

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Meditsiinigeneetika Selts (registrikood 80378942)
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 2, Tartu 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	7 319 488
1.4 Taotleja e-posti aadress	meditsiinigeneetika@gmail.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Dr. Tiina Kahre
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	tel: 7 319 488
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	email: tiina.kahre@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	pole loetelus
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Spinaalse lihaskatroofia (SMA) sõeluuring vastsündinutele
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Spinaalse lihasatroofia ehk SMA varajane tuvastamine vastsündinutel.

SMA varajane tuvastamine on oluline, kuna ravi põhimõte seisneb motoneuronite eluvõime säilitamises. Parim aeg raviga alustamiseks on enne kliiniliste kaebuste tekkimist, kuna motoneuronite hävimine algab juba enne sümptomite esmast avaldumist. Kliinilised haigussümptomid tekivad ulatusliku motoneuronite pöördumatu kahjustuse tagajärjel. Seetõttu on haiguse kliiniliste tunnuste põhisel diagnoosimisel juba kujunenud välja motoorse funktsiooni langus, mille korral ravi efektiivsus on oluliselt madalam võrreldes presümptomaatilise raviga (**Dangouloff et al 2019; De Vivo et al 2019**). SMA ravi on kulukas, mistõttu on oluline, et ravist saadav efekt oleks maksimaalne. SMA sõeluuring võimaldab realiseerida SMA ravi optimaalseimalt ning vähendada edaspidiseid haigusega seotud ravikulusid. Hiljuti on Euroopa teadlaste poolt näidatud, et varajane SMA patsientide identifitseerimine ja ravi vähendab patsiendi ravi kogukulusid, iseäranis juhul kui me võrdleme sümptomaatilisi ja asümptomaatilisi SMA patsiente (Dangouloff et al 2022, PMID: 35673937).

Ajavahemikul 1996-2020 oli Eestis geneetiliselt kinnitatud SMA haigusjuhtudel mediaanvanus SMA tüüp 0 puhul 0,4 elukuud, SMA tüüp I puhul 3,2 elukuud, SMA tüüp II puhul 18,8 elukuud, SMA tüüp III puhul 13,4 eluaastat ja SMA tüüp IV puhul 43 eluaastat (**Sarv et al 2021**). Ravi alustamine asümptomaatilisel haigusperioodil enne kolmandat elukuud tagab patsientide oluliselt parema motoorse arengu kui hilisemas haiguse faasis alustatud ravi (**Dangouloff et al 2022; Dangouloff et al 2019; De Vivo et al 2019**). Vastsündinute sõeluuring SMA osas võimaldab, lisaks patsiendi prognoosi parandamisele, säästa ressursse ebavajalike lisauuringute arvelt ning anda täpsemat infot haiguse levimuse kohta Eestis.

SMA on lisatud USA Tervishoiu- Teenindusministeeriumi (HHS) vastsündinute sõeluuringu soovituslike haiguste nimekirja (RUSP).

Euroopa spinaalse lihasatroofia vastsündinute sõeluuringu liit soovitab tungivalt, et 2025. aastaks hõlmaksid vastsündinute sõeluuringuprogrammid kõigis Euroopa riikides kõikide vastsündinute spinaalse lihasatroofia testi (European Alliance for Newborn Screening in SMA; Whitepaper Version 2, 25 November 2021).

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! *Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.*

SMA vastsündinute sõeluuringu raames testitakse *SMN1* geeni ekson 7 homosügootse deletsiooni suhtes kõiki vastsündinuid, kelle vereplekk on saabunud SA TÜK Geneetika ja personaalmeditsiini kliinikusse rutiinseks vastsündinute sõeluuringuks.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	Spinaalne e seljaaju-lihasatroofia ja selletaolised sündroomid G12.0- G12.1
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Spinaalne lihasatroofia (SMA) on pärilik neuromuskulaarne haigus, mida iseloomustab motoneuronite hävimine ning progresseeruv lihaskoe atroofia. SMA põhjuseks on mutatsioonid 5. kromosoomil paiknevas <i>SMN1</i> geenis, mille tulemusena häirub SMN valgu transkriptsioon. SMN (<i>survival of motor neuron</i>) valku leidub kõikides inimorganismi rakkudes ja selle defitsiit põhjustab progresseeruvat perifeersete ehk alumiste motoneuronite hävinemist. Alumiste motoneuronite kahjustuse korral häirub elektriliste impulsside ülekande kesknärvisüsteemilt lihaselundkonnale, millega kaasneb progresseeruvalt süvenev liikumisvõime langus. Ravita jätmisel võib areneda keha kõikide lihaste lõtv halvatus. SMA korral põhjustab enneaegset surma sageli hingamislihaste paralüüs (Sarv et al 2021).</p> <p>SMA raskusastet mõjutab <i>SMN2</i> geeni koopiate arv. <i>SMN2</i> geen asub 5. kromosoomil <i>SMN1</i> geeni kõrval ning kujutab endast <i>SMN1</i> geeni pseudogeeni. Kui <i>SMN1</i> geenilt toimub täisväärtusliku SMN valgu transkriptsioon, siis <i>SMN2</i> geenilt transkribeeritakse vaid vähesel määral funktsionaalset SMN valku. Seetõttu, SMA haiguse korral kui <i>SMN1</i> geenilt valgu süntees puudub, sõltub haiguse raskusaste <i>SMN2</i> geeni koopiate arvust, kuna enamate koopiate esinemise korral on summaarne funktsionaalse valgu kogus suurem (Sarv et al 2021, Calucho et al 2018).</p> <p>SMA vastsündinute sõeluuringute Euroopa multidistsiplinaarse töögrupi soovitus on alustada koheselt ravi patsientidel, kelle <i>SMN2</i> geeni koopiate arv on 1 kuni 4. Üle 5 <i>SMN2</i> geenikoopiaga patsiendid soovitatakse jätta jälgimisele (Glascok et al 2018).</p> <p>Vastavalt haiguse sümptomite avaldumise ajale ja mootorika arengule eristab SMA kontsortsium viite SMA alavormi: SMA alavorm 0-IV. Kõige raskemad vormid on SMA alavorm 0 (SMA 0) ja SMA alavorm I (SMA I). SMA 0 patsientide sümptomid algavad sageli sünnieelselt, nende eluiga prognoositakse paar päeva kuni mõned nädalad. Sageli esineb patsientidel vaid 1 koopia <i>SMN2</i> geeni. SMA I (varasem nimetus Werdnig-Hoffmanni haigus) patsiendi sümptomid algavad enne 6. elukuud ning keskmine eluiga on vähem kui 2 eluaastat. Patsientidel esineb jäsemete sümmeetriline proksimaalne nõrkus, väljendunud lihashüpotoonia ja kiiresti arenevad atroofiad. Nad ei suuda iseseisvalt istuda, haaratud on ka neelamis- ja hingamiseldukond. SMA alavorm II (SMA II) (Dubowitzi haigus) algab 6.-18. elukuu vahepeal, esineb lihasnõrkus, treemor kätes ning sageli hingamishäired. Patsientide motoorne areng aeglustub ning tekib mootorsete oskuste taandareng. Nad suudavad ise istuda, aga ei suuda iseseisvalt seista ega kõndida. Sageli on neil lühenenud eluiga hingamishäirete tõttu. SMA alavorm III (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 3. e.a. (SMA IIIa), enamasti 15 aastast enam ei kõnni, kuid patsiendid, kes haigestuvad pärast 3. e.a. (SMA IIIb), kõnnivad tõenäoliselt ka 50. eluaastates. SMA III patsientidel esineb lihasnõrkus vaagnavöötmes ja reielihastes. Raskused tekivad istuvast asendist tõusmisel ning trepist käimisel ning nende eluiga on normaalne. SMA alavorm IV (SMA IV) korral algavad sümptomid pärast 20. eluaastat (Finkel et al 2015; Finkel et al 2018; Mercuri et al 2018; Wirth et al 2020).</p> <p>SMA on autosoom-retsessiivse pärilikkustüübiga haigus, mis tähendab, et kahe haigusseoselise geenivariatsiooni kandja tõenäosus saada haige laps on 25% (Sarv et al 2021). Haigusseoselise geenialleeli kandluse sagedus Euroopas on 1:41. Ajavahemikus 1996 kuni 2020 on Eestis</p>	

