne viaalilt plastkorgi eemaldamist ja toferseeni annuse süstlasse tõmbamist.
- Vahetult enne manustamist tuleb viaali plastkork eemaldada ja toferseen viaalist süstlasse tõmbamiseks kinnitada süstlale mitte-spinaalanesteesianõel. Viaalist vajaliku 15 ml (vastab 100 mg-le) annuse võtmiseks sisestatakse süstlanõel läbi viaali lukustusrõnga keskosa.
- Enne toferseeni manustamist on soovitatav lumbaalpunktsiooni nõela abil eemaldada ligikaudu 10 ml tserebrospinaalvedelikku (liikvorit).
- Toferseen manustatakse lumbaalpunktsiooni nõela kaudu intratekaalse boolussüstena 1...3 minuti jooksul.

Pärast süstimist on soovitatav rakendada tavapärasest lumbaalpunktsioonijärgset ravi ja hooldust.

**7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	PERH, TÜK
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Ambulatoorne/päevaravi
7.3 Raviarve eriala	Neuroloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	-

**7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus**

Täiendava väljaõppe vajadus puudub. Ravi toferseeniga tohib alustada ainult arst, kellel on ALS-i ravimise kogemus. Toferseeni tohib manustada ainult lumbaalpunktsiooni tegemises kogunud tervishoiutöötaja või tema juhendamisel.

**7.6 Teenuseosutaja valmisolek**

Valmisolek on olemas.

**8. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

--	--

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1 (üks doos arve kohta)	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	2	14	28
2. aasta	2	14	28
3. aasta	3	14	42
4. aasta	3	14	42
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<p>Tervisekassa statistika kohaselt on eelnevatel aastatel (2021-2023) müüdud ALS standardravimit rilusooli keskmiselt 63 isikule aastas [67]. Arvestades, et umbes 2% kõikidest ALS patsientidest on SOD1 mutatsiooniga [13], on Eestis umbes 1-2 SOD1-ALS genotüübiga patsienti, kes võiks vajada täiendavat ravi toferseeniga.</p> <p>Iga aasta lisandub umbes 20-25 uut haigusjuhtu [7], siis võiks iga kahe aasta järel lisanduda 1 uus SOD1-ALS patsient.</p> <p>Toferseeni soovitatav annus on 100 mg ravikorra kohta. Ravi toferseeniga tuleb alustada 3 küllastusannusega, mis manustatakse 14-päevaste intervallidega (1., 15., ja 29. päeval). Seejärel tuleb iga 28 päeva järel ehk umbes 1x kuus manustada säilitusannus. Seega manustatakse ühele patsiendile keskmiselt 14 annust aastas.</p> <p>VALOR + OLE uuringute viimaste tulemuste põhjal (28.02.23) on varasema ravi algusega rühma keskmine elulemus 3,9 aastat [3], seega on prognoosis eeldatud, et patsiendid jätkavad toferseen-raviga kogu prognoosis toodud aja jooksul.</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel			
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
<i>Nt. Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	20	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	30	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hematoloogia</i>	25	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	3075 - Tervishoiuteenused päevaravis 3076 – Päevakirurgia
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------



10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	-
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	0%
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Standardravi jätkumine paralleelselt taotletava ravimiga: rilusool  Kodune hapnikravi 7046 Invasiivne kodune ventilaatorravi 7070 Mitteinvasiivne kodune ventilaatorravi 7071 Kodune palliatiivne hapnikravi 7074
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Standardravi jätkumine paralleelselt taotletava ravimiga: rilusool  Kodune hapnikravi 7046 Invasiivne kodune ventilaatorravi 7070 Mitteinvasiivne kodune ventilaatorravi 7071 Kodune palliatiivne hapnikravi 7074
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral?	-
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitatakse eraldi.

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse eraldi.

