

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo
analüüsigrupp

Spinaalse lihasatroofia sõeluuringu ja presümptoomse ravi efektiivsus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH59

Tartu Ülikool

2022

Raporti on koostanud:

Eva Juus, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Katrin Õunap, Tartu Ülikooli kliinilise geneetika professor, Tartu Ülikooli Kliinikumi vanemarst-õppejõud meditsiinigeneetika erialal

Tiina Kahre, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskuse lektor, Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku laboratoorse geneetika osakonna juhataja, vanemarst-õppejõud pediaatria erialal

Karit Reinson, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi teadur, Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku kliinilise geneetika osakonna juhataja ja arst-õppejõud

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Siiri Sarv, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskuse doktorant

Martin Mürsepp, Tartu Ülikooli arstiteaduskonna üliõpilane

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi kaasprofessor

Tänu sõnad

Täname Eesti Haigekassa analüütika osakonna statistik-analüütikut Triin Võrnot koostöö eest ravikulude väljastamisel, Eesti Lihashaigete Seltsi väljaspool Eesti Haigekassat tekkivate kulude ülevaate eest, Inga Talvikut konsultatsioonide ja Kärt Velistet raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja Merily Šmidt

Viide raportile:

Juus E, Õunap K, Kahre T, Reinson K, Lutsar K, Sarv S, Mürsepp M, Jürisson M. Spinaalse lihastroofia sõeluuringu ja presümptoomse ravi efektiivsus ja kulutõhusus. TTH59. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.

Spinaalse lihastroofia sõeluuring:

ISBN (pdf) 978-9985-4-1343-2

Tervisetehnoloogia raporti koostamist toetas Eesti Haigekassa.

Sisukord

Lühendid ja mõisted.....	4
Kokkuvõte	6
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	9
2. Spinaalne lihasatroofia.....	10
2.1. SMA etioloogia, sümptomid ja kulg	10
2.1.1. SMA etioloogia.....	10
2.1.2. Alavormid	10
2.1.3. <i>SMN1</i> geen ja <i>SMN1</i> patogeensed variandid	11
2.1.4. <i>SMN2</i> geen.....	13
2.2. Epidemioloogia	13
2.3. SMA diagnostika	15
3. Spinaalse lihasatroofia ravi	17
3.1. Ravimite efektiivsus.....	17
3.1.1. Onasemnogeen abeparvovek	17
3.1.2. Risdiplaam	20
3.2. SMA varajane ravi	22
3.2.1. Onasemnogeen abeparvovek	22
3.2.2. Risdiplaam	22
3.3. Ravijuhendid	23
3.4. Kokkuvõte.....	23
4. SMA sõeluuring	25
4.1. Sõeluuringu sihtrühm.....	29
4.2. Testimise valiidsus.....	30
4.3. Sõeluuringuga seotud terviseriskid	30
5. SMA sõeluuringu korraldus maailmas.....	31
5.1. SMA sõeluuringute ülesehitus	32
5.2. Vastsündinute sõeluuringu praegune korraldus Eestis.....	33
6. SMA sõeluuringu kulutõhususe uuringud	35
7. SMA sõeluuringu kulutõhusus Eestis	37
7.1. Kulutõhususe analüüsi meetodika	37
7.1.1. Mudeli kirjeldus.....	37
7.1.2. Mudeli eeldused ja sisendid	39
7.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused	44
7.2.1. Baasstsenaariumi tulemused	44
7.2.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused.....	46
7.2.3. Lisastsenaariumi tulemused.....	48
7.2.4. Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest	51
8. Sõeluuringu eelarvemõju Eestis	52
9. Planeeritav SMA sõeluuring Eestis.....	53
10. Järeldused ja soovitused	55
Kasutatud kirjandus	57
Lisa 1. Lähteülesanne.....	63
Lisa 2. Meetodika	66
Lisa 3. Nusinerseeni efektiivsus ja ohutus.....	67
Lisa 4. Kahe ja kolme <i>SMN2</i> geeni koopiaga laste motoorsete oskuste areng presümptoomse onasemnogeen abeparvovek ravi järgselt	71
Lisa 5. Laste kehakaalu andmed ja risdiplaami manustamine kaalu- ja vanusepõhiselt.....	73
Lisa 6. Andmepäring haigekassa raviarvete ja retseptide andmebaasidest.....	74
Lisa 7. Ühiskonna kulud aastas.....	76
SUMMARY	77

Lühendid ja mõisted

AAV9	adenoviirus-seoseline serotüüp 9 vektor
ALP	aluseline fosfataas
CHOP-INTEND	ingl Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; Philadelphia lastehaigla imikute neuromuskulaarsete haiguste test, mille skaala on vahemikus 8–37
CMV	tsütomegaloviirus
DNA	desoksüribonukleiinhape
ENMG	elektroneuromüograafia
HINE-2	ingl Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2; Hammersmithi imikute neuroloogilise läbivaatuse moodul, mille skaala on vahemikus 0–5
ICER	ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> , täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise lisakulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga
kb	kilobaas
MFM32	ingl 32-Item Motor Function Measure; motoorse funktsiooni mõõdik 32 küsimusega, võimaldab hinnata paljusid motoorseid funktsioone lihashaigusega patsientidel. MFM32 üldskoori väljendatakse protsendina vahemikus 0–100
MLPA	ingl <i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i> ; multipleksne ligeerimis-sõltuv sondide amplifikatsioon, põhineb sondide hübridisatsioonil ning polümeraasi ahelreaktsiooni variatsioonil, mis võimaldab tuvastada koopiaarvu muutusi erinevates genoomi regioonides
mRNA	informatsiooni ribonukleiinhape
NGS	ingl <i>next generation sequencing</i> ; järgmise põlvkonna sekveneerimine on koondnimetus meetodikatele, kus suure hulga paralleelsete sekveneerimisreaktsioonidega saavutatakse võime sekveneerida suhteliselt kiiresti ja odavalt suuri genoomi/transkriptoomi osasid või tervet genoomi/transkriptoomi
PCR	polümeraasi ahelreaktsioon
QALY	ingl <i>quality-adjusted life-year</i> , kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii elatud aastad kui ka sel ajal kogetud elukvaliteedi. Elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale

S-Ca	kaltsium seerumis
SMA	ingl <i>spinal muscular atrophy</i> , spinaalne lihasatroofia
SMN	ingl <i>survival of motor neuron</i> , motoneuroni ellujäämise valk
<i>SMN1</i>	ingl <i>survival of motor neuron 1 gene</i> , motoneuroni ellujäämise geen 1
<i>SMN2</i>	ingl <i>survival of motor neuron 2 gene</i> , motoneuroni ellujäämise geen 2
TSOE	ingl TruSight One Expanded
TÜK GPMK	Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik
VS	vastsündinute sõeluuring
WHO	ingl World Health Organization; maailma terviseorganisatsioon

Kokkuvõte

Spinaalne lihasatroofia (SMA) on harvaesinev, sageli lapseas avalduv geneetiline haigus, millele on iseloomulik seljaaju närvirakkude degeneratsioon ning sellest tulenevalt skeetilihaste nõrkus ja atroofia. SMA-d põhjustavad patogeensed muutused viiendas kromosoomis paiknevas *SMN1* (ingl *survival of motor neuron 1*) geenis – nende tulemusena häirub SMN-i (ingl *survival of motor neuron*) valgu transkriptsioon. Haiguse avaldumise aeg ja raskus sõltuvad *SMN2* geeni koopiaarvust. Haigus avaldub hiljem ning kergemal kujul, kui *SMN2* geeni koopiaid on kolm või enam. Sõltuvalt *SMN2* geeni koopiaarvust, haiguse avaldumise ajast ja omandatud motoorsetest oskustest eristatakse viit SMA alavormi: SMA 0–IV (SMA 0 patsientidel esineb üks *SMN2* geeni koopia, SMA I patsientidel üldiselt kaks *SMN2* geeni koopiat, SMA II patsientidel üldiselt kolm *SMN2* geeni koopiat jne). SMA diagnoosi ja selle alavormi kinnitab DNA molekulaarne analüüs.

SMA raviks on kasutusel geeniteraapia onasemnogeen abeparvovekiga (OA-ga), risdiplaam ja nusinerseen. On näidatud, et parimate ravitulemuste saavutamiseks tuleks ravi alustada presümptoomses faasis, kui motoneuronite kahjustus ei ole veel täielik. Haiguse presümptoomseks diagnoosimiseks oleks aga vajalik rakendada kõigi vastsündinute SMA sõeluuring (SMA VS). Siinse raporti eesmärk oli kirjeldada SMA VS-i ja presümptoomse ravi efektiivsust, kulutõhusust ja eelarve mõju Eestis.

Esiteks koostati ülevaade SMA sõeluuringust maailmas. 2022. aasta alguse seisuga toimub ametlik üleriigiline SMA VS 12 riigis: Kanadas, USA-s (48 osariigis; 98% riigi vastsündinutest on kaetud), Belgias, Hollandis, Saksamaal, Norras, Itaalias, Poolas, Türgis, Taiwanis, Austraalias ja Jaapanis. Paljudes teistes Euroopa riikides on läbi viidud SMA VS-i pilootprojekt ja/või on mingis vormis sõeluuringuga juba alustatud. Kõikides riikides, kus tehakse SMA VS-i, kasutatakse selleks vastsündinutelt kogutud kapillaarvere proove. SMA VS-i tulemus loetakse positiivseks ja laps kutsutakse arsti vastuvõtule siis, kui leitakse *SMN1* geeni homosügootne deletsioon. Esialgne sõeltesti tulemus korratakse üle samal või esialgsest erineval meetodil. Riikides, kus rakendatakse SMA VS-i, pole valenegatiivseid tulemusi tuvastatud, kuid selle põhjus võib olla liiga lühike VS-i ajaperiood, sest näiteks nooruki- või täiskasvanueas avalduva SMA III ja SMA IV puhul võivad valenegatiivsed tulemused ilmnedas alles aastate pärast.

Teiseks hinnati SMA ravimite efektiivsust ja ohutust. Ülevaatesse kaasati OA ja risdiplaami sümptoomse ja presümptoomse ravi efektiivsuse uuringud. Uuringute tulemused näitavad, et

nii OA kui ka risdiplaam parandavad SMA patsientide elukvaliteeti, sest väheneb suremus, vajadus toitmisabi ja püsiventilatsiooni järele ning suureneb tõenäosus jõuda motoorsete arengutähiseni. Nimetatud ravimite omavahelisi võrdlusuuringuid avaldatud ei ole. On näidatud, et presümptoomse SMA ravis on OA võrreldes varajase ja hilise sümptoomse raviga efektiivsem. Kliiniline uuring risdiplaami efektiivsuse kohta presümptoomse SMA ravis on veel käimas ja avaldatud on vaid vahetulemused. Uuringute tulemustest järeldus, et mida varasem on ravi algus, seda paremad on ravitulemused. Parimate ravitulemuste saavutamiseks tuleks SMA ravi alustada presümptoomses faasis, kuid selleks tuleb sisse viia vastündinute SMA sõeluuring.

Ravimite efektiivsuse hindamisel tuleb arvestada olemasoleva tõenduse piiratudusega. Kuna SMA on harvikaigus, on OA ja risdiplaami publitseeritud efektiivsuse uuringutesse kaasatud valimid väga väikesed. Samuti on olnud lühike (12–24 kuud) uuringute jälgimisperiood. Sellest tulenevalt puudub tõendus nende ravimite pikaajalise efektiivsuse kohta ning pole teada, kas pikema kasutusperioodi jooksul nende toime püsib, hakkab vähenema või ilmnevad seni kaardistamata kõrvaltoimed.

Kolmandaks hinnati sõeluuringu ja presümptoomse ravi kulutõhusust. Süstemaatilise otsingu tulemusena leiti kolm kulutõhususe uuringut, milles võrreldi SMA VS-i sõeluuringu mitterakendamise. Uuringutes kasutati SMA ravina OA-d, nusinerseeni või parimat toetavat ravi. Selliseid kulutõhususe uuringuid, kus oleks võrreldud SMA VS-i, millele järgneb presümptoomne ravi OA-ga ilma sõeluuringuta risdiplaamraviga, ei leitud. Uuringute tulemused varieerusid suurel määral, sõltudes võrdluses kasutatud ravimist ja ajaperspektiivist.

Eesti kulutõhususe arvutuste baasstsenaariumis hinnati vastavalt lähteülesandele SMA VS-i, millele järgneb ravi OA-ga võrreldes risdiplaamraviga ilma sõeluuringuta. Sihtrühmaks võeti Eesti vastündinute kohort (ligikaudu 13 000 last aastas), kelle SMA sõeluurimist modelleeriti otsusepuu abil. SMA presümptomaatilist ravi OA-ga ja sümptomaatilist ravi risdiplaamiga modelleeriti Markovi mudeli abil 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis. Kulude arvutamisel kasutati ühiskonna perspektiivi, mis tähendab, et lisaks haigekassa kuludele kaasati analüüsi teiste asutuste, nagu sotsiaalkindlustusameti, Lastefondi ja kohalike omavalitsuste hüvitatavad kulud ning lapsevanemate saamata jäänud töötasu lapse hooldamise tõttu. Kulutõhususe analüüsis kujunes täiendkulu tõhususe määraks vastavalt 1 116 457, 484 065 ja 183 674 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige rohkem mõjutasid täiendkulu tõhususe määra sõeluuringus leitud SMA-positiivsete osakaal, SMA I–III levimusmäär Eestis, OA hind ning diskonteerimise mitterakendamine.

Lisaks baasstsenaariumile tehti lisastsenaarium, mille eesmärk oli ligikaudselt hinnata SMA VS-i ja presümptoomse risdiplaamravi tervisetulemeid ja kulusid Eestis ning võrrelda neid sümptoomse risdiplaamraviga ilma sõeluuringuta. Lisastsenaarium oli hüpoteetiline, kuna põhines vaid käimasoleva uuringu vaheandmetel, ja selles eeldati, et presümptoomne ravi risdiplaamiga on sama efektiivne kui presümptoomne ravi OA-ga. Täiendkulu tõhususe määrd oli 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis vastavalt 111 904, 50 047 ja 20 667 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Eelarve mõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis eeldusel, et igal aastal on vastsündinute arv 13 000. Eelarve mõju analüüsis leiti, et võrreldes SMA VS-i puudumise ja sümptoomse risdiplaamraviga kaasneks SMA VS-i ja presümptoomse OA-ravi rakendamisega lisakulu 2,72–3,14 miljonit eurot aastas. Seejuures muutuks lisakulu igal aastal järjest väiksemaks. Hüpoteetilise lisastsenaariumi kohaselt kaasneks SMA VS-i ja presümptoomse risdiplaamravi rakendamisega lisakulu 209 000 – 297 000 eurot aastas, kusjuures lisakulu suureneks esimese kolme aasta jooksul. Kuna OA ravikulu on ühekordne, on see sõltuvalt ravi vajavate laste arvust igal aastal enam-vähem ühesugune, kuid risdiplaamravi on pidev ja ravikulu suureneb ajas, sest igal aastal lisandub uusi ravi vajavaid lapsi.

Hinnati ka SMA sõeluuringu teostatavust Eestis. SMA sõeluuring oleks rakendatav vastsündinute sõeluuringu (VS-i) osana. VS-i alustati Eestis 1993. aastal. Algselt sõeluuriti vastsündinuid ainult fenüülketonuuria suhtes, kuid aastate jooksul on sõeluuritavaid haiguseid lisandunud: 2022. aastal sõeluuritakse vastsündinuid juba 20 päriliku ainevahetushaiguse ja kilpnäärme alatalitluse määramiseks. VS-i läbiviimiseks kogub ämmaemand või õde lapse 48–120 elutunni jooksul kannast kapillaarvereproovi, mida analüüsitakse TÜ Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinikus (TÜ Kliinikumi GPMK-s). Juba olemasoleva ja hästi toimiva sõeluuringu raames saaks Eestis läbi viia ka SMA sõeluuringu, mille käigus saaks vastsündinutelt võetavat kapillaarvereproovi TÜ Kliinikumi GPMK-s täiendavalt analüüsida. 2022. aastal alustati Eestis SMA VS-i pilootprojekti, seega on TÜ Kliinikumi GPMK-l vajalik aparatuur ning tööprotokoll vereproovide analüüsimiseks SMA suhtes juba olemas.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Raporti eesmärk on kirjeldada spinaalse lihaskatroofia (SMA) vastsündinute sõeluuringu (VS-i) korraldust ja kulutõhusust teistes riikides ning hinnata sõeluuringu kulutõhusust, eelarvemõju ja sõeluuringu korraldamiseks vajalikke tegevusi Eesti kontekstis.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused on järgmised:

1. Millised on teiste riikide soovitusel ja praktika SMA vastsündinute sõeluuringu alustamise teemal?
2. Milline on SMA vastsündinute sõeluuringu kulutõhusus teaduskirjanduse andmetel?
3. Milline on SMA vastsündinute sõeluuringu kulutõhusus Eestis?
 - vastsündinute SMA sõeluuring, millele järgneb ravi risdiplaamiga võrreldes ravi risdiplaamiga ilma sõeluuringuta;
 - vastsündinute SMA sõeluuring, millele järgneb geeniravi võrreldes ravi risdiplaamiga ilma sõeluuringuta.
4. Milline on SMA sõeluuringu alustamise eelarvemõju?

Raporti alguses kirjeldatakse SMA-d, selle epidemioloogiat ja diagnostikat (ptk 2). Peatükis 3 kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal sümptoomse ja presümptoomse SMA ravi efektiivsust. Seejärel esitatakse ülevaade SMA sõeluuringust (ptk 4) ja sõeluuringu korraldusest maailmas (ptk 5). Teaduskirjanduse süstemaatilise otsingu (vt metoodikat lisas 2) põhjal kirjeldatakse SMA VS-i kulutõhusust (ptk 6). Sellele järgneb SMA VS-i kulutõhususe ja eelarvemõju analüüs Eesti kontekstis (peatükid 7 ja 8).

OA ja risdiplaami efektiivsuse uuringute tulemuste põhjal keskenduti kulutõhususe arvutustes SMA presümptoomsele ravile onasemnogeen abeparvovekiga (OA) võrdluses SMA sümptoomse raviga risdiplaamiga. SMA presümptoomse ravi kulutõhusust risdiplaamiga hinnati ainult hüpoteetiliselt, kuna RAINBOWFISH-i uuring SMA presümptoomse ravi efektiivsuse kohta risdiplaamiga on veel pooleli. Posterettekandena on avaldatud vaid 12 kuu tulemused, mille põhjal ei saa teha järeldusi pikema aja kohta. Üheksandas peatükis kirjeldatakse SMA VS-i sõeluuringu korraldust Eestis. Raporti viimases peatükis esitatakse järeldused ja soovitusel.

2. Spinaalne lihasatroofia

2.1. SMA etioloogia, sümptomid ja kulg

2.1.1. SMA etioloogia

Spinaalne lihasatroofia (SMA) on üks sagedamini esinevaid lapseea autosoom-retsessiivseid haigusi, mille levimus on 1 : 6000 – 1 : 10 000 [1, 2]. Haigusele on iseloomulik motoneuronite degeneratsioon ning progresseeruv lihaskoe nõrkus ja atroofia. SMA-d põhjustavad patogeensed muutused viiendas kromosoomis paiknevas *SMN1* (ingl *survival of motor neuron 1*) geenis, nende tulemusena häirub *SMN-1* (ingl *survival of motor neuron 1*) valgu transkriptsioon. *SMN-1* valku leidub kõikides inimorganismi rakkudes ning valgu defitsiit põhjustab progresseeruvat perifeerset ehk alumiste motoneuronite hävinemist. Alumiste motoneuronite kahjustuse korral häirub elektriliste impulsside ülekanne kesknärvisüsteemilt lihaselundkonnale ning sellega kaasneb progresseeruvalt süvenev sümmeetriline lihasnõrkus: haaratud on õlad, puusad, reied ja ülaselg. Nõrkust esineb enam jalgades kui kätes, raskema alavormi korral on häiritud ka hingamis- ja neelamislihaste tegevus. Ravita jätmisel võib areneda keha kõikide lihaste lõtv halvatus. SMA korral põhjustab enneaegset surma hingamislihaste paralüüs. Samas tundlikkust, emotsionaalsust ja teadvust see haigus ei mõjuta [3-5].

2.1.2. Alavormid

Vastavalt haiguse sümptomite avaldumise ajale ja mootorika arengule eristatakse viit SMA alavormi: SMA alavorm 0–IV (vt tabel 1). Kõige raskemad vormid on 0 ja I (SMA 0, SMA I). **SMA 0** patsientide sümptomid algavad sageli enne sündi, nende elueaks prognoositakse paar päeva kuni mõni nädal. Sageli esineb patsientidel vaid üks koopia *SMN2* geeni. **SMA I** (varasem nimetus Werdnig-Hoffmanni haigus) patsiendi sümptomid algavad enne kuendat elukuud ning keskmine eluiga on alla kahe aasta. Patsientidel esineb jäsemete sümmeetriline proksimaalne nõrkus, väljendunud lihashüpotoonia ja kiiresti arenevad atroofiad. Nad ei suuda iseseisvalt istuda, haaratud on ka neelamis- ja hingamiselundkond. **SMA II** (Dubovitzki haigus) algab 6.–18. elukuu vahepeal, esineb lihasnõrkus, treemor kätes ning sageli hingamishäired. Patsientide areng aeglustub ja tekib mootorsete oskuste taandareng. Haiged suudavad ise istuda, aga mitte iseseisvalt seista ega kõndida. Sageli on neil lühenenud eluiga hingamishäirete tõttu. **SMA III** (juveniilne e Kugelberg-Welanderi haigus) algab pärast 18. elukuud. SMA III on aeglasema kuluga ja jaguneb kaheks: SMA IIIa ja IIIb. Patsiendid, kes haigestuvad enne

kolmandat eluaastat (SMA IIIa), enamasti 15-aastaselt enam ei kõnni, kuid patsiendid, kes haigestuvad pärast kolmandat eluaastat (SMA IIIb), kõnnivad tõenäoliselt ka 50. eluaastates. SMA III patsientidel esineb lihasnõrkus vaagnavöötmes ja reielihastes. Raskused tekivad istuvast asendist tõusmisel ja trepist käimisel, nende eluiga on normaalne. **SMA IV** sümptomid algavad pärast 20. eluaastat [1, 3, 5, 6].

Tabel 1. SMA klassifikatsioon [7]

SMA alavorm	SMN2 koopiaarv ^a	Protsent kõigist patsientidest	Algus	Motoorsed saavutused	Kliinilised sümptomid	Eluiga enne teraapiate kasutuselevõttu
0	1	Alla 1%	Enne sündi, sündides	Mitteistuja, puuduvad pealiigutused	Üldine nõrkus, hüpotoonia, hingamis- ja köhimisraskused, söömishäired, krambid	Mõni nädal
I	1–2	45%	0–6 kuud	Mitteistuja	Proksimaalne nõrkus, hingamis- ja köhimisraskused, söömishäired, keele fastsikulatsioonid	Kuni 2 aastat
II	3	30%	6–18 kuud	Istub iseseisvalt, kuid ei seisa ega liigu	Proksimaalne nõrkus, keele fastsikulatsioonid, skolioos	Vähemalt 25 aastat
III	3–4	15%	A: 18 kuud – 3 aastat B: 3–30 aastat	Liigub iseseisvalt	Proksimaalsete lihaste nõrkus, pigem jalgades, ebanormaalne kõnnak	Normaalne eluiga
IV	4 või rohkem	Alla 5%	Pärast 30. aastat	Liigub iseseisvalt	Liigub iseseisvalt, varieerub kerge nõrkus	Normaalne eluiga

^a kõige sagedamini esinev SMN2 koopiaarv vastavalt SMA alavormile

Viimastel aastatel kasutusele võetud teraapiad on muutnud haiguse fenotüüpi ning ravisajajate seas pole võimalik täpselt SMA alavorme eristada ainult avaldumise ajast ja motoorika arengust sõltuvalt. Pigem on fookus funktsionaalsel staatusel (kas patsient on mitteistuja, istuja või kõndija) ning ravimivastusel (kas patsiendi seisund ravimi toimele halveneb, jääb samaks või paraneb) [1, 7].