diagnoositud SMA-d 57 patsiendil (**Sarv et al 2021**). SMA esinemissagedus sünnil on Eestis 1:8286 elussünni kohta, mis on sarnane Euroopa keskmisega (**Sarv et al 2021**).

Eeldatav uuritavate arv on ligikaudu 13-14 000 last aastas. Uuritavate arv sõltub elussündide arvust, mis vastavalt Eesti Statistikaameti andmetele oli vastavalt 2021. aastal 13 272, 2020. aastal 13 209 ja 2019. aastal 14 099. Eeldatav täiendavatele uuringutele kutsutavate laste arv on 1-4 last aastas kõigist uuritavatest vastsündinutest. Uuringu käigus avastatud haigusjuhtudel on otsene kasu lapse tervisele. Juhul kui kinnitub SMA diagnoos, siis on võimalik alustada antud lapsel alates 2. elukuust ravi. Eesti haigekassa rahastab 2022. a. alates 100% ulatuses SMA ravi ravimiga risdiplaam.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Teaduskirjandust otsiti PubMed-ist <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> märksõna alt “spinal muscular atrophy newborn screening”.

Esimesena on kajastatud 2022. a. artikkel, mis üks kaalukaim artikkel ja käsitleb tervishoiu kulusid ning elukvaliteeti skriiningul avastatud SMA patsientidel võrreldes ravimata või hilisdiagnoosiga SMA patsientidega.

Teiseks on taotluses kajastatud üks ülevaateartikkel, milles on koondatud ja analüüsitud ravimiuuringute esmaseid tulemusi, keskendudes haiguse hilisemas ja varasemas faasis ravi saanud SMA patsientide ravitulemuste võrdlemisele.

Kolmandaks on välja toodud artikkel Nusinerseni presümptomaatiliste patsientide kliiniliste ravimiuuringute esimesed tulemused.

Neljäs kuni kuues esile toodud artikkel on taotluse aluseks oleva meetodika valideerimise ja tõenduspõhisuse tulemused.

Tõenduspõhine teenuse vajalikkus on näidatud kliiniliste uuringutega:

1. Dangouloff T, Hiligsmann M, Deconinck N, D'Amico A, Seferian AM, Boemer F, Servais L. *Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or newborn screening*. Dev Med Child Neurol. 2022 Jun 8.

Antud artiklis hinnati tervishoiu kulusid ja elukvaliteeti ravimata SMA patsientidel ja varajase ravi algusega SMA patsientidel, kes olid diagnoositud varajaselt enne sümptomite teket. Andmed koguti 2 grupis: (a) retrospektiivne grupp ajavahemikul 2016-2018 diagnoositud ravimata SMA patsientide kohta ja (b) prospektiivne grupp 2018-2021 SMA patsiendid kellel alustati ravi kas sümptomaatiliselt või enne sümptomite teket. Patsiendid ja/või nende eestkostjad täitsid küsimustiku, kuhu koguti andmed otseste meditsiini ja mittemeditsiiniliste kulutuste kohta ning samuti täitsid elukvaliteedi küsimustiku.

Olulisemad tulemused: Uuringus osales 93 ravimata SMA patsienti (keskmine vanus 10 aastat; vahemikus 2-59 aastat), 42 patsienti kellel alustati ravi kui esinesid juba SMA sümptomid (keskmine vanus 6 aastat ja 3 kuud, vahemikus 9 kuud kuni 58 aastat) ja 14 SMA patsienti (keskmine vanus 1 aasta 7 kuud, vahemikus 5 kuud kuni 2 aastat), kellel alustati ravi peale varast diagnoosi. Üldised kulud olid madalamad ravimata SMA patsientidel, kuna ravitud SMA patsientide kulu tõstis ravimi kallis hind. Samas kulud olid madalamad nendel ravitud SMA patsientidel, kes avastati enne sümptomite teket võrreldes sümptomaatiliste SMA patsientidega. Kõikides gruppides olid kulutused

suuremad nendel SMA patsientidel, kellel oli *SMN2* geenis 2 koopiat võrreldes nendega kellel oli koopiarv suurem.

SMA skriiningut rahastatakse Lõuna Belgias 2021. a. alates ja ühe vastsündinu testi hind oli 5 €. Selle alusel autorid arvutasid hästi konservatiivselt, et ühe detekteeritud SMA isiku avastamise hind on 75 745 € (5€ ×15 149 vastsündinut). Autorid aga toovad ka välja, et see hind on kindlasti ülehinnatud, kuna sümptomaatilistele SMA patsientidele tehakse mitmeid neuroloogilisi uuringuid nagu aju MRT ja elektromüograafia, mida ei tehta sõeluuringus avastatud lastele.

Lõuna Belgias olid ravimata SMA patsiendi ravikulud ühes aastas keskmiselt 50 798 €, 24 230 € või 2325 € vastavalt kas indiviididel oli 2, 3 või 4 koopiat *SMN2* geenis. Need kulutused on väga sarnased teiste Euroopa riikidega nagu Prantsusmaa, Saksamaa, Suurbritannia ja Hispaania (vahemikus 3809 € - 47 793 €) (**Dangouloff et al 2021, Klug et al 2016, Peña-Longobardo et al 2020**).

Elukvaliteeti hinnati PedsQL GCS ja PedsQL NMM alamskaalade alusel, mis näitasid kõrgemat tulemust SMA patsientidel kes alustasid ravi enne sümptomite teket. Tulemused ei olnud statistiliselt tõesed väikese SMA sõeluuringus avastatud uuringugrupi tõttu.

