

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

|  |  |
|--|--|
| <b>Teenuse nimetus</b><br><i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>   | Mukopolüsahharidoosi pikaajaline ensüümasendusravi laronidaasiga |
| <b>Taotluse number</b><br><i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i> | 1652   |
| <b>Kuupäev</b>   | 24.04.2025   |

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

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Mukopolüsahharidoos (MPS) on pärilik ainevahetushaigus erinevate haigusvormidega (I-IX). MPS I on ainevahetushaigus, kus IDUA ensüümi puudulikkuse tõttu, ei suuda keha rakust välja viia glükaasaminoglükaane (GAG) ning GAG ladestuvad lüsoosoomides, erinevates organites. Ladestumisest tingituna tekivad erinevad terviseprobleemid/haigussümptomid. MPS I alavormi on ajalooliselt kirjeldatud kolme erineva sündroomina – Hurleri sündroom, Hurler-Scheie sündroom ning Scheie sündroom – teineteisest erinevad need sündroomid kliiniliste sümptomite algusaja poolest (joonis 1., Kubaski et al., 2020). Kõige enam väljendunud on kliiniline pilt Hurleri sündroomil, kus esmased sümptomid avalduvad esimesel eluaastal ning haigete eluiga ilma ravita jääb reeglina < 10. eluaasta, Hurler-Scheie sündroomi korral ilmnevad esmased sümptomid väikelpase eas ning ravita haiguskulu korral on keskmine eluiga < 25 eluaastat, Scheie sündroomi korral ilmnevad esmased sümptomid teisel dekaadil ning reeglina eluiga ei ole lühenenud. Kliinilised sümptomid on reeglina maksa-põrna suurenemine, limaskestade turse, hingamisprobleemid, liigeste liikuvushäire ning südamepuudulikkus, kuid ka songad, silmaläätse hägustumine.

*Diagnostics 2020, 10, 161*

4 of 23

manifestations among those patients and a clear differentiation between the historical denominations of Hurler-Scheie and Scheie syndromes is not always possible (Figure 2).



Taotletav uus teenus – mukopolüsahharidoos I tüübi ensüümasendusravi laronidaasiga, on haiguse etioloogiale suunatud ravi – asendatakse puudulikku IDUA ensüümi. Ravi on näidustatud esmase ravimina MPS I alavormi korral. Hurleri sündroomi korral, kasutakse ensüümravi (laronidaas, ERT) reeglina kuni tüvirakkude siirdamiseni (HSCT), kuigi osad

teadusuuringud on tõstatanud küsimuse, kas ERT ravi on seda mõistlik jätkata ka peale HSCT-d, ei ole viimase osas selget arvamust (Grewal, et al., 2005; Cox-Brinkman et al., 2006). Kergemate MPS I vormide – Hurler-Scheie ja Scheie sündroomi korral on sagedamini esmaseks ja osadel juhtudel ainuvalikuks pikaajaline ERT. Ravimi kõrvaltoimeks on antikehade teke, mis võib mõjutada ravimi toimet (de Ru et al., 2011).

Laronidaas sai kasutusloa Euroopas 2003. aastal ning enam kui 20 aasta jooksul on tehtud palju erinevaid ravimuuringuid, millega on näidatud ravimi ohutust ning kasutegurit organkahjustuse süvenemise ärahoidmiseks ja GAG ladestumise vähendamiseks, kas ainuravimina või ravimina enne HSCTd. ERT ravi puuduseks on ravimolekuli suurus ning seetõttu ei läbi ravim hematoentsefaalset barjääri ning ajukahjustus süveneb ka ERT ravi foonil (see on koge tõsisem Hurleri sündroomi korral).