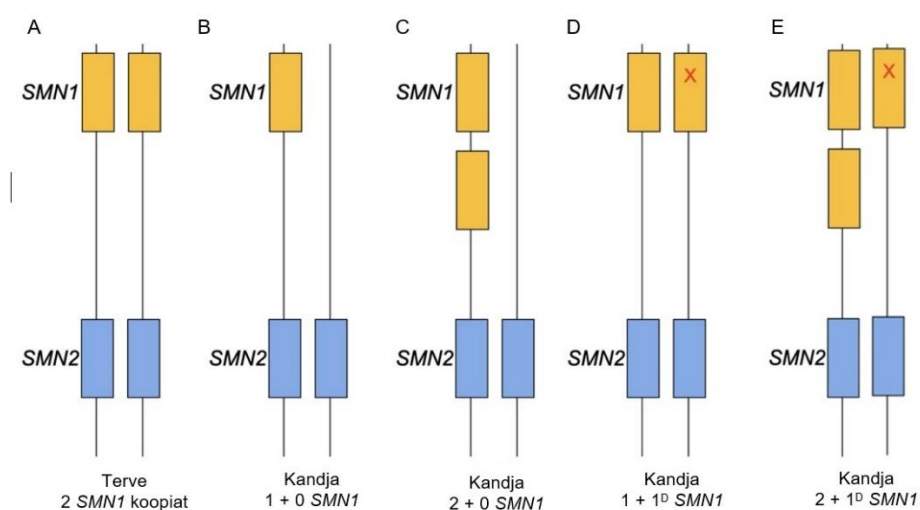
2.1.3. SMN1 geen ja SMN1 patogeensed variandid

SMA-d põhjustav geen *SMN1* on kaardistatud viienda kromosoomi telomeersesse alasse 5q13 ja koosneb üheksast eksonist (1, 2a, 2b, 3–8). *SMN1* asub regioonis, mis on 500 kb pikk ning sisaldab vähemalt nelja geeni ning korduselemente, mistõttu tekib piirkonnas soodumus

ümberkorraldusteks, sh deletsioonideks. *SMN1* geenil on pseudogeen, *SMN2* geen, mis asub selle 500 kb regiooni ümberpööratud duplikatsiooni tsentromeerses osas [4]. Telomeerse osa *SMN1* geenilt kodeeritakse peamiselt täispikkusega SMN-i valku, mis koosneb 294 aminohapest ning osaleb väikese tuumakese ribonukleoproteiini kompleksi moodustamises, reguleerib transkriptsiooni, viies läbi splaissimist [8]. SMN mRNA-d on leitud seljaajust, skeletilihastest, kopsust, maksast, südamest ja neerudest ehk peaaegu kõigist uuritud kudedest [9].

Keskmiselt 96%-l SMA diagnoosi saanutel on toimunud *SMN1* geeni homosügootne deletsioon, mille ulatus võib olla väiksem, hõlmates ainult seitsmendat eksonit või seitsmendat ja kaheksandat eksonit, või suurem, hõlmates kogu *SMN1* geeni [2, 10]. Keskmiselt 4%-l SMA patsientidel on toimunud *SMN1* geeni deletsioon ühes alleelis ning punktmutatsioon teises alleelis või väga harval juhul bialleelne punktmutatsioon [2, 10, 11]. Punktmutatsioon võib olla põhjustatud kas *SMN1* geeni konversioonist *SMN2* geeniks või *de novo* mutatsioonist [12]. Vaid 1–2%-l esineb *SMN1* geenis *de novo* mutatsioon [13].

SMA haiguse kandjad on inimesed, a) kellel on ainult üks *SMN1* geenikoopia (1 + 0) ja teises kromosoomis *SMN1* geenikoopia puudub; b) kellel esineb kaks koopiat *SMN1* geeni ühes kromosoomis ning teises kromosoomis *SMN1* geenikoopia puudub (2 + 0); c) kellel on üks normaalne *SMN1* geenikoopia ja teises *SMN1* geenis on haigusseoseline punktmutatsioon (1 + 1^D) või d) kellel esineb kaks *SMN1* geenikoopiat ühes kromosoomis ning teises *SMN1* geenikoopias on punktmutatsioon (2 + 1^D) (vt joonis 1) [14].



Joonis 1. Terve inimese (A) ja SMA kandjate võimalikud geneetilised variatsioonid (B, C, D, E). Joonis kohandatud Verhaarti *et al.* (2017) [14] põhjal

2.1.4. *SMN2* geen

Telomeerse *SMN1* geeni ja tsentromeerse *SMN2* geeni järjestused on peaaegu identsed – erinevus on ainult viies nukleotiidis. *SMN2* geeni kodeerivas alas esineb asendusmuutus (c.840C > T), mis asub seitsmenda eksoni splaissingu saidis, mistõttu *SMN2* geenis jäetakse seitsmenda eksoni järjestus mRNA moodustamisel välja. Seetõttu kodeeritakse *SMN2* geenilt ligikaudu 80–90% juhtudel lühendatud, mittefunktsionaalne valk ning ainult 10–20% juhtudel kodeeritakse *SMN2* geenilt täispikk funktsionaalne valk, mis sisaldab seitsmendat eksonit [15, 16]. *SMN2* geeni koopiaarv võib suuresti varieeruda, üldpopulatsioonis on enamasti kuni kolm koopiat ja SMA patsientidel üks kuni kuus koopiat [11, 17]. SMA patsientidel esineb vähemalt üks koopia *SMN2* geeni, kuna *SMN1* ja *SMN2* geenide homosügootne deletsioon on letaalne. Kuni 15%-l populatsioonist puudub *SMN2* geen, kuid see pole haigusseoseline [17].

SMA raskusastme määrab *SMN2* geeni koopiate arv, sest rohkemate koopiate esinemise korral on summaarne funktsionaalse valgu kogus suurem [11, 14, 18, 19]. SMA 0 patsientidel esineb üks *SMN2* geeni koopia. 73%-l SMA I patsientidest on kaks koopiat *SMN2* geeni, 78%-l SMA II patsientidest esineb kolm koopiat *SMN2* geeni, 50%-l SMA IIIa patsientidest esineb kolm ja 38%-l neli koopiat *SMN2* geeni ning 31%-l SMA IIIb patsientidest kolm ja 61%-l neli koopiat *SMN2* geeni. 75%-l SMA IV patsientidest on neli koopiat *SMN2* geeni (vt tabel 1) [7, 11, 20].

Lisaks on leitud *SMN2* geenis asendusmuutused, mis modifitseerivad haiguse olemust, näiteks väikese *SMN2* geeni koopiaarvu korral annavad nii muutus c.859G > C (p.Gly287Arg) *SMN2* seitsmendas eksonis kui ka c.835-44A > G *SMN2* kuuendas intronis kergema kuluga SMA alavormi [21–24]. Need muutused on positiivsed modifitseerijad, kuid vajavad täiendavaid uuringuid [24–26].

2.2. Epidemioloogia

Euroopa Liidu tasandil defineeritakse harvikaigust kui haigust, mis esineb kuni viiel inimesel 10 000-st. Harvikaigusi iseloomustab väga väike esinemissagedus [27]. SMA esinemissagedus on üks juht 10 000 vastsündinu kohta [2], defektse geenialleeli kandlus Euroopas on 1 : 41 [20].

Aastatel 1997–2020 kinnitati Eestis SMA diagnoos 57 patsiendil (32 meest, 25 naist), sealhulgas kahel sama pere liikmel. Ühel patsiendil esines SMA 0 (1,8%), 25-l esines SMA I (43,9%), 13 patsiendil SMA II (22,8%), 17-l SMA III (29,8%) ja ühel SMA IV (1,8%). Aastatel 1996–2020 sündis 42 SMA patsienti. SMA esinemissagedus sünnil on Eestis 1 : 8286 (95% CI

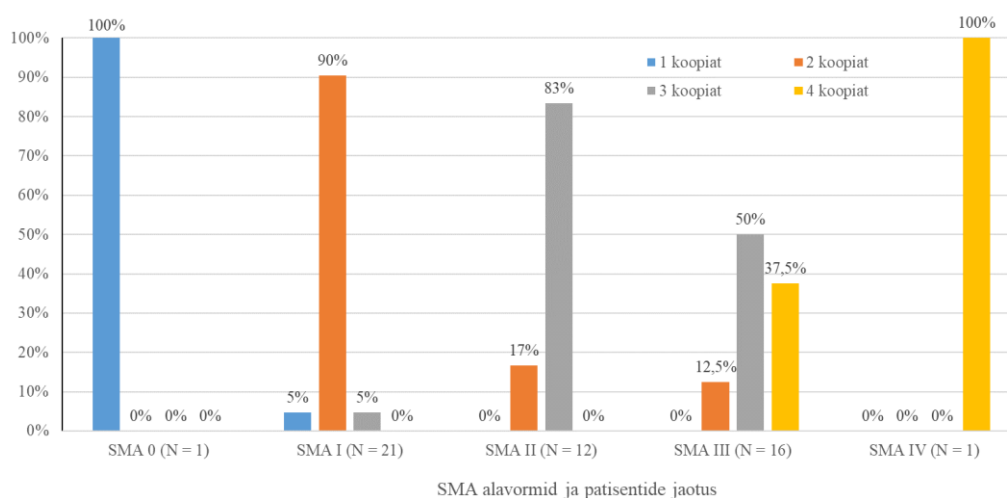
1 : 6,130–11,494) elussünni kohta [28], mis on sarnane Euroopa keskmisega 1 : 8403 (1 : 3900 – 16 000) [2]. Retrospektiivse uuringu põhjal on SMA esinemissagedus sünnil Saksamaal 1 : 7370, Poolas 1 : 9749, Rootsis 1 : 11 817 ja Kreekas 1 : 12 187 [29–32].

Ajavahemikul 1997–2020 Eestis diagnoositud SMA patsientidel esines homosügootne deletsioon 55 patsiendil (96,5% juhtudest) ning kahel patsiendil oli *SMN1* geenis heterosügootne deletsioon ja samasugune punktmutatsioon teises alleelis neljandas eksonis. Ainult *SMN1* geeni seitsmenda eksoni homosügootne deletsioon esines 10-l (17,5%) SMA patsiendil ning *SMN1* geeni seitsmenda ja kaheksanda eksoni ja homosügootne deletsioon esines 45-l (78,9%) SMA patsiendil (vt tabel 2). [28]

Tabel 2. SMA alavormide jaotus ning *SMN1* geeni molekulaarse testimise tulemused [28]

SMA alavorm	Patsientide arv	Sugu (mees /naine)	57 SMA patsiendi <i>SMN1</i> geeni koopiaarv		55 SMA patsiendi <i>SMN1</i> geeni deletsiooni haaratus	
			0 koopiat	1 koopia	Ekson 7	Ekson 7/8
0	1	1/–	1	–	–	1
I	25	13/12	23	2	1	22
II	13	7/6	13	–	2	11
III	17	10/7	17	–	7	10
IV	1	1/–	1	–	–	1
Kokku	57	32/25	55	2	10	45

SMN2 geeni koopiaarv määrati 57-st SMA patsiendist 51-l, sest andmepangas ei olnud kuue patsiendi DNA-d. Eestis esineb 90%-l SMA I patsientidest kaks koopiat *SMN2* geeni, 83%-l SMA II patsientidest kolm koopiat, 50%-l ja 37,5%-l SMA III patsientidest vastavalt kolm ja neli koopiat *SMN2* geeni. SMA 0 ja IV patsientidel esineb vastavalt üks ja neli koopiat *SMN2* geeni (vt joonis 2). [28]



Joonis 2. *SMN2* geeni koopiaarv erinevate SMA alavormide korral [28]

Mediaanvanus geneetiliselt kinnitatud SMA diagnoosimisel oli Eestis aastatel 1996–2020 SMA 0 patsientidel 0,4 elukuud, SMA I patsientidel 3,2 elukuud, SMA II patsientidel 18,8 elukuud, SMA III patsientidel 13,4 eluaastat ja SMA IV patsientidel 43 eluaastat [28]. See sarnaneb kirjanduse andmetega, kuid Eestis saavad SMA I patsiendid diagnoosi kiiremini, SMA III patsiendid aeglasemalt. SMA I patsiendid saavad diagnoosi kiiremini, sest Eestis on vaid üks diagnostikakeskus – Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik (TÜK GPMK, endine nimi Tartu Ülikooli Kliinikumi kliinilise geneetika keskus), kus viiakse läbi SMA uuringuid ning toimub tihe koostöö neonatoloogide ja lasteneuroloogidega. SMA III patsiendid on diagnoosi saanud aeglasemalt, kuna paljud on sündinud enne SMA geneetilist testimist, sümptomid on vähem spetsiifilised ning isegi kui nad on kliiniliselt saanud SMA diagnoosi, saab molekulaarselt kinnitatud diagnoosi aastaid hiljem. Molekulaarselt kinnitatud diagnoosini jõudmise aeg on siiski märgatavalt vähenenud, sest teadlikkus haiguse olemusest ja testimisvõimalused on paranenud, samuti on olemas uued ravivõimalused. Kuna ravi ei pööra tagasi juba tekkinud kahjustust, on diagnoosi kinnitamise aeg tähtis. Parimaid ravitulemusi on näidatud nendel patsientidel, kes on ravi saanud kiirelt või lausa enne sümptomite algust [33] (täpsem SMA ravi kirjeldus on ptk-s 3).

2.3. SMA diagnostika

SMA haiguse diagnoosimiseks tellib lasteneuroloog alati DNA molekulaarse analüüsi ning teatud juhtudel elektroneuromüograafiaga (ENMG) lihaste elektrilise aktiivsuse mõõtmise. SMA patsiendil on motoorse närvi juhtekiirused aeglustunud, samas sensoorse närvi uuringu vastused on normi piires. Alati ENMG-d ei tehta, sest see protseduur on valus. DNA molekulaarset analüüsi tehakse TÜK GPMK laboratoorse geneetika osakonnas alates 1997. aastast.

Restriksioonanalüüsiga saab määrata ainult *SMN1* geeni seitsmenda ja kaheksanda eksoni homosügootset deletsiooni. Polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR, *polymerase chain reaction*) produkt lõigatakse ensüümidega, ensüümi HinfI kasutatakse seitsmenda eksoni ja ensüümi DdeI kaheksanda eksoni korral ning produktid kontrollitakse 1,5% geelil. Kasutuses olev protokoll on modifitseeritud eelnevalt avaldatud meetodi järgi [34, 35].

MLPA-analüüsi (ingl *multiplex ligation-dependent probe amplification*) abil määratakse nii *SMN1* kui ka *SMN2* geenide teatud eksonite, sh seitsmenda ja kaheksanda eksoni koopiaarv. Analüüs viiakse läbi TÜK GPMK-s alates 2008. aastast ning kasutatakse SALSA MLPA kitte (MRC-Holland, the Netherlands). PCR-produktide analüüsimiseks kasutatakse

kapillaarsekvenaatoreid ABI 3130XL Genetic Analyzer või ABI3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Darmstadt, Germany), tulemusi analüüsitakse tarkvaraga Coffalyser.NET (MRC-Holland).

Restriktsioonil ja MLPA-l põhinevad analüüsid ei võimalda detekteerida punktmutatsioone, mis esinevad ligikaudu 4%-l kõikidest SMA patsientidest. Patsientidele, kellel on SMA haiguse kahtlus ning *SMNI* geenis heterosügootne deletsioon, tehakse NGS-analüüs (ingl *next generation sequencing*), et määrata punktmutatsioonid. TÜK GPMK-s tehakse NGS-analüüsi alates 2016. aastast, praegu on kasutusel TSOE (ingl TruSight One Expanded) paneel (Illumina Inc., San Diego, California), mis analüüsib ~6700 kindla haiguse või kliinilise fenotüübiga seotud geeni. Meetodi detailne kirjeldus on varem avaldatud [36].

SMA määramiseks on varem tehtud ka lihasbiopsia uuringut, mis näitab spetsiifilisi SMA haigusele omaseid muutusi kahjustunud lihases: rohkem rasvkude, lihaskiudude suuruse varieeruvus, rakusisesed tuumad, fibroos. Lihasbiopsia uuringut SMA diagnoosimiseks tehakse tänapäeval ainult sellistel juhtudel, kus patsiendi diagnoos on ebaselge, pigem üritatakse invasiivsust minimeerida. Alustatakse siiski SMA molekulaarsest diagnostikast, sest see on kiirem, täpsem ja valutum.

3. Spinaalse lihasatroofia ravi

3.1. Ravimite efektiivsus

2022. aasta aprillikuu seisuga on SMA raviks Ameerika Ühendriikides ning Euroopa Liidus heaks kiidetud kolm ravimit: nusinerseen (Spinraza, Biogen), risdiplaam (Evrysdi, Genentech) ja onasemnogeen abeparvovek (Zolgensma, Novartis) [37–43]. Nusinerseen on esimene SMA raviks heakskiidetud ravim. Kuna SMA ravi nusinerseeniga ei ole siinse raporti fookuses, siis nusinerseeni efektiivsust ja ohutust on kirjeldatud lisas 3.

3.1.1. Onasemnogeen abeparvovek

Onasemnogeen abeparvovek (OA) on adenoviirusvektoril põhinev geeniteraapia, mis on näidustatud nende SMA patsientide raviks, kellel on *SMN1* geenis bialleelne mutatsioon ja kliiniliselt diagnoositud SMA I või kellel on *SMN1* geenis bialleelne mutatsioon ja kuni kolm *SMN2* geeni koopiat [44]. USA toidu- ja raviamet kiitis ravimi heaks 2019. aasta mais ning Euroopa Komisjon 2020. aasta mais [40, 41].

Toimemehhanism

OA on disainitud üle kandma funktsionaalse koopia inimese *SMN1* geenist ühekordse infusioonravi käigus. Geeniteraapias kasutatakse adenoviirus-seoselist serotüüp 9 vektorit (AAV9), ekspresseerimaks inimese *self*-komplementaarset rekombinantset SMN-i geeni konstrukti hübriidse CMV enhaanseri ja kana b-aktiini promootori kontrolli all. AAV9 kapsiid võimaldab vektoril läbida piisaval määral hematoentsefaalbarjääri, et ravimit saab manustada intravenoosse infusiooni teel. Rakku sisenedes püsib OA episoomina ning ei integreeru DNA-sse. Säärane rakusisene vorm tagab kohese ja kestva SMN-i valgu ekspressiooni ning seega kiireloomulise ja kestva terapeutilise efekti täielikult diferentseerunud ja mittejagunevates motoneuronites [45].

OA efektiivsus sümptoomse SMA ravis

Uuring START

2014.–2017. aastal viidi läbi OA efektiivsuse ning turvalisuse hindamiseks sümptomaatiliste alla kuue kuu vanuste SMA I patsientide populatsioonis esimese faasi kliiniline uuring START [46, 47].

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli ravimi turvalisus 24 kuu möödudes. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid elulemus koos sõltumatuslega püsiventilatsiooni vajadusest ning CHOP INTEND-i skoori muutus võrreldes baastasemega. [46]

Uuringusse oli kaasatud 15 bialleelse *SMN1* geeni mutatsiooniga patsienti, kes olid nooremad kui üheksa kuud ning kellel esines kaks koopiat *SMN2* geenist. Kolmele patsiendile valimist manustati ravimit väikses annuses ($6,7 \times 10^{13}$ vg/kg) ning ülejäänud 12-le suures annuses ($2,0 \times 10^{14}$ vg/kg) [46].

Uuringu lõpuks oli elus 100% katseisikutest (15/15), kellest ükski ei vajanud püsiventilatsiooni. Suure raviannuse rühmas esines kiire CHOP INTEND-i skoori tõus geeniteraapia järel. Nendel patsientidel tõusis skoor esimese ravijärgse kuu jooksul 9,8 punkti ning kolmanda kuu lõpuks 15,4 punkti võrra võrreldes algtasemega. Suure raviannuse rühma patsientidest suutis 92% (11/12) uuringu lõpuks istuda ilma toeta vähemalt viis sekundit, 83% (10/12) vähemalt 10 sekundit ning 75% (9/12) vähemalt 30 sekundit. 75% (9/12) uuritavatest suutsid end kõhult selili pöörata, 92% (11/12) toitusid ainult suu kaudu ja suutsid rääkida ning 17% (2/12) suutsid iseseisvalt kõndida. [46]

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 83%-l (10/12) uuritavatest. Sagedasemad kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, oksendamine, kõhulahtisus ja palavik. [46]

Uuring STRIVE

2017.–2019. aastal korraldatud STRIVE kolmanda faasi kliinilisse uuringusse [48] kaasati sümptoomsed SMA I diagnoosiga alla kuue kuu vanused, 22 bialleelse *SMN1* geeni mutatsiooniga ja ühe või kahe *SMN2* geeni koopiaga SMA diagnoosiga lapsed. Uuringus manustati OA-d ühekordse perifeerse intravenoosse infusioonina annuses $1,1 \times 10^{14}$ vektorgenoomi kilogrammi kohta 30–60 minuti jooksul. Katsealused olid ravi saamisel keskmiselt 3,7 kuu vanused [48].

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid elulemus ja vajadus püsiventilatsiooni järele 14 kuu vanuselt ning suutlikkus istuda ilma toeta vähemalt 30 sekundit 18 kuu vanuselt. 91% (20/22) katsealustest elasid 14 kuu vanuseks ilma püsiventilatsiooni vajaduseta. 59% (13/22) katsealustest olid 18 kuu vanuselt suutelised istuma ilma toeta 30 sekundit või kauem. Istumisvõime omandanud lapsed olid suutelised toeta istuma keskmiselt 12,6 kuu vanuselt [48].

Uuringu sekundaarsete tulemusnäitajatenä hinnati iseseisvat toimetulekut ning sõltumatust ventilatsioonitoest. Iseseisev toimetulek hõlmas endas suutlikkust neelata paksendamata vedelikke, võimet toituda suu kaudu toitmisabivahenditeta (nasogastraalsond, gastrostoom) ning eakohase kehakaalu säilitamist. 41% (9/22) katsealustest täitsid 18. elukuuks kõik iseseisva toimetuleku kriteeriumid. 55% (12/22) katsealustest olid suutelised neelama paksendamata vedelikke, 86% (19/22) ei vajanud toitumiseks abivahendeid ning 64% (14/22) saavutasid uurimisperioodi lõpuks eakohase kehakaalu [48].

Uuringu käigus suri üks katseisik. Raskekujulisi kõrvaltoimeid esines 45%-l (10/22) katseisikutest. Sagedasemad raskekujulised kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede bakteriaalsed ja viiruslikud infektsioonid ning muud hingamishäired [48].

OA efektiivsus presümptoomse SMA ravis

Uuring SPRINT

2018. aastal algas kolmanda faasi uuring SPRINT, milles hinnati OA efektiivsust kahe ja kolme *SMN2* geeni koopiaga presümptomaatiliste alla kuue nädala vanuste laste ravis. Uuritavatele manustati ühekordse perifeerse intravenoosse infusioonina OA-d annuses $1,1 \times 10^{14}$ vektorgenoomi kilogrammi kohta 60 minuti jooksul. Kahe *SMN2* koopiaga patsiendid said geeniteraapiat keskmiselt 20,6 ning kolme *SMN2* koopiaga patsiendid 28,7 päeva vanuselt [49].

2020. aastal avaldatud uuringu SPRINT vahekokkuvõtte tulemuste järgi oli keskmine katseisikute vanus kahe *SMN2* geeni koopiaga laste rühmas 14,8 elukuud ning kolme *SMN2* geeni koopia rühmas 14,0 kuud. Vahekokkuvõtte tegemise ajal oli elus 100% (29/29) uuritavatest, kellest ükski ei vajanud püsiventilatsiooni. [49] Kahe *SMN2* geeni koopiaga laste rühmas suutis 79% (11/14) katsealustest istuda ilma toeta vähemalt 30 sekundit, 29% (4/14) suutsid seista ilma toeta vähemalt 10 sekundit ning 36% (5/14) olid suutelised kõndima vähemalt viis sammu ilma abita. Kolme *SMN2* geeni koopiaga laste rühmas suutis 53% (8/15) katsealustest seista ilma toeta vähemalt kolm sekundit ja 80% (12/15) olid võimelised seisma toe abil ning 40% (6/15) suutsid iseseisvalt kõndida. [49]

Raskekujulisi kõrvaltoimeid esines kahe *SMN2* koopiaga laste rühmas viiel patsiendil. Rasketeks kõrvaltoimeteks olid keskkõrva efusioon, ingvinaalhernia, infektsioosne krupp, püelonefriit, hüperkaltseemia ning uneapnoe sündroom. Kolme *SMN2* geenikoopiaga laste

rühmas esines tõsiseid kõrvalnähte kolmel lapsel. Nendeks olid kõrvainfektsioon, farüingiit ja letargia. [49]

3.1.2. Risdiplaam

Risdiplaam on näidustatud SMA raviks vähemalt kahe kuu vanustel patsientidel, kellel on diagnoositud SMA I, II või III või üks kuni neli *SMN2* koopiat [50]. USA toidu- ja raviamet kiitis ravimi heaks 2020. aasta augustis [42] ning Euroopa Komisjon 2021. aasta veebruaris [43].

Toimemehhanism

Risdiplaam on *SMN2* geeni splaissimise modifitseerija. Risdiplaam seostub seitsmenda introni 5' splaissimiskeskuse ning seitsmenda eksoni eksonilise splaissimisenhaanseriga, suurendades seekaudu seitsmenda eksoni hõlmatust *SMN2* geenilt transkribeeritud mRNA-s, mille tulemusena suureneb funktsionaalse SMN-i valgu translatsioon [51].

