

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Lapseea algusega hüpofosfataasia ensüümasendusravi alfaasfotaasiga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	Taotlus nr 1581
Kuupäev	28.04.2023

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Jaa, alfaasfotaas (AA) on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks lapseea algusega (sh perinataalse vormiga) hüpofosfataasiaga (HPP) patsientidele, kui tegemist on haiguse luuvormiga ning eeldusel, et diagnoos on molekulaarselt ja/või ensümaatilisel kinnitatud. Mõistan, et harvadel juhtudel on keeruline mõlemat geenimuutust tuvastada, kuid diferentsiaaldiagnostika võib olla kliinilisele pildile tuginedes väga keeruline [1]. Näiteks tuleb perinataalse vormi korral eristada pärilikku hüpofosfataasiat II tüüpi *osteogenesis imperfecta*'st (OMIM# [166210](#)), kampomeelsest düsplaasiast (OMIM# [114290](#)) jne. Infantiilset vormi tanatofoorsest düsplaasiast (OMIM# [187600](#)), kondrodüsplaasiast koos luu mineralisatsiooni defektidega (OMIM# 601376) jne.

Ka on oluline välja tuua, et praeguste teadmiste valguses, ei ole AA-ga ravi näidustatud lapseea algusega kergete vormide ja odonto HPP korral, sest neil juhtudel ei ole piisavalt tõendeid AA-ga ravi efektiivsuse kohta [2, 3].

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Jaa, 3. punkti all on väga selgelt ja teemakohaselt lahti kirjutatud haiguse olemus, sümptomid, etioloogia ja esinemissagedus. Lisaks täiendab seda 9. punkti all kirjeldatud eeldatav esinemissagedus Eestis.

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

Jaa, taotluses esitatud kliinilised andmed alfaasfotaas-ravi tulemuslikkuse kohta olid igati korrektsed, tuginevad publitseeritud andmetel ja on asjakohased - nii ohutuse, täpsuse, spetsiifilisuse, tundlikkuse kui ka haiguse raviaegse kulu kohta. Eriti neil patsientidel, kelle ravi oli efektiivne. Kuid kahjuks oli ka uuringuid kirjeldavates artiklites [2, 4-8] vähe käsitletud patsiente, kellel raviefekt oli minimaalne või patsiendid surid uuringu ajal sootuks. Seega, praktiseeriva arsti vaatest on käsitlemata, millisel hetkel on mõistlik ravi katkestada/lõpetada. Ehk tulevad sellekohased andmed siis, kuid ravikogemusi ja erinevate riikide ravijuhiseid lisandub?

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Jaa, taotluses on selgelt ja konkreetselt välja toodud teadaolevad võimalikud kõrvaltoimed ja tüsistused.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses on peamiselt tuginetud Jaapanis välja töötatud ravijuhendile [9], kuid ravi efektiivsust on kirjeldatud mitmes teiseski artiklis [10, 11]. Samas on enamike artiklite lõpus kokkuvõtte, et täiendavad uuringud ja/või ravijuhendid on vajalikud. Eriti oluline on kaardistada, millised on ravi alustamist välistavad kriteeriumid ja ravi katkestamise kriteeriumid lapseaalgusega HPP luuvormide korral, kuid sellekohast kindlate soovitusetega kirjandust pole veel publitseeritud. Samas on välja toodud, et kerged HPP ja odontoHPP korral on AA ravi väheefektiivne [2, 3].

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Jaa, taotluses esitatud andmed on korrektsed ning hetkel meil sisulist alternatiivravi AA-le pole. Alternatiivsed raviviisid on vaid sümptomeid leevendavad võimalused mitte haiguskulgu pidurdavad.

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

Nii nagu ka taotluses on kirjeldatud, siis jätkuvalt, tuginedes kättesaadavale kirjandusele, ei ole publitseeritud ühtki AA-ga seotud ravijuhendit Euroopas