Oluline järeldus antud töös oli esiteks see, et isegi kui algne varajane SMA diagnostika on kallis, siis kulud amortiseeruvad 2 kuni 6 aastaga vastavalt *SMN2* koopiarvude arvule kuna varaselt avastatud SMA patsientide ravikulud on väiksemad (92 306 € - 2 koopiat, 53 738 € - 3 koopiat ja 12 833 € - 4 koopiat). **Teiseks** järeldasid autorid, et kuna ravitud SMA patsiendid elavad edukalt üle 60 eluaasta, siis on vastsündinute skriiningu efektiivsus kindlasti kuluefektiivne.

2. Dangouloff, T. and L. Servais, *Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. Ther Clin Risk Manag*, 2019, Oct; 15, 1153-1161. DOI: 10.2147/TCRM.S172291

Antud ülevaateartikkel võtab kokku erinevad Nusinerseni, Zolgensma ja Risdiplami kliiniliste uuringute tulemused. Välja on toodud SMA I ja SMA II diagnoosiga laste motoorse arengu testi (CHOP INTEND) tulemused peale ravi alustamist. Kõigi uuringute andmed näitavad, et varem ravi saanud patsientide tulemused on paremad võrreldes hilisemas haiguse faasis ravi saanud patsientidega. Eriti drastiliselt on näha presümptomaatiliselt ravi saanud laste ravi suurem efektiivsus..

3. De Vivo, DC 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. Neuromuscul. Disord.* 2019, Nov; 29(11), 842–856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007

Antud artiklis on toodud kliiniliste uuringute tulemused nendel patsientidel, kes said ravi Nusinerseniga enne sümptomite tekkimist. (Sama uuring on välja toodud ka eelmainitud Dangouloff ja Servais 2019 ülevaate artiklis.) Uuringus osales 25 vastsündinut, kellel oli SMA diagnoos geneetiliselt kinnitatud ja kellel alustati Nusinerseni ravi enne kliiniliste sümptomite avaldumist. Uuritavate seas oli 15 last kahe *SMN2* geeni koopiaga ja 10 last kolme *SMN2* geeni koopiaga. Kõik uuritavad hakkasid iseseisvalt istuma, 23 last hakkas kõndima ja 22 neist iseseisvalt.

Metoodika tõenduspõhisus:

4. Guiterrez-Mateo C et al. *Development of a Multiplex Real-Time PCR Assay for the Newborn Screening of SCID, SMA, and XLA. Int J Neonatal Screen.* 2019, Nov; 5(4), 39. doi: 10.3390/ijns5040039

Artiklis on toodud vastsündinute sõeluuringuks välja töötatud testi valideerimiskatsed. Antud testi abil saab kuivatatud vereplekist samaaegselt määrata kolme haigust - SMAd ning kahte immuunpuudulikkusega seotud haigust SCID (*Severe Combined Immune Deficiencies*) ja XLA (*X-*

linked agammaglobulinemia). Valideerimise eesmärk oli määrata märklaudgeenide reaalkaaja-PCR tulemuste läviväärtused ning testi töökindlus ja rakendatavus kliinilisse praktikasse. Selleks kasutati 3036 anonümiseeritud testkaarti Taani vastsündinute skriiningu biopangast. Lisaks nelja teadaoleva SMA diagnoosiga vastsündinu testkaardid. Eraldi analüüsi 28 SMA referentsproovi firmast Biogen. Valideerimiskatsete tulemusel näidati testi sobivust SMA, SCID ja XLA haiguste sõeltestimiseks vastsündinute testkaartidelt.

Testi toodab firma Perkin-Elmer Inc, hetkel kasutatakse Eestis läbiviidavas vastsündinute sõeltestimises SMA pilootskriiningus RUO nõuetele vastavat testkomplekti, kuid firmal on plaanis alates märtsist 2023 juurutada CE IVDR 2017/746 EU määrusele vastavad testkomplektid ja analüsaatorid.

5. Kariyawasam D.S.T, et al The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med*, 2020 Mar; 22(3), 557-565. [DOI: 10.1038/s41436-019-0673-0](https://doi.org/10.1038/s41436-019-0673-0)

6. D'Silva AM et al. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2022, May; 64(5), 625-632. [DOI: 10.1111/dmcn.15117](https://doi.org/10.1111/dmcn.15117)

Antud metoodikat ja sama testkomplekti kasutab oma vastsündinute sõeluuringus ka Austraalia. Alates 2018. aastast ning kuni 2021. aastani oli skriinitud antud metoodikaga 252 081 vastsündinut. Austraalia vastsündinute SMA sõeltestimisest on avaldatud 2 artiklit (Kariyawasam et al 2020, D'Silva et al 2022), milles toodi välja, et antud protokollisensitiivsus on 100%, spetsiifilisus >99.9%, valepositiivsete tase 0.001%, valenegatiivsete hulk 0%, positiivne ennustatav väärtus 95.5%. Haiguse tõsisem vorm, mida ennustati kahe *SMN2* geeni koopia alusel, leiti 57,2% sõeluuringus avastatud patsientidest.

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>D'Silva AM <i>et al.</i> <i>Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. Developmental Medicine & Child Neurology</i>, 2022, May; 64(5), 625-632. DOI: 10.1111/dmcn.15117</p> <p>Uus-Lõuna-Walesis ja Austraalia pealinna alas sündinud 252 081 vastsündinut.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Vastsündinute kuivatatud vereplekke testiti <i>SMN1</i> geeni ekson 7 homosügootse deletsiooni suhtes, kasutades Perkin Elmeri 4-plex testi ja QuantStudio DX platvormi.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>puudub</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>August 2018 kuni jaanuar 2021</p>

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Testimise ajaraamid 2. katvus 3. sensitiivsus 4. spetsiifilisus 5. valepositiivsete hulk 6. valenegatiivsete hulk 7. kuivatatud vereplekkide positiivne ennustatav väärtus peale algset laboratoorset valideerimist 8. rakendatavuse faktorid
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mediaanaeg lapse sünni ja sõeluuringul positiivse tulemuse saamisel oli 3 päeva (vahemik 2-15 päeva), mediaanaeg sünni ja kinnitava testi tulemuse vahel oli 15 päeva (vahemik 10-23 päeva) 2. Test kattis 99,9% kõigist antud piirkonnas sündinud vastsündinutest 3. testi sensitiivsus oli 100% 4. spetsiifilisus oli suurem kui 99,9% 5. valepositiivsete hulk oli vähem kui 0,001% 6. valenegatiivsete hulk 0% 7. positiivne ennustatav väärtus oli 95,5%
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	ei määratletud
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	ei määratletud