Risdiplaami efektiivsus sümptoomse SMA ravis

Uuring FIREFISH

2016. aastal alanud FIREFISH-i teise faasi kliinilisse uuringusse [52] kaasati sümptoomsed 62 bialleelse *SMN1* geeni deletsiooniga ühe kuni seitsme kuu vanused SMA I diagnoosiga lapsed.

Esmased risdiplaami raviannused olid 0,04 mg/kg, 0,08 mg/kg või 0,2 mg/kg sõltuvalt katseisiku vanusest. Kõikide katseisikute raviannused kohandati mõne kuu jooksul alates ravi alustamisest annuseni 0,2 mg/kg. Osalejate kahe aasta vanuseks saades suurendati annust kuni 0,25 mg/kg. Risdiplaami manustati suu kaudu üks kord ööpäevas. [52]

Uuringu esmase tulemusnäitajana hinnati suutlikkust istuda ilma toeta vähemalt viis sekundit pärast 12 kuu pikkust ravi risdiplaamiga. [52]

Uuringu sekundaarsete tulemusnäitajatena hinnati patsientide CHOP INTEND-i skoori ja selle muutumist raviperioodi käigus, motoorse arengu eesmärkide saavutamist HINE-2 kriteeriumite järgi ning püsiventilatsioonist sõltumatut elulemust. [52]

2020. aastal avalikustati uuringu vahetulemuste raport, kus hinnati ravi tulemuslikkust 41 patsiendi hulgas. Vahetulemuste hindamise ajaks oli ravi mediaankestus 15,2 kuud ning

katseisikute mediaanvanus 20,7 elukuud. Vahtulemuste hindamise ajal oli elus 93% (38/41) patsientidest ning 85% (35/41) katseisikutest elasid ilma püsiventilatsiooni vajaduseta. [52]

2021. aastal avaldati uuringu tulemustest täiendav vahekokkuvõte. 24 kuu pikkuse raviperioodi järel oli elus 93% (38/41) katseisikutest ning 83% (34/41) elasid ilma püsiventilatsiooni vajaduseta. Võrreldes eelneva vahekokkuvõttega 2020. aastal ei olnud surmasid lisandunud. 61% (25/41) uuritavatest suutsid istuda ilma toeta vähemalt viis sekundit ning 44% (18/41) vähemalt 30 sekundit. Kahe aasta pikkuse raviperioodi järel oli 76% (31/41) uuritavate CHOP INTEND-i skoor üle 40. HINE-2 eesmärkväärtustest suutis pead hoida 63%, selili asendist kõhuli pöörata 44%, ilma toeta seista 15% ning kõndida 4% uuritavatest. [53]

Uuringu käigus esines kõrvaltoimeid kokku 254 korral. Tõsiseid kõrvaltoimeid raporteeriti kokku 48 korral, sagedasemad olid pneumoonia, bronhioliit, hüpotoonia ja hingamispuudulikkus. [53]

Uuring SUNFISH

2017. aastal alanud SUNFISH-i kolmanda faasi uuringusse kaasati 180 SMA II ja III diagnoosiga 2–25-aastast last, kes olid enne ravi suutelised iseseisvalt istuma, kuid ei suutnud kõndida ilma abita üle kümne meetri. 120-le ravirühma liikmele manustati 12 kuu jooksul risdiplaami, ülejäänud 60 osalejale platseebot. Uuringus hinnati katseisikute motoorse funktsiooni muutust 12 kuu pikkuse ravi järel MFM32 skaala alusel. Uuringu alghetkel oli keskmine MFM32 skoor ravirühmas 45,48 (\pm 12,09) punkti ning platseeborühmas 47,35 (\pm 10,12) punkti. [54]

12 kuu pikkuse raviperioodi järel ilmnas, et risdiplaami rühmas oli MFM32 skoori muutuse vähimruutude keskmine 1,36 (95% CI; 0,61–2,11) ja platseeborühmas –0,19 (95% CI; –1,22–0,84). Uuringust järeldus, et risdiplaam parandab platseeboga võrreldes SMA II ja III patsientide seas mootorset võimekust statistiliselt olulisel määral. Risdiplaami rühmas esines tõsiseid kõrvaltoimeid 20%-l uuritavatest ja platseeborühmas 18%-l. [54]

Risdiplaami efektiivsus presümptoomse SMA ravis

Risdiplaami raviefektiivsuse hindamiseks presümptomaatiliste alla kuue nädala vanuste SMA patsientide populatsioonis on käimas 2019. aastal alustatud RAINBOWFISH-i teise faasi kliiniline uuring. Uuringu tulemused on avaldatud 2022. aastal posterettekandena [55]. Uuringusse kaasatud lapsi raviti risdiplaamiga keskmiselt 9,1 kuud (0,4–22,8 kuud). Enamikku

SMA lapsi raviti risdiplaamiga vähemalt 12 kuud ja nad saavutasid maksimumilähedase CHOP INTEND-i skoori 4.–5. elukuuks ning WHO määratletud normaalse motoorse arengu taseme. Kõik seitse SMA last, keda raviti vähemalt 12 kuud, istusid ilma abita 12. elukuuks. Ühtegi kõrvaltoimet ei täheldatud.

3.2. SMA varajane ravi

SMA ravimid parandavad haiguse all kannatavate haigete prognoosi märgatavalt. Kliinilistes uuringutes on leitud, et sõltumata ravimi toimemehhanismist sõltub ravi efektiivsus haiguse kestusest ravi alustamise hetkel. [33] Järgnevalt kirjeldatakse SMA ravi tulemuste erinevust sõltuvalt ravi alustamise ajahetkest.

3.2.1. Onasemnogeen abeparvovek

START-i uuringus tõusis SMA I diagnoosiga lastel CHOP INTEND-i skoor üle 40 punkti keskmiselt 11,9 kuu vanuselt nendel patsientidel, kes said OA-ravi enne kolmandat elukuud, ja keskmiselt 22,2 kuu vanuselt patsientidel, kelle ravi alustati pärast kolmandat elukuud. Enne kolmandat elukuud ravi saanud patsientide rühmas saavutasid võime vähemalt viis sekundit iseseisvalt istuda madala algse motoorse funktsiooniga patsiendid keskmiselt 17. elukuuks ning kõrge algse motoorse funktsiooniga patsiendid keskmiselt 9,4. elukuuks. Patsiendid, kes olid ravi alustamisel vanemad kui kolm kuud, olid keskmiselt 22 kuu vanuselt võimelised kõrvalise abita istuma vähemalt viis sekundit [33].

2018. aastal alanud kolmanda faasi SPR1NT-i uuringus hinnati OA efektiivsust presümptomaatiliste kahe ja kolme *SMN2* geeni koopiaga alla kuue nädala vanuste laste ravis. 9,1 kuu möödudes oli kõikide kahe *SMN2* koopiaga patsientide (8/8) CHOP INTEND-i skoor üle 50 punkti. Sellest järeldub, et CHOP INTEND-i skoori tõus on SMA I ravis presümptoomse geeniteraapia korral märkimisväärselt kiirem võrreldes varajase ja hilise sümptoomse raviga [33].

3.2.2. Risdiplaam

FIREFISH-i uuringusse kaasati 17 SMA I patsienti, kellest kuus olid nooremad kui viis kuud, 11 olid üle viie kuu vanused. 83% (14/17) uuritavatest olid elus kaheksa kuu möödudes ravi alustamisest. Ellujäänud 14 uuritavast neli said ravi enne viiendat elukuud, kümme uuritavat hiljem. 75% (3/4) enne viiendat elukuud ravi saanutest oskasid istuda. Pärast viiendat elukuud ravi saanud patsientidest saavutas võime istuda vaid 30% (3/10) [33].

SUNFISH-i uuringusse kaasati 43 SMA I ja II diagnoosiga last. MFM32 skoor suurenes keskmiselt 1,64 punkti võrra lastel, kes olid ravi alustamisel vanemad kui 11 aastat, ning keskmiselt 3,47 punkti võrra lastel, kelle vanus oli 2–11 aastat. [33]

Kokkuvõtteks saab järeldada, et mida varem alustatakse SMA ravi ja mida kõrgema SMA alatüübiga on tegu, seda paremad on ravitulemused.

3.3. Ravijuhendid

Ravijuhendite portaali UpToDate kohaselt soovitatakse alustada SMA haigust modifitseerivat ravi nusinerseeni, risdiplaami või OA-ga kõikidel püsiventilatsioonist mittesõltuvatel imikutel ja alla kaheaastastel lastel. Vanemate laste ja täiskasvanute raviks soovitatakse valida nusinerseen või risdiplaam. Püsiventilatsiooni või gastrostoomi kaudu pidevat toitmist vajavad või väljendunud kontraktuuride ja skolioosiga patsientide puhul võib haigus olla progresseerunud niivõrd kaugele, et ravi ei pruugi elukvaliteeti palju parandada. Kaugele arenenud või väga kergekujulise haiguse korral soovitatakse kaaluda ravivalikuid individipõhiselt, sest puuduvad andmed raviga kaasnevate riskide kohta pikaajalises perspektiivis ning ravi efektiivsuse osas väga raskekujulise sümptomaatika korral. [56]

2018. aastal töötas Cure SMA töögrupp välja SMA ravi algoritmi rakendamiseks vastsündinute sõeluuringu (vt ptk 4) positiivse tulemuse korral. Ravialgoritmis soovitatakse alustada kohest haigust modifitseerivat ravi kahe või kolme *SMN2* geenikoopiaga patsientidel. Ühe *SMN2* geenikoopiaga patsientide puhul on kohene ravi alustamine näidustatud, kui haigus on tuvastamise hetkel presümptoomses faasis. Ühe *SMN2* geenikoopiaga sümptomaatiliste patsientide ravi alustamise otstarbekuse üle otsustab raviarst situatsioonipõhiselt. Alates 2020. aastast soovitatakse alustada kohest ravi vastsündinutel, kellel on neli koopiat *SMN2* geenist. [57]

3.4. Kokkuvõte

SMA ravimite efektiivsuse kohta on uuringuid tehtud nii sümptomitega kui ka asümptoomsetel lastel. Uuringute tulemused näitavad, et risdiplaam ja OA parandavad haiguse all kannatavate patsientide elukvaliteeti, sest väheneb suremus ja suureneb tõenäosus jõuda motoorsete arengutähisteni, mille saavutamine haiguse loomuliku kulu korral oleks võimatu. Sümptoomse SMA ravi risdiplaami või OA-ga ei ole tervistav, st ravi võimaldab parandada laste motoorseid oskuseid, kuid diagnoosi saanud laste areng ei ole võrdne tervete laste eakohase arenguga. Otseseid võrdlusuuringuid risdiplaami ja OA efektiivsuse kohta avaldatud ei ole.

SMA sümptomite ilmnemisel on närvirakud juba kahjustunud. Väljakujunenud kahjustuse korral sõltub ravi efektiivsus selle algusajast – mida varem raviga alustatakse, seda väiksem on närvirakkude kahjustus ja efektiivsem on ravi. Presümptoomse SMA ravis on OA efektiivsem võrreldes varajase ja hilise sümptoomse raviga. Kliiniline uuring risdiplaami efektiivsuse kohta presümptoomse SMA ravis on veel käimas. Seega on SMA ravi võimalik kõige varem alustada haiguse presümptoomses faasis, mida saab tuvastada vastsündinute sõeluuringu abil, mis võimaldab realiseerida ravimite suurimat kasutegurit.

Väheseast kasutuskogemusest, uuringute lühikesest jälgimisperiodist ning väikestest valimitest tingituna on ühtsete ravi- ja jälgimisjuhiste koostamine keeruline, eriti väga raske- või kergekujulise haigusvormi korral. Samuti võib ravimite pikaajalisel kasutamisel esineda seni kaardistamata kõrvaltoimeid ja muutusi võib toimuda ka seni tõendatud efektiivsuses.

Eestis on SMA ravimitest haigekassa soodustusega saadaval 2022. aasta detsembrikuu seisuga risdiplaam. Ravim on 100% ulatuses kompenseeritud geneetiliselt kinnitatud 5q SMA raviks patsiendile, kellel esineb kuni kolm koopiat *SMN2* geenist ja on diagnoositud SMA I, II või III ning kes on alla 19-aastane ega vaja püsiventilatsiooni. Ravi alustamise ja lõpetamise otsuse üle otsustab arstide ekspertkomisjon, kuhu kuulub kaks lasteneuroloogi ja meditsiinigeneetik. Patsient on ravi jooksul SMA ravimise kogemusega lasteneuroloogi või neuroloogi jälgimisel. Ravivastust hinnatakse iga kolme kuu tagant. Ravi lõpetatakse püsiventilatsiooni vajaduse tekkel või kui ilmneb motoorsete funktsioonide kliiniliselt oluline halvenemine mõõdetuna motoorsete funktsioonide hindamise skaaladel (SMA I korral HINE-2 või CHOP INTEND-i ning SMA II-III korral MFM32, RULM-i või HFMSE skaala).

4. SMA sõeluuring

Vastsündinute sõeluuringud (VS-id) on viimase sajandi üks laste tervist enam parandav meede [58]. VS-i eesmärk on leida tervena näivad imikud, kellel on haigus, mida saab ravida enne, kui see põhjustab tõsisemaid tervise seisundeid või surma. Euroopa Vastsündinute SMA Sõeluuringu Liit (ingl European Alliance for Newborn Screening in SMA) nõuab, et 2025. aastaks hõlmaksid vastsündinute sõeluuringuprogrammid kõigis Euroopa riikides kõikide vastsündinute SMA testi.

Sõeluuringuprogrammi tänapäeval klassikaks saanud kriteeriumid sõnastasid Wilson ja Jungner [59] juba 1968. aastal. Nimetatud kriteeriumite järgi kuulub SMA sõeluuringusse sobivate haiguste hulka, sest

1. sõeluuring on seotud olulise terviseprobleemiga;
2. diagnoositud patsientidele leidub vastuvõetav ravimeetod;
3. oskused ja vahendid diagnoosimiseks ning raviks on kättesaadavad;
4. haigusel on tuvastatav latentne või varane sümptoomne periood;
5. sobiv test või uuringu meetodika on välja töötatud;
6. test või uuringumetoodika on rahvastikurühmale sobiv;
7. haiguse loomulik kulg ja progresseerumine on täpselt teada;
8. on selged kriteeriumid, mille alusel patsiente diagnoositakse ja ravitakse;
9. sõeltestimine ja leitud haigusjuhu kinnitamine (sh diagnoosi kinnitavad uuringud ja ravi) on tervishoiusüsteemile tervikuna kulutõhus;
10. sõeltestimine peab olema pidev protsess, mitte ühekordne projekt.

Eespool nimetatud kriteeriume analüüsides kuulub SMA VS-i sobivate haiguste hulka. Allpool käsitleme detailsemalt SMA sõeluuringu vastavust Wilson ja Jungneri kriteeriumitele [59].

1. SMA on raske geneetiline haigus

SMA on haruldane raske neuromuskulaarne haigus, mille sagedus Euroopa riikides on keskmiselt 1 : 6000 – 10 000 [1] ja Eestis vastavalt 1 : 8286 elussünni kohta [28]. Haigusele on iseloomulik motoneuronite degeneratsioon ning progresseeruv lihaskoe nõrkus ja atroofia, mis ravita jätmisel haarab kõiki lihaseid ning võib põhjustada enneaegset surma hingamislihaste paralüüsi tõttu. Haiguse raskust ja progressiooni kiirust kirjeldavad erinevad alavormid (vt ptk 2.1.2).

2. SMA patsientidele on olemas üldiselt aktsepteeritud ravivõimalused

Euroopa ravimiamet on heaks kiitnud kolm erinevat ravimit: nusinersen alates 30.05.2017, geeniteraapial põhinev onasemnogene abeparvovek alates 18.05.2020 ja suu kaudu manustatav risdiplaam alates 26.03.2021. USA toidu- ja ravimiamet kiitis need ravimid heaks juba enne Euroopa ravimiametit. Alates 2022. aastast on risdiplaam Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus. Põhjalikumalt on ravimeid kirjeldatud peatükis 3.

3. Eestis on olemas oskused ja testid SMA diagnoosimiseks ning võimalused raviks

Eestis on võimalused SMA molekulaarseks diagnostikaks alates 1997. aastast TÜK GPMK laboratoorse geneetika osakonnas. SMA molekulaardiagnostilisi teste saavad vabalt tellida kõik eriarstid ning neid rahastab Eesti Haigekassa. *SMN1* geeni molekulaardiagnostika kinnitab ning võib ka välistada SMA diagnoosi. Samuti on võimalik SMA patsientide diagnostikas teha lihaste elektrilist aktiivsuse mõõtmist ehk elektroneuromüograafia (ENMG) uuringut, mis on kättesaadav nii TÜK lastekliinikus kui ka Tallinna Lastehaiglas. Mõlemas lastehaiglas on aastatepikkune kogemus SMA haigete ravis ja perede toetamiseks nii psühholoogiliste, psühhosotsiaalsete kui ka taastusravi võimaluste poolest, samuti jälgitakse haiglates SMA patsiente, kes on saanud toetusprogrammi alusel uusi SMA ravimeid (risdiplaam ja OA). SA TÜ Kliinikum on Euroopa referentsvõrgustiku ERN-NMD (European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases) liige. Võrgustikku kuulub üle 900 kitsalt spetsialiseerunud tervishoiuteenuse pakkuja, kes tegutsevad enam kui 300 haigla juures 26 Euroopa riigis [60].

4. Eesti perearstidele, lastearstidele ja lasteneuroloogidele on teada SMA varajased sümptomid, mille puhul haigusele mõelda

SMA puhul võivad haiguse sümptomid avalduda kohe sünnil, kuid tavaliselt on enamus haigeid asümptoomsed. Lihasnõrkus, imemisraskused, hingamisraskused ja motoorsete oskuste hiline mine vastaval eluperioodil võivad areneda hiljem ning vajavad seetõttu erinevate arstide ja spetsialistide head koostööd. SMA kahtluse korral suunab perearst lastearstile. Lastearst suunab lasteneuroloogi konsultatsioonile või statsionaarsetele uuringutele, kuid need võtavad aega. Metaanalüüsis [61] näidati, et sümptomite algus oli 21 uuringu keskmise tulemusena SMA I korral 2,5 (\pm 0,6) kuud, SMA II korral 8,3 (\pm 1,6) kuud ja SMA III korral 39 (32,6) kuud. Molekulaarselt kinnitati SMA diagnoos keskmiselt vastavalt 6,3 (2,2) kuu, 20,7 (2,6) kuu ja 50,3 (12,9) kuu vanuses. Seega oli diagnoosi hiline mine SMA I, II ja III puhul vastavalt 3,6, 14,3 ja 43,6 kuud. Samas on teada, et haiguse geneetilise tagapõhja tõttu võivad motoneuronid

kahjustuda juba enne esimesi sümptomeid. Saksamaal leiti vastsündinute SMA pilootsõeluuringu käigus 13 kuu jooksul 165 525 vastsündinu testimisel 22 SMA juhtu ning neist neljal olid esimeseks visiidiks juba arenenud esmased SMA sümptomid. SMA diagnoosi tuvastamine vastsündinute sõeluuringu käigus lühendas eriarstile jõudmise ning ravile jõudmise aega, tänu millele on nende laste SMA haiguse prognoos parem [62]. Seega aitaks SMA suhtes sõeltestimine enne sümptomite algust kaasa paremale ravitulemusele.

5. SMA vastsündinute sõeluuringuks on maailmas ja Euroopas kasutusel usaldusväärsed testid

SMA haiguse põhjus on teada ning 98%-l juhtudest on selleks *SMNI* geeni seitsmenda eksoni homosügootne deletsioon. Seda geneetilist muutust saab määrata ainult DNA põhjal, sest pole olemas ühtegi usaldusväärset biokeemilist markerit. Antud homosügootset deletsiooni on võimalik testida otse verest või ka vastsündinute sõeluuringul kasutatavatest vereplekkidest eraldatud DNA-st. Test peaks olema lihtne ja võimaldama automatiseerimist. Alguses kasutati n-õ laboris välja arendatud teste (Laboratory Developed Test – LDT), nagu reaalaja kvantitatiivse PCR-testi (RT-qPCR) Taqmani proove näiteks Taiwanis [63], New Yorgis [64], Lõuna-Belgia SMA sõeltestimise projektis [65] ja Saksamaal [66] või Liquid Bead Array Luminexi platvormil [67].

Jaapanis on kasutusel reaalaja modifitseeritud konkureeriva oligonukleotiidi *priming* PCR-meetod (mCOP-PCR) [68] Kõigi nende LDT-testide kliinilist sensitiiivsust hinnatakse publikatsioonides kõrgeks kuni ligikaudu 95%, spetsiifilisust väga kõrgeks kuni 100%. Sensitiivsus on tõenäosus, et uuritaval, kellel on uuritav muutus, annab diagnostiline test positiivse tulemuse (st test tuvastab muutuse olemasolu). Spetsiifilisus on tõenäosus, et uuritaval, kellel ei ole uuritavat muutust, annab diagnostiline test negatiivse tulemuse (st testiga ei tuvastata seda muutust). Kasutusel on ka kommertsiaalsed kitid, näiteks reaalaja PCR-kitid (Perkin Elmer Wallac Oy, Finland) VS-is Austraalias [69], Inglismaal [70] ning pilootprojektis veel Itaalias, Hispaanias, Brasiilias, Taanis, Tšehhis, Venemaal (piloot) jt riikides (personaalne kirjavahetus Perkin Elmeri esindajatega).

Hollandis Utrechti ülikoolis on piloteeritud sulamiskõvera-analüüsi meetodikat (*melting curve assay*) SALSA MC002 SMA Newborn Screen (MC002 SMA, MRC–Holland, Amsterdam, The Netherlands), mis samuti võimaldab määrata homosügootse *SMNI* deletsiooni, kuid suudab määrata ka *SMNI* heterosügootset seisundit. Tegemist on kaheastmelise sõeluuringutesti

esimese etapiga [71]. Selle metoodika kirjeldust saab lugeda veebist [72]. Teises etapis toimub võimalike *SMNI* homosügootsete proovide kinnitav kontroll sama firma MRC-Hollandi MLPA-testidega (SALSA MLPA Probemix P021 SMA; MRC–Holland, Amsterdam, The Netherlands). Ka teiste sõeluuringuprogrammide või pilootprojektide puhul kasutatakse kinnitava analüüsina MLPA-testi (SALSA MLPA Probemix P021 SMA).

Valideerimisele on tulemas ka PerkinElmer IVDR CE regulatsioonile vastav kiti versioon ja vastav reaalaaja PCR-instrument (EONIS TM system).

6. Elanikkond võtab SMA sõeluuringu tõenäoliselt hästi vastu

SMA vastsündinute sõeltestimise protseduur toimub samade põhimõtete alusel nagu käigusolev VS. Sõeltestimisega hõlmatud vastsündinute osakaal Eestis on väga suur (99,62%, viimase viie aasta keskmine), mis annab alust arvata, et lapsevanemad on sõeluuringuga nõus. SMA sõeltestimisest teavitatakse teiste sõeltestitavate haigustega samal ajal. Samas on ajakirjanduses olnud korduvalt artikleid SMA diagnoosiga lastest ning nende ravi rahastamiseks on korraldatud üldrahvalikke kampaaniaid, mis on olnud ka edukad.

7. SMA haiguse loomulik kulg ja progresseerumine on täpselt teada

SMA etioloogiat, sümptomeid ja kulgu kirjeldati peatükis 2.1. Ilma varajase diagnostika ja ravita tekib SMA lastel tõsine puue ning nad võivad enneaegselt surra.

8. SMA diagnostikaks ja raviks on olemas kindlad kriteeriumid

SMA diagnostikale suunatakse kõik isikud, kellel kahtlustatakse SMA diagnoosi. SMA diagnoos kinnitatakse molekulaarselt *SMNI* geeni seitsmenda ja kaheksanda eksoni koopiaarvu määramise testiga (MLPA-metoodika) või tehakse vajadusel *SMNI* geeni sekveneerimine NGS-meetodil. Mõlemad meetodid on Eestis TÜK geneetika ja personaalmeditsiini kliinikus igapäevaselt kasutusel. Uuringutes on ravimite kaupa välja toodud, milliseid SMA patsiente ravitakse (vt ptk 3), kuid SMA ravi ei seisne vaid haigust modifitseerivate ravimite olemasolus riigis, vaid n-õ parima toetava ravi võimalustes (füsioteraapia, psühholoogid, sotsiaalne toetus). Kõik loetletud võimalused on olemas nii Tallinna Lastehaiglas kui ka TÜK lastekliinikus. SMA ravi otsus langetatakse SMA ekspertide-arstide ja SMA lastevanemate koostöös. Kuigi *SMN2* geeni koopiate arv on oluline näitaja ravile määramisel, pole see siiski ainus parameeter raviotsuse tegemisel.