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

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
-	-	-

### 11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Omaosalus ei ole põhjendatud.

## 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Protseduuri korraldab spetsialist, väärkasutamise tõenäosus on madal.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Ravi jätkamise vajaduse otsustab spetsialist kliinilise hinnangu alusel.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei mõjuta.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	-

## 13. Kasutatud kirjandus

1. Bali T, Self W, Liu J, Siddique T, Wang LH, Bird TD, et al. Defining SOD1 ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88: 99–105. doi:10.1136/jnnp-2016-313521
2. Opie-Martin S, Iacoangeli A, Topp SD, Abel O, Mayl K, Mehta PR, et al. The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. *Nat Commun*. 2022;13: 6901. doi:10.1038/s41467-022-34620-y
3. Miller T. Two-Year Results From the Open-Label Extension of VALOR: Tofersen in Adults With SOD1-ALS. NEALS (2023) Northeast Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium –22nd Annual NEALS Meeting; 2023.
4. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;377: 162–172. doi:10.1056/NEJMra1603471
5. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) | National Institute of Neurological Disorders and Stroke. In: ALS Fact Sheet [Internet]. [cited 27 Sep 2024]. Available: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/amyotrophic-lateral-sclerosis-als>
6. Motor Neuron Diseases | National Institute of Neurological Disorders and Stroke. In: MND Fact Sheet [Internet]. [cited 27 Sep 2024]. Available: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/motor-neuron-diseases>
7. ALS Eesti. Mis on ALS? In: ALS Eesti [Internet]. 25 Feb 2018 [cited 27 Sep 2024]. Available: <https://alseesti.wordpress.com/mis-on-als/>
8. Chiò A, Calvo A, Mazzini L, Cantello R, Mora G, Moglia C, et al. Extensive genetics of ALS: a population-based study in Italy. *Neurology*. 2012;79: 1983–1989. doi:10.1212/WNL.0b013e3182735d36
9. ALS sümptomite leevendamise » Amüotroofiline lateraalskleroos, ALS » Spinaalsed

lihasatroofiad » Lihashaigused » ELS. Available: <http://www.els.ee/index.php?page=465>

10. Bunton-Stasyshyn RKA, Saccon RA, Fratta P, Fisher EMC. SOD1 Function and Its Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathology: New and Renascent Themes. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2015;21: 519–529. doi:10.1177/1073858414561795
11. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int*. 2015;6: 171. doi:10.4103/2152-7806.169561
12. Volk AE, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kubisch C. Current knowledge and recent insights into the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Med Genet*. 2018;30: 252–258. doi:10.1007/s11825-018-0185-3
13. Zou Z-Y, Zhou Z-R, Che C-H, Liu C-Y, He R-L, Huang H-P. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88: 540–549. doi:10.1136/jnnp-2016-315018
14. Wang M-D, Little J, Gomes J, Cashman NR, Krewski D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *NeuroToxicology*. 2017;61: 101–130. doi:10.1016/j.neuro.2016.06.015
15. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015;7: 181–193. doi:10.2147/CLEP.S37505
16. Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2003;22: 217–228. doi:10.1159/000070562
17. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362: 59–62. doi:10.1038/362059a0
18. Qalsody | European Medicines Agency (EMA). 14 Jun 2024 [cited 24 Aug 2024]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qalsody>
19. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2022;387: 1099–1110. doi:10.1056/NEJMoa2204705
20. Rosengren LE, Karlsson JE, Karlsson JO, Persson LI, Wikkelsø C. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. *J Neurochem*. 1996;67: 2013–2018. doi:10.1046/j.1471-4159.1996.67052013.x
21. Neurofilament levels as biomarkers in asymptomatic and symptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis - Weydt - 2016 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library. [cited 24 Aug 2024]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.24552>
22. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Lombardi V, Malaspina A. Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. *Ann Neurol*. 2018;84: 130–139. doi:10.1002/ana.25276