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>Gutierrez-Mateo C <i>et al.</i> <i>Development of a Multiplex Real-Time PCR Assay for the Newborn Screening of SCID, SMA, and XLA.</i> <i>Int J Neonatal Screen.</i> 2019, Nov; 5(4), 39. doi: 10.3390/ijns5040039</p> <p>Taani vastsündinute skriiningu biopangast pärinevad 3036 vastsündinu anonümiseeritud testkaardid. Nelja teadaoleva SMA diagnoosiga patsiendi testkaardid ning 28 referentsproovi firmast Biogen.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	SMA, SCID ja XLA määramine kuivatatud vereplekist reaalaaja-PCR meetodil.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	puudub
4.2.4 Uuringu pikkus	ei olnud toodud
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Läviväärtuste määramine

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<i>SMNI</i> läviväärtuseks määrati Ct 31.2 Läviväärtus hinnati sobivaks SMA haigete eristamiseks tervetest.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Testi töökindluse kontrollimine referentsproovide abil.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kõigi 26 <i>SMNI</i> geeni 7. eksoni homosügootse deletsiooniga proovide tulemused olid läviväärtusest kõrgemal, ehk ka antud testi alusel <i>SMNI</i> geeni 7. ekson puudus. Kõigil proovidel, millel teadaolevalt <i>SMNI</i> geeni homosügootset deletsiooni ei esinenud jäid Ct väärtused alla läviväärtust, ja seega testi alusel määrati normaalseks. 13 proovil (0.4%) DNA eraldus või amplifikatsioon ebaõnnestus. Testi sensitiivsus ja rakendatavus kliinilisse praktikasse hinnati sobivaks.

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Ei ole asjakohane
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Ei ole asjakohane
Rasket kõrvaltoimeid	Ei ole asjakohane
Võimalikud tüsistused	Ei ole asjakohane
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Antud SMA sõeluuringu lisamisel vastsündinute sõeluuringu programmi ei lisandu ühtegi kõrvaltoimet ega tüsistust. SMA sõeluuringul kasutatakse juba varasemalt vastsündinute sõeluuringuks kogutud vereplekke.	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i>
--

SMA on lisatud USA Tervishoiu- Teenindusministeeriumi (HHS) vastsündinute sõeluuringu soovituslike haiguste nimekirja (RUSP) ning mitmed riigid on SMA juba riiklikku vastsündinute sõeluuringute nimekirja lisanud, sh Poola, USA, Belgia, Saksamaa, Holland, Norra ning Leedu ja Sloveenia on alustamas. Samuti on paljudes riikides läbi viidud või alustatud pilootprojekte.

Mitmed riigid on SMA sõeluuringu tulemused juba publitseerinud. Kõigis avaldatud artiklites leitakse, et SMA testimine on kohaldatav üleriigilisse vastsündinute sõeluuringute programmi ning USA, Belgia ja Saksamaa artiklites on välja toodud ka ravi saanud patsientide edasine areng ja ravitulemused. Nendegi tulemuste alusel tehti järeldused, et varajane ravi on tulemuslikum.

Näited publikatsioonidest:

1. USA New Yorki osariik:

- a. Jaanuar 2016 – jaanuar 2017 viidi läbi SMA vastsündinute sõeluuring New Yorki osariigi kolmes haiglas, kus testiti 3826 vastsündinut (**Kraszewski et al 2018**). Pilootprojekti käigus tuvastati üks *SMN1* geeni 7. eksoni homosügootse deletsiooni ja kahe *SMN2* geenikoopiaga vastsündinut, kes kaasati Spinraza kliinilistesse uuringutesse ning 12 kuu vanuselt oli lapse areng eakohane.
- b. 3 aastat kestev, kogu osariiki hõlmav pilootprojekt algas oktoobris 2018. Selle aja jooksul testiti ligi 650 000 vastsündinut ning leiti 34 SMA haigusega vastsündinut (**Lee et al 2022**). Kõik 2-3 *SMN2* geeni koopiaga lapsed said ravi. Varajaste kliiniliste tulemuste järgi on kõik ravi saanud 3 *SMN2* geenikoopiaga patsiendid kliiniliste sümptomiteta. Kahe *SMN2* geenikoopiaga patsientide tulemused on varieeruvad. Enamik imikutest sai ravi enne 6. elunädalat.
- c. Seisuga august 2022 on 47 USA osariigis SMA ametlikus vastsündinute sõeluuringu analüüside loetelus.

2. Belgia:

- a. pilootprojekti alustati Lõuna-Belgias 2018. aastal ning 3 aasta jooksul testiti 136 339 vastsündinut (**Boemer et al 2021**). Pilootprojekti käigus tuvastati 9 *SMN1* geeni 7. eksoni homosügootse deletsiooniga vastsündinut. Kõik patsiendid said ravi nusinerseeniga. Presümptomaatiliselt ravi saanud lastel (kolme või nelja *SMN2* geeni koopiaga) vastas areng vanusele. Nendel, kellel olid sümptomid ravi alustades juba tekkinud (kahe *SMN2* geeni koopiaga), oli ka ravi foonil motoorne areng eakohasest aeglasem.
- b. Üleriigilist vastsündinute sõeluuringut alustati aastal 2022.

3. Saksamaa:

- a. Jaanuaris 2018 algas kaheaastane pilootprojekt, mille jooksul testiti 297 163 vastsündinut ning tuvastati 43 *SMN1* geeni ekson 7 homosügootse deletsiooniga patsienti (**Vill et al 2021**). Presümptomaatiliselt ravi saanud patsientidest mitte ühelgi ei olnud artikli avaldamise hetkeks sümptomeid avaldunud. 47% kahe *SMN2* geenikoopiaga patsientidest tekkisid varakult (eeldatavalt looteas) sümptomid ning neil oli ka ravi järgselt motoorne areng eakohasest aeglasem, kuid respiratoorseid sümptomeid neil ei tekkinud ning CHOP INTEND ja HINE-2 tulemused olid ravi tulemusel paranenud.
- b. Riiklikku sõeluuringu programmi lisati SMA Saksamaal 1. oktoobril 2021.

4. Läti: 2021. aastal viidi läbi pilootprojekt, milles nõustus osalema 10 411 lapsevanemat (**Gailite et al. 2022**). Projekti käigus tuvastati kaks SMA diagnoosiga last, kellest ühel oli 3 *SMN2* geeni koopiat ja kellel alustati ravi presümptomaatiliselt. Teisel lapsel kinnitus SMA 0 diagnoos ja temal vastavalt Läti riiklikele ravijuhistele ravi ei alustatud.

5. Taiwan: November 2014 - september 2016 viidi läbi pilootprojekt, mille jooksul testiti 120 267 vastsündinut (**Chien et al. 2017**). Leiti 7 patsienti, kellel SMA diagnoos kinnitus.

6. Austraalia: aastatel 2018 – 2021 läbi viidud pilootprojekti raames testiti 252 081 vastsündinut. SMA diagnoosi sai 21 vastsündinut (**D'Silva et al. 2022**).