9. SMA sõeluuringu kulutõhusus

SMA haiguse sõeltestimine ei too kaasa suuri lisakulusid, sest on võimalik kasutada juba olemasolevat VS-i, kasutatakse ka samu testkaarte ja vereplekke. SMA sõeluuringu meetodika on erinev praegu kasutusel olevatest meetodikatest, mistõttu on vaja soetada uus aparatuur ja reagensid ning kaasata uuringusse laborandid, spetsialistid, arstid. Uuringutes on näidatud, et SMA VS võib olla kulutõhus (vt ptk 6). Eesti kohta ei ole avaldatud andmeid, kui palju maksab SMA haige ravi aastas, kuid seda on tehtud Euroopas Saksamaal, Inglismaal, Prantsusmaal ning Hispaanias. Kõige hiljutisemas (2020) uuringus vaadeldi 86 SMA diagnoosiga lapse kulusid, neist 26,7%-l oli SMA I ja 73,3%-l SMA II või III. Inglismaal oli SMA patsiendi aastane ravikulu (ilma SMA spetsiifilise modifitseeriva ravita) 54 295 eurot, Prantsusmaal 32 042 eurot ja Saksamaal 51 983 eurot. Lisaks tõsteti esile, et tervisega seotud elukvaliteet oli SMA diagnoosiga isikutel ekstreemselt langenud ja maade vahel esinesid suured erinevused [73]. Saksamaa 2013. aasta uuringus näidati, et SMA ravikulud sõltuvad oluliselt SMA alavormist, olles SMA I, II ja III korral vastavalt 107 807, 90 267 või 52 440 eurot aastas [74].

10. SMA sõeltestimine peab olema tervikprotsess

SMA sõeltestimine ja sõeltestimine üldiselt ei tohi olla vaid analüüs laboris, see peab olema tervikprotsess. See algab pädeva meditsiinipersonali koolitamise/olemasoluga, et nad oskaks perekonda nõustada sõeluuringu käigus vereproovi kogumisest, sõeluuringu eesmärkidest ja võimalikest tulemustest. Seejärel kogutakse vereproov ning saadetakse see laborisse, kus on nõuetekohane aparatuur ja seda käsitleda oskav personal. Analüüsitulemuste laekudes peab olema võimekus tulemust interpreteerida ja vajadusel kontakteeruda lapsevanematega/perearstiga ning teha täpsustavad proovid/uuringud (sh diagnoosi kinnitamine). Diagnoosi kinnitamisele peab järgnema adekvaatne ravi ja patsiendi jälgimine.

4.1. Sõeluuringu sihtrühm

Sõeluuringu sihtrühmaks Eestis on kõik elusalt sündinud vastsündinud, kelle üks lapsevanem või eestkostja annab sõeluuringuks suulise nõusoleku. VS toimib Eestis juba 1993. aastast ja SMA sõeluuringuks lisatestkaarte/-vereplekke võtma ei pea.

4.2. Testimise valiidsus

Molekulaarsete sõeluuringu koopiaarvu testidega leitakse üles 95–96% SMA juhtudest [28]. Avastamata jäävad patsiendid, kellel on ühes alleelis punktmutatsioon, st ligikaudu 5%. Samas, kui peame silmas teiste SMA VS-i läbi viivate riikide kogemusi (vt tabel 3), siis valenegatiivseid juhte pole ükski riik raporteerinud. Valepositiivsed tulemused näivad enamasti olevat seotud analüüsi-protsessi ja/või meetodiga. Valepositiivsete juhtumite tuvastamine Taiwanis lahendati praimerite vahetamisega; USA-s oli enamik valepositiivseid juhtumeid tingitud valgete verelibledede arvu vähesusest kapillaarvereproovis. Kokkuvõttes tundub praegu kasutusel olevate meetoditega valepositiivsete juhtude esinemissagedus äärmiselt väike (nt tsüstilise fibroosi VS võib anda kuni 19% valepositiivseid tulemusi [75]) ja see on põhjustatud meetodi juurutamisega seotud probleemidest, mille lahenedes taandub ka SMA VS-i valepositiivsete juhtude arv.

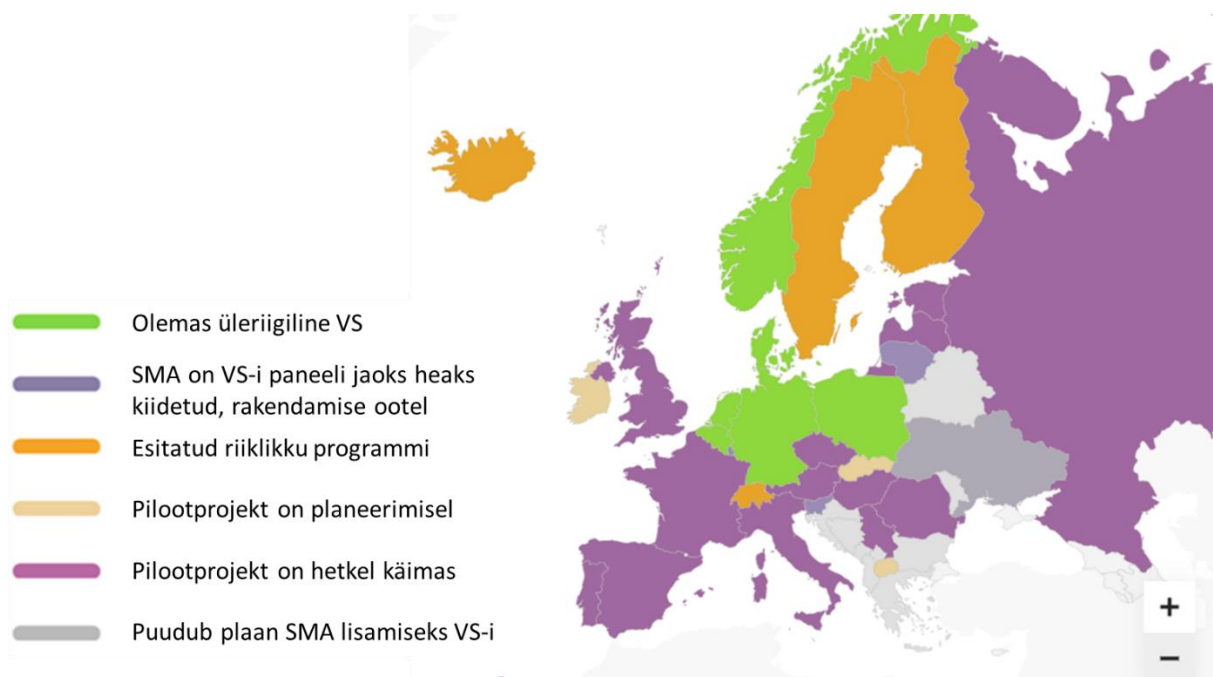
4.3. Sõeluuringuga seotud terviseriskid

Sõeluuringu läbiviimisega ei kaasne vastsündinutele lisaterviseriske. Vereproovi võtmine põhjustab vastsündinule lühiaegselt valu, kuid sõeluuringus võetakse vereproov juba teiste haiguste tõttu nagnii ja lisavereproovi pole vaja. Eestis toimib vastsündinute sõeluuring erinevate haiguste suhtes juba aastast 1993 ning SMA test tehakse samade testkaartide vereplekkidest.

Juhul kui lapsevanem või eestkostja keeldub vastsündinu sõeltestimisest, siis on tema lapsel risk kliiniliseks manifesteerumiseks.

5. SMA sõeluuringu korraldus maailmas

SMA lisati 2. juulil 2018 rahvusvaheliselt tunnustatud vastsündinutel sõeluuritavate haiguste loetellu (ingl Recommended Uniform Screening Panel; RUSP), see on Ameerika Ühendriikide tervishoiu- ja teenindusministeeriumi (ingl Department of Health and Human Services) koostatud soovituslik juhend vastsündinute sõeluuringu (VS-i) läbiviimiseks. Iga riik, kes on alustanud SMA VS-i, on enne korraldanud üleriigilise või riigi kindlaid piirkondi haarava pilootprogrammi. Tõuke selleks on andnud SMA ravimi kättesaadavus riigis [76]. 2022. aasta alguse seisuga toimub ametlik üleriigiline SMA VS kaheksas riigis: Kanadas, Ameerika Ühendriikides (48 osariiki 50-st [77]) Belgias, Saksamaal, Norras, Taiwanis, Austraalias, Jaapanis [76]. Euroopas on paljudes riikides tehtud SMA VS-i pilootprojekte ja/või on mingis vormis juba alustatud sõeluuringuga, need riigid koos sõeluuringu staatusega on ära toodud joonisel 3.



Joonis 3. Euroopa riigid ja SMA sõeluuringu staadiumid detsembris 2022. aastal [78]

Norras [79] ja Saksamaal [62] alustati üleriigilist SMA VS-i juba 1. oktoobrist 2021 ning alates 1. jaanuarist 2022 sõeluuritakse Belgias kõiki vastsündinuid SMA suhtes (varem toimus see vaid Valloonia piirkonnas) [65]. Kõik riigid aga ei ole oma sõeluurimise andmeid avaldanud, tõenäoliselt on selle põhjuseks veel liiga lühike testimise aeg. Mõned riigid on avaldanud vaid teatud piirkonna või üsna lühikese ajaperioodi pilootprojekti tulemused, mis samuti ei võimalda teha pikaajaseid või põhjalikke järeldusi. Näiteks on Lätis 2021. aastal tehtud kümnekuuline

SMA VS-i pilootprojekt [80], kuid sellele ei ole järgnenud üleriigiliselt korraldatud sõeluuringut. Ülevaade publitseeritud SMA VS-i kohta koos valepositiivsete ja -negatiivsete tulemustega on ära toodud tabelis 3.

Tabel 3. Ülevaade SMA VS-i tulemuste kohta teiste riikide näitel [81]

Riik	Sõeltestitute arv	Diagnoositud SMA juhud	Valepositiivsete arv	Valenegatiivsete arv	Esimene täiendav analüüs	Teine täiendav analüüs
Belgia ^a	127 329	9	0	0	qPCR	MLPA
Saksamaa ^b	297 163	43	0	0	qPCR	MLPA
Taiwan ^c	419 102	20	8	0	qPCR	MLPA
Itaalia	58 558	12	0	0	qPCR	qPCR
USA	2 395 718	180	10	0	erinevad meetodid	qPCR / <i>digital droplet PCR</i>
Austraalia	202 388	19	1	0	qPCR	digital droplet PCR
Venemaa	12 000	0	0	0	qPCR	MLPA
Kanada	139 810	5	0	0	Mass	MLPA
Jaapan	22 209	0	0	0	qPCR	MLPA
Läti ^d [80]	10 411	2	0	0	qPCR	qPCR ja MLPA

^a Belgia – kolmeaastane pilootuuring Lõuna-Belgias, viidi läbi märtsist 2018 kuni veebruarini 2021 [65].

^b Saksamaa – kaheaastane pilootuuring Saksamaal Baieri ja Nordrhein-Westfaleni piirkonnas, viidi läbi jaanuarist 2018 kuni jaanuarini 2020 [62].

^c Taiwan – pilootprojekt kestis novembrist 2014 kuni septembrini 2016. Uuring viidi läbi Taiwani riikliku ülikoolihaigla vastsündinute sõeluuringukeskuses, kuhu saadetakse regulaarselt 35–37% Taiwanis sündinud vastsündinute testkaardid.

^d Läti – kümnekuuline (veebruar–november 2021) pilootprojekt kogu riigis [80].

5.1. SMA sõeluuringute ülesehitus

Kõikides riikides, kus viiakse läbi SMA VS, kasutatakse selleks vastsündinutelt kogutud kapillaarvereproove, mis on kogutud spetsiaalsele filterpaberile 48.–120. elutunnil. Täisverega läbi imbunud vereplekist eraldatakse 3 mm läbimõõduga plekike, millest on võimalik eraldada valgeverelibledele DNA molekulaarseks diagnostikaks.

Paljud riigid küsivad enne sõeluuringuks vajalikku verekogumist lapsevanematelt kirjalikku nõusolekut SMA sõeluuringuks [62, 80]. Samas Belgia ja Hispaania seda ei tee, põhjendades, et SMA sõeluuring on võrdväärne kõigi teiste sõeluuringutega ja ei ole diagnostiline uuring [65].

Valdav enamik riike raporteerib SMA VS-i positiivset tulemust siis, kui tegu on *SMN1* geeni homosügootse deletsiooniga. Seega tulemus on positiivne ning laps kutsutakse klinitsisti vastuvõtule vastavalt sellele, kuidas on riigis süsteem korraldatud. Esialgne sõeltesti tulemus korratakse üle samal või erineval meetodil (vt tabel 3) veeniverest eraldatud DNA-st (sh määratakse *SMN2* koopiate arv). Heterosügootne muutus raporteeritakse kui kandlus, seega peret sellest ei teavitata ja tulemus loetakse negatiivseks.

Riikides, kus SMA VS toimub juba aastast 2021, mainitakse peamiste takistustena VS-i läbiviimisel selle tasuvusprobleeme: puudub riigipoolne tugi ja rahaline kate ning kokkuvõttes pikaajaliste kulutõhususe analüüside kohta ($n = 5$). Lisaks on kitsaskohana nimetatud sõeltestimisel leitud SMA-ga laste ja sümptomaatilise SMA-ga laste pikaajaliste raviandmete kättesaadavus ($n = 4$). Ka tekitab ebakindlust selgusetus nende patsientide osas, kellel on suurem *SMN2* koopiate arv (≥ 4), ning ravikulude hüvitamine ja kandluse testimine. Seitsmes riigis, kus rakendatakse SMA VS-i, pakutakse ka kandluse testimist: neljas riigis juhtudel, kui perekonnas on eelnevalt teada SMA-ga liige, kolmes riigis peavad lapsevanemad selle teenuse eest ise tasuma [81]. Samas on teada, et kuigi kandluse testimine aitab oluliselt ennetada SMA-ga laste sündi, puudub siiski sellekohane rahvusvaheline konsensus [82].

Riikides, kus SMA VS on saadaval, pole valenegatiivsetest sõeluuringu tulemustest teavitatud [81]. Samas on teada, et valenegatiivseid juhtumeid on keeruline tuvastada, kui sõeluuringut läbiviidavas piirkonnas pole hästi struktureeritud keskust ja juhtumite aruandlust. Lisaks võivad SMA III valenegatiivsed tulemused ilmned tunduvalt hiljem. Kuna Eestisse tuleb vaid üks VS-i korraldav keskus, siis siin riigis ei saa see probleemiks kujuneda.

5.2. Vastsündinute sõeluuringu praegune korraldus Eestis

Eestis alustati vastsündinute sõeluuringut 1993. aastal fenüülketonuuria suhtes [83] ja sellele lisandus 1996. aastal kaasasündinud hüpotüreooosi sõeluuring. 2014. aastal lisandus VS-i 19 pärilikku ainevahetushaigust ning 2021. aasta 1. jaanuarist testitakse vastsündinuid ka galaktoseemia suhtes. Sõeluuringuks kogub ämmaemand või õde lapse 48–120 elutunni jooksul kannast spetsiaalsele filterpaberile kapillaarvereproovi. Proovid saadetakse analüüsimiseks TÜ Kliinikumi GPMK ainevahetuse laborisse Tartus, kus tehakse VS-i. Samas kliinikus asub ka kapillaarvereproovide arhiiv ning molekulaardiagnostika labor.

Sõeluuringuks küsitakse lapsevanemalt suuline nõusolek. Kui lapsevanem mingil põhjusel keeldub, saadetakse GPMK-sse isikuandmetega täidetud, kuid vereplekkideta testkaart.

Viimase viie aasta jooksul on VS-ist keeldunud 0,38% vastsündinute vanematest – seda on kindlasti vähe võrreldes teiste Euroopa riikide VS-iga ja täiskasvanutel läbiviidavate sõeluuringutega.

Kui sõeltesti tulemused on normis, siis peredega ühendust ei võeta. Kui lapse sõeltesti tulemustes esineb normist kõrvalekaldeid, võetakse lapsevanematega ühendust ja korraldatakse korduvtestimine koos diagnoosi kinnitavate uuringutega haiglas, perearsti juures või GPMK-s (nii Tartus kui ka Tallinnas). Seejärel korraldatakse lapsele eriarsti juures (meditsiinigeneetik, endokrinoloog, lastearst) ravi ja jälgimine. Nii normis tulemuse kui ka kõrvalekalletega tulemuse korral liigub VS-i vastus automaatselt digilukku, kust see on nähtav nii lapsevanemale kui ka lapsega tegelevale arstile. Sellisel kujul on VS Eestis end hästi sisse töötanud ja tulemuslikkust tõestanud [84].

Eestis kannab vastsündinute sõeluuringukulud Eesti Haigekassa kõigi Eesti kodanikest vastsündinute uurimise eest, v.a SMA, mida rahastab praegu TÜ kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskus, TÜ Kliinikumi GPMK keskus ja TÜK Lastefond. See on TÜK GPMK läbiviidav pilootprojekt.

6. SMA sõeluuringu kulutõhususe uuringud

Süsteemilise otsingu põhjal (vt lisa 2) leiti kolm USA, Austraalia ja Hollandi andmetel koostatud kulutõhususe uuringut, milles hinnati SMA VS-i kulutõhusust. Uuringutes kasutati SMA ravina nusinerseeni, OA-d või parimat toetavat ravi. Selliseid kulutõhususe uuringuid, kus oleks võrreldud SMA VS-i, millele järgneb presümptoomne ravi OA-ga või risdiplaamiga võrreldes ravi risdiplaamiga ilma sõeluuringuta, ei leitud. Uuringute tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. SMA VS-i kulutõhususe uuringute tulemused

Võrreldavad sekkumised		Võit QALY-des isiku kohta		ICER	
Jalali et al. 2020 [85]: USA kontekst, eluea ja ühiskonna perspektiiv					
SMA		0,0007		199 510 USD/QALY	
VS + presümptoomne ravi nusinerseeniga	Puudub SMA VS, parim toetav ravi	0		SMA VS-i puudumine ja parim toetav ravi on domineeriv ^a	
SMA VS + parim toetav ravi					
Shih et al. 2021 [86]: Austraalia kontekst, 5 ja 60 a ning ühiskonna perspektiiv					
		5 a	60 a	5 a	60 a
	SMA	0 ^b	0 ^b	Ravi	Ravi OA-ga
	VS + presümptoomne ravi OA-ga			nusinerseeniga domineeriv ^a	domineeriv ^a
SMA VS + presümptoomne ravi nusinerseeniga	Puudub SMA VS, sümptoomne ravi nusinerseeniga	0,00007	0,00085	494 000 USD/QALY	513 000 USD/QALY
	Puudub SMA VS, parim toetav ravi	0,00012	0,00128	1 237 000 USD/QALY	577 000 USD/QALY
	Puudub SMA VS, sümptoomne ravi nusinerseeniga	0,00007	0,00085	714 000 USD/QALY	VS ja ravi OA-ga domineeriv
SMA VS + presümptoomne ravi OA-ga	Puudub SMA VS, parim toetav ravi	0,00012	0,00128	1 360 000 USD/QALY	216 000 USD/QALY
Velikanova et al. 2022 [87]: Hollandi kontekst, eluea ja ühiskonna perspektiiv					
SMA VS + 94% juhtudest ravi OA-ga ja 6% juhtudest nusinerseeniga	Puudub SMA VS, sümptoomne ravi OA-ga (94%) või nusinerseeniga (6%)	19		SMA VS + presümptoomne ravi domineeriv ^a	

^a Kulud on väiksemad, QALY-de arv võrdne või suurem.

^b Presümptoomse OA efektiivsus võrdustati andmete puudumise tõttu presümptoomse nusinerseeni efektiivsusega.

Kõigi kolme uuringu tulemuste põhjal saab järeldada, et SMA VS-i rakendamisel, millele positiivse tulemuse korral järgneb presümptoomne ravi, võidetakse rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui SMA VS-i mitterakendamisel. Seejuures on sõeluuringu rakendamisel kulud suuremad kui mitterakendamisel, v.a Velikanova et al. [87] uuringus, milles VS-i rakendamisel olid kogukulud väiksemad kui VS-i puudumisel. Mida pikem oli uuringutes kasutatud analüüsiperiood (eluiga või 60 a), seda suurem oli kvaliteetsete eluaastate võit ja seda

väiksemaks muutus lisakulu VS-i rakendamisel. Võrreldes SMA VS-i ja presümptoomset ravi SMA VS-i puudumise ja sümptoomse raviga elua perspektiivis Hollandi näitel oli VS ja presümptoomne ravi efektiivsem ja odavam. Austraalia kontekstis tehtud uuringus sõltus täiendkulu tõhususe määr võrdluses kasutatud ravimist ja ajaperspektiivist. 60 aasta perspektiivis oli täiendkulu tõhususe määr VS-i ning presümptoomse nusinerseenravi võrdluses VS-i puudumise ja sümptoomse nusinerseenraviga 500 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Võrreldes VS-i puudumise ja sümptoomse nusinerseenraviga oli VS ja presümptoomne OA-ravi efektiivsem ja odavam. Kolmest uuringust oli Hollandi kontekstis tehtud uuring ainus, mida rahastas ravimitootja. Kõige enam mõjutas uuringute tulemusi nusinerseeni ja OA hind, SMA esinemissagedus ning analüüsiperiood.

7. SMA sõeluuringu kulutõhusus Eestis

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk oli hinnata SMA VS-i ja presümptoomse geeniravi tervisetulemeid ja kulusid Eestis ning võrrelda neid sümptoomse risdiplaamraviga ilma sõeluuringuta.

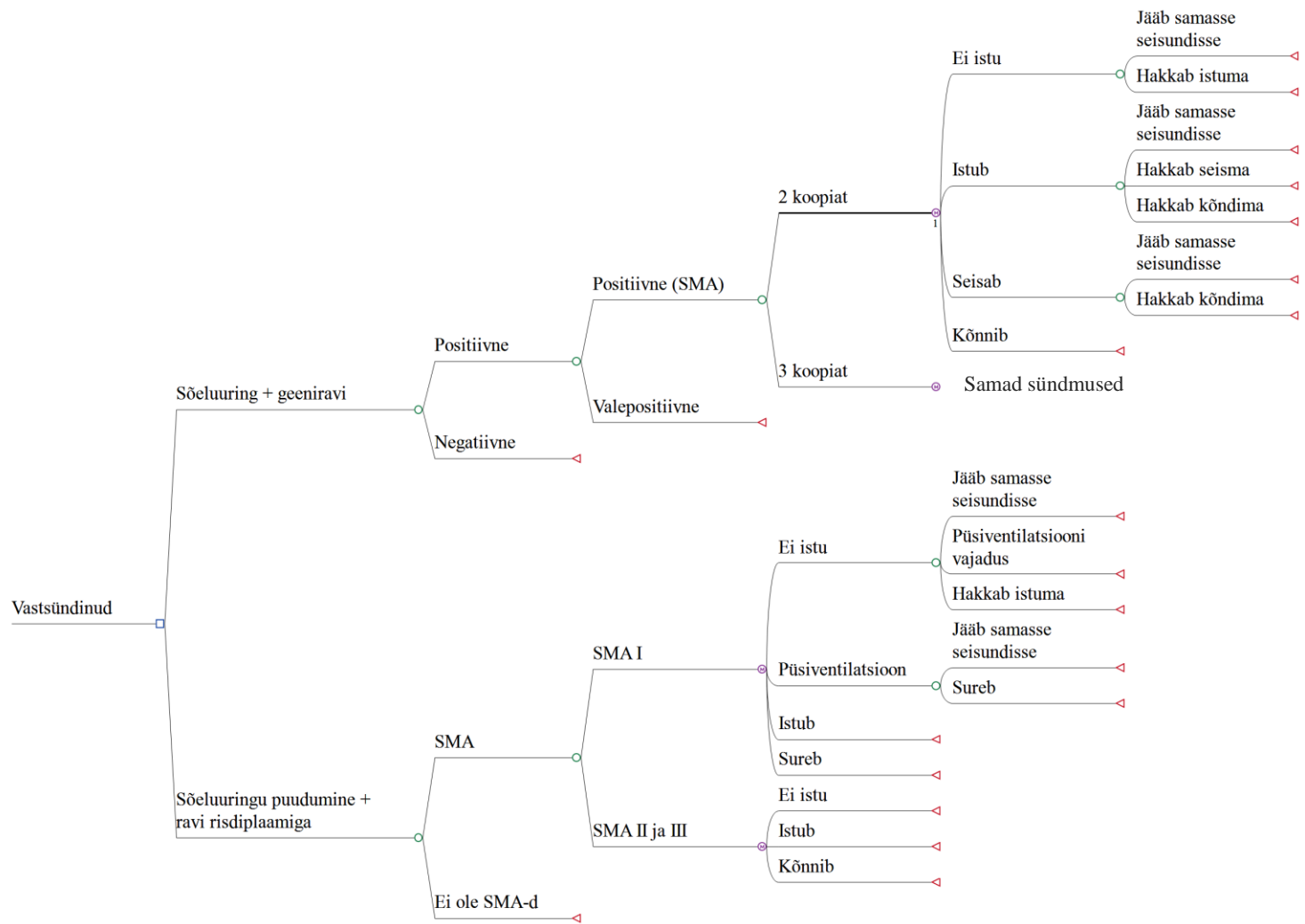
Kulude hindamisel lähtuti analüüsis Eesti Haigekassa ja patsiendi pere perspektiivist. Kuludena arvestati otseseid ja kaudseid SMA ravi ja haige hooldamisega seotud kulusid. Analüüsis hinnati SMA VS-i ja presümptoomse ravi ning sümptoomse ravi tulemusena saavutatud mootorsete oskuste muutust ja kvaliteetseid eluaastaid (QALY, ingl *quality-adjusted life-year*). Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti 5% määraga aastas. SMA VS-i ja presümptoomse geeniravi kulutõhusust võrreldes sümptoomse risdiplaamraviga väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER, ingl *incremental cost-effectiveness ratio*) ehk lisakuluna ühe täiendava QALY kohta. Peatüki esimeses pooles kirjeldatakse kulutõhususe analüüsi metoodikat, s.o mudelit ja selle sisendeid, seejärel esitatakse kulutõhususe analüüsi tulemused.

