

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

| | |
|---|---|
| Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i> | Lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkuse ensüümasendusravi alfasebelipaasiga |
| 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 ülaserva.</i> | 1580 |
| Kuupäev | 16 august 2023 |

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Käesolev taotlus on esitatud ensüümasendusravi teostamiseks lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega (LAL-D) igas vanuses patsientidele. Taotluses esitatud tervishoiuteenuse osutamise näidustused on korrektsed ning põhjendatud kirjanduse allikate alusel. Kirjanduse alusel on pikaajastes uuringutes näidatud, et alfasebelipaas on näidustatud LAL-D raviks (Burton, Feillet, et al., 2022; Burton, Sanchez, et al., 2022; Demaret et al., 2021; Ezgu, 2022; Vijay et al., 2021). Sebelipase alfa on patsientide poolt hästi talutav ja ravi tulemusena paranesid oluliselt ravitud isikute maksanäitajad ja langesid lipiidide ainevahetuse näitajad.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Käesolevas taotluses esitatud haiguse või tervise seisundi iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.

Kirjandusest on teada, et LAL-D jagatakse kahte alavormi: raske kuluga infantiilseks vormiks, mida tuntakse ka Wolmani haiguse nime all (OMIM # 620151) ja hilisema algusega lapsea/täiskasvanu vormiks, mille teiseks nimetuseks on kolesterüül estrite ladestushaigus (OMIM # 278000). Mõlema alavormi korral esineb triglütseriidide ja kolesterüül estrite ladestumine maksa, põrna ja teistesse organitesse, mis põhjustab nende organite puudulikkust. Enneaegne suremus on tingitud reeglina maksa puudulikkusest ja varasemalt on ainukeseks raviviisiks olnud vereloome tüvirakkude või maksa siirdamine. Alternatiivsena on püütud patsiente ravida ka statiinidega, mis aga ei ole andnud piisavat raviefekti (Di Bisceglie et al., 1990). Kokkuvõtteks, võime öelda et tegemist on raske päriliku monogeense lipiidide ainevahetushäirega, mis põhjustab kiirenenud ateroskleroosi ja ravimata juhtudel viib enneaegse surmani.

LAL-D levimuse uurimiseks loodi 2013 aastal rahvusvaheline lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkuse (*Clinical Trial NCT01633489*), mille tulemused on avaldatud peale taotluse esitamist (Balwani et al., 2023). 2 mai 2022 seisuga oli rahvusvahelises registris andmed 228 patsiendi kohta, neist 61% olid lapsed. Antud töös on ka toodud selge järeldus, et kuigi LAL-D sümptoomid ilmnevad patsientidel varakult, siis diagnoos on sageli hilineunud. Igal patsiendil kellel esineb transaminaaside tõus koos maksa suurenemise ja düslipideemiaga, tuleks testida LAL-D suhtes (Balwani et al., 2023).

Wolmani haiguse esinemissagedus on vastavalt 0.325–1.11 juhtu miljoni sünni kohta ja kolesterüül estrite ladestushaiguse esinemissagedus 3.13–4.86 juhtu miljoni sünni kohta (Del Angel et al., 2019). Antud taotluse koostaja on ennustanud, et Eestis võiks olla kuni 13 LAL-D patsienti. Samas konservatiivse ennustuse alusel ja lähtudes (Del Angel et al., 2019) artiklist, võiks Eesti populatsioonis olla isegi ainult 7-8 isikut LAL-D puudulikkusega.

LAL-D registri andmetel (Balwani et al., 2023) on 73% patsientidest LIPA geenis kas homosügootne või heterosügootne E8SJM-1 (c.894G>A) patogeenne variant. Antud variant on sage Eurooplaste hulgas ja on seotud 3-10% ensüümi aktiivsusega ning seetõttu põhjustab hilise alguse ja kergema kuluga LAL-D (Del Angel et al., 2019). Registri andmed ka näitavad, et homosügootse või heterosügootse E8SJM-1 patogeense variandi kandjatel tavaliselt ei alga haigus lapseas (Balwani et al., 2023). Seega me võime kaudselt järeldada, et suurema tõenäosusega on need 7-8 isikut hilise algusega LAL-D puudulikkusega Eesti populatsioonis.