7. Suurbritannia: Viidi läbi pilootprojekt, et katsetada kommertsiaalselt saadaoleva reaallaja-PCR testi kohaldatavust Suurbritannia vastsündinute sõeluuringu programmi (**Adams et al 2021**). Testiti 4810 anonümiseeritud testkaarti ning lisaks 43 teadaoleva diagnoosiga SMA patsiendi testkaarti. Pilootprojekti tulemusena leiti, et antud testkomplekt on piisavalt robustne ja laboris lihtsalt kasutatav SMA sõeluuringu läbiviimiseks.

8. Kanada: jaanuaris 2020 alustati pilootprojekti, et panna paika SMA vastsündinute sõeluuringu hindamise, ravi algatamise ja haigete jälgimise algoritm (**McMillan et al 2021**). Pilootprojekti ühe aasta kokkuvõttes raporteeriti 139 800 vastsündinu testimisest ning viiest SMA diagnoosi saanud lapse tuvastamisest (**Kernohan et al 2021**). Artikli kirjutamise hetkeks oli ravi alustatud kolmel patsiendil (ravi algus 18-32 päeva vanuselt).

5. Tõendus põhjus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Alates 2022 on Eestis hüvitatud risdiplaam (Evrysdi®) ravi, kuid patsiendid saavad enamasti diagnoosi kliiniliste sümptomite ilmnemisel.	SMA patsientide ravi risdiplaamiga sümptomite tekkel.	SMA ravimite kliinilised katsed näitavad, et ravitulemused on paremad nendel patsientidel, kellel alustati ravi varakult või isegi enne sümptomite avaldumist (Dangouloff ja Servais 2019). Dangouloff et al 2022 näitasid et isegi kui algne varajane SMA diagnostika on kallis, siis kulud amortiseeruvad 2 kuni 6 aastaga vastavalt SMN2 geeni koopiaarvule, kuna varaselt avastatud SMA patsientide ravikulud on väiksemad (92 306 € - 2 koopiat, 53 738 € - 3 koopiat ja 12 833 €- 4 koopiat). Teiseks järeldasid autorid, et kuna ravitud SMA patsiendid elavad edukalt üle 60 eluaasta, siis on vastsündinute skriiningu efektiivsus kindlasti kuluefektiivne. Hetkel saavad SMA patsiendid diagnoosi alles sümptomite ilmnedes, mis tähendab, et ravi efektiivsus ja haiguse prognoos on tunduvalt halvem kui neil lastel, kellel alustatakse ravi enne sümptomite algust. Sümptomite tekkimisel on lapsel välja kujunenud puue, millega kaasneb oluliselt suurem koormus nii meditsiinüsteemile kui kogu

			ühiskonnale (sh pere sotsiaalne, psühholoogiline ja majanduslik hakkama saamine).		
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p>					
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta		Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
			Soovitused taotletava teenuse osas		
			Soovitused alternatiivse raviviisi osas		
1. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus)	Neurologi a (Engl Ed). Apr;37(3): 216-228.	2022	Kõige kulutõhusam on SMA varajane ravi; seetõttu vastsündinute sõeluuringu rakendamine on väga oluline.		Delphi meetod
2. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go	Neuromuscul Disord. 2021 Jun;31(6): 574-582.	2021	Ekspertide konsensus arvamus on, et on suur vajadus SMA sõeluuringu implementeerimiseks kõikidesse riikidesse, et tagada parem ravi ja kaugtulemus.		Ekspertarvamus 87 eksperdilt üle kogu maailma
3. Euroopa spinaalse lihasatroofia vastsündinute sõeluuringu liidu Whitepaper (European Alliance for Newborn Screening in SMA; Whitepaper Version 2, 25 November 2021)	November 2021		Kõiki vastsündinuid tuleks testida SMA suhtes.		Vastab Wilson ja Jungneri sõeluuringuprogrammi kriteeriumidele (Wilson and Jungner 1968)
<p>5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega</p> <p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p> <p><i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>					
<p>Ravitulemused on tunduvalt paremad nendel patsientidel, kelle ravi alustati haiguse avaldumise varajases faasis ja veelgi enam enne sümptomite avaldumist.</p> <p>Presümptomaatilise ravi tulemuste kohta on avaldatud artikkel nusinerseeni kliinilistest katsetustest (De Vivo, et al 2019), kus jälgiti 25 geneetiliselt SMA II diagnoosi saanud last, kellel alustati</p>					

nusinerseeni ravi enne 6. elunädalat (NURTURE uuring NCT02386553). Artikli avaldamise hetkel olid lapsed 25 - 45,4 kuu vanused. Ükski neist ei vajanud hapnikravi ning kõik suutsid iseseisvalt istuda; 92% (23/25) suutis kõndida, nendest 88% (22/25) ilma kõrvalise abita.

Võrdluseks on teises uuringus (Finkel, et al 2020, SHINE uuring NCT02594124) näidatud Nusinerseni ravi tulemused SMA II diagnoosiga lastel, kellel alustati ravi varakult, kuid peale sümptomite teket (enne 5,5 kuu vanuseks saamist). Võrreldes WHO mootorsete arenguetappide saavutamist lastel, kellel alustati nusinerseeni säilitusannustega (Modified Maintenance Dosing Regimen - MMDR). MMDR 1. päeval oli iseseisvalt istumise võime saavutanud 37% (22/59) lastest, kõrvalise abiga suutis seista 8% (5/59) ning kõrvalise abiga kõndida 5% (3/59). MMDR 480. päeval oli arenguetapid saavutatud vastavalt 64% (37/58), 19% (11/58) ning 7% (4/58).

Risdiplaami raviefektiivsuse hindamiseks presümptomaatiliste alla 6 nädala vanuste SMA patsientide populatsioonis on käimas 2019. aastal alustatud RAINBOWFISH teise faasi kliiniline uuring. Uuringu tulemusi on avaldatud 2022. a. *Muscular Dystrophy Association* konverentsil posterina RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic SMA (Finkel *et al* 2022). Uuringusse kaasatud lapsi oli ravitud risdiplaamiga keskmiselt of 9,1 kuud (range: 0,4–22,8 kuud). Enamik SMA lapsi raviti risdiplaamiga ≥ 12 kuud ja nad saavutasid maksimumi lähedase CHOP-INTEND skoori 4.–5. elukuuks ning saavutasid WHO poolt määratletud normaalse motoorse arengu taseme. Kõik seitse SMA last keda raviti ≥ 12 kuud, istusid ilma abita 12. elukuuks. Ühtegi kõrvaltoimet ei täheldatud 22,8. elukuuks.

Risdiplaami efektiivsuse hindamiseks sümptomaatiliste SMA patsientide populatsioonis on käimas 2016. aastal alanud FIREFISH teise faasi kliiniline uuring (NCT02913482). Uuringusse on kaasatud 62 bialleelse *SMN1* geeni mutatsiooniga ning kahe *SMN2* geeni koopiaga SMA patsienti vanuses 1-7 elukuud. Patsientide mediaanvanus uuringusse kaasamise hetkel oli 5,3 kuud. 2021. aastal avaldati vahekokkuvõtte uuringu tulemustest. 24 kuu pikkuse raviperioodi järel oli elus 93% (38/41) katseisikutest ning 83% (34/41) elasid ilma püsiventilatsiooni vajaduseta. 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) patsientide CHOP-INTEND skoor üle 40. HINE-2 eesmärkväärtustest suutis pead hoida 63%, selili asendist kõhuli pöörata 44%, ilma toeta seista 15% ning kõndida 4% uuritavatest (Masson *et al* 2022).