7.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika

7.1.1. Mudeli kirjeldus

SMA VS-i modelleeriti otsusepuu ja SMA loomulikku kulgu Markovi mudeli abil (vt joonis 4) programmis TreeAge Pro 2022 (TreeAge Software Inc). Sõeluuringu mudel algas vastsündinute vereproovide võtmise ja nende analüüsimisega. Sõeluuringu negatiivse tulemuse korral last mudelis edasi ei jälgitud, kuid positiivse tulemuse korral tehti lisaanalüüsid. Kui nende analüüside tulemus oli negatiivne, tõlgendati seda mudelis valepositiivsena ja neid lapsi mudelis edasi ei jälgitud. Positiivse tulemuse korral kinnitati SMA diagnoos ja määrati *SMN2* geeni koopiate arv. Presümptomaatilist ravi geeniraviga tehakse ühe kuni kolme *SMN2* geeni koopia tuvastamisel. Markovi mudeli abil jälgiti geeniravijärgset lapse mootorsete oskuste arengut. Kuna haigus diagnoositi ja seda raviti kohe pärast sündi, siis arvestati mudelis, et alul olid kõik lapsed seisundis „ei istu“ ja vastavalt üleminekutõenäosustele motoorne oskus püsis või arenes.

Sõeluuringu puudumisel diagnoositi SMA I, SMA II või SMA III alles kliiniliste sümptomite tekkimisel, misjärel alustati ravi risdiplaamiga. Risdiplaamravi saavate laste mootorsete oskuste arengut jälgiti samuti Markovi mudeli abil



Joonis 4. Kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

Vastavalt diagnoosimise hetkeks omandatud motoorsele oskusele võisid need järgnevates tsüklites kas püsida või regresseeruda. Lastel, kes ei suutnud iseseisvalt istuda, võis tekkida püsiv hingamispuudulikkus, mille tagajärg võis olla surm.

7.1.2. Mudeli eeldused ja sisendid

7.1.2.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Mudelis jälgiti hüpoteetilist vastsündinute kohorti (13 000 last) ühekuuliste tsüklite kaupa 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis. SMA on eluaegne haigus ja selle kulgu peaks modelleerima elua perspektiivis, kuid risdiplaami ja geeniravi efektiivsus on kliinilistes uuringutes tõendatud vaid mõneaastase perioodi kohta ning ei ole teada, milliseks kujuneb ravimite toime pikema aja jooksul.

7.1.2.2. Üleminekutõenäosused

Sõeluuring

Sõeluuringu käigus kõigilt vastsündinutelt kogutud kapillaarvereproovide põhjal SMA suhtes positiivseks osutunud tulemuste ja valepositiivsete tulemuste osakaalud arvutati teiste riikide SMA VS-i tulemuste järgi (vt ptk 5 tabel 3). Kõrvale jäeti Taiwani tulemused, sest seal oli valepositiivsete osakaal sõeltestitute hulgas erakordselt suur, mistõttu tehti sealse sõeluuringu ajal muudatusi kasutatavas metoodikas. Kahe ja kolme *SMN2* geeni koopiaga kliiniliselt diagnoositud SMA juhtude osakaal arvutati Eesti SMA levimuse andmete põhjal. Aastatel 1997–2020 tuvastati Eestis 23 kahe ja 19 kolme *SMN2* geeni koopiaga isikut [28] (vt tabel 5).

Tabel 5. Sündmuste esinemise tõenäosus sõeluuringus

Seisund	Üleminekutõenäosus	Allikas
Sõeluuring		
→ negatiivne tulemus	0,999877	Arvutuslik
→ positiivne tulemus	0,000123	Arvutatud tabeli 3 andmete järgi, v.a Taiwan
Positiivne tulemus		
→ valepositiivne tulemus	0,039146	Arvutatud tabeli 3 andmete järgi, v.a Taiwan
→ kliiniliselt diagnoositud SMA	0,960854	Arvutuslik
Kliiniliselt diagnoositud SMA		
→ kaks <i>SMN2</i> geeni koopiat	0,547619	[28]
→ kolm <i>SMN2</i> geeni koopiat	0,452381	[28]

SMA presümptoomne ravi OA-ga

Mudelis arvestati, et sõeluuringus avastatud kahe ja kolme *SMN2* geeni koopiaga lapsed saavad ühekordset presümptomaatilist ravi OA-ga. Kuna sõeluuring tehakse kohe pärast sündi, siis olid OA-ravi saamisel kõik lapsed algselt mitteistujad ning pärast ravi saamist sõltus nende motoorsete oskuste edasine areng *SMN2* geenikoopiate arvust ja vanusest (vt tabel 6). Motoorsete oskuste arengutõenäosused arvatati III faasi kliinilise uuringu SPR1NT [88] 18 kuu tulemuste põhjal (vt lisa 4). 14-st uuringus osalenud kahe *SMN2* geeni koopiaga lapsest kolm omandas WHO normide järgi 18. kuu lõpuks oskuse iseseisvalt istuda kümme sekundit, üks laps oskuse seista ilma abita kümme sekundit ja ülejäänud lapsed oskuse iseseisvalt kõndida vähemalt viis sammu (vt lisa 4 tabel L4-1). Kõik kümme kolme *SMN2* geeni koopiaga last hakkasid uuringu tulemuste põhjal 18 kuu jooksul iseseisvalt kõndima vähemalt viis sammu (vt lisa 4 tabel L4-2). On tõenäoline, et mõne uuringus osalenud lapse motoorsed oskused arenesid edasi pärast 18. kuud, kuid mudelis arvestati siiski 18. kuuks omandatud motoorsete oskuste säilimisega viie aasta jooksul.

SMA sümptoomne ravi risdiplaamiga

Mudelis arvestati, et sõeluuringu mitterakendamisel on SMA sümptomite tekkimise tõenäosus võrdne SMA I–III levimusega Eesti rahvastikus [28] (vt tabel 6). SMA I diagnoosimise keskmiseks vanuseks arvestati mudelis kolm kuud [28]. Diagnoosimise ja risdiplaamravi alustamise järgsed motoorsete oskuste muutumise vanusespetsiifilised tõenäosused arvatati FIREFISH-i uuringu 12–36 kuu tulemuste põhjal [52] [89] (vt tabel 6). 58-st uuringus osalenud lapsest 52 oli 36 kuu möödudes elus, neli last oli püsiventilatsioonil, 39 oskas viis sekundit iseseisvalt istuda ja ülejäänud 15 last olid mitteistujad. Mudelis eeldati, et need lapsed, kes surid uuringus osalemise ajal, vajasisid keskmiselt ühe kuu jooksul enne surma püsiventilatsiooni (surmad olid uuringu alguses), ning lapsed, kes uuringus osalemise ajal vajasisid püsiventilatsiooni kuni 36. kuu lõpuni, vajasisid seda mudelis viienda eluaasta lõpuni. WHO määratud eakohase arengu vanusekriteeriumite [90] järgi hinnatakse oskust iseseisvalt istuda 10 sekundi jooksul, kuid FIREFISH-i uuringus esitati andmed iseseisva istumise oskuse kohta 5 ja 30 sekundi jooksul. Mudeli arvutustes võeti aluseks FIREFISH-i uuringus esitatud motoorsed oskused 5 sekundi jooksul, sest need tulemused on 10 sekundi oskustele lähemal kui 30 sekundi tulemused.

SMA II ja III diagnoosimise keskmiseks vanuseks võeti vastavalt 18 kuud [28] ja 3 aastat [7]. SMA II ja III diagnoosiga laste risdiplaamravi alustamise järgsed motoorsete oskuste muutumise vanusespetsiifilised tõenäosused arutati SUNFISH-i uuringu 12–36 kuu tulemuste [91] [92] põhjal (vt tabel 6). SUNFISH-i uuringus kasutati motoorsete oskuste hindamiseks MFM32 skoori. Vastavalt Trundelli *et al.* 2020. aasta artiklile [93] arvestati mudelis, et motoorse oskuse muutus on kliiniliselt oluline ehk mudelis toimub üleminek ühest seisundist teise, kui MFM32 skoor muutub vähemalt 6,1 ühiku võrra. Sellest tulenevalt tõlgendati SUNFISH-i uuringus leitud MFM32 skooride muutust kliiniliselt mitteolulisena ja eeldati, et sümptoomne ravi risdiplaamiga võimaldab haiguse diagnoosimise hetkeks omandatud motoorset oskust säilitada, kuid edasist arengut, st mudelis seisunditevahelist üleminekut ei toimu.

Tabel 6. Mudelis kasutatud kuised üleminekutõenäosused seisundite kaupa viie aasta jooksul

Seisund	Üleminekutõenäosus ^a		Allikas
Presümptoomne ravi OA-ga			
	2 SMN2 koopiat	3 SMN2 koopiat	
→ algselt ei istu	1	1	Eeldus
ei istu → istub	0–1	0–1	[88]
istub → seisab	0–0,1429	0–0,0714	[88]
istub → kõnnib	0–0,5715	0–1	[88]
seisab → kõnnib	0	0–1	[88]
Sümptoomne ravi risdiplaamiga			
→ SMA diagnoos		0,0001	[28]
→ ei ole SMA-d		0,9999	[28]
Diagnoositud SMA			
→ SMA I		0,4545	[28]
→ SMA II ja III		0,5455	[28]
SMA I			
→ algselt ei istu		1	Eeldus
ei istu → istub		0–0,1074	[52]
ei istu → püsiventilatsioon		0–0,0513	[52]
püsiventilatsioon → surm		0–1	[52]
SMA II ja III^b			
→ ei istu		0,2157	[91]
→ istub		0,6471	[91]
→ kõnnib		0,1373	[91]

^a Vahemikud tähistavad vanusespetsiifilisi üleminekutõenäosuseid.

^b SMA II ja III puhul eeldati mudelis, et kõik lapsed omandasid vastava motoorse oskuse õigeaegselt ja jäid vastavasse seisundisse viienda eluaastani.

7.1.2.3. Elukvaliteet

Eakohase arenguga lapse elukvaliteet tugines mudelis 2012. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringule [94] (vt tabel 7). Viidatud uuringus küsiti 16–64-aastaste inimeste

tervise enesehinnangut, kasutades küsimustikku EQ-5D. Noorima vanuserühma elukvaliteet ekstrapoleeriti siinse analüüsi tarbeks uuringu andmete põhjal.

Presümptomaatilist ravi saanud laste elukvaliteet oli mudelis 0,938 senikaua, kuni motoorsete oskuste areng oli eakohane. Kui järgnevat motoorset oskust ei omandatud WHO määratud eakohase arengu vanusekriteeriumite [90] ajaks, langes lapse elukvaliteet mudelis tasemele, millises tervises seisundis ta parasjagu viibis. Kui laps omandas uue motoorse oskuse eakohase arengu vanusekriteeriumitega võrreldes hiljem, oli tema elukvaliteet edaspidi võrdne vastavas tervises seisundis olemise elukvaliteediga. Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Elukvaliteet mudelis

Tervises seisund	Elukvaliteet aastas	Allikas
Eakohane areng	0,938	Arvutatud [94] põhjal
Ei istu	0,1067	[95]
Istub	0,2000	[95]
Seisab	0,4200	Seisundite „istub“ ja „kõnnib“ elukvaliteedi hinnangute aritmeetiline keskmine
Kõnnib	0,6400	[95]
Püsiventilatsioon	0	Eeldus
Surm	0	Eeldus

Mudelis arvestati, et SMA I diagnoosimiseni ehk keskmiselt kolmanda elukuuni oli laste elukvaliteet võrdne eakohase arengu elukvaliteediga ning pärast diagnoosimist oli neil iseseisvalt istuda mitteoskava lapse elukvaliteet (0,1067). SMA II–III puhul omistati lapsele eakohase arengu elukvaliteet senikaua, kuni tema areng vastas WHO määratud eakohase arengu vanusekriteeriumitele [90]. Kui laps ei omandanud uut motoorset oskust eakohasele arengule ettenähtud ajaks, siis langes lapse elukvaliteet mudelis sellele tasemele, millises tervises seisundis ta parasjagu viibis.

7.1.2.4. Kulud

Mudelis kohaldati sõeluuringus võetud vereproovi PCR-meetodiga analüüsamise kulu kõigile vastsündinutele. Sealt edasi arvestati, et SMA suhtes positiivse tulemuse saanud kutsutakse geneetiku vastuvõtule ning neile tehakse mutatsioonianalüüs sekveneerimisega valepositiivsete välistamiseks ja *SMN2* geeni koopiate arvu määramiseks.

Risdiplaami ja OA maksumuse kohta on ravimitootjad teinud konfidentsiaalsed hinnapakumised. Risdiplaami manustatakse vähemalt kahe kuu vanustele lastele, kes ei vaja

püsiventilatsiooni, üks kord päevas kehakaalu ja vanuse järgi (vt lisa 5). Enne ravi alustamist risdiplaamiga tehakse lapsele ENMG uuring, vereanalüüsid ja biokeemilised analüüsid. OA-d manustatakse kehakaalu järgi ühekordse infusioonina haiglas, mudelis arvestati lisaks ravimikulule ühe pediaatria voodipäeva hinnaga. Enne OA-ravi tehakse lapsele vereanalüüs ja biokeemilised analüüsid. Mudelis kasutatud kulud on esitatud tabelis 8.

SMA I–III ravikulude ning püsiventilatsiooni kulu hindamiseks esitati päring haigekassasse (vt lisa 6). Kahe ja kolme *SMN2* geeni koopiaga laste püsikuludeks arvestati neuroloogi vastuvõtt iga kolme kuu järel ning füsioteraapia keskmiselt kümme korda kuus (vt tabel 8).

SMA diagnoosi saanud laste ravi ja hooldusega tekivad peale haigekassa kulud ka peredel, sotsiaalkindlustusametil, kohalikel omavalitsustel, Lastefondil jne. Mudelis arvestati erinevate liikumisabivahendite (nt ortoosid, eritoolid, ratastool), rehabilitatsiooni (nt füsioteraapia, loovteraapia, tegevusteraapia, eripedagoog, logopeed, kogemusnõustaja, õe ja arsti individuaalteenus) ja sotsiaaltoetusega puude korral (enamasti on SMA diagnoosiga lastel sügav puue) ning tööjõukuludega (vanemate saamata jäänud töötasu lapse hooldamise tõttu ja hooldaja või tugiisiku töötasu). Detailsemalt on nimetatud kulud esitatud lisa 7. Nimetatud kulusid rakendati mudelis alates haiguse diagnoosimisest või kui motoorsete oskuste areng ei olnud eakohane (vt tabel 8).

Tabel 8. Kulud mudelis

Kululiik	Kulu eurodes	Viide
Sõeluuring		
Testi analüüs PCR-metoodikaga	13,50	TÜK GPMK, otsesuhtlus
Esmane geneetiku vastuvõtt	30,06	EHK teenus 3002
Mutatsioonianalüüs sekveneerimisega	297,65	EHK teenus 66618
OA ravieelsed uuringud ja analüüsid		
Voodipäeva maksumus	151,16	EHK teenus 2065
Vereanalüüs	3,89	EHK teenus 66202
Biokeemilised analüüsid	16,31	EHK teenused 66106, 66107, 66109
Risdiplaami ravieelsed uuringud ja analüüsid		
ENMG	104,78	EHK teenus 6267
Vereanalüüs	3,89	EHK teenus 66202
Biokeemilised analüüsid	16,31	EHK teenused 66106, 66107, 66109
Mutatsioonianalüüs sekveneerimisega	297,65	EHK teenus 66618
Ravimid		
OA ühekordne infusioon	konf	
Risdiplaam	konf	
SMA I–III ravikulud aastas		
SMA I (G12.0)	4508	Haigekassa andmed
SMA II ja III (G12.1)	3894	Haigekassa andmed
Püsiventilatsioon	26 297	Haigekassa andmed
Kahe ja kolme <i>SMN2</i> geeni koopiaga SMA ravikulud aastas		

Kululiik	Kulu eurodes		Viide
Neuroloogi visiit	79		EHK teenus 3004
Füsioteraapia	1870		EHK teenus 7050
Ühiskonna kulud aastas sümptomaatilise ravi korral			
	3. a-ni	3–5 a	
SMA I	12 725	47 389	ELS, otsesuhtlus
SMA II ja III	12 725	41 617	ELS, otsesuhtlus
Ühiskonna kulud aastas presümptomaatilise ravi korral			
Istuja	12 725	47 389	Eeldus ELS-i andmete põhjal
Seisja	12 725	41 617	Eeldus ELS-i andmete põhjal
Kõndija	7390	22 803	Eeldus ELS-i andmete põhjal

ELS – Eesti Lihashaigete Selts

7.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

7.2.1. Baasstsenaariumi tulemused

Analüüsis leiti, et 13 000 vastsündinu kohta kaasneks SMA VS-i ja presümptoomse OA-ravi rakendamisel lisakulu 2,72 miljonit eurot viie, 2,14 miljonit eurot kümne ja 1,32 miljonit eurot 20 aasta perspektiivis (vt tabel 9). Kõige suurema osa lisakulust moodustab OA ravikulu. VS-iga kaasnev lisakulu on 176 024 eurot aastas. Seejuures võimaldab VS ja presümptoomne OA-ravi hoida kokku ühiskonna kuludes, peamiselt hooldaja või tugiisiku teenuse vajaduse vähenemise arvelt, aga ka vanema saamata jäänud töötasu vähenemise tõttu 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis vastavalt 41 342 eurot, 115 673 eurot ja 219 545 eurot.

Tänu varasemast ravi alustamisest tulenevale paremale motoorsete oskuste arengule võidetakse SMA VS-i ja presümptoomse OA-ravi rakendamisel 5 aasta perspektiivis 2,44, 10 aasta perspektiivis 4,42 ja 20 aasta perspektiivis 7,17 kvaliteetset eluaastat. Võttes arvesse lisakulu ja tervisevõitu, kujunes täiendkulu tõhususe määraks 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis vastavalt 1 116 457, 484 065 ja 183 674 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Seega, mida pikemat ajaperioodi modelleerida, seda väiksemaks muutub kulu lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Selle põhjuseks on OA ja risdiplaami ravikulude tekkimise erinev ajahetk. OA ravikulu tekib üks kord kohe ravi alguses, kuid risdiplaami ravikulu on pidev. Pikema ajaperioodi jooksul risdiplaami ravikulu kumuleerub, samal ajal kui OA iga-aastane ravikulu muutub pikema ajaperioodi peale jagatuna järjest väiksemaks. Risdiplaamiravi mittetoimimise või raviefekti puudumise/vähenemise korral on võimalik ravi lõpetada ning edasisi ravikuludid vältida, kuid OA korral on maksimaalne võimalik ravikulu tehtud juba ravi alguses, seega ravi mittetoimimine / efekti kadumine ei võimalda kuludid vältida.

Tabel 9. Diskonteeritud kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad 13 000 vastsündinu kohta 5, 10 ja 20 aasta jooksul strateegiate kaupa ning täiendkulu tõhususe määr

	5 aastat			10 aastat			20 aastat		
	VS + OA	Puudub VS + risdiplaa	Erinevus	VS + OA	Puudub VS + risdiplaa	Erinevus	VS + OA	Puudub VS + risdiplaa	Erinevus
Sõeluuringu kulu	176 024	0	+176 024	176 024	0	+176 024	176 024	0	+176 024
Ravikulu	3 001 632	411 473	+2 590 158	3 012 060	934 886	+2 077 174	3 026 632	1 666 324	+1 360 308
Ühiskonna kulud	85 268	126 610	-41 342	229 928	345 601	-115 673	432 083	651 627	-219 545
Kulu kokku	3 262 923	538 083	+2 724 840	3 418 012	1 280 487	+2 137 525	3 634 739	2 317 951	+1 316 788
QALY-d	60 967	60 965	+2,441	121 933	121 929	+4,416	243 863	243 856	+7,169
ICER võidetud QALY kohta			1 116 457			484 065			183 674

ICER – täiendkulu tõhususe määr, QALY – kvaliteetne eluaasta

7.2.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused

Kuna kulutõhususe modelleerimisel kasutatakse sageli teiste riikide andmetel põhinevaid sisendandmeid või hinnanguid, testitakse mudeli sisendeid ja eeldusi ka tundlikkuse analüüsis. Tundlikkuse analüüs võimaldab hinnata iga parameetri või eelduse mõju täiendkulu tõhususe määrale. Allolevas tabelis 10 on toodud siinse kulutõhususe analüüsi tundlikkuse analüüsi stsenaariumid, kus mudeli parameetreid varieeriti tõenäolises suunas ja ulatuses, võttes arvesse teisi andmeallikaid ja/või ebakindluse taset. Kokku testiti 37 stsenaariumi.

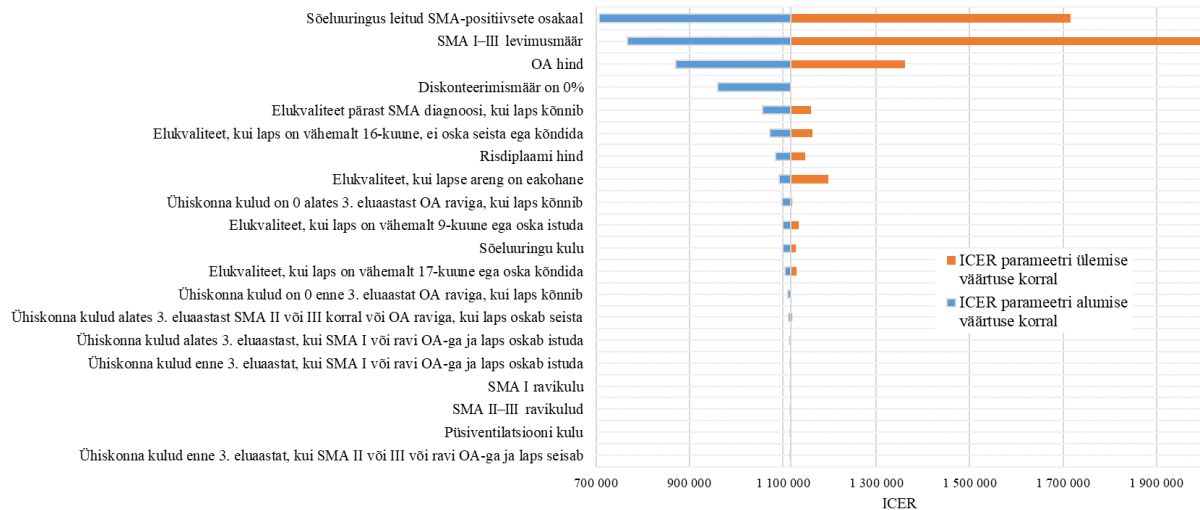
Tabel 10. Tundlikkuse analüüsi kaasatud parameetrid ja eeldused

Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtus
Sõeluuringus leitud SMA positiivsete osakaal (kaks või kolm <i>SMN2</i> geeni koopiat)	0,0123%	20% väiksem, 20% suurem
SMA I–III levimusmäär	0,0094%	20% väiksem, 20% suurem
Elukvaliteedi hinnangud	vt tabel 7	20% väiksemad, 20% suuremad
OA hind	Konf	20% väiksem, 20% suurem
Risdiplaami hind	Konf	20% väiksem, 20% suurem
Sõeluuringu kulu	13,5 €	20% väiksem, 20% suurem
SMA I–III ravikulud	vt tabel 8	20% väiksemad, 20% suuremad
Püsiventilatsiooni kulu	26 297 €	20% väiksem, 20% suurem
Ühiskonna kulu, kui OA-ravi ja laps kõnnib	vt tabel 8	0 €
Ühiskonna kulu, kui SMA I–III või ravi OA-ga ja laps oskab istuda või seista	vt tabel 8	20% väiksem, 20% suurem
Diskonteerimismäär	5%	0%

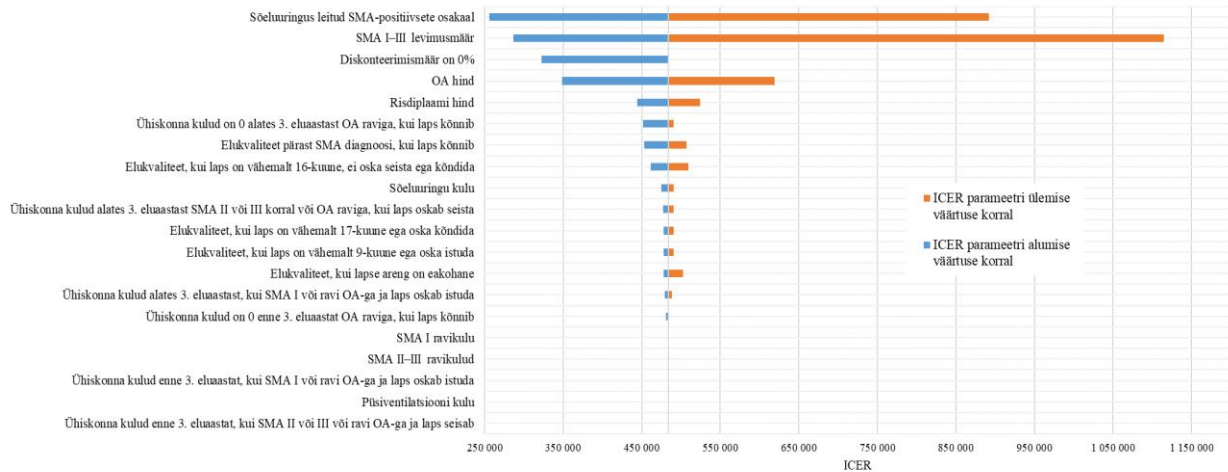
Viie ja kümne aasta perspektiivis läbiviidud kulutõhususe analüüsile tehtud tundlikkuse analüüsist selgus, et kõige rohkem mõjutavad täiendkulu tõhususe määra sõeluuringus leitud SMA-positiivsete osakaal ja SMA I–III levimusmäär Eestis, OA hind ning diskonteerimise mitterakendamine (vt joonis 5). Viie aasta perspektiivis varieerus täiendkulu tõhususe määr vahemikus 707 595 – 1 995 312 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kümne aasta perspektiivis oli täiendkulu tõhususe määr vahemikus 255 755 – 1 114 454 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. 20 aasta perspektiivis mõjutas täiendkulu tõhususe määra kõige enam diskonteerimise mitterakendamine, sõeluuringus leitud SMA-positiivsete osakaal ja SMA I–III levimusmäär Eestis ning OA ja risdiplaami hind. Täiendkulu tõhususe määr varieerus vahemikus 10 762 – 782 591 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Mida pikemat ajaperspektiivi analüüsis kasutati, seda rohkem mõjutas tulemusi diskonteerimise mitterakendamine. Sõeluuringu kulutõhusust ei saa hinnata sellele järgnevast ravist

eraldiseisvalt ja seetõttu on kulu seda suurem, mida rohkem SMA juhte sõeluuringus avastatakse.