23. Thompson AG, Gray E, Verber N, Bobeva Y, Lombardi V, Shephard SR, et al. Multicentre appraisal of amyotrophic lateral sclerosis biofluid biomarkers shows primacy of blood neurofilament light chain. *Brain Commun.* 2022;4: fcac029. doi:10.1093/braincomms/fcac029
24. Williams JR, Fitzhenry D, Grant L, Martyn D, Kerr DA. Diagnosis pathway for patients with amyotrophic lateral sclerosis: retrospective analysis of the US Medicare longitudinal claims database. *BMC Neurol.* 2013;13: 160. doi:10.1186/1471-2377-13-160
25. The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2012;19: 360–375. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x
26. Galvin M, Madden C, Maguire S, Heverin M, Vajda A, Staines A, et al. Patient journey to a specialist amyotrophic lateral sclerosis multidisciplinary clinic: an exploratory study. *BMC Health Serv Res.* 2015;15: 571. doi:10.1186/s12913-015-1229-x
27. Stenson K. Understanding Clinical Heterogeneity in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *European Academy of Neurology - 7th Congress.* 2021.; 2021.
28. Athanasakis K, Kyriopoulos I-I, Sideris M, Rentzos M, Evdokimidis J, Kyriopoulos J. Investigating the economic burden of ALS in Greece: A cost-of-illness approach. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2015;16: 63–64. doi:10.3109/21678421.2014.932384
29. Roggenbuck J, Eubank BHF, Wright J, Harms MB, Kolb SJ, ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel. Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10: 2074–2091. doi:10.1002/acn3.51895
30. Salmon K, Kiernan MC, Kim SH, Andersen PM, Chio A, van den Berg LH, et al. The importance of offering early genetic testing in everyone with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2022;145: 1207–1210. doi:10.1093/brain/awab472
31. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* 2012;135: 847–852. doi:10.1093/brain/awr351
32. Ton Fang, Ahmad Al Khleifat, Daniel R Stahl, Claudia Lazo La Torre, Caroline Murphy, Carolyn Young, et al. Comparison of the King’s and MiToS staging systems for ALS. [cited 27 Sep 2024]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425622/>
33. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology.* 2013;41: 118–130. doi:10.1159/000351153
34. Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, Couratier P, Babron M-C, Leutenegger AL, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2017;46: 57–74. doi:10.1093/ije/dyw061
35. European ALS Coalition. [cited 27 Sep 2024]. Available: <https://alscoalition.eu/>
36. Gladman M, Dharamshi C, Zinman L. Economic burden of amyotrophic lateral sclerosis: a

- Canadian study of out-of-pocket expenses. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2014;15: 426–432. doi:10.3109/21678421.2014.932382
37. Jakobsson Larsson B, Ozanne AG, Nordin K, Nygren I. A prospective study of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* 2017;136: 631–638. doi:10.1111/ane.12774
  38. Martínez-Campo Y, Homedes C, Lazaro A, Alarcón R, Campo D, Riera M, et al. Observational study of patients in Spain with amyotrophic lateral sclerosis: correlations between clinical status, quality of life, and dignity. *BMC Palliat Care.* 2017;16: 75. doi:10.1186/s12904-017-0260-6
  39. Neudert C, Wasner M, Borasio GD. Individual quality of life is not correlated with health-related quality of life or physical function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Palliat Med.* 2004;7: 551–557. doi:10.1089/jpm.2004.7.551
  40. Norquist JM, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Swash M, ALS-HPS Steering Group. Factors which predict physical and mental health status in patients with amyotrophic lateral sclerosis over time. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2003;4: 112–117. doi:10.1080/14660820310004780
  41. De Groot IJM, Post MWM, van Heuveln T, Van den Berg LH, Lindeman E. Cross-sectional and longitudinal correlations between disease progression and different health-related quality of life domains in persons with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2007;8: 356–361. doi:10.1080/17482960701553949
  42. Stenson K, Agnese W, Silva S, O’Callaghan L, Mellor J, Wright J, et al. POSB356 Health-Related Quality of Life across King’s and Mitos Stages Among Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Results from a Real-World Point-in-Time Survey. *Value Health.* 2022;25: S229–S230. doi:10.1016/j.jval.2021.11.1123
  43. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, Mclaughlin P, Snowden J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2017;18: 153–174. doi:10.1080/21678421.2016.1267768
  44. de Wit J, Bakker LA, van Groenestijn AC, van den Berg LH, Schröder CD, Visser-Meily JMA, et al. Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Palliat Med.* 2018;32: 231–245. doi:10.1177/0269216317709965
  45. Schepelmann K, Winter Y, Spottke AE, Claus D, Grothe C, Schröder R, et al. Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol.* 2010;257: 15–23. doi:10.1007/s00415-009-5256-6
  46. López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P, Alfonso-Sanchez JL. Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2009;10: 237–243. doi:10.1080/17482960802430781
  47. Nonoyama ML, McKim DA, Road J, Guerriere D, Coyte PC, Wasilewski M, et al. Healthcare utilisation and costs of home mechanical ventilation. *Thorax.* 2018; thoraxjnl-2017-211138.

doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211138

48. Stenson K, Mellor J, Earl L, Ball N, Thomas O, Sethi N. Impact of ALS on Living and Working Arrangements: Results From a Real-World Point-in-Time Survey.
49. Saitoh Y, Takahashi Y. Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2020;10: 343–355. doi:10.2217/nmt-2020-0033
50. 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
51. Rilusool R, 50mg KJK. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE.
52. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2020;383: 109–119. doi:10.1056/NEJMoa2003715
53. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Bucelli RC, Andrews JA, Otto M, et al. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2022;19: 1248–1258. doi:10.1007/s13311-022-01237-4
54. Paganoni S, Cudkowicz M, Berry JD. Outcome measures in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Clin Investig*. 2014;4: 605–618. doi:10.4155/cli.14.52
55. Stenson K. Variation in age of onset and disease progression among genetic subtypes of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) patients: Results from a real-world point-in-time study. 32nd International Symposium on ALS/MND; 2021.
56. Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2010;11: 178–180. doi:10.3109/17482960903093710
57. Thakore NJ, Lapin BR, Pioro EP, Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Consortium. Trajectories of impairment in amyotrophic lateral sclerosis: Insights from the Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials cohort. *Muscle Nerve*. 2018;57: 937–945. doi:10.1002/mus.26042
58. Andrews JA, Meng L, Kulke SF, Rudnicki SA, Wolff AA, Bozik ME, et al. Association Between Decline in Slow Vital Capacity and Respiratory Insufficiency, Use of Assisted Ventilation, Tracheostomy, or Death in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75: 58–64. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3339
59. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. 2013;9: 617–628. doi:10.1038/nrneurol.2013.203
60. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). In: Hopkins Medicine [Internet]. 14 May 2024 [cited 27 Sep 2024]. Available: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/amyotrophic-lateral-sclerosis-als>
61. Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, Chiò A, Couratier P, De Carvalho M, 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). Eur J Neurol. 2024;31: e16264. doi:10.1111/ene.16264

62. Fang T, Al Khleifat A, Meurgey J-H, Jones A, Leigh PN, Bensimon G, et al. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. Lancet Neurol. 2018;17: 416–422. doi:10.1016/S1474-4422(18)30054-1
63. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci. 1999;169: 13–21. doi:10.1016/s0022-510x(99)00210-5
64. Beghi E, Mennini T, Bendotti C, Bigini P, Logroscino G, Chiò A, et al. The heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a possible explanation of treatment failure. Curr Med Chem. 2007;14: 3185–3200. doi:10.2174/092986707782793862
65. Kaufmann P, Levy G, Thompson JLP, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, et al. The ALSFRS<sub>r</sub> predicts survival time in an ALS clinic population. Neurology. 2005;64: 38–43. doi:10.1212/01.WNL.0000148648.38313.64
66. Ratti E, Berry J, Vangel M, Macklin E, Schoenfeld D, Cudkowicz M. Progression to Clinically Meaningful Changes in ALSFRS-R Bulbar and Fine Motor Domains is Faster in Bulbar Onset and in Limb Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients Respectively (P5.051). Neurology. 2015;84: P5.051. doi:10.1212/WNL.84.14\_supplement.P5.051
67. Tervisekassa. Müüdnud ravimid diagnoosi ja arsti eriala lõikes. 19 Apr 2022 [cited 11 Sep 2024]. Available: <https://www.tervisekassa.ee/muudud-ravimid-diagnoosi-ja-arsti-eriala-loikes>

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Kadri Känd allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Kadri Känd allkirjastatud digitaalselt</i>