Zolgensma SPRINT uuringus (NCT03505099) jälgiti presümptomaatiliselt ravi saanud patsientide arengut. Kaasatud oli 29 presümptomaatilist SMA diagnoosiga patsienti, kellel on 2 (14 patsienti) või 3 (15 patsienti) *SMN2* geeni koopiat ja kes olid uuringu alguses vähem kui 6 nädala vanused. Patsiente jälgiti kuni 18 kuu vanuseni (kahe *SMN2* geeni koopiaga patsiendid) või 24 kuu vanuseni (kolme *SMN2* geeni koopiaga patsiendid). Uuringu tulemusel leiti, et kõik kolme *SMN2* geeni koopiaga (eeldatavalt SMA II diagnoosiga) hakkasid iseseisvalt seisma (14/15 eakohaselt), 14 kõndisid iseseisvalt (11/15 eakohaselt) (Strauss *et al* 2022).

Kahe *SMN2* geeni koopiaga patsientidest (eeldatavalt SMA I diagnoos) kõik 14 (100%) suutsid iseseisvalt istuda (11 jäid eakohasesse arenguaknasse). Ükski laps ei vajanud toitmis- või hingamistuge (Strauss *et al* 2022).

Võrdluseks STRIVE-US uuring (NCT03306277), kus jälgiti 22 sümptomite järgselt ravi saanud SMA I diagnoosiga patsienti. 18 kuu vanuselt suutis iseseisvalt vähemalt 30 sekundit istuda 13 patsienti (59%). 14 kuu vanuselt ei vajanud püsiventilatsiooni 20 patsienti (91%), kuid 32% lastest vajasis toitmissondi ja 18% lisahapnikku (Day *et al* 2021).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Vastsündinute sõeluuringu raames kogutud testkaardid saavad vähemalt 1 kord nädalas SA TÜK geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku laboratoorse geneetika osakonna ainevahetushaiguste laborisse. Laboris sisestatakse vastsündinu andmed analüüsi saabumise päeval labori infosüsteemi ning seejärel hiljemalt 30 päeva jooksul tehakse kuivatatud vereplekist eraldatud DNAs kvantitatiivne reaallaja-PCRil põhinev test *SMNI* geeni 7. eksoni homosügootse deletsiooni määramiseks.

Analüüsi teostab SA TÜK geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku ainevahetushaiguste ja molekulaardiagnostika laboris labori- või bioanalüütik ning analüüside tulemusi interpreteerib molekulaardiagnostika laborispetsialist.

DNA eralduseks vajalikud seadmed (augustaja ja plaaditsentrifuug) on laboris olemas. Pilootskriiningu läbiviimiseks osteti spetsiaalne inkubaator-loksuti (maksumus 6000 eurot) Reaallaja-PCR läbiviimiseks on kasutusel ajutiselt renditud seade. Reaallaja-PCR masin on plaanis soetada siis, kui valmib IVDR masin (eeldatav maksumus koos litsentidega 36 700 eur+km).

Kui testi tulemus viitab homosügootsele deletsioonile, korratakse sama analüüsi, samast testkaardist kahes korduses hiljemalt 3 tööpäeva jooksul. Juhul kui kordustestid viitavad samuti *SMNI* geeni ekson 7 homosügootse deletsiooni esinemisele, kutsutakse antud laps oma vanemate või eestkostjaga nõustamiseks ning täiendavate uuringute tegemiseks arsti vastuvõtule geneetika ja personaalmeditsiini kliinikusse Tallinnas või Tartus. Kordusuuringute koha määramisel arvestatakse patsiendi elukohta ning valitakse patsiendile sobivaim konsultatsiooni koht. SMA kahtlusega lapsel tehakse diagnoosi kinnitav analüüs: Spinaalne lihasatroofia (SMA) – *SMN* geenide koopiaarv (MLPA) veeniverest eraldatud DNAs. SMA diagnoosi kinnitumisel suunatakse koheselt patsient lisauuringute tegemiseks ja ravi alustamiseks kas SA TÜK Lastekliinikusse või SA Tallinna Lastehaiglasse. Haigla valitakse vastavalt pere elukohale ning eelistusele. Vajadusel pakutakse perekonnale abi sotsiaalküsimustes ja/või psühholoogilist nõustamist SA TÜK harvikaiguste kompetentsikeskuse kaudu.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	SA TÜ Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Osutatakse laboriteenust ja vajadusel arsti konsultatsiooni ambulatoorselt
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Günekoloogia (meditsiinigeneetika)

<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>Minimaalne teenuse maht sõltub vastsündinute arvust (Eestis aastas keskmiselt 13 000 - 14 000)</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	
<p>Käimasoleva pilootprojekti raames on tootjapoolne spetsiifiline analüsaatori, analüüsi protokoll ja tulemuste analüüsi programmi väljaõpe tehtud, seega teenuse osutamiseks täiendavat väljaõpet vaja ei ole.</p> <p>Teenuse käivitamiseks ja käimas hoidmiseks on vajalik lisapersonal. Vajalik on SA TÜK geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku laborisse 1,0 koormusega (rakendus)kõrgharidusega bio-/laborianalüütik ning 0,5 koormusega kõrgharidusega laborispetsialist.</p> <p>Vajadusel toimub uue personali koolitus laborisiseselt.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i></p>	
<p>Töökorraldus on sarnane olemasoleva vastsündinute sõeluuringu ja molekulaardiagnostikas teostatavate geneetiliste analüüsidega. Veri kogutakse jooksvalt kõigilt vastsündinutelt, kelle vanemad on vastsündinute sõeluuringuga nõustunud. Nädalas teostatakse analüüsi 3 korda. Töökorraldus teenuse osutamiseks on sisse töötatud, laboris on olemas vereplekkidest DNA eralduseks vajalikud seadmed (vereplekki augustaja, plaaditsentrifuug ning inkubaator-loksuti). PCR analüüsiks on kasutuses ajutine/renditud reaalaaja-PCR seade, kuid IVDR tehnoloogia valmides tuleb osta uus seade koos vajalike litsentsidega, mille maksumus on hinnanguliselt (aastal oktoobris 2022) 36 700+km eurot. Hetkel kasutuses oleva, valideeritud metoodika jaoks on personal koolitatud, vajadusel toimub uute inimeste koolitus laborisiseselt.</p> <p>Teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama.</p>	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
<p>8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?</p>	<p>Jah, pilootprojekti raames</p>
<p>8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse</p>	<p>juuni 2022</p>
<p>8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes</p>	<p>ligikaudu 6600 vastsündinut</p>
<p>8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused</p>	<p>SA Tartu Ülikooli Kliinikum</p>
<p>8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud</p>	<p>ei ole kodeeritud, pilootprojekti on rahastatud Prof. Katrin Õunapi grantist PRG471 "Haruldaste kaasasündinud lihashaiguste ja</p>

	neurometaboolsete haiguste diagnostika ja levimus.”, TÜK Lastefondi toetustest ja SA TÜK geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku eelarvest
8.6 Ravi tulemused Eestis	Pilootprojekti käigus on juba tuvastatud üks vastsündinu, kes on suunatud lasteneuroloogide vastuvõtule ning on alustatud presümptomaatilise raviga risdiplaamiga.