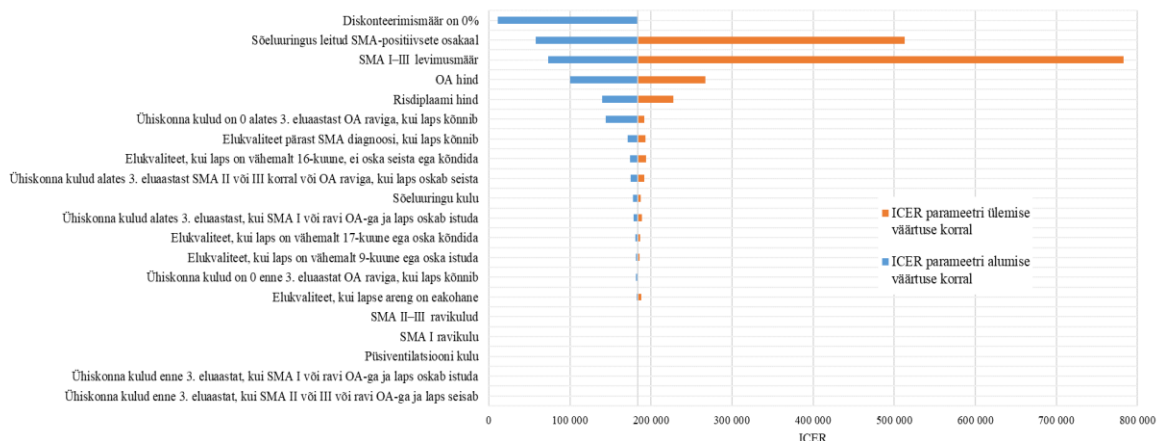
A 5 aastat



B 10 aastat



C 20 aastat



Joonis 5. Üheparameetrilise tundlikkuse analüüsi tulemused. Joonistel ristub vertikaaltelg horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i juures (1 116 457 eurot, 484 065 eurot ja 183 674 eurot lisanduva QALY kohta vastavalt 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis)

7.2.3. Lisastsenaariumi tulemused

Kuna OA-ga kaasnev kulu on väga suur ning Eestis on kättesaadav risdiplaamravi, koostati lisastsenaarium, mille eesmärk oli esialgu hinnata SMA VS-i ja presümptoomse risdiplaamravi tervisetulemeid ja kulusid Eestis ning võrrelda neid sümptoomse risdiplaamiraviga ilma sõeluuringuta. Stsenaarium põhineb risdiplaami presümptoomse ravi efektiivsust hinnanud RAINBOWFISH-i uuringu 12 kuu vahetulemustel. RAINBOWFISH-i uuringu tulemuste järgi oskasid kõik seitse uuringus osalenud last 12. elukuul iseseisvalt istuda. OA SPRINT-i uuringu tulemuste järgi oskas 28-st uuringus osalenud lapsest 27 last 12. elukuul iseseisvalt istuda. Seetõttu eeldati lisastsenaariumis, et presümptoomne ravi risdiplaamiga võib olla sama efektiivne kui presümptoomne ravi OA-ga. Selles stsenaariumis kasutati presümptoomse risdiplaami pikemaajalise ravi efektiivsuse näitajana presümptoomse OA-ravi andmeid SPRINT-i uuringust. Arvutustes kasutati samu üleminekutõenäosuseid (vt tabel 5 ja 6) ja elukvaliteedi hinnanguid (vt tabel 7) nagu OA-ravi puhul baasstsenaariumis. Mudelis arvestati, et ravi risdiplaamiga alustatakse pärast seda, kui sõeluuringus on tuvastatud kaks või kolm *SMN2* geeni koopiat. Lisastsenaariumis kasutati baasstsenaariumi tarbeks arvutatud risdiplaami vanusspetsiifilist hinda, ülejäänud ravikulud olid sarnased baasstsenaariumi OA ravikuludega. Samas peab arvestama, et kuna RAINBOWFISH-i uuringu vahetulemused on avaldatud vaid 12 kuu kohta, jääb antud stsenaarium hüpoteetiliseks.

Kuna lisastsenaariumi kulutõhususe hindamisel kasutati valdavalt baasstsenaariumi sisendandmeid ning erinevus oli vaid kuludes, siis on võidetud kvaliteetsete eluaastate arv risdiplaami presümptoomse ravi korral võrdne OA presümptoomse raviga võidetud kvaliteetse elueaga. 13 000 vastsündinu kohta kaasneks SMA VS-i ja presümptoomse risdiplaamravi rakendamisel lisakulu 273 114 eurot viie, 220 998 eurot kümne ja 148 168 eurot 20 aasta perspektiivis. Täiendkulu tõhususe määr oleks 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis vastavalt 111 904, 50 047 ja 20 667 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Tabelis 11 on esitatud lisastsenaariumi tulemused.

Tabel 11. Diskonteeritud kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad 13 000 vastsündinu kohta 5, 10 ja 20 aasta jooksul strateegiate kaupa ning täiendkulu tõhususe määr

	5 aastat			10 aastat			20 aastat		
	VS + risdiplaam	Puudub VS + risdiplaam	Erinevus	VS + risdiplaam	Puudub VS + risdiplaam	Erinevus	VS + risdiplaam	Puudub VS + risdiplaam	Erinevus
Sõeluuringu kulu	176 024	0	+176 024	176 024	0	+176 024	176 024	0	+176 024
Ravikulu	549 906	411 473	+138 433	1 095 533	934 886	+160 647	1 858 013	1 666 324	+191 689
Ühiskonna kulud	85 268	126 610	-41 342	229 928	345 601	-115 673	432 083	651 627	-219 545
Kulu kokku	811 198	538 083	+273 114	1 501 485	1 280 487	+220 998	2 466 119	2 317 951	+148 168
QALY-d	60 967	60 965	+2,441	121 933	121 929	+4,416	243 863	243 856	+7,169
ICER võidetud QALY kohta			111 904			50 047			20 667

ICER – täiendkulu tõhususe määr, QALY – kvaliteetne eluaasta

7.2.4. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest

Baasstsenaariumis hinnati SMA VS-i ja presümptoomse geeniravi tervisetulemeid ja kulusid Eestis ning võrreldi neid sümptoomse risdiplaamraviga ilma sõeluuringuta. Kulutõhususe analüüsis kujunes täiendkulu tõhususe määraks 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis vastavalt 1 116 457, 484 065 ja 183 674 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige rohkem mõjutasid täiendkulu tõhususe määra sõeluuringus leitud SMA-positiivsete osakaal, SMA I–III levimusmäär Eestis, OA hind ning diskonteerimise mitterakendamine. Tundlikkuse analüüsis varieerus täiendkulu tõhususe määr 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis vastavalt 707 595 – 1 995 312, 255 755 – 1 114 454 ja 10 762 – 782 591 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Seega, mida pikema ajaperioodi jooksul SMA VS-i ja ravi modelleeriti, seda väiksemaks muutus täiendkulu tõhususe määr. Selle põhjuseks oli OA- ja risdiplaamravi kulude tekkimise erinev ajahetk. OA ravikulu tekib üks kord kohe ravi alguses, kuid risdiplaami ravikulu on pidev ja kumuleerub pikema ajaperioodi jooksul, samal ajal kui OA iga-aastane ravikulu muutub pikema ajaperioodi peale jagatuna järjest väiksemaks.

Lisaks baasstsenaariumile koostati lisastsenaarium, mille eesmärk oli esialgu hinnata SMA VS-i ja presümptoomse risdiplaamravi tervisetulemeid ja kulusid Eestis ning võrrelda neid sümptoomse risdiplaamraviga ilma sõeluuringuta. Lisastsenaarium näitab ligikaudseid tulemusi olukorras, kus SMA VS-i järel kasutatakse presümptoomseks raviks risdiplaami. Lisastsenaariumis kasutati presümptoomse risdiplaamravi puhul samu eelduseid ja sisendeid nagu baasstsenaariumis presümptoomse OA-ravi jaoks, v.a risdiplaami hind, mis oli võrdne sümptoomse risdiplaamravi hinnaga. Lisastsenaariumis oli täiendkulu tõhususe määr 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis vastavalt 111 904, 50 047 ja 20 667 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada, et need tulemused on hüpoteetilised, sest arvutustes ei olnud võimalik kasutada tegelikke presümptoomse risdiplaamravi efektiivsuse andmeid.

SMA on eluaegne haigus ja selle kulgu peaks modelleerima eluea perspektiivis, kuid sümptoomse ja presümptoomse risdiplaamravi ja presümptoomse geeniravi efektiivsus on kliinilistes uuringutes tõendatud vaid kuni mõneaastase perioodi kohta ning puudub teadmine, milliseks kujuneb ravimite toime pikema aja jooksul. Seetõttu tehti arvutused ainult 5, 10 ja 20 aasta kohta.

8. Sõeluuringu eelarvemõju Eestis

Siinses peatükis hinnatakse SMA VS-i ja presümptoomse OA-raviga kaasnevat rahalist mõju Eesti Haigekassa eelarvele viie aasta perspektiivis. Lisaks arvutati hüpoteetiline eelarve mõju, kui presümptoomse SMA ravis kasutatakse OA asemel risdiplaami. SMA VS-i ja presümptomaatilist ravi OA või risdiplaamiga võrreldi praeguse olukorraga Eestis, kus puudub SMA VS ja kasutatakse sümptomaatilist risdiplaamravi. Analüüsis võeti aluseks kulutõhususe analüüsi baas- ja lisastsenaariumis kasutatud sisendid ravi- ja ravimikulude ning ühiskonna kulude kohta ja modelleeritud haigusjuhtude arvud, SMA kulg ja mootorsete oskuste areng ning muude terviseseisundite tulemused viie aasta jooksul erinevate ravistrateegiate lõikes (vt ptk 7.1.2, 7.2.1 ja 7.2.2).

Eelarve mõju analüüsis leiti (vt tabel 12), et võrreldes SMA VS-i puudumise ja sümptoomse risdiplaamraviga kaasneks SMA VS-i ja presümptoomse OA-ravi rakendamisega lisakulu 2,72–3,14 miljonit eurot aastas. Seejuures muutuks lisakulu igal aastal järjest väiksemaks. Hüpoteetilise lisastsenaariumi järgi kaasneks SMA VS-i ja presümptoomse risdiplaamravi rakendamisega lisakulu 209 000 – 297 000 eurot aastas esimese viie VS-i rakendamise aasta jooksul, kusjuures lisakulu suureneks esimese kolme aasta jooksul.

Tabel 12. SMA VS-i ja presümptoomse OA- või risdiplaamraviga kaasnev lisakulu Eesti Haigekassale viie aasta jooksul võrreldes VS-i puudumise ja sümptoomse risdiplaamraviga eeldusel, et igal aastal sünnib 13 000 last. Kursiivis on esitatud hüpoteetilise lisastsenaariumi tulemused

	Puudub VS + risdiplaam	VS + OA	VS + risdiplaam	Lisakulu, kui VS + OA	Lisakulu, kui VS + risdiplaam
1. aasta	31 691	3 167 721	240 238	3 136 029	208 546
2. aasta	91 901	3 177 449	340 671	3 085 548	248 770
3. aasta	188 905	3 191 550	485 660	3 002 645	296 755
4. aasta	366 607	3 227 102	651 759	2 860 495	285 152
5. aasta	538 083	3 262 923	811 198	2 724 840	273 114

9. Planeeritav SMA sõeluuring Eestis

Vastsündinute sõeluuringu proovid kogutakse vastsündinu kapillaarverest testkaardile (filterpaberile) vastsündinu 48.–120. elutunnil kesk-, üld- ja regionaalhaiglate sünnitusosakondades ja lastehaiglates. Varakult koju lubatud vastsündinuga tuleb käia esimesel elunädalal sünnitusmajas järelkontrollis, mille käigus võetakse sõeluuringu proov. Samuti peavad kodus sünnitanud naised pöörduma arsti juurde vastsündinu 3.–5. elupäeval.

Haiglates kogutud testkaardid saadetakse igal tööpäeval analüüsimiseks TÜ Kliinikumi GPMK laboratoorse geneetika osakonda Tartus. Laboris tehakse samast testkaardist lisaks SMA-testile kaasasündinud hüpotüreooosi ning 20 ainevahetushaiguse sõeluuringu testid.

VS-il tuvastatakse *SMN1* geeni seitsmenda eksoni olemasolu/puudumist, kasutades kvantitatiivset PCR-tehnoloogiat [65, 66]. Meetodika tuvastab homosügootset *SMN1* geeni seitsmenda eksoni deletsiooni, mis on 94–96,5%-l haigusjuhtudest SMA-d põhjustavaks geneetiliseks muutuseks [28]. Haruldasemaid geneetilisi muutusi, näiteks *SMN1* punktmutatsioone, sõeluuringu meetodika ei tuvasta. Kui analüüs on patoloogiliste kõrvalekalleteta, siis lapsevanemaid sellest ei teavitata.

SMA VS-i homosügootse deletsiooni tulemuse korral võetakse sõeluuringulaborist lapsevanemaga telefonitsi ühendust. Olenevalt lapse tervises seisundist ja kahtlustatavast haigusest kutsutakse perekond TÜ Kliinikumi GPMK kliinilise geneetika osakonda pediaatri või meditsiinigeneetiku ambulatoorsele vastuvõtule.

Vastuvõtul küsitakse kirjalik nõusolek nõusolekuvormile täiendavate geneetiliste uuringute tegemiseks. Lapse vanematele või eestkostjale selgitatakse esmalt SMA olemust ning uuringute detailset läbiviimist. Uuritavalt lapselt võetakse üks uus veenivereproov (EDTA katsutisse), eraldatakse DNA ning tehakse MLPA-analüüs (SALSA MLPA testkitt, MRC Holland) *SMN1* ja *SMN2* geenide koopiaarvude määramiseks. Kui MLPA-analüüsi tulemus kinnitab sõeltestimisel leitud *SMN1* geeni homosügootse puudumine, kinnitub uuritaval SMA haiguse diagnoos ning patsient koos hooldajaga suunatakse lasteneuroloogi või neonatoloogi vastuvõtule TÜK lastekliinikusse või Tallinna Lastehaiglasse. MLPA-analüüsil saadakse teada ka *SMN2* geenikoopiate arv, mis samuti edastatakse lasteneuroloogile või neonatoloogile, sest sellest sõltub risdiplaamravi vajadus (ravinäidustus on vaid ühe kuni nelja *SMN2* geeni koopia korral ja lapse vanus peab olema > 2 kuu). Kõik sõeluuringul SMA diagnoosi saanud lapsed ei vaja ravi.

Sünnijärgselt veel statsionaarsel ravil viibiva vastsündinu positiivse sõeluuringu korral teavitatakse tulemusest lapse raviarsti või vastava haigla valvearsti, et haiglas võetaks uus veenivereproov (EDTA katsutisse ning saadetakse TÜK GPMK-sse MLPA-testi tegemiseks). Kui täiendava uuringuga kinnitub SMA diagnoos, siis teavitatakse sellest esimesel võimalusel lapse raviarsti ja lapsevanemat ning kui laps ei viibi TÜK-s või Tallinna Lastehaiglas, siis suunatakse ta sinna edasiseks jälgimiseks ja vajadusel ka raviks. Patsient ja tema perekond vajavad kindlasti meditsiinigeneetilist konsultatsiooni.

10. Järeldused ja soovitused

Järeldused

1. Kliinilistes uuringutes on leitud, et sümptoomse SMA ravis on nii risdiplaam kui ka OA efektiivsed võrdluses platseeboga. Mida varasem on ravi algus, seda efektiivsem on ravi. Presümptoomse SMA ravis on OA efektiivsem võrreldes varajase ja hilise sümptoomse raviga. Kliiniline uuring risdiplaami efektiivsuse kohta presümptoomse SMA ravis on veel käimas. Risdiplaami ja OA efektiivsuse kohta on andmed avaldatud kuni kaheaastase ajaperioodi kohta, tõendus nende ravimite pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta puudub. Otseseid ravimite omavahelisi võrdlusuuringuid avaldatud ei ole.
2. 2022. aasta seisuga rakendatakse üleriigilist SMA VS-i 12 riigis: Kanadas, USA-s (48 osariigis; 98% riigi vastsündinutest on kaetud), Belgias, Hollandis, Saksamaal, Norras, Itaalias, Poolas, Türgis, Taiwanis, Austraalias ja Jaapanis. Paljudes teistes Euroopa riikides on läbi viidud või on käimas SMA VS-i pilootprojekt.
3. Kulutõhususe kirjanduse ülevaatesse kaasati kolm kulutõhususe uuringut, milles võrreldi SMA VS-i sõeluuringu mitterakendamisega. Uuringutes kasutati SMA ravina nusinerseeni, OA-d või parimat toetavat ravi. Selliseid kulutõhususe uuringuid, kus oleks võrreldud SMA VS-i, millele järgneb presümptoomne ravi OA-ga võrreldes ravi risdiplaamiga ilma sõeluuringuta, ei leitud. Uuringute tulemused varieerusid suurel määral, sõltudes võrdluses kasutatud ravimist.
4. Eesti kontekstis tehti kulutõhususe arvutused, võrreldes SMA VS-i ja presümptomaatilist OA-ravi sõeluuringu puudumise ja risdiplaamraviga 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis, sest puudub tõendus ravimite pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta. Kulutõhususe analüüsis kujunes SMA VS-i ja OA-ravi rakendamisel täiendkulu tõhususe määraks 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis vastavalt 1 116 457, 484 065 ja 183 674 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige rohkem mõjutasid täiendkulu tõhususe määra sõeluuringus leitud SMA-positiivsete osakaal, SMA I–III levimusmäär Eestis, OA hind ning diskonteerimise mitterakendamine. Hüpotetiliste eelduste kohaselt kujuneks täiendkulu tõhususe määr 5–20 aasta perspektiivis tunduvalt väiksemaks, kui presümptoomses ravis kasutada OA asemel risdiplaami. Sellisel juhul oleks täiendkulu tõhususe määr 5, 10 ja 20 aasta perspektiivis vastavalt 111 904, 50 047 ja 20 667 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

5. Eelarve mõju analüüsis leiti, et võrreldes SMA VS-i puudumise ja sümptoomse risdiplaamraviga kaasneks SMA VS-i ja presümptoomse OA-ravi rakendamisega lisakulu 2,72–3,14 miljonit eurot aastas. Hüpoteetiliste arvutuste järgi kaasneks SMA VS-i ja presümptoomse risdiplaamravi rakendamisel lisakulu 209 000 – 273 000 eurot aastas.
6. Eestis toimub VS-i sõeluuring alates 1993. aastast, sõeltestitakse 20 pärilikku ainevahetushaigust (viimati lisandus galaktoseemia 1.01.2021) ja kaasasündinud hüpotüreoosi. Juba olemasoleva ja hästi toimiva sõeluuringu raames saaks Eestis läbi viia ka SMA sõeluuringu.

Soovitused

1. Kirjandusele tuginedes tuleks SMA ravi alustada võimalikult vara, et realiseerida ravi maksimaalne võimalik kasu.
2. Eestis on juba toimiv vastasündinute sõeluuring erinevate haiguste tuvastamiseks ja selle raames saaks rakendada ka SMA VS-i. Selleks, et anda soovitus, millist ravimit kasutada sõeluuringu järel presümptoomse SMA raviks, tuleks ära oodata SPRINT-i (OA efektiivsus presümptoomse SMA ravis) ja RAINBOWFISH-i (risdiplaami efektiivsus presümptoomse SMA ravis) uuringu tulemused pikema perioodi kui vastavalt 19 ja 12 kuu kohta ning seejärel teha jätkuanalüüs.

Kasutatud kirjandus

1. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, et al. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020; 2: 231–61.
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5Q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2017; 12(1): 124.
3. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders.* 2018; 28(3): 197–207.
4. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995; 80(1): 155–65.
5. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders.* 2018; 28(2): 103–15.
6. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, et al. 209th ENMC international workshop: outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy 7–9 november 2014, Heemskerk, the Netherlands. *Neuromuscular disorders.* 2015; 25(7): 593–602.
7. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal muscular atrophy: mutations, testing, and clinical relevance. *Appl Clin Genet.* 2021; 14:11–25.
8. Kolb SJ, Battle DJ, Dreyfuss G. Molecular functions of the smn complex. *Journal of Child Neurology.* 2007; 22(8): 990–4.
9. Coovert DD, Le TT, McAndrew PE, et al. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics.* 1997; 6(8): 1205–14.
10. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (*SMN1*) in autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Human Mutation.* 2000; 15(3): 228–37.
11. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders.* 2018; 28(3): 208–15.
12. Van der Steege G, Grootsholten PM, Cobben JM, et al. Apparent gene conversions involving the SMN gene in the region of the spinal muscular atrophy locus on chromosome 5. *American Journal of Human Genetics.* 1996; 59(4): 834–8.
13. Wirth B, Schmidt T, Hahnen E, et al. De novo rearrangements found in 2% of index patients with spinal muscular atrophy: mutational mechanisms, parental origin, mutation rate, and implications for genetic counseling. *American Journal of Human Genetics.* 1997; 61(5): 1102–11.
14. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *Journal of Neurology.* 2017; 264(7): 1465–73.
15. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1999; 96(11): 6307–11.
16. Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. *Current Opinion in Genetics and Development.* 2013; 23(3): 330–8.
17. Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine.* 2010; 12(3): 145–52.
18. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by *SMN2*. *Genetics in Medicine.* 2002; 4(1): 20–6.

19. Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin Pediatr Neurol.* 2006; 13(2): 121–31.
20. Wirth B. Spinal muscular atrophy: in the challenge lies a solution. *Trends Neurosci.* 2021; 44(4): 306–22.
21. Prior TW, Krainer AR, Hua Y, et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the *SMN2* gene. *American Journal of Human Genetics.* 2009; 85(3): 408–13.
22. Vezain M, Saugier-veber P, Goïna E, et al. A rare *SMN2* variant in a previously unrecognized composite splicing regulatory element induces exon 7 inclusion and reduces the clinical severity of spinal muscular atrophy. *Human Mutation.* 2010; 31(1): E1110–25.
23. Wu X, Wang SH, Sun J, et al. A-44G transition in *SMN2* intron 6 protects patients with spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics.* 2017; 26(14): 2768–80.
24. Ruhno C, McGovern VL, Avenarius MR, et al. Complete sequencing of the *SMN2* gene in SMA patients detects SMN gene deletion junctions and variants in *SMN2* that modify the SMA phenotype. *Human Genetics.* 2019; 138(3): 241–56.
25. Costa-Roger M, Blasco-Perez L, Cusco I, et al. The importance of digging into the genetics of SMN genes in the therapeutic scenario of spinal muscular atrophy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22(16).
26. Blasco-Perez L, Paramonov I, Leno J, et al. Beyond copy number: a new, rapid, and versatile method for sequencing the entire *SMN2* gene in SMA patients. *Human Mutation.* 2021; 42(6): 787–95.
27. Tartu Ülikooli Kliinikumi harvikaiguste kompetentsikeskus. Mis on haruldane haigus ehk harvikaigus? [27.04.2022]: (<https://www.kliinikum.ee/harvikaigused/tutvustus/mis-on-haruldane-haigus-ehk-harvikaigus/>).
28. Sarv S, Kahre T, Vaidla E, et al. The birth prevalence of spinal muscular atrophy: a population specific approach in Estonia. *Front Genet.* 2021; 12: 796862.
29. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatrica.* 2009; 98(5): 865–72.
30. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland-more frequent than predicted? *Neuroepidemiology.* 2010; 34(3):152–7.
31. Kekou K, Svingou M, Sofocleous C, et al. Evaluation of genotypes and epidemiology of spinal muscular atrophy in Greece: a nationwide study spanning 24 years. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7(3): 247–56.
32. König K, Pechmann A, Thiele S, et al. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2019; 14(1): 152.
33. Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15: 1153–61.
34. Matthijs G, Schollen E, Legius E, et al. Unusual molecular findings in autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Journal of Medical Genetics.* 1996; 33(6): 469–74.
35. Wirth B, Herz M, Wetter A, et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle *SMN1* mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *American Journal of Human Genetics.* 1999; 64(5): 1340–56.
36. Pajusalu S, Kahre T, Roomere H, et al. Large gene panel sequencing in clinical diagnostics-results from 501 consecutive cases. *Clinical Genetics.* 2018; 93(1): 78–83.
37. First drug to treat spinal muscular atrophy gets fda approval: costly injectable shown to stall debilitating muscle-wasting effects of rare genetic disorder. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2017; 173(4): 837–8.

38. Food and Drug Administration. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. [27.04.2022]: (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy2016>).
39. Biogen. Spinraza (nusinersen) approved in the European Union as first treatment for spinal muscular atrophy. [28.04.2022]: (<https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/spinraza-nusinersen-approved-european-union-first-treatment2017>).
40. Food and Drug Administration. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality. [28.04.2022]: (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease2019>).
41. European Medicines Agency. Zolgensma. [28.04.2022]: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma2020>).
42. Food and Drug Administration. FDA approves oral treatment for spinal muscular atrophy. [28.04.2022]: (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy2020>).
43. European Pharmaceutical Review. News Evrysdi approved for treatment of spinal muscular atrophy in Europe. [28.04.2022]: (<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/149341/evrysdi-approved-for-treatment-of-spinal-muscular-atrophy-in-europe/2021>).
44. Eesti Ravimiregister. Zolgensma. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2022. [28.04.2022]: (<https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Ravim&vid=5293f1e0-23f9-4e53-9761-90fe8e54f9be>).
45. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54(2): 179–85.
46. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 377(18): 1713–22.
47. Day JW, Mendell JR, Mercuri E, et al. Correction to: Clinical trial and postmarketing safety of onasemnogene abeparvovec therapy. *Drug Saf*. 2022; 45(2): 191–2.
48. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of *SMN2* (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurology*. 2021; 20(4): 284–93.
49. Novartis. Ongoing presymptomatic clinical study results. [28.04.2022]: (<https://www.zolgensma.com/clinical-studies/presymptomatic-study-results2021>).
50. Eesti Ravimiregister. Evrysdi. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2022. [28.04.2022]: (<https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Ravim&vid=2e36af04-0336-4c32-910f-d32909ece802>).
51. Paik J. Risdiplam: A review in spinal muscular atrophy. *CNS Drugs*. 2022; 36(4): 401–10.
52. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med*. 2021; 385(5): 427–35.
53. Servais L, Baranello G, Masson R, et al. FIREFISH part 2: efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA). [28.04.2022]: (<https://ir.ptcbio.com/static-files/d325540c-a8a6-4c65-bc7d-05eb76d87eba2020>).
54. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2022; 21(1): 42–52.

55. Finkel RS, Farrar MA, Vlodavets D, et al. Rainbowfish: preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic SMA. Posterettekanne. 2022.
56. Bodamer O. Spinal muscular atrophy. UpToDate. [02.05.2022]: (<https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy#H40631876202022>)
57. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of *SMN2*. *J Neuromuscul Dis*. 2020; 7(2): 97–100.
58. Carlson MD. Recent advances in newborn screening for neurometabolic disorders. *Current Opinion in Neurology*. 2004;17(2):133–8.
59. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Boletin de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau*. 1968; 65(4): 281–393. Principios y metodos del examen colectivo para identificar enfermedades.
60. Euroopa tugivõrgustikud. Abi harvik- või komplekshaigusega patsiendile. [05.04.2022]: (<https://ern-euro-nmd.eu/about/>).
61. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatric neurology*. 2015; 53(4): 293–300.
62. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, et al. One year of newborn screening for SMA - results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis*. 2019; 6(4): 503–15.
63. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *The Journal of pediatrics*. 2017; 190: 124–9 e1.
64. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in Medicine*. 2018; 20(6): 608–13.
65. Boemer F, Caberg JH, Beckers P, et al. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in southern Belgium. *Scientific reports*. 2021; 11(1): 19922.
66. Czibere L, Burggraf S, Fleige T, et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well QPCR. *European Journal of Human Genetics*. 2020; 28(1): 23–30.
67. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010; 152A (7): 1608–16.
68. Shinohara M, Niba ETE, Wijaya YOS, et al. A novel system for spinal muscular atrophy screening in newborns: Japanese pilot study. *Int J Neonatal Screen*. 2019; 5(4): 41.
69. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, et al. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genetics in Medicine* 2020; 22(3): 557–65.
70. Adams SP, Gravett E, Kent N, et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex *SMN1* screening assay. *Int J Neonatal Screen*. 2021; 7(4).
71. Strunk A, Abbes A, Stuitje AR, et al. Validation of a fast, robust, inexpensive, two-tiered neonatal screening test algorithm on dried blood spots for spinal muscular atrophy. *Int J Neonatal Screen*. 2019; 5(2): 21.
72. MRC Holland. Products. [05.04.2022]: (<https://www.mrcholland.com/products>).
73. Pena-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, et al. The economic impact and health-related quality of life of spinal muscular atrophy. An analysis across Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(16).
74. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016; 11(1): 58.
75. Edmondson C, Grime C, Prasad A, et al. Cystic fibrosis newborn screening: outcome of infants with normal sweat tests. *Archives of Disease in Childhood*. 2018; 103(8): 753–6.

76. Dangouloff T, Botty C, Beudart C, et al. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021; 16(1): 47.
77. Hale K, Ojodu J, Singh S. Landscape of spinal muscular atrophy newborn screening in the United States: 2018–2021. *Int J Neonatal Screen*. 2021; 7(3).
78. Spinal Muscular Atrophy Newborn Screening Alliance. [22.12.2022]: (<https://www.sma-screening-alliance.org/map/>).
79. Lovdata. [10.11.2022]: (<https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2021-06-11-1874>).
80. Gailite L, Sterna O, Konika M, et al. New-born screening for spinal muscular atrophy: results of a Latvian pilot study. *Int J Neonatal Screen*. 2022; 8(1).
81. Dangouloff T, Vrscaj E, Servais L, et al. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: where we stand and where to go. *Neuromuscular disorders*. 2021; 31(6): 574–82.
82. Kay DM, Stevens CF, Parker A, et al. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine*. 2020; 22(8): 1296–302.
83. Ounap K, Lileväli H, Metspalu A, et al. Development of the phenylketonuria screening programme in Estonia. *Journal of Medical Screening*. 1998; 5(1): 22–3.
84. Reinson K, Kunnapas K, Kriisa A, et al. High incidence of low vitamin B12 levels in Estonian newborns. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018; 15: 1–5.
85. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, et al. Cost-effectiveness of nusinersen and universal newborn screening for spinal muscular atrophy. *The Journal of Pediatrics*. 2020; 227: 274–80.e2.
86. Shih ST, Farrar MA, Wiley V, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2021; 92(12): 1296–304.
87. Velikanova R, van der Schans S, Bischof M, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy in the Netherlands. *Value in Health*. 2022; 25(10): 1696–1704.
88. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy type 1: the phase III SPR1NT trial. *Nature Medicine*. 2022; 28(7): 1381–9.
89. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. FIREFISH part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in infants with type 1 spinal muscular atrophy. *Slaidid*. 2021.
90. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatrica Supplement* 2006; 450: 86–95.
91. Roche. A clinical trial to establish the efficacy and safety of risdiplam for children and adults with SMA types 2 and 3 (SUNFISH). Summary of trial. 2021.
92. Vuillerot C, Day JW, Deconinck N, et al. SUNFISH parts 1 and 2: 36-month efficacy and safety of risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Posterettekanne*. 2022.
93. Trundell D, Le Scouiller S, Le Goff L, et al. Assessment of the validity and reliability of the 32-item motor function measure in individuals with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy. *PloS One*. 2020; 15(9): e0238786.
94. Tervise Arengu Instituut. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2012. [26.06.2022]: (<https://www.tai.ee/et/valjaanded/eesti-taiskasvanud-rahvastiku-tervisekaitumise-uuring-2012>).
95. Belter L, Cruz R, Jarecki J. Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: a baseline dataset from the cure sma community update survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020; 15(1): 217.

96. Nusinersen (spinraza) for spinal muscular atrophy. *Med Lett Drugs Ther.* 2017; 59(1517): 50–2.
97. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *The New England Journal of Medicine.* 2017; 377(18): 1723–32.
98. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet.* 2016; 388(10063): 3017–26.
99. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, et al. Survival, motor function, and motor milestones: comparison of AVXS-101 relative to nusinersen for the treatment of infants with spinal muscular atrophy type 1. *Adv Ther.* 2019; 36(5): 1164–76.
100. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology.* 2019; 92(21): e2492–e506.
101. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the phase 2 nurture study. *Neuromuscular disorders.* 2019; 29(11): 842–56.
102. Pechmann A, Langer T, Wider S, et al. Single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2018; 22(1): 122–7.
103. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy: the phase III SPR1NT trial. *Nature Medicine.* 2022; 28(7): 1390–7.
104. World Health Organization. Child Growth Standards. [18.10.2022]: (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>).
105. Invaabivahendid. Liikumisabivahendid. [05.12.2022]: (<https://www.invaabivahendid.ee/product-category/liikumisabivahendid/>).
106. ITAK Terviseabivahendid. Abivahendid. [05.12.2022]: (<https://www.itak.ee/>).
107. Sotsiaalkaitse ministri 21.12.2015.a. määruse nr 74. Abivahendite loetelu, abivahendite eest tasu maksmise kohustuse riigi poolt ülevõtmise otsustamise ja erandite tegemise tingimused ja kord ning abivahendi kaardi andmed. [05.12.2022]: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/129122015041?leiaKehtiv>).
108. Sotsiaalkindlustusamet. Puudega lapse toetus. [05.12.2022]: (<https://www.sotsiaalkindlustusamet.ee/puue-ja-hoolekanne/toetused-puudega-inimestele/puudega-lapse-toetus>).
109. Statistikaamet. Keskmise brutokuupalk 2022 III kvartal. [05.12.2022]: (<https://www.stat.ee/et/avasta-statistikat/valdkonnad/tooelu/palk-ja-toojoukulu/keskmise-brutokuupalk>).
110. Tervise Arengu Instituut. Tervishoiutöötajate palk suurenes. [05.12.2022]: (<https://www.tai.ee/et/uudised/tervishoiutootajate-palk-suurenes>).

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesmärk

Analüüsida spinaalse lihasatroofia vastsündinute sõeluuringu praktikaid ja kulutõhusust teistes riikides ning Eestis sõeluuringu korraldamiseks vajalikke tegevusi, kulutõhusust ning eelarvemõju.

Taust

Spinaalne lihasatroofia (*spinal muscular atrophy*, edaspidi SMA) on harvaesinev geneetiline neuromuskulaarne ja neurodegeneratiivne haigus. Selle haigusega patsientidel esineb *survival of motor neuron*, SMN valgu puudulikkus, kuna neil esineb vigane *SMN1* geen, kuid ≥ 1 *SMN2* geeni koopiat. SMN valk on vajalik liigutusi kontrollivate seljaaju närvirakkude ellu jäämiseks ja funktsioneerimiseks. Progresseeruv motoneuronite degeneratsioon ja kadu viib lihaste kõhetumise, halvatuseni, motoorse funktsiooni kadumise, hingamispuudulikkuse ja olenevalt haiguse tüübist, ka surmani imikueas.

Haigusel on mitmeid erinevaid avaldumisvorme ja alatüüpe. Sümptomaatiliste patsientide klassifitseerimisel on määravaks vanus sümptomite avaldumisel, haiguse kestvus, sümptomite raskus ja saavutatud motoorne funktsioon. Üldiselt on sümptomite avaldumine ja SMA raskusaste korrelatsioonis *SMN2* geeni koopiate arvuga (vt. täpsemalt tabel 1). Kuna ei eksisteeri täpsemaid diagnostikameetodeid, siis presümptomaatilistel patsientidel ennustab *SMN2* geenikoopiate arv haiguse raskust ja avaldumise aega.¹

Table 2: Classification of SMA based on age of symptom onset, motor function and life expectancy

Type	Age at symptom onset	Maximum motor function	Life expectancy	Likely SMN2 copy number
0	Foetal	Nil	Days-weeks	1
1	<6 months	Never sits	< 2 years	1, 2, 3
2	6-18 months	Never walks	20-40 years	2, 3, 4
3	1.5-10 years	Walks, regression	Normal	3, 4, 5
4	>35 years	Slow decline	Normal	4, 5

Source: Table 1.1, p24 of the submission.

Bold = predominant *SMN2* copy number that defines the SMA type, the other copy numbers represent a small percentage of the designated SMA type. SMA= spinal muscular atrophy; *SMN2* = survival motor neuron 2 gene.

Tabel 1. SMA klassifikatsioon². SMA tüüp 3 jagatakse sõltuvalt sümptomite avaldumisest omakorda kaheks alamvormiks – 3a sümptomite teke 1,5-3 aastasena, 3b sümptomite teke peale 3. eluaastat³

Europas on SMA näidustusel registreeritud kolm ravimit: intratekaalne nusinersen⁴, ühekordne geeniravi onasemnogeen abeparvovek´ga⁵ ning suukaudne risdiplaam⁶. Lisaks on

¹ Kirschner J et al. European Paediatric Neurology Society European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *European Journal of Paediatric Neurology* 28 (2020) 38e43

² <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/onasemnogene-abeparvovec-psd-nov-2020.pdf>

³ B.S Russman. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity *Journal of Child Neurology*; Vol. 22, No. 8, August, 2007

⁴ Spinraza on näidustatud 5q spinaalse lihasatroofia raviks. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_et.pdf

⁵ Zolgensma on näidustatud: - 5q spinaalse lihasatroofiaga patsientide raviks, kellel on *SMN1*-geenis bialleelne mutatsioon ja kliiniliselt diagnoositud 1. tüüpi spinaalne lihasatroofia; või - 5q spinaalse lihasatroofiaga patsientide raviks, kellel on *SMN1*-geenis bialleelne mutatsioon ja kuni 3 *SMN2*-geeni koopiat. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_et.pdf

⁶ Evrysdi on näidustatud 5q spinaalse lihasatroofia raviks vähemalt 2 kuu vanustel patsientidel, kellel on I, II või III tüüpi SMA kliiniline diagnoos või üks kuni neli *SMN2* koopiat. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_et.pdf

neljas ravim branaplaam saanud orbravimi staatuse⁷. Kuigi ravimitel on mõnevõrra erinevalt sõnastatud näidustused ning rahvusvaheliste ravijuhiste alusel pole selgeid soovitusi, millist ravimit eelistada, siis soovivad rahvusvahelised eksperdid ravi alustamist võimalikult varakult. Risdiplaamil veel presüptomaatiliste patsientide ravi näidustust ei ole, kuid vastav kliiniline uuring RAINBOWFISH on hetkel käimas⁸. Kõigi kolme ravimi soodustuse taotlused on menetluses ning neid on hinnanud haigekassa juhatusele nõuandev komisjon^{9,10}. Komisjon on tõdenud, et ühegi SMA ravimi puhul ei ole tegemist tervistava raviga, kuid kliiniliste uuringute tulemustel on tõenäoliselt on kõige parem efekt presüptomaatiliste patsientide ravil, sest siis on lootust, et lapse areng on lähedane eakohasele. Risdiplaam on rahastatud alates 01.01.2022 geneetiliselt kinnitatud 5q spinaalse lihaskatroofia raviks (G12.0 ja G12.1) patsiendile, kellel on määratud kuni 3 *SMN2* geenikoopiat ja diagnoositud I, II või III tüüpi SMA¹¹.

Teema olulisus

Euroopa Lasteneuroloogia Seltsi SMA geeniteraapia *ad-hoc* konsensusdokumendis (2020)¹ juhatakse tähelepanu, et parimaid ravitulemusi on andnud ravi alustamine presüptoomses faasis. 100% konsensussega soovitatakse kaaluda SMA vastsündinute sõeluuringuprogrammi lisamist ning ravi alustamist hiljemalt 14 päeva peale diagnoosimist. Sõeluuringuprogrammi käivitamist soovitab ka nõuandev komisjon Eestis (vt eelmine punkt). Samuti toetab seda Eesti Lasteneuroloogide Selts.¹²

Tehnoloogiad

Vastsündinute sõeluuring tähendaks SMA testi lisamist sõeluuritavate haiguste hulka ning seega kõigi vastsündinute (Eestis aastas ca 15 000) testimist *SMN1* geenidefekti suhtes. Geenidefekti tuvastamisele järgneks *SMN2* geeni koopiate arvu määramine.

SMA ravi alustamine haiguse presüptoomses faasis, mil seljaaju eessarve rakkude häving ei ole veel alanud, tagab parima võimaliku ravitulemuse. Otseseid võrdlusuuringuid uute ravimite vahel läbi viidud ei ole. Nusinurseeni ja risdiplaami korral on tegu pikaaegse, tõenäoliselt eluaegse raviga. Kuna mõlemal ravimil on sarnane toimemehhanism (*SMN2 RNA splicing modifier*), siis ei ole põhjust arvata, et raviviiside efektis on erinevust¹³. Samuti on rahvusvahelised eksperdid ühtsel seisukohal, et võrdleva efektiivsuse osas geeniravi ja nusinurseeni vahel lõplikke järeldusi teha ei saa, sest andmeid on ebapiisavalt (kaudne võrdlus, uuringute arvestatav heterogeensus, lühike jälgimisaeg) ja tulemused seega kõrge nihkeriskiga¹⁴.

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182010>

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334?term=rainbowfish&draw=2&rank=1>

⁹ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Ravimikomisjon_02.09.2021_avalik.pdf

¹⁰ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite_komisjon_02.09.2021_avalik.pdf

¹¹ ...ning kes on ravi alustamisel alla 19-aastane ning ei vaja püsiventilatsiooni. Ravi alustamise ja lõpetamise otsuse on langetanud arstide eksperdikomisjon (kaks lasteneuroloogi ja geneetik) ning patsient on SMA ravimise kogemusega lasteneuroloogi või neuroloogi jälgimisel. Ravivastuse hindamine toimub iga kolme kuu tagant. Ravi lõpetatakse püsiventilatsiooni vajaduse tekkel või kui ilmneb motoorsete funktsioonide kliiniliselt oluline halvenemine mõõdetuna motoorsete funktsioonide hindamise skaalal (I tüübi korral HINE-2 või CHOP-INTEND ning II-III tüübi korral MFM32, RULM või HFMSE alusel).

¹² https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2021/1440_lisaandmed_avalik_2021.pdf

¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/risdiplam-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82611377117125>

¹⁴ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2021/1440_KTH_2021_avalik.pdf

Sihtrühm

Presümptoomsed SMA patsiendid, kellel on vastsündinute sõeluuringute programmi abiga tuvastatud SMA geneetilised tunnused, aga kellel ei ole veel kliinilisi sümptomeid. Seejuures SMA spetsiifilist ravi alustatakse patsientidel, kellel on määratud kuni 3 *SMN2* geenikoopiat. Nelja ja enama *SMN2* geenikoopia korral on valdavalt tegu IV tüüpi SMA-ga, kelle oodatav eluiga on normilähedane ning mootorsete funktsioonide kadu tagasihoidlik, mistõttu nende patsientide haigust modifitseeriv ravi ei ole tänaste ravimaksimumuste juures põhjendatud.

Uurimisküsimused

1. Millised on teiste riikide soovitusel ja praktikad SMA vastsündinute sõeluuringu käivitamise osas?

Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest

2. Milline on SMA vastsündinute sõeluuringu kulutõhusus teaduskirjanduse andmetel?

Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest

3. Milline on SMA vastsündinute sõeluuringu kulutõhusus Eestis?

Lahendus: koostatakse Eesti oludele vastav kulutõhususe analüüs, milles käsitletakse kahte stsenaariumi

1) vastsündinute SMA sõeluuring, millele järgneb ravi risdiplaamiga võrreldes ravi risdiplaamiga ilma sõeluuringuta;

2) vastsündinute SMA sõeluuring, millele järgneb geeniravi võrreldes ravi risdiplaamiga ilma sõeluuringuta.

Ravi maksimumuste kalkuleerimisel soovitame kasutada komisjoni protokollides leitavat teavet.^{9,10}

4. Milline on SMA sõeluuringu käivitamise eelarvemõju?

Lahendus: arvestades testitava sihtrüha suurust ning testide maksimumusi, esitatakse sõeluuringuga kaasnev mõju haigekassa eelarvele kalendriaastas. Lisaks tuuakse välja, kui palju patsiente potentsiaalselt sõeluuringu käivitamisega täiendavalt tuvastatakse ja ravitakse rohkem või varem võrreldes ilma sõeluuringuta ning milline on lisanduva raviga kaasnev täiendav kulu eelarvele.

Oodatavad tulemused

Raportis antakse tõenduspõhine ülevaade SMA vastsündinute sõeluuringu praktikatest ja kulutõhususe analüüsides teistes riikides. Hinnatakse sõeluuringu kulutõhusust Eestis kahe stsenaariumina: sõeluuring kombinatsioonis risdiplaami või geeniraviga võrreldes risdiplaami kasutamisega ilma sõeluuringuta. Lisaks analüüsitakse sõeluuringuga kaasnevat eelarvemõju nii testimise kui lisanduva ravi vaatest.

Lisa 2. Metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH väljund on raport, kus analüüsitakse süstemaatiliselt, läbipaistvalt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Teadusuuringute otsing SMA ravimite efektiivsuse kohta

Kuna risdiplaam ja OA on uued ravimid, siis ravimite efektiivsuse ülevaatesse kaasati uuringud, mida kasutati ka müügiloa saamisel.

Teadusuuringute otsing SMA VS-u kulutõhususe kohta

SMA VS-u kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi läbi otsing andmebaasis PubMed 18.04.2022. Otsingul kasutati järgmist päringut:

(spinal muscular atrophy OR "Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh] OR SMA[Title]) AND (((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR (cost AND utility) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh])).

Otsingu tulemusena leiti 166 vastet, millest pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal jäeti kõrvale 153 artiklit. Alles jäänud 13 artiklist jäeti kõrvale veel 11 artiklit, mis olid kirjanduse ülevaateuuringud või ei käsitlenud SMA vastsündinute sõeluuringut. Lisaks kaasati üks sirveotsinguga leitud uuring. Kokku kaasati raportisse 3 kulutõhususe uuringut.

Lisa 3. Nusinerveeni efektiivsus ja ohutus

Nusinerveen on *SMN2*-suunatud *antisense* oligonukleotiid, mis on näidustatud SMA raviks lastel ja täiskasvanutel [39]. USA Toidu- ja Raviamet kiitis ravimi heaks 2016. aasta detsembris ning Euroopa Komisjon 2017. aasta juunis [38, 39, 96].

Efektiivsus presümptoomse SMA ravis

Nusinerveeni efektiivsuse hindamiseks sümptomaatiliste SMA patsientide populatsioonis viidi 2014. – 2016. aastal läbi ENDEAR kolmanda faasi kliiniline uuring [97-100].

Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks olid motoorse arengu eesmärkväärtuste saavutamine, elulemus ning sõltumatus permanentse ventilatsiooni vajadusest. Uuringusse olid kaasatud geneetiliselt kinnitatud homosügootse *SMN1* geeni mutatsiooni või deletsiooniga patsiendid, kellel esinesid haigussümptomid enne kuuendat elukuud ning kellel oli kaks koopiat *SMN2* geenist. [97]

Nusinerveeni annused kohandati katseisiku hinnangulise eakohase tserebrospinaalvedeliku ruumala alusel nõnda, et ekvivalent kaheaastase või vanema lapse puhul oleks 12 mg. Ravi nusinerveeniga alustati laadimisperioodiga, mil ravimit manustati esimesel, 15., 29. ja 64. päeval. Edasi jätkati säilitusannustega, mida manustati 183. ja 302. päeval. Katsealused said esimese doosi ravimit keskmiselt 163 päeva vanuselt. Kontrollrühma katseisikutele tehti ravi saanud lastega samades intervallides peene nõelaga torge lumbaalpiirkonda ning kaeti plaastriga, simuleerimaks lumbaalpunktsiooni teostamist. Ravirühma kuulus 80 ning kontrollrühma 40 katseisikut. [97]

Uuringu tulemusi hinnati 13 kuu pikkuse raviperioodi järel. Uuringu lõpuks oli ravirühmas elus või ilma permanentse ventilatsiooni vajaduseta 61% ja kontrollrühmas 32% katsealustest. Suremise risk oli ravirühmas 63% madalam võrreldes kontrollrühmaga. Ravirühmas saavutas täieliku kontrolli pea liikumise üle 22% katsealustest. 10% ravirühma uuritavatest olid suutelised end kõhult selili pöörama, 8% suutsid istuda ilma abita ning 1% katsealustest suutis iseseisvalt püsti seista. Kontrollrühmas ei saavutanud ükski uuritavatest ühtegi antud motoorse funktsiooni eesmärkidest sama ajaperioodi jooksul. Ravirühmas esines oluliselt suurem CHOP INTEND skoori tõus võrreldes algtasemega. CHOP INTEND skoor suurenes enam kui 1 punkti võrra võrreldes algtasemega 73%-l ravirühma katsealustest. Kontrollrühmas oli vastav määr 3%. Samuti paranes ravirühma HINE-2 skoor: kontrollrühmas tõusis skoor vaid 5%

uuritavatest, samas kui ravirühmas kasvas 28%-l patsientidest skoor viie või enam punkti võrra võrreldes algtasemega. [97]

Kõrvaltoimete esinemine oli sarnane mõlemas rühmas. Ravirühmas esines vähem raskekujulisi kõrvaltoimeid (56% vs 80%) ning tõsiseid kõrvaltoimeid (76% vs 95%). Sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid palavik, kõhukinnisus, hingamisteede infektsioonid ning hingamishäired. [97]

ENDEAR kliinilisest uuringust on välja kasvanud SHINE uuring, mille eesmärk on hinnata ravimi ohutust ning efektiivsust pikemas perspektiivis.

Nusinerseeni efektiivsuse hindamiseks presümptomaatiliste SMA patsientide populatsioonis on käimas 2015. aastal alanud NURTURE [98] teise faasi kliiniline uuring. [101]

Uuringus osalevad lapsed, kellel on diagnoositud asümptoomne SMA geneetilise testimise teel. Ravi efektiivsuse hindamise kriteeriumiks on see, et esimene doos nusinerseeni on manustatud enne kuuendat elukuud. Ravi nusinerseeniga alustatakse laadimisperioodiga, mil esimesel, 15., 29. ja 64. ravipäeval manustatakse intratekaalselt 12 mg nusinerseeni. Seejärel manustatakse 12 mg säilitusdoos iga 119 päeva tagant. [101]

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks olid elulemus ning vajadus püsiventilatsiooni järele. [101]

2019. aastal avaldatud vahetulemuste aruandes hinnati ravi efektiivsust 25 lapsel, kellest 15-l esines kaks koopiat *SMN2* geenist ja 10-l lapsel kolm koopiat. Vahetulemuste avaldamise ajaks oli katsealuste mediaanvanus 34,8 kuud (25,7–45,4). Katsealused said esimese ravidoosi keskmiselt 20,6 päeva vanuselt ning tulemuste hindamise hetkeks oli raviperioodi mediaankestus 2,9 aastat. Vahetulemuse avaldamise hetkeks olid kõik uuritavad elus. Ükski patsientidest ei olnud trahheostomeeritud ega vajanud püsiventilatsiooni. Neli patsienti, kellel esines kaks koopiat *SMN2* geeni, vajasid uuringu jooksul hingamistoetust enam kui kuue tunni ulatuses ööpäevas rohkem kui seitsme järjestikuse päeva jooksul seoses ägeda, kuid mööduva haigestumisega. [101]

Uuringu sekundaarseks tulemusnäitajaks oli mootorsete eesmärkväärtuste saavutamine. Vahekokkuvõtte ajaks saavutasid kõik katsealused (25/25; 100%) võime istuda ilma toeta. Toe abil kõndida suutis 92% katsealustest (23/25, sealhulgas 10/10 kolme *SMN2* koopiaga ja 13/15 kahe *SMN2* koopiaga patsientidest). 88% uuritavatest saavutasid võime kõndida iseseisvalt

ilma abita (22/25, sealhulgas 10/10 kolme *SMN2* koopiaga ja 12/15 kahe *SMN2* koopiaga patsientidest. [101]

Kahe *SMN2* koopiaga uuritavad saavutasid võime istuda ilma toeta keskmiselt 7,9 (5,9–9,2) kuu vanuselt, toega suutsid kõndida 16,1 (11,8–18,8) kuu vanuselt ning olid võimelised iseseisevalt kõrvalise abita kõndima 20,4 (15,5–29,7) kuu vanuselt. Kolme *SMN2* koopiaga uuritavad saavutasid võime istuda ilma toeta keskmiselt 6,4 (5,1–7,9) kuu vanuselt, suutsid toega kõndida 9,6 (8,0–11,8) kuu vanuselt ning olid võimelised iseseisevalt kõrvalise abita kõndima 12,3 (11,2–14,9) kuu vanuselt. [101]

Enamus ravi saanud patsientidest saavutasid motoorsed eesmärgid WHO määratud eakohase arengu vanusekriteeriumite [90] järgi. 84% (21/25) uuritavatest suutsid istuda toeta, 65% (15/23) kõndida abiga ning 73% (16/22) kõndida iseseisvalt WHO määratud eakohase arengu vanusekriteeriumite 99% protsentiili sees. [101]

Kõrvaltoimeid esines kokku 100% katseisikutest (25/25). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines kahe *SMN2* koopiaga patsientide rühmas 60%-l (9/15) uuritavatest ning kolme *SMN2* koopiaga patsientide grupis 30%-l (3/10). Raskekujuliste kõrvaltoimete esinemine oli vastavalt 33% (5/15) ja 0% samades rühmades. Kokku hinnati, et 32%-l (8/25) uuritavatest esines kõrvaltoimeid, mis võivad olla seotud ravimiga. Nendeks kõrvaltoimeteks olid proteinuuria, ALP ja S-Ca tõus, lihasnõrkus, hüperrefleksia ja tahhükardia, pürektsia koos tsütolüüsi markerite tõusu ja leukotsütoosiga, trombotsütoos ning lööve. [101]

Varajane ravi nusinerseeniga

ENDEAR uuringus osalenud I tüüpi SMA patsientidest oli nusinerseen ravi alustamisel 49% (39/80) uuritavatest haigus kestnud vähem kui 13,1 nädalat ja 51% (41/80) sellest kauem.

Uuringu lõpuks elas 77% (30/39) haiguse varasemas järgus ravitud patsientidest püsiventilatsioonist sõltmata. Vastav arv oli hiljem kui 13,1 nädala vanuses ravi alustatud patsientide puhul 46% (19/41). Ühtlasi oli varakult ravitud patsientide motoorne areng edukam. 93% (27/29) uuringu lõpuks elus olevatest varaselt ravitud laste HINE-2 skoor oli tõusnud võrreldes ravieelse tasemega. Hilisemalt ravitud patsientide hulgas paranes skoor vaid 45% (13/29) uuritavatest. [33]

SHINE uuringus (ENDEAR jätku-uuring) ilmnes, et 22 lapsel, kelle ravi alustati enne 5,42 elukuud, olid 1058. päevaks pärast esimest raviannust CHOP INTEND skoorid keskmiselt

paranenud 19,4 punkti võrra võrreldes algtasemega. 19 lapsel, kelle ravi alustati vanusevahemikus 5,42 – 7,96 kuud, paranes sama aja jooksul skoor keskmiselt 13,8 punkti võrra. Varasemalt ravitud patsientidest saavutas 240 päeva möödudes võime iseseisvalt istuda 60% (18/30) ja võime toe abil kõndida 10% (3/30) uuritavatest. Hilisemalt ravitud patsientide hulgas saavutas sama aja möödudes võime kõrvalise abita istuda 38% (8/21) lastest. Hilisema ravi grupis ei olnud ükski laps suuteline 240 päeva möödudes toe abil kõndima. [33]

Itaalias läbi viidud uuringus suurenes 77% (7/9) patsientidest, kellel alustati SMA ravi nusinerseeniga enne 7. elukuud, CHOP INTEND skoor enam kui 4 punkti võrra 6 kuu jooksul. Patsientidest, kelle ravi alustati pärast 7. elukuud, tõusis CHOP INTEND skoor sama aja jooksul enam kui 4 punkti võrra vaid 39% (37/95). Sarnaseid tulemusi on kirjeldatud Saksamaal läbi viidud nusinerseenravi tulemuslikkust hindavas artiklis, kus 61 tüüp I SMA patsient seas enne 7. elukuud alustatud ravi tagas keskmiselt CHOP INTEND skoori 14,4 punktilise tõusu võrreldes algtasemega 6 ravikuu jooksul, samas kui hiljem alustatud raviga paranes skoor sama aja jooksul keskmiselt 7,0 punkti võrra [102].

Presümptoomse SMA ravi nusinerseeniga

NURTURE uuring

NURTURE uuringus hinnati nusinerseeni efektiivsust presümptomaatiliste alla 6 nädala vanuste tüüp I ja II SMA patsientide ravis. Vahehindamisel keskmise vanuse 26,0 kuu juures olid kõik patsiendid (25/25) elus ning keegi ei vajanud püsiventilatsiooni. 100% uuritavatest olid selleks ajaks saavutanud võime istuda, 88% (22/25) olid suutelised kõndima toe abil ning 77% (17/22) olid suutelised kõndima iseseisvalt 18 kuu vanuselt. Võrreldes neid tulemusi ENDEAR ja SHINE uuringus kirjeldatuga ilmneb, et presümptoomne ravi tagab märkimisväärselt parema elulemuse ning mootorsete eesmärkide saavutamise võrreldes varase ja hilise sümptoomse raviga. [33]

Lisa 4. Kahe ja kolme *SMN2* geeni kooiaga laste mootorsete oskuste areng presümptoomse onasemnogeen abeparvovek ravi järgselt

Tabel L4-1. Kahe *SMN2* geeni kooiaga laste mootorsete oskuste areng vastavalt SPRINT uuringu [88] lisamaterjalides esitatud andmetele

Patsiendid	Istub iseseisvalt 10 sek	Seisab iseseisvalt 10 sek	Kõnnib ilma abita 5 sammu
Aeg kuudes			
1	8,8	15,3	15,3
2	9,2	15,3	18,1
3	8,9	13,4	13,4
4	6,3	18,5	18,5
5	9,1	17,5	17,5
6	6,4	12,2	12,2
7	8,9	18,6	15,3
8	18,5	–	–
9	8,8	18,8	18,8
10	9,3	18,4	18,4
11	9,4	–	–
12	6,4	15,3	14,0
13	9,6	–	–
14	11,8	18,5	–
<i>Eakohane areng^a</i>	<i>3,8 – 9,2</i>	<i>6,9 – 16,9</i>	<i>8,2 – 17,6</i>

^a Õigeaegse motoorse oskuse omandamist arvestati WHO määratud eakohase arengu vanusekriteeriumite [90] järgi

Tabel L4-2. Kolme *SMN2* geeni kooiaga laste mootorsete oskuste areng vastavalt SPRINT uuringu [103] lisamaterjalides esitatud andmetele. Tabelist jäeti välja üks laps, kelle kohta olid puudulikud andmed (ta hakkas iseseisvalt seisma 18,3-kuuselt, kuid ei olnud märgitud, kuna ta istuma hakkas).

Patsiendid	Istub iseseisvalt 10 sek	Seisab iseseisvalt 10 sek	Kõnnib ilma abita 5 sammu
Aeg kuudes			
1	6,5	12,1	12,1
2	6,4	12,6	12,6
3	9,2	16,6	16,6
4	9,0	12,0	15,1
5	9,5	12,2	12,2
6	6,1	12,4	18,3
7	9,6	18,3	16,4
8	6,4	15,1	15,1
9	6,4	12,4	12,4
10	6,3	12,2	12,2

Patsiendid	Istub iseseisvalt 10 sek	Seisab iseseisvalt 10 sek	Kõnnib ilma abita 5 sammu
11	9,3	15,5	12,2
12	9,3	13,3	13,3
13	8,7	15,4	15,4
14	8,9	14,8	14,8
<i>Eakohane areng^a</i>	<i>3,8 – 9,2</i>	<i>6,9 – 16,9</i>	<i>8,2 – 17,6</i>

^a Õigeaegse motoorse oskuse omandamist arvestati WHO määratud eakohase arengu vanusekriteeriumite [90] järgi

Lisa 5. Laste kehakaalu andmed ja risdiplaami manustamine kaalu- ja vanusepõhiselt

Tabel L5-1. Laste kehakaalu normaalväärtuste mediaanid [104]

Mediaan kehakaal, kg					
Vanus kuudes	Poisid	Tüdrukud	Vanus kuudes	Poisid	Tüdrukud
0	3,23	3,35	31	12,90	13,48
1	4,19	4,47	32	13,09	13,66
2	5,13	5,57	33	13,28	13,83
3	5,85	6,38	34	13,47	14,00
4	6,42	7,00	35	13,66	14,17
5	6,90	7,51	36	13,85	14,34
6	7,30	7,93	37	14,04	14,51
7	7,64	8,30	38	14,23	14,68
8	7,95	8,62	39	14,41	14,85
9	8,23	8,90	40	14,60	15,01
10	8,48	9,16	41	14,79	15,18
11	8,72	9,41	42	14,97	15,35
12	8,95	9,65	43	15,16	15,52
13	9,17	9,87	44	15,34	15,68
14	9,39	10,10	45	15,52	15,85
15	9,60	10,31	46	15,71	16,02
16	9,81	10,52	47	15,89	16,18
17	10,02	10,73	48	16,07	16,35
18	10,23	10,94	49	16,25	16,52
19	10,44	11,14	50	16,43	16,68
20	10,65	11,35	51	16,61	16,85
21	10,85	11,55	52	16,79	17,01
22	11,06	11,75	53	16,97	17,18
23	11,27	11,95	54	17,16	17,35
24	11,48	12,15	55	17,33	17,51
25	11,69	12,35	56	17,51	17,68
27	11,89	12,55	57	17,69	17,84
28	12,10	12,74	58	17,87	18,01
29	12,31	12,93	59	18,04	18,17
30	12,51	13,12	60	18,22	18,34

Tabel L5-2. Risdiplaami manustamiskogus vastavalt vanusele ja kehakaalule [50]

Vanus ja kehakaal	Soovitatav päevane annus
2 kuud kuni < 2 aastat	0,20 mg/kg
≥ 2 aastat (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 aastat (≥ 20 kg)	5 mg

Lisa 6. Andmepäring haigekassa raviarvete ja retseptide andmebaasidest

Eesmärk: hinnata spinaalse lihasatroofiaga väikelaste ravikulusid.

Spinaalse lihasatroofiaga patsiendiks loetakse isik, kellel perioodil 1.01.2018–31.12.2020 alustati raviarve (ei pea olema esmane raviarve) või oli väljakirjutatud retsept, millel oli:

- põhi- või kaasuv diagnoos G12.0 või G12.1 JA
- kes oli raviarve alguskuupäeva või retsepti väljaostmise kuupäeva seisuga kuni 5-aastane k.a.

Ravikulud: retseptide puhul võtta aluseks väljaostmise kuupäev, raviarvete puhul võtta aluseks raviarve alguskuupäev. Kulude puhul liita kokku nii haigekassa kulu kui patsiendi kulu. Kulud eristada järgmiselt:

- retseptide ja raviarvete kogukulu 1 aasta jooksul, kui raviarvel ja/või retseptil on põhi- või kaasuv diagnoos G12.0 ja välja jätta patsiendid, kellel esineb aasta jooksul raviarvel teenusekood 7070 JA
- retseptide ja raviarvete kogukulu 1 aasta jooksul, kui raviarvel ja/või retseptil on põhi- või kaasuv diagnoos G12.1 ja välja jätta patsiendid, kellel esineb aasta jooksul raviarvel teenusekood 7070 JA
- kui antud ajaperioodil on mõnel raviarvel teenusekood 7070, siis alates esimesest sellisest koodist arvutada kokku kõik raviarvete ja retseptide kulud 1 aasta jooksul ja tuua välja kogukulu eristades vastavalt põhi või kaasuvat diagnoosi G12.0 või G12.1 ehk kummagi diagnoosi kohta eraldi.

Kuna 7070 teenusekoodi ei olnud ühelgi G12.0 ja G12.1 diagnoosiga raviarvel, tehti haigekassale uus andmepäring:

Sihtrühm: isikud, kellele alates 01.01.2021 oli alustatud raviarve (ei pea olema esmane raviarve), millel

- põhi- või kaasuv diagnoos oli algusega „G“ (sobivad kõik G00–G99 diagnoosid) JA
- oli teenusekood 7070 JA
- isiku vanus oli vahemikus 0–14 aastat.

Ravikulud: alates esimesest raviarvest, millel on sihtrühma kriteeriumid täidetud (see arve kaasa arvatud), arvutada nende isikute kõikide järgnevate raviarvete alguskuupäevade ja

retseptide väljaostmiskuupäevade järgi kokku raviarvete ja retseptide kulud 1 aasta jooksul.
Retseptide puhul võtta aluseks nii haigekassa kui patsiendi poolt tasutud summad.

Lisa 7. Ühiskonna kulud aastas

Kululiik	Kulu eurodes		Viide
	3. a-ni	3–5 a	
SMA I			
Ostetud liikumisabivahendid	1248	1248	ELS, otsesuhtlus, [105], [106], [107]
Renditud liikumisabivahendid	4200	4200	ELS, otsesuhtlus
Füsioteraapia koduteenus	3120	3120	ELS, otsesuhtlus
Sotsiaalne rehabilitatsioon	1257	1257	ELS, otsesuhtlus
Sotsiaaltoetus sügava puude korral	2900	2900	ELS, otsesuhtlus, [108]
Vanema saamata jäänud töötasu, 1,0 koormus	–	26 958	ELS, otsesuhtlus, [109]
Hooldaja töötasu, 0,5 koormus	–	7707	ELS, otsesuhtlus, [110]
SMA II ja III			
Ostetud liikumisabivahendid	1248	1248	ELS, otsesuhtlus, [105], [106], [107]
Renditud liikumisabivahendid	4200	4200	ELS, otsesuhtlus
Füsioteraapia koduteenus	3120	3120	ELS, otsesuhtlus
Sotsiaalne rehabilitatsioon	1257	1257	ELS, otsesuhtlus
Sotsiaaltoetus sügava puude korral	2900	2900	ELS, otsesuhtlus, [108]
Vanema saamata jäänud töötasu, 0,5 koormus	–	13 479	ELS, otsesuhtlus, [109]
Tugiisiku töötasu, 1,0 koormus	–	15 414	ELS, otsesuhtlus, [110]
Ühiskonna kulud aastas presümptoomse ravi korral			
Istuja			
Ostetud liikumisabivahendid	1248	1248	Eeldus ELS-i andmete põhjal, [105], [106], [107]
Renditud liikumisabivahendid	4200	4200	Eeldus ELS-i andmete põhjal
Füsioteraapia koduteenus	3120	3120	Eeldus ELS-i andmete põhjal
Sotsiaalne rehabilitatsioon	1257	1257	Eeldus ELS-i andmete põhjal
Sotsiaaltoetus sügava puude korral	2900	2900	Eeldus ELS-i andmete põhjal, [108]
Vanema saamata jäänud töötasu, 1,0 koormus	–	26 958	Eeldus ELS-i andmete põhjal, [109]
Hooldaja töötasu, 0,5 koormus	–	7707	Eeldus ELS-i andmete põhjal, [110]
Seisja			
Ostetud liikumisabivahendid	1248	1248	Eeldus ELS-i andmete põhjal, [105], [106], [107]
Renditud liikumisabivahendid	4200	4200	Eeldus ELS-i andmete põhjal
Füsioteraapia koduteenus	3120	3120	Eeldus ELS-i andmete põhjal
Sotsiaalne rehabilitatsioon	1257	1257	Eeldus ELS-i andmete põhjal
Sotsiaaltoetus sügava puude korral	2900	2900	Eeldus ELS-i andmete põhjal, [108]
Vanema saamata jäänud töötasu, 0,5 koormus	–	13 479	Eeldus ELS-i andmete põhjal, [109]
Tugiisiku töötasu, 1,0 koormus	–	15 414	Eeldus ELS-i andmete põhjal, [110]
Kõndija			
Renditud liikumisabivahendid	4200	4200	Eeldus ELS-i andmete põhjal
Sotsiaalne rehabilitatsioon	1257	1257	Eeldus ELS-i andmete põhjal
Sotsiaaltoetus kerge puude korral	1657	1657	Eeldus ELS-i andmete põhjal, [108]
Tugiisiku töötasu, 0,5 koormus	–	15 414	Eeldus ELS-i andmete põhjal, [110]

ELS-Eesti Lihashaigete Selts.

Arvutustes võeti aluseks lapsevanema keskmine brutotöötasu 1679 eurot kuus [109], hooldaja ja tugiisiku keskmine brutotöötasu 6 eurot/h [110]. Arvutustes arvestati tööjõu kogukuluga, mitte ainult brutotöötasuga.

The cost-effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy and presymptomatic treatment in Estonia

SUMMARY

Objectives: To evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of newborn screening (NBS) for spinal muscular atrophy (SMA) and presymptomatic treatment with onasemnogene abeparvovec (OA) or risdiplam compared to risdiplam treatment without SMA NBS.

Methods: A literature review on the effectiveness, safety and cost-effectiveness of presymptomatic treatment with OA or risdiplam was composed. Cost-effectiveness analysis with a time horizon of 5, 10 and 20 years was conducted by combining a decision tree and a Markov model. A decision tree was designed to capture the initial NBS outcomes and treatment options. Subsequently, a Markov model was linked to simulate the health outcomes and costs. The model transitions for presymptomatic treatment with OA were derived from the SPRINT trial. As risdiplam is currently under investigation for newborns with presymptomatic SMA, the same treatment efficacy for OA treatment in presymptomatic SMA was applied. Quality of life estimates were derived from published literature. Costs from the societal perspective included costs of screening (including true and false positives), diagnosis, disease-modifying therapies, drugs, direct medical care and parents' loss of productivity to care for SMA children. Costs and QALYs were discounted using an annual discount rate of 5%. Results were presented in terms of costs, quality adjusted life-years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). A 5-year budget-impact analysis was carried out from the healthcare payer perspective.

Results: In the base case scenario, the analysis showed that NBS for SMA and presymptomatic treatment with OA would enable to gain 2.44, 4.42 and 7.17 QALYs in the perspective of 5, 10 and 20 years, respectively, compared to the risdiplam treatment without SMA NBS. Respective ICERs were estimated at €1,116,457, €484,065 and €183,674 per QALY gained. In the additional hypothetical scenario, compared to no NBS and treatment with risdiplam, NBS and presymptomatic risdiplam treatment resulted in ICERs of €111,904, €50,047 and €20,667 per QALY gained over 5, 10 and 20 years, respectively. The results were most sensitive to the proportion of SMA positives found in the screening, prevalence rate of SMA I–III in Estonia, the price of OA and non-application of discounting. According to the budget impact analysis, the additional cost of NBS for SMA and presymptomatic treatment with OA would be 2.72 – 3.14 million euros in year compared to the risdiplam treatment without SMA NBS. The additional annual cost of NBS for SMA and presymptomatic treatment with risdiplam would be €209,000 – €297,000.

Conclusions: SMA NBS with presymptomatic treatment with OA or risdiplam improves the quality and length of life for infants with SMA, but treatment with risdiplam is associated with lower costs than OA treatment.

Citation: Juus E, Õunap K, Kahre T, Reinson K, Lutsar K, Sarv S, Määrsepp M, Jürisson M. *Spinaalse lihastroofia sõeluuringu ja presümptoomse ravi efektiivsus ja kulutõhusus*. TTH59. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.