

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Alfa-mannosidoosi (edaspidi AM) ravi alfavelmanaasiga, üks vial 10 mg
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkanjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	nr 1435
Kuupäev	22.04.2020

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses välja toodud näidustus on asjakohane, kuid pean vajalikuks rõhutada, et AM-i diagnoos peab olema molekulaarselt ja/või alfa-mannosidaasi aktiivsuse määramisega kinnitatud. Lisaks toon välja, et tänaseks kättesaadavates publikatsioonides, kus kirjeldatakse uuringuid alfavelmanaasiga (AV-ga) esines uuringualustel haigetel kerge kuni mõõduka haiguskulgu, kuigi haigussümptomid ning nende algusaeg ja kulgu olid väga varieeruvad. Uuringutesse ei värvatud AM-ga haigeid, kellel esines raske ja kiiresti progresseeruv haigusvorm, see tähendas, et ühe aasta jooksul progresseerus oluliselt kesknärvisüsteemi kahjustus [1-4].

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses kirjeldatu on adekvaatne ja asjakohane.

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

Taotluses välja toodud uuringutulemused on korrektsed ning vastavad erialastes rahvusvahelistes eelretsenseeritud ajakirjades publitseeritud andmetele.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Pea vajalikuks täpsustada, et hoolimata suhteliselt väikesest uuritavate arvust (33 patsienti, kellest 19 ehk 58% olid lapsed) kirjeldati 4 aasta jooksul vaid kahel patsiendil tõsist kõrvaltoimet, mis kumbki ei viinud ravi lõpetamiseni. Esimesel juhul tekkis 8. päeval peale infusioonravi 2-3-minutilise teadvuskaotushoogu, mis möödus vahelesegamiseta ning hiljem diagnoositi patsiendil epilepsia, mis oli seotud tema põhihaigusega, mitte AV-raviga. Seega jätkati eelkirjeldatud patsiendil AV-ga ravi ettenähtud skeemi järgi. Teisel juhul tekkis patsiendil mõõduka intensiivsusega äge neerupuudulikkus. Eelnevalt oli teada, et patsient on pikaaegsel ibuprofeen-ravil (600mg/die) ning sellel patsiendil oli vajalik lühiaegne (92-päevane) ravi AV-ga katkestada [2, 3].

Kolmel (9%) patsiendil kirjeldati 19 korral infusiooniga seotud reaktsiooni, neist 14 esinesid ühel patsiendil ning kõik episoodid olid kerge või mõõduka kuluga. Tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone ei registreeritud kordagi ning ravi ei katkestatud ja skeemi ei

muudetud ühelgi juhul. Kaheksal (24,2%) patsiendil tuvastati vähemalt üks korda ravimi vastased antikehad, kaks või enam korda andsid positiivse antikehade analüüsi neist kuus patsienti. Kahel neist patsientidest määratud antikehade tiiter oli tugevalt üle normi ja neil esines ka infusiooniga seotud reaktsioone, sestap vajasisid nad premedikatsiooni enne infusioonravi AV-ga, kuid seda ravi ei katkestatud [2, 3]. Seega saab järeldada, et pikaajaline ravi AV-ga on patsientidele suhteliselt ohutu ja hästi talutav. Alla 6 aastaste laste AV-ga ravimüüring, kus lisaks efektiivsusele hinnatakse ka ohutust, peaks avaldatama novembris 2020.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Hetkel ei ole mulle teada täpne AV-ga ravi kasutavate riikide/keskuste nimekiri, kuid uuringuid AV-ga on läbi viidud paljudes keskustes mitmetes erinevates riikides üle maailma, näiteks:

1. Copenhagen University Hospital, **Taani**
2. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Universidad de Córdoba ja Hospital Central Cruz Roja, **Hispaania**
3. Universitair Ziekenhuis, **Belgia**
4. Limoges Hospital, Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon ja Centre Hospitalier de Saint-Quentin, **Prantsusmaa**
5. University Hospital of Wales ja Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, **Suurbritannia**
6. The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, **Poola**
7. University Medical Center Hamburg-Eppendorf ja University Medical Center Mainz, **Saksamaa**
8. Erasmus MC University Medical Center – Sophia Children's Hospital, Rotterdam, **Holland**
9. UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, **USA**

Viimases AV-ga ravi efektiivsust ja ohutust kajastanud publikatsioonis, mis võttis kokku enamik ravi saanud patsientide andmed, kinnitas et kõigil uuritavatel ravi ja jälgimine jätkub [4]. Seega saab eeldada, et nendes riikides on teenuse osutamise kogemus.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Sisuliselt on taotluses kirjeldatu korrektne, kuid soovin täpsustada, et siiani on Eestis peamiseks ravivõimaluseks AM-ga patsientidel olnud sümptomaatiline ravi st liikumisabi, valu leevendamine, tegevusteraapia, füsioteraapia jne. See ravivõimalus küll leevendab kaebusi, kuid mõjutab vähe haiguse loomulikku kulgu.