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1 kord		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	14 000	1	14 000
2. aasta	14 000	1	14 000
3. aasta	14 000	1	14 000
4. aasta	14 000	1	14 000
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Teenuse maht on aastate lõikes sarnane. Keskmiselt sünnib Eestis ligikaudu 13 000-14 000 last (2021. a sündis Eestis 13 272 last). Antud teenuse mahtu mõjutab otseselt sündide arv.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Günekoloogia (meditsiinigeneetika)	13 000 - 14 000	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Vastsündinute sõeluuringule ja SMA sõeluuringule ei lisandu ühtki tervishoiuteenust.
---	--

<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Kui SMA patsient diagnoositakse kliiniliste tunnuste alusel, vajab patsient konsultatsiooni mitmete arstide poolt: näiteks perearst, lastearst, lasteneuroloog/neuroloog, taastusraviarst jne.</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Osaliselt asendab, vähendab eriarstide koormust ja võimaldab diagnoosi saada presümptomaatilisel.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Teenuse kasutusse võtmine ei lisa uusi ravijuhte, sest uued SMA patsiendid diagnoositakse lasteneuroloogide/neuroloogide, lasteintensiivravi arstide või meditsiinigeneetikute poolt, kuid hilisemalt ja sümptomite alusel.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>SMA vastsündinute sõeluuringuga ei kaasne täiendavaid tervishoiuteenuseid. Kuna senised andmed SMA ravi kliinilistest katsetest näitavad varajase ja eriti presümptomaatilise ravi puhul haiguse paremat prognoosi (Dangouloff ja Servais 2019; Dangouloff <i>et al</i> 2022), siis patsientide edasises ravis ja jälgimises tervishoiuteenused pigem vähenevad võrreldes nende patsientidega, kes saavad diagnoosi peale kliiniliste sümptomite avaldumist.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Ilma varase või presümptomaatilise ravita on jätkuvalt vajalik SMA patsientidel intensiivne rehabilitatsioon, hingamistoetus, sagedased haiglaravid viirusinfektsioonide ajal. Kuna senised andmed SMA ravi kliinilistest katsetest näitavad varajase ja eriti presümptomaatilise ravi puhul haiguse paremat prognoosi (Dangouloff ja Servais 2019), siis patsientide edasises ravis ja jälgimises tervishoiuteenused pigem vähenevad võrreldes nende patsientidega, kes saavad diagnoosi peale kliiniliste sümptomite avaldumist.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u></p>	<p>SMA varajane avastamine ja ravi alustamine annab patsientidele tunduvalt parema haiguse prognoosi. Patsientide edasises ravis ja jälgimises</p>

töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	tervishoiuteenused pigem vähenevad võrreldes nende patsientidega, kes saavad diagnoosi peale kliiniliste sümptomite avaldumist (Dangouloff ja Servais 2019; Dangouloff et al 2022).
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Dangouloff et al 2022 näitasid et isegi kui algne varajane SMA diagnostika vastsündinute sõeluuringuprogrammi raames on kallis, siis kulud amortiseeruvad 2 kuni 6 aastaga vastavalt SMN2 koopiaarvude arvule kuna varaselt avastatud SMA patsientide ravikulud on väiksemad (92 306 € - 2 koopiat, 53 738 € - 3 koopiat ja 12 833 €- 4 koopiat).

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulгимüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

SMA sõeluuringu aastane maksumus, arvestades reaktiivide, tarvikute ning ka personali ja seadmete kulu on ligikaudu 182 250 eurot aastas (13,5 eur/patsient). Kulud võivad tõusta seoses IVDR regulatsioonile EU 2017/746 vastavate testikomplektide ja seadmete nõuetega.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

SMA sõeluuringu kulutõhusus on hindamisel Tartu Ülikoolis (TTH59 Spinaalse lihaskatroofia sõeluuring), kuhu on kaasatud Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku arste ja spetsialiste.

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

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord⁸

⁹ Kätesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Austraalia kulutõhususe hinnang (Shih <i>et al</i> 2021)	2021	SMA vastsündinute sõeluuring kombinatsioonis geeniteraapiaga parandab SMA diagnoosiga vastsündinu elukvaliteeti ja eluiga ning säästab tervishoiusüsteemile raha. Iga 100 000 skriinitud vastsündinu kohta saadakse 85 QALYt ning säästetakse 2,4 miljonit dollarit
SMA vastsündinute sõeluuringu liidu (<i>SMA NBS Alliance</i>) liikmed Groningeni Ülikoolist ja Novartis Gene Therapies (Velikanova, <i>et al</i> 2022)	2022	Artikli autorid löid mudeli, mis võrdleb patsiendi eluaegseid kulusid ja tervisemõjusid võrreldes kahte stsenaariumi: kui patsient saab ravi vastsündinute sõeluuringu järgselt võrreldes peale kliinilise diagnoosi saamist. Uuringu kohort oli Hollandis 2019. a sündinud 169 680 last, kelle seas oli 17 SMA diagnoosiga last. Uuringu tulemusel leiti, et SMA sõeluuringuga võideti patsientidele 320 QALYt ning ICER määr on -37 564 eurot QALY kohta.
Kulutõhususe hinnang Belgias (Dangouloff, <i>et al</i> 2022)	2022	Uuriti majanduslikku kulu ja elukvaliteeti SMA diagnoosiga patsientidel, kes 1) ei saanud üldse ravi, 2) kes said ravi peale sümptomite avaldumist ja 3) neil, kellel alustati ravi varakult. Uuringu käigus ilmnes, et 1. Finantskulud olid ravita jäänud patsientidel madalamad kui ravi saanutel 2. Nendel patsientidel, kelle haigus avastati sõeluuringu käigus, olid finantskulud madalamad kui neil, kes said ravi haiguse hilisemas faasis 3. Otsesed finantskulud (kui ravimi maksumus välja arvata) olid tunduvalt madalamad neil patsientidel, kellel alustati ravi sõeluuringu alusel 4. Haiglaravi kulud olid sõeluuringul tuvastatud patsientidel tunduvalt madalamad
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i>		

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada:
 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;
 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;
 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Teenus vajalik meditsiinilistel näidustustel, omaosalus pole rakendatav.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Väärkasutust antud teenuse osutamisel ei ole. Kõiki elussündinud vastsündinuid koheldakse võrdselt, st nende vanematele pakutakse võimalust, et nende vastsündinut antud sõeluuringu raames testitakse. Igal lapsevanemal jääb õigus sõeluuringu programmis osalemisest keelduda.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p>	<p>Liigkasutust antud teenuse osutamisel ei ole. Kõiki elussündinud vastsündinuid koheldakse võrdselt, st nende vanematele pakutakse võimalust, et nende vastsündinut antud sõeluuringu raames testitakse. Igal lapsevanemal jääb õigus sõeluuringu programmis osalemisest keelduda.</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Teenuse osutamist ei mõjuta patsiendi isikupära ja eluviis.</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>pole vajalik</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.