MPS I on haruldane haigus, mille esinemissageduseks hinnatakse u 1:100000 (Jameson et al., 2019), seega arvutuslikult võiks Eestis olla kuni 13 patsienti, kuid arvestades MPS I korral lühenenud eluiga ning kergemate vormide korral diagnoosi keerukust, siis tõenäoliselt ei ole kõik haiged Eestis jõudnud diagnoosini või kahjuks raske haiguse tõttu surnud. Vastavalt taotleja viidatud publikatsioonile (Tiivoja et al., 2022) oli Eestis diagnoositud üks (1) MPS I alavormiga patsient, 2025 aasta seisuga on teada Eestis kaks (2) patsienti, kellel on diagnoositud MPS I, Hurleri sündroom ning, kes on vajanud ERT ravi enne HSCT-d. Need andmed omalt poolt viitavad MPS I-le, kui väga haruldasele haigusele. Haiguse kulu ja ravivõimaluste uurimiseks ja hindamiseks loodi 2003. aastal rahvusvaheline MPS I Register (The Mucopolysaccharidosis I Registry), mis on välja toonud diagnoosi hilinemise ning sellega seoses ka ravi hilinemise nii Hurleri kui ka Hurler-Scheie sündroomi korral, kuid kõige enam Scheie sündroomi korral (D'Aco et al., 2012). Samas, nagu ka taotleja viitab – on varane ravi, diagnoosi kinnitumisel, väga oluline ning seetõttu on näidustatud/õigustatud ravi kättesaadavus Eesti patsientidele.

## **2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus**

Esitatud haiguse ja tervise seisundi iseloomustus taotleja poolt on adekvaatne ja asjakohane.

Lisaksin siia, et täna on Eestis diagnoosi aluseks pigem molekulaarne (DNA) diagnostika, sest Eestis ensüümdiagnostikat ei ole võimalik teha. Ensüümanalüüsiks on vajalik analüüsi saatmine välislaborisse. Samuti võimaldab genotüüp osadel juhtudel ennustada haiguse fenotüüpi – ehk kas on tegemist Hurleri sündroomi, Hurler-Scheie sündroomi või Scheie sündroomiga (Clarke et al., 2019).

MPS I kliiniline pilt on väga varieeruv, kui kõige raskem vorm (Hurler sündroom) diagnoositakse (kas varakult või hilinemisega), siis kergemad vormid (peamiselt Scheie sündroom) võivad olla aladiagnoositud ning laialdasem ülegenoomsete molekulaarsete analüüsides kättesaadavus, võib aidata leida patsiente, kellel on Hurler-Scheie või Scheie sündroom. Täna reeglina Hurleri sündroomi korral on näidustatud konsensusjuhendite alusel alustada esimesel võimalusel ERT raviga ning siis planeerida HSCT ravi, kas ERT ravi peale HSCT on vajalik, selle osas konsensus puudub, seega Hurleri sündroomi korral on reeglina tegemist HSCT eelse ERT ravivajadusega. Samas võib lisanduda Hurler-Scheie ja Scheie sündroomi haigusjuhte, kus ERT võib olla valikuks pikaajases ravis (Hampe et al., 2021) .

## **3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüsides alusel**

Taotluses on ravitulemuslikkuse kohta esitatud kolm kliinilist uuringut.

*I Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr. 2004;144*

Valitud ning analüüsitud publikatsioon on üks esimesi publikatsioone laronidaasi ravi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks. Tegemist on rahvusvahelise (kaasatud oli 5 keskust), randomiseeritud, kahekordselt pimestatud kontrollgrupp-platseebo uuringuga.

Uuring on asjakohane, esitatud andmed on korrektsed.

Antud uuring on kliiniliselt oluline, sest näitas, et ERT ravi on ohutu ning efektiivne. Uuring näitas, et 26-nädalase uuringuperioodi jooksul ERT ravi foonil paranesid statistiliselt oluliselt nii biokeemilised (GAGs) kui ka kliinilised näitajad (FVC, 6MWT), samuti maksa mõõtmed, uneapnoe ja hüpoventilatsioon. ERT ravi oli reeglina hästi talutav, kõrvaltoimed olid reeglina infusiooniga seotud, tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. Kuigi 93% uuritavatest kujunesid IgG antikehad, siis antikehade tase 26- ravinädal lõpuks langes.

Uuringu puuduseks võib lugeda uuringudisaini punkti – et hinnata eesmärgiks seatud näitajaid, kaasati uuringusse >5 aastased, seega, kas Hurler-Scheie või Scheie sündroomiga patsiendid, kuid uuringusse ei saanud nende kriteeriumide alusel kaasata Hurleri sündroomiga patsiente. Samas võimaldas uuring hinnata analüüsitud parameetrite alusel ERT ravi ohutust ning positiivset toimet.