Alternatiivne ja suhteliselt laialt levinud ravi AM-i korral maailmas on vereloome tüvirakkude siirdamine, mis enne AV kasutusele võttu oli ainus võimalus haiguse kulgu muuta. Sealjuures on täheldatud, et selle ravimeetodi rakendamisel esineb kesknärvisüsteemi kahjustuse osalist taandumist, kognitiivsete võimete ja keskendumise paranemist [5, 6]. Samas kätkeb see ravimeetod endas ka hulgaliselt riske, patsientide valik peab olema põhjalikult kaalutud ning esineb suur tõenäosus põhjustada põhihaigusest mitte tingitud tervisekaebusi ja enneaegset surma [7]. Vereloome tüvirakkude siirdamist AM-i korral ei ole võimalik teostada Eestis, kuna puudub selleks spetsiifilist väljaõpet saanud meeskond, küll aga on Eestis võimalik teostada protseduuri järgset järelravi ja jälgimist.

Hetkel on käigus ka uuringud, et rakendada AM-i raviks viirusvektoriga geeniteraapiat, kuid need on alles loomumudeli (kaslastel) faasis [8, 9]. Geeniravi on näidanud loomumudelitel positiivseid tulemusi, kuid hetkel pole teada ühtki uuringut/katset, kus seda ravi oleks katsetatud inimestel (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=%22Alpha-mannosidosis%22;>

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

Ka mulle teadaolevalt pole ükski riik koostanud ametlikku ravijuhendit AM-ga patsientide raviks ja jälgimiseks, kuna haiguse esinemissagedus on väga madal. Seega koostatakse iga patsiendi jaoks individuaalne jälgimiskava vastavalt patsiendi kaebustele ja ravi võimalustele ning vajadusele.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Pea siinkohal vajalikuks ennast korrata ning rõhutada, et eelnevalt peab olema patsiendil molekulaarselt kinnitunud AM ning detailselt kaardistatud patsiendi sümptomid ja haiguskulg. See on vajalik otsustamiseks AV-ga ravi võimaliku efektiivsuse üle ja seega ka rakendamise üle. Siiani publitseeritud uuringutes on uuringualustel haigetel olnud kerge kuni mõõdukas haiguskulg ning uuringutesse ei värvatud haigeid, kellel esines raske ja kiiresti progresseeruv haigusvorm, see tähendab, et neil patsientidel süvenes ühe aasta jooksul oluliselt kesknärvisüsteemi kahjustus [1-4].

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Soovin täpsustada, et AV-d manustatakse intravenoosse lahusega maksimaalselt 25ml/h ja vähemalt 50 minuti jooksul perfuusoriga. Seega peaks vähemalt esimesed protseduurid läbi viidama haigla tingimustes ja arsti juuresolekul ning protseduuri järgselt on vajalik jälgida patsienti vähemalt ühe tunni jooksul, et vajadusel pakkuda meditsiinilist abi infusiooniga seotud reaktsioonide osas.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Esiolgu peaks kindlasti teenuse osutamine toimuma haiglas, kuid tulevikus, kui kogemusi on rohkem ja risk komplikatsioonide esinemiseks on madalam ning välja on koolitatud spetsiaalne koduhooldust ja teenust pakkuv õde, kes on võimeline patsiendi kodus infusioon-ravi läbi viima ning esmaabi pakkuma, võib protseduuri läbi viia ka kodus.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Olen nõus, et esialgu peaks teenust osutama päevaravis või statsionaarselt

9.3. Raviarve eriala

Arvan, et seda ei ole võimalik üheselt määrata. Teiste haigustega patsientidega, kes saavad ensüümasendusravi, tegelevad Eestis näiteks hemato-onkoloogid, sisearstid, pediatrid, neuroloogid, nefroloogid jne. Kuid olen veendunud, et ravi peaks esialgu läbi viima eelneva ensüümasendusravi kogemusega arst.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Taotluses kirjeldatu on adekvaatne.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Pea vajalikuks täiendada, et loodetavasti saab tulevikus mõni õde spetsiaalse koolituse, mis põhineb välisriikide kogemusel, kus rakendatakse ka kodust ensüümasendusravi infusioonina. Leian, et see on vajalik, kuna ravi on iganädalane. Mulle teadaolevalt, ei saa kahjuks ka ükski

teine (muu diagnoosiga) patsient ensüümasendusravi kodus, kuigi selle efektiivsust ja kasulikkust on juba varem tõestatud [10, 11]. Samas kinnitan taotluses välja toodut, et AV-ga ravi alustamiseks ei ole hetkel vajadust täiendavaks väljaõppeks.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Olen nõus taotluses esitatuga, kuid lisaksin, et mulle teadaolevalt on Eestis ensüümasendusravi kogemus kindlasti olemas lisaks SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglale, SA Tartu Ülikooli Kliinikumile ja SA Tallinna Lastehaiglale ka AS Lääne-Tallinna Keskhaiglal ja SA Pärnu Haiglal. Kindlasti on vajadusel kõik need haiglad valmis pakkuma ensüümasendusravi ka AV-ga. Minu soov laiendada teenust pakkuvate haiglate arvu lähtub sellest, et teenus oleks perele ja patsiendile võimalikult kodulähedane, sest eeldab iganädalast protseduuril käimist.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatu on asjakohane.