1. European Alliance for Newborn Screening in SMA; Whitepaper Version 2, 25 November 2021

https://www.sma-screening-alliance.org/wp-content/uploads/2021/11/Spinal_muscular_atrophy_Screen_at_birth_save_lives_Whitepaper_SMA_NBS_Alliance_v2_25NOV2021.pdf

2. Adams SP *et al* Screening of Neonatal UK Dried Blood Spots Using a Duplex SMN1 Screening Assay, *Int. J. Neonatal Screen.* 2021, Oct; 7, 69. <https://doi.org/10.3390/ijns7040069>
3. Boemer F *et al.* Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Scientific Reports*, 2021, Oct; 19922. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99496-2>
4. Calucho M *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. *Neuromuscul Disord.* 2018, Mar; 28(3), 208-215. [DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003)
5. Castellano P *et al.* Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). *Neurología.* 2022, Feb; 37, 216–22. [DOI: 10.1016/j.nrleng.2021.07.002](https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2021.07.002)
6. Chien YH *et al.* Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of Pediatrics*, 2017, Nov; 190, 124-129.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.042>
7. Dangouloff T ja Servais L. *Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives.* *Ther Clin Risk Manag*, 2019; 15, 1153-1161. [DOI: 10.2147/TCRM.S172291](https://doi.org/10.2147/TCRM.S172291)
8. Dangouloff T *et al.* Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord*, 2021, Jun; 31(6), 574-582. [DOI: 10.1016/j.nmd.2021.03.007](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.03.007)
9. Dangouloff T *et al.* Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or newborn screening. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2022, Jun; [DOI: 10.1111/dmcn.15286](https://doi.org/10.1111/dmcn.15286)
10. Day JW *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. *The Lancet Neurology*, 2021, Apr; 20(4), 284-293. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00001-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00001-6)
11. De Vivo DC *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. *Neuromuscul. Disord.* 2019, Nov; 29(11), 842–856. [doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007)
12. D’Silva AM *et al.* Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2022, May; 64(5), 625-632. [DOI: 10.1111/dmcn.15117](https://doi.org/10.1111/dmcn.15117)
13. Finkel R *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, Apr; 25(7), 593-602.
[DOI:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.04.009](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.04.009)

14. Finkel R *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 Mar; 28(3), 197-207. [DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004)
15. Finkel R *et al.* *SMA – THERAPY. P.266 Nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy: results from longer-term treatment from the open-label SHINE extension study.* *Neuromuscul Dis. ABSTRACT ONLY*. 2020, Oct; 30(1), S124.
[DOI:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.08.265](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.08.265)
16. Finkel R *et al.* *RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic SMA.* *Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference 2022. Poster Number: 76* <https://www.mdaconference.org/abstract-library/rainbowfish-preliminary-efficacy-and-safety-data-in-risdiplam-treated-infants-with-presymptomatic-sma/>
17. Gailite L *et al.* *New-Born Screening for Spinal Muscular Atrophy: Results of a Latvian Pilot Study.* *International Journal of Neonatal Screening*, 2022, Feb; 8(1), <https://doi.org/10.3390/ijns8010015>
18. Glascock J *et al.* *Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening.* *J Neuromuscul Dis*, 2018, May; 5(2), 145-158. [DOI: 10.3233/JND-180304](https://doi.org/10.3233/JND-180304)
19. Kernohan KD *et al.* *Ontario Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: The First Year.* *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2022, Nov; 49(6), 821 – 823.
[DOI: https://doi.org/10.1017/cjn.2021.231](https://doi.org/10.1017/cjn.2021.231)
20. Klug C *et al.* *Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany.* *Orphanet journal of rare diseases*. 2016 May; 11(1), 58. [DOI: 10.1186/s13023-016-0424-0](https://doi.org/10.1186/s13023-016-0424-0)
21. Kraszewski JN *et al.* *Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state.* *Genetics in Medicine*, 2018, Jun; 20(6), 608–613. [DOI: 10.1038/gim.2017.152](https://doi.org/10.1038/gim.2017.152)
22. Lee BH *et al.* *Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in New York State: Clinical Outcomes From the First 3 Years.* *American Academy of Neurology*, 2022, Aug; 99(14), e1527-e1537
[DOI: 10.1212/WNL.000000000000200986](https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000200986)
23. Masson R *et al.* *Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial.* *The Lancet Neurology*, 2022, Dec; 21(12), 1110-1119. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00339-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00339-8)
24. McMillan HJ *et al.* *Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: Ontario Testing and Follow-up Recommendations.* *Can J Neurol Sci*, 2021, Jul; 48(4), 504-511. [DOI: 10.1017/cjn.2020.229](https://doi.org/10.1017/cjn.2020.229)

25. Mercuri E *et al.* *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular disorders. Neuromuscul Disord.* 2018, Feb; 28(2),103-115. [DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005)
26. Pena-Longobardo LM *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 Aug; 17(16), 5640. [doi: 10.3390/ijerph17165640](https://doi.org/10.3390/ijerph17165640)
27. Shih ST *et al.* *Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 2021, Dec; 92(12), 1296-1304. [DOI: 10.1136/jnnp-2021-326344](https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326344)
28. Strauss KA *et al.* *Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPRINT trial. Nature Medicine.* 2022, Jun; 28, 1390–1397. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3>
29. Strauss KA *et al.* *Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPRINT trial. Nature Medicine.* 2022, Jul; 28, 1381–1389. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01866-4>
30. Vill K *et al.* *Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. Orphanet J Rare Dis,* 2021, Mar; 16(153) <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01783-8>
31. Velikanova R *et al.* *Cost-Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in The Netherlands. Value Health,* 2022, Oct; 25(10), 1696-1704. [DOI: 10.1016/j.jval.2022.06.010](https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.06.010)
32. Wilson JM, Jungner YG [Principles and practice of mass screening for disease]. *Boletin de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau,* 1968 Oct;65(4), 281-393.
33. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N (2020) *Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020, Aug; 21, 231-261. [DOI: 10.1146/annurev-genom-102319-103602](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-102319-103602)

Taotluse esitamise kuupäev	30. november 2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Dr. Laura Roht Eesti Meditsiinigeneetika Seltsi president /allkirjastatud digitaalselt/
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	