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

Antud taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metanalüüside tulemused on asjakohased. Kirjanduses avaldatud tööde tulemusena on näidatud et alfasebelipaas (KANUMA) on ainuke tõenduspõhine ravim LAL-D raviks (Burton, Feillet, et al., 2022; Burton, Sanchez, et al., 2022; Demaret et al., 2021; Ezgu, 2022; Vijay et al., 2021). Taotluse esitaja on esitanud tabelis 4 põhjaliku kirjandusülevaate KANUMA kliinilistest uuringutest. Eraldi on välja toodud uuringud imikutel ja lastel ning täiskasvanutel. Olulisemad tulemused:

- LAL-CL02 (ARISE) mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpimedas faas III uuringus KANUMA ravi saanud patsientidel langes maksa rasvasisaldus oluliselt rohkem kui platseebo rühma patsientidel: 32% vs 4% ($p<0,0001$) (Burton, Feillet, et al., 2022; Burton, Sanchez, et al., 2022).
- KANUMA-ravi langetas LDL-c taset võrreldes algväärtusega oluliselt rohkem kui platseebo (langus 28% vs 6%; $p<0,001$).
- KANUMA-ravi langetas ka mitte-HDL-c taset (langus 28% vs 7%, $p<0,001$) ja triglütseriidide (TG) taset (langus 25% vs 11%; $p=0,04$) oluliselt rohkem kui platseebo (Burton, Feillet, et al., 2022; Burton, Sanchez, et al., 2022).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses ei ole esitatud andmeid maailmapraktika kohta, kuna neid ei olnud selleks hetkeks veel avaldatud.

Käesolevaks hetkeks on kättesaadavad rahvusvaheline lüisosomaalse happelise lipaasi puudulikkuse registri tulemused (*Clinical Trial NCT01633489*), mille tulemused on avaldatud peale taotluse esitamist (Balwani et al., 2023). 2. Mai 2022 seisuga oli uuringusse kaasatud 293 patsienti 23 riigist (Austraalia, Belgia, Brasiilia, Kanada, Horvaatia, Tšehhi vabariik, Prantsusmaa, Saksamaa, Kreeke, Iirimaa, Iisrael, Itaalia, Jaapan, Mehhiko, Holland, Poola, Portugal, Venemaa, Saudi Araabia, Sloveenia,

Hispaania, Suurbritannia ja Ameerika Ühendriigid). 165 patsienti raviti sebelipase alfaga, 63 neist said ravi kliiniliste katsetuste käigus ja 101 patsienti väljaspool kliinilisi katsetusi rutiinse kliinilise töö raames (80 olid <18 aastased ja 21 olid >18 aastased ravi alustamisel). Ravi tulemused on samasugused nii kliinilistes katsetes osalenud kui ka väljaspool neid ravitud isikute hulgas (Balwani et al., 2023).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

LAL-D raviks häid alternatiivseid raviviise ei ole. Alternatiivsena on püütud patsiente ravida ka statiinidega, mis aga ei ole andnud piisavat raviefekti (Di Bisceglie et al., 1990). Kirjandusest on teada, et raskemate ravijuhtude raviviisiks on olnud ka vereloome tüvirakkude või maksa siirdamine, mis on aga samuti kulukad ning keerukad raviviisid (Balwani et al., 2023).

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 LAL-D-ga seotud ravijuhendit Euroopas.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Ravi KANUMA'ga peaks läbi viima pediatrilistel patsientidel ainevahetushaigustele spetsialiseerunud lastearst ja täiskasvanud patsientidel sisearst või gastroenteroloog, kes on spetsialiseerunud ainevahetushäiretega või krooniliste maksahaigustega patsientide ravile. Antud tervishoiu asutus peab suutma pakkuda erakorralist meditsiiniabi. Ravi teostatakse päevaravis ja võiks toimuda piirkondlikus haiglas, keskhaiglas või üldhaiglas. Eestis on olemas kogemus ensüümasendusravi päevaravi osutamise osas teiste pärilike lüsosomaalsete haiguste korral. Tulevikus võiks antud teenus teoreetiliselt olla osutatud ka kodus õendusravina.

Kuna tegemist on harvikaigusega, siis on praktiliselt võimatu ennustada kuidas jagunevad ravijuhud erinevate haiglate vahel. Kõik sõltub reaalsete patsientide elukohast.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Eestis on olemas kogemus ensüümasendusravi päevaravi osutamise osas teiste pärilike lüsosomaalsete haiguste korral nii piirkondlikus haiglas, keskhaiglas või üldhaiglas. Seetõttu on kindlasti väga realistlik, et suudetakse edukalt pakkuda ka LAL-D enüümasendusravi kõikides mainitud haiglates.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Nagu ka taotluses on välja toodud, siis hetkel puudub Eestis teenuse osutamise kogemus. Ainuke teadaolev Wolmani haigusega laps suri antud haiguse tõttu ravi saamata.