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Täpsustaksin HPP ravi AA-ga alustamist ja jälgimist Eestis. Siinkohal tuginen oma kogemustele teiste harvikaiguste ravi ja jälgimise osas, eriti mitut organsüsteemi haaravate haiguse korral. Ma olen veendunud, et ravi AA-ga peab alustama päriliku ainevahetushaiguste või luuhäiretega patsientide ravis kogenud arst, kes jääb ka patsienti edaspidi jälgima. Seega, teenuse osutaja peaks olema piirkondlik haigla. Teenust osutatakse nii ambulatoorselt kui ka statsionaarselt, välistada ei saa ka päevaravi vajalikkust. Kindlasti on perearst ja pereõde väga olulised ravimeeskonnaliikmed, kuid jälgimis- ja raviotsused peaks tegema ainevahetushaiguste või luuhäiretega patsientide ravis kogenud arst, keda toetab ainevahetushaiguste või luuhäiretega patsientide ravi kogemusega õde. Peamine põhjendus selleks on kogemuse vähesus. Eestis on erinevatel spetsialistide (sh perearstidel) väikene kogemus harvikaigustega patsientidega, seega kogemuste saamiseks ja pädevuse hoidmiseks on oluline koondada patsiendid piirkondlikkusse haiglasse, lisaks on siis ka multidistsiplinaarne patsiendi käsitus käepärasem. Muus osas on taotluses esitatud info korrektne.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: nii nagu 7. punkti all kirjeldasin, siis eelistan, et teenuse osutaja oleks VAID piirkondlik haigla (vt põhjendus 7. punkti all).

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: nii ambulatoorne, statsionaarne kui ka päevaravi. Neist viimane ei ole taotluses mainitud, kuid on vajalik kindlasti välja tuua, sest suure tõenäosusega leiab reaalselt rakendamist.

- 9.3. Raviarve eriala: kindlasti on vajalik ka pediaater – endokrinoloog (E680) eriala lisada.
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks. Praeguste teadmiste valguses võib eeldada, et ravi on eluaegne [4, 5, 9, 12], eriti neil patsientidel, kellel esineb hea ravivastus. Seega on keeruline täpset tervishoiuteenuse osutamise arvu kalkuleerida. Ka ei oska ma kommenteerida taotleja ettepanekut, kus 1 teenus= 4 nädalat ravi. Küll aga manustatakse AA-d 2 mg/kg subkutaanselt kolm korda nädalas, või 1 mg/kg manustatuna subkutaanselt kuus korda nädalas [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strensiq – viimane külastus 27.05.2023]. Erandjuhtudel, kui ravivastus on suboptimaalne, võib annust suurendada maksimaalselt 9/mg/kg/nädalas [13].
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus. Kuna haigus on väga haruldane, siis kindlasti on diagnoosimisel vajalik uuesti üle vaadata kogu uus info selle haiguse ja ravi kohta, kuid subkutaansete süstete tegemiseks ja kõrvaltoimete ning tüsistuste lahendamiseks ei vaja personal lisaväljaõpet.
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek on juba praegu Eestis olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Nagu ka taotluses on välja toodud, siis hetkel puudub Eestis teenuse osutamise kogemus.

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

Kindlasti on taotluses 9.2 punkti all väga realistlikult ja selgelt lahti kirjutatud järgneva 4 aasta prognoos.

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

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule
Arvestades, et subkutaansete AA süstetega alustatakse haigla tingimustes, siis võib vajalik olla päevaravi rakendamine. Kindlasti leiab teatud juhtudel rakendust ka arstide ja õdede kaugvastuvõttud koodidega 3201 ja 3206.
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
Nõustun taotluses väljatooduga, et otsest alternatiivi AA-le pole. Sümptomite leevendamiseks vajalikku ravimahtu/teenuseid on keeruline kokku võtta/kirjeldada, sest võivad patsienditi olla väga varieeruvad ning ajas muutuvad.
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
Ei asenda ja see on välja toodud ka taotluses, kuid tuginedes kirjandusele [2-8, 10, 11, 14], siis väheneb sümptomeid leevendava/toetava ravi vajadus.
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
Tuginedes oma töökogemustele, siis hetkel ei ole minu vaateväljas ühtki patsienti, kes vajaks ravi AA-ga, kuid me ei saa välistada, et homme päev ei sünniks esimene laps, kes seda vajab. Kuid taotluse 9. punkti all välja toodud prognoos on väga realistlik,

seega on väga vähetõenäoline, et lähiaastatel ootamatult suur hulk patsiente AA-ga ravi vajaksid.

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

Nagu ka taotluses on välja toodud ja seda toetavad ka teemakohased teadusartiklid (vt kirjanduse loetelu 12.3 all), siis AA ravi vähendab sümptomeid leevendava/ toetava ravi vajadust, kuid suure tõenäosusega vajab patsient siiski mingis osas seda ravi.

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

Sümptomite leevendamiseks vajalikku ravimahtu/teenuseid on keeruline kokku võtta/kirjeldada, sest võivad patsienditi olla väga varieeruvad ning ajas muutuvad.

- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Arvestades, et enamik patsiente on lapsed, siis eelduslikult laste parem tervis ja eakohasem hakkamasaamine toetab vanemate naasmist (suurema koormusega) tööle. Ka saab eeldada, et lapseaalgusega luuhaaratusega HPP-ga täiskasvanute tervisekaebused AA raviga on tagasihoidlikumad ja seega naasevad suurema tõenäosusega tööle. Kuid sellekohased kalkulatsioonid pole mulle kättesaadavad.

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

Kuigi mul puudub teadmine AA-ga ravi hinnast, siis julgen oletada, et patsiendil ei ole valmisolekut ravi eest ise tasuda (sh ka mitte osaliselt tasuda). Eriti, kuna AA ravile ei ole hetke alternatiive ning eesmärke ei ole saavutatav teiste/odavamate meetoditega ja teenus on suunatud haiguse ravile.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Nagu ka taotluses on välja toodud, siis kogunud tervishoiutöötaja järelvalve all on teenuse väär- või liigkasutamise tõenäosus madal, kuid taas rõhutan, et oluline on eelnevalt molekulaarselt ja/või ensümaatilisel diagnoos kinnitada ning hinnata HPP haigusvorm.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Nii kaua, kuni isikupära ei pidurda ravisoostumust, on sellel mõju ravi tulemustele minimaalne.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ravi alustamise eeldus on molekulaarselt ja/või ensümaatilisel kinnitatud HPP diagnoos koos HPP haigusvormi hindamisega.

17. Kokkuvõte

AA-ga ravi on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks lapseea algusega (sh perinataalse vormiga) HPP-ga patsientidel, kel esineb haiguse luuvorm. Ravi alustamise eeldus on diagnoosi molekulaarne ja/või ensümaatiline kinnitamine koos HPP haigusvormi hindamisega. Antud ravile ei ole hetkel sisulist alternatiivi ning tuginedes kirjandusele [2-8, 10, 11, 14] on ravi foonil enamike patsientide elulemus paranenud ning rasked haigussümptomid oluliselt leevenenud. AA-ga ravil olevatel patsientidel esineb sageli erinevaid kõrvaltoimeid, kuid arvestades haiguse kulgu ravimata juhtudel, on need enamjaolt hästi hallatavad ning ei kaalu üles ravi katkestamise vajadust. Hetkel on olemas vaid üks ravijuhend AA kohta [9] ja tõenäoliselt on selle põhjuseks suhteliselt uus ravim ning haiguse harv esinemissagedus, kuid kogemuste lisandudes tuleb kindlasti uusi juhendeid juurde. Siiski on tõenäosus AA ravi väär- ja liigkasutamiseks väga madal, kui diagnoos on korrektselt kinnitatud ning ravi toimub pädeva meditsiinipersonali järelevalve all.

18. Kasutatud kirjandus

1. Hogler, W., et al., *Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry*. BMC Musculoskelet Disord, 2019. **20**(1): p. 80.
2. Whyte, M.P., et al., *Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. **7**(2): p. 93-105.
3. Takagi, M., et al., *Odontohypophosphatasia treated with asfotase alfa enzyme replacement therapy in a toddler: a case report*. Clin Pediatr Endocrinol, 2020. **29**(3): p. 115-118.
4. Hofmann, C.E., et al., *Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2019. **104**(7): p. 2735-2747.
5. Kishnani, P.S., et al., *Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia*. Bone, 2019. **121**: p. 149-162.
6. Whyte, M.P., et al., *Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia*. N Engl J Med, 2012. **366**(10): p. 904-13.
7. Whyte, M.P., et al., *Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia*. JCI Insight, 2016. **1**(9): p. e85971.
8. Whyte, M.P., et al., *Sustained radiographic and functional improvements with asfotase alfa treatment from up to 7 years in children with hypophosphatasia*. Bone Abstracts, 2017.
9. Michigami, T., et al., *Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia*. Clin Pediatr Endocrinol, 2020. **29**(1): p. 9-24.
10. Rockman-Greenberg, C., et al., *Impact of discontinuing 5 years of enzyme replacement treatment in a cohort of 6 adults with hypophosphatasia: A case series*. Bone Rep, 2022. **17**: p. 101617.
11. Kim, I., et al., *Six-year clinical outcomes of enzyme replacement therapy for perinatal lethal and infantile hypophosphatasia in Korea: Two case reports*. Medicine (Baltimore), 2023. **102**(6): p. e32800.
12. Farrell, P.M., et al., *Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth*. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics, 2001. **107**(1): p. 1-13.
13. Tournis, S., et al., *Hypophosphatasia*. J Clin Med, 2021. **10**(23).
14. Scott, L.J., *Asfotase Alfa: A Review in Paediatric-Onset Hypophosphatasia*. Drugs, 2016. **76**(2): p. 255-62.