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

Taotluses esitatu on asjakohane.

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

Taotluses esitatu on asjakohane.

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

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

Taotluses esitatu on asjakohane ja kinnitan, et patsiendil ei peaks selle ravi ja teenuse saamiseks olema rahalist omaosalust.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Kinnitan, et teenuse liig-ja väärkasutamise võimalus on minimaalne, kuna teenuse saajaid on ülivähe ja teenust pakutakse kontrollitud keskkonnas.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsient PEAB käima regulaarselt ravi saamas, seda mitte tehes tuleks olla valmis ka vajadusel ravi katkestama/lõpetama.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Lisaks eelneva küsimuse vastusele, leian, et meditsiinieksperitidest koosneval konsiiliumil peab olema võimalus vajadusel ravi katkestada/lõpetada. See otsus peab olema põhjalikult läbi kaalutud, kuid võimalik, näiteks kui puudub patsiendipoolne ravisoostumus või kui pikaajalisel ravil AV-ga puudub raviefekt jne.

17. Kokkuvõte

Tuginedes kättesaadavale ja asjakohasele kirjandusele ning taotluses esitatud infole, arvan, et AV-ga ravi AM-ga haigetele, kelle haiguskulg on kerge kuni mõõdukas ja ei esine kiiresti progresseeruvat kesknärvisüsteemi kahjustust, on väga vajalik. Eriti olukorras, kus suure tõenäosusega põhjustab alternatiivne ravi vereloome tiivirakkude siirdamise näol enam tüsistusi (sh varajast surma) [7]. Arvestades, et haiguse esinemine on üli-harv (erinevaid andmeid kõrvutades võib eeldada, et see jääb 1:500 000 ja 1:1 000 000 elussünni kohta [12, 13]) ning ravim on registreeritud Euroopas alles 2018a., siis ei ole hetkel võimalik hinnata AV-ga ravi kajastatust ravijuhendites, kuid tänaseks avaldatud publikatsioonides on tõestatud vähemalt 4-aastasse ravi efektiivsus ja turvalisus üle maailma erinevates keskustes [3, 4]. Ka ei näe ma olulisi probleeme selle tervishoiuteenuse ohutuses ja optimaalses kasutamises, kuna ravi vajavaid patsiente on väga vähe ning neil peab olema diagnoos vähemalt molekulaarselt ja/või ensüümi aktiivsuse määramisega kinnitatud. Lisaks toimub ravimi manustamine kontrollitud keskkonnas.

18. Kasutatud kirjandus

1. Borgwardt, L., et al., *Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2013. **36**(6): p. 1015-1024.
2. Borgwardt, L., et al., *Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial*. J Inherit Metab Dis, 2018. **41**(6): p. 1215-1223.
3. Lund, A.M., et al., *Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis*. J Inherit Metab Dis, 2018. **41**(6): p. 1225-1233.
4. Harmatz, P., et al., *Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis*. Mol Genet Metab, 2018. **124**(2): p. 152-160.
5. Wall, D.A., et al., *Bone marrow transplantation for the treatment of alpha-mannosidosis*. J Pediatr, 1998. **133**(2): p. 282-5.
6. Grewal, S.S., et al., *Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. J Pediatr, 2004. **144**(5): p. 569-73.
7. Mynarek, M., et al., *Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(3): p. 352-9.
8. Vite, C.H., et al., *Effective gene therapy for an inherited CNS disease in a large animal model*. Ann Neurol, 2005. **57**(3): p. 355-64.

9. Yoon, S.Y., et al., *Clinical Improvement of Alpha-mannosidosis Cat Following a Single Cisterna Magna Infusion of AAV1*. Mol Ther, 2016. **24**(1): p. 26-33.
10. Beck, M., et al., [*Home-based infusion therapy--a feasible approach for chronically ill patients? A new path to provide superior patient care exemplified for Fabry's disease*]. Dtsch Med Wochenschr, 2013. **138**(46): p. 2345-50.
11. Cox-Brinkman, J., et al., *Home treatment with enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I is feasible and safe*. J Inherit Metab Dis, 2007. **30**(6): p. 984.
12. Malm, D. and O. Nilssen, *Alpha-mannosidosis*. Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 21.
13. Meikle, P.J., et al., *Prevalence of lysosomal storage disorders*. JAMA, 1999. **281**(3): p. 249-54.