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

Taotluses on realistlikult ennustatud antud harvikaigusega patsientide arvu tulevikus ja antud prognoos vastab teenuse osutajate arvule Eestis. St tulevikus diagnoositavad patsiendid saavad realistlikult ravile.

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

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga.

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

LAL-D ensüümravi korral ei ole näidustatud patsiendi omaosalus arvestades ravimi hinda. Teenus on suunatud eelkõige patsiendi haiguse ravimisele, selle läbi oluliselt elukvaliteedi ja eluea pikendamisele. Patsient ei suuda antud ravi eest ise maksta.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Kindlasti on vajalik täiskasvanud patsiendi ravisoostumus. Vajalik on käia regulaarselt päevastatsionaaris ravil ja kui ravisoostumus puudub, siis on arstil õigus ka ravi katkestada. Lapseeas olevate patsientide korral tuleb otsus ravi osas langetada lapse tervise huvidest lähtudes.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ravi alustamise tingimuseks on kas molekulaarselt ja/või ensümaatilisel kinnitunud LAL-D diagnoos. LAL-D molekulaarse diagnostika võimalused on Eestis rutiinselt kättesaadavad. LAL-D ensüümanalüüsi Eestis rutiinselt teha ei saa ja seda analüüsi saab tellida ainult teistest Euroopa keskustest. Keskmine väislabori enüümanalüüsi hind jääb 1000-1200 euro vahemikku. Diagnoosimiseks enamuse juhtudel piisab molekulaarsest analüüsist. Ensüümanalüüs on vajalik uute ja varem kirjeldamata geenimuutuste korral.

17. Kokkuvõte

Lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkuse (LAL-D) ensüümasendusravi alfasebelipaasiga on näidustatud molekulaarselt ja/või ensümaatilisel diagnoositud LAL-D patsientidel. Otsuse ravi alustamiseks võiks vastu võtta arstide konsiiliumi, kuhu kuuluvad vähemalt kahe erineva arstiliku eriala spetsialistid (näiteks pediaater, sisearst, gastroenteroloog, endokrinoloog või meditsiinigeneetik). Juhul kui patsiendil puudub ravisoostumus, siis on arstide konsiiliumil õigus ka ravi lõpetada.

18. Kasutatud kirjandus

Balwani, M., Balistreri, W., D'Antiga, L., Evans, J., Ros, E., Abel, F., & Wilson, D. P. (2023, Jul). Lysosomal acid lipase deficiency manifestations in children and adults: Baseline data from an international registry. *Liver Int*, 43(7), 1537-1547. <https://doi.org/10.1111/liv.15620>

Burton, B. K., Feillet, F., Furuya, K. N., Marulkar, S., & Balwani, M. (2022, Mar). Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency:

- Final results of the ARISE study. *J Hepatol*, 76(3), 577-587.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.026>
- Burton, B. K., Sanchez, A. C., Kostyleva, M., Martins, A. M., Marulkar, S., Abel, F., & Baric, I. (2022, Jun 1). Long-Term Sebelipase Alfa Treatment in Children and Adults With Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 74(6), 757-764. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003452>
- Del Angel, G., Hutchinson, A. T., Jain, N. K., Forbes, C. D., & Reynders, J. (2019, Nov). Large-scale functional LIPA variant characterization to improve birth prevalence estimates of lysosomal acid lipase deficiency. *Hum Mutat*, 40(11), 2007-2020. <https://doi.org/10.1002/humu.23837>
- Demaret, T., Lacaille, F., Wicker, C., Arnoux, J. B., Bouchereau, J., Belloche, C., Gitiaux, C., Grevent, D., Broissand, C., Adjaoud, D., Abi Warde, M. T., Plantaz, D., Bekri, S., de Lonlay, P., & Brassier, A. (2021, Dec 14). Sebelipase alfa enzyme replacement therapy in Wolman disease: a nationwide cohort with up to ten years of follow-up. *Orphanet J Rare Dis*, 16(1), 507. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02134-3>
- Di Bisceglie, A. M., Ishak, K. G., Rabin, L., & Hoeg, J. M. (1990, May). Cholesteryl ester storage disease: hepatopathology and effects of therapy with lovastatin. *Hepatology*, 11(5), 764-772. <https://doi.org/10.1002/hep.1840110509>
- Ezgu, F. (2022, Feb). Safety of sebelipase alfa for the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Expert Opin Drug Saf*, 21(2), 149-155. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.1993186>
- Vijay, S., Brassier, A., Ghosh, A., Fecarotta, S., Abel, F., Marulkar, S., & Jones, S. A. (2021, Jan 6). Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis*, 16(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01577-4>