2 Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123: 229 240

Valitud publikatsioon on eelmise publikatsiooni jätku-uuring, kus eelmises uuringus osalenud uuritavad kaasati avatud jätku-uuringusse, mis kestis 3,5 aastat. Uuringu eesmärgiks oli hinnata ensüümravi kaug-tulemit.

Eesmärgist lähtuvalt on valitud uuring asjakohane, esitatud andmed korrektsed.

Antud uuring on kliiniliselt oluline, sest näidati, et 3,5 aasta jooksul kasutatud ERT ravi on ohutu ning efektiivne. ERT raviga vähenesid erinevad MPS I kliinilised sümptomid (hingamispuudulikkus, liigete liikumiskiirang, hepatomegalia) ning paranesid mõõdetavad näitajad: FVC, 6MWT, une mehaanika, õlgade liikuvus hindamisel. ERT ravi oli jätkuvalt hästi talutav, infusiooniga seotud kõrvaltoimed vähenesid peale 6. ravikuud. Anafülaktilise reaktsiooni sai 1/45, 1/45 uuritavatest suri, kuid tegemist ei olnud ERT ravist tingitud põhjusega. IgG antikehad kujunesid 93% uuritavatel, kuid viimasel hindamisel oli seronegatiivsed 29% uuritavatest.

Uuringu puuduseks võib lugeda, et uuringusse ei saadud kaasata Hurleri sündroomiga patsiente, kuid samas näidati, et Hurler-Scheie sündroomiga uuritavate eluiga pikenes ning kliinilised kaebused vähenesid.

3 Polgreen LE, Lund TC, Braunlin E, Tolar J, Miller BS, Fung E, et al. Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Res*. 2020

Valitud publikatsioon 2-aastane avatud HSCT järgne ERT ravi pilootuuringu. Uuringu eesmärgiks oli hinnata kas Hurleri sündroomi korral on HSCT järgselt õigustatud ERT raviga jätkamine.

Eesmärgist lähtuvalt on valitud uuring asjakohane, esitatud andmed korrektsed. Uuringus osales 10 patsienti, kelle vanus oli 5-13 aastat. Ravi talusid uuringugrupi patsiendid hästi, kuid 3 osalejal kujunesid kõrges tiitris IgG antikehad, mis mõjutasid ravitulemust. Uuringus näidati, et alla 8 aastastel uuritavate paranes pikkuskasv, kuid kõigil paranes 6-MWT tulemus. Samas toodi välja, et uuringus osalejate arv oli väike ning lisauuringud on vajalikud, et hinnata ERT ravi näidustust HSCT järgselt.

Kuigi kaks esimest valitud uuringut on läbi viidud >20 aasta tagasi, siis publikatsioonis Jameson et al., 2019, kus eesmärgiks oli leida ning analüüsida randomiseeritud ja osaliselt randomiseeritud kontrollgrupi uuringuid, saadi järgnevad tulemused. Teostati veebipõhine otsing, otsingusõnaga: „mucopolysaccharidosis“. Saadi 204 tulemit: MEDLINE 154 uuringut, ClinicalTrials.gov: 21 uuringut, Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's

Trial register: 29 uuringut, Embase: 0 uuringut. Tulemi analüüsil jäi sõelale 11 uuringut, kuid eesmärkkriteeriumitele (metoodikad, osalejad, ravimeetodid, esmased tulemid, teisesed tulemid) ei vastanud 10 uuringut: ühes uuringus ei olnud platseebo gruppi, üks oli konsensus raport, üks oli ravidoosi optimeerimise uuring, üks uuring uuris ravimi farmakokineetikat ning ohutust, üks oli ERT ravi ülevaade, kaks uurisid ERT ravi intratekaalselt, üks uuris ainult silmaleidu ERT ravi foonil ning kaks, mis olid ülevaated ERT ravist enne HSCT. Üks publikatsioon, mis tunnistati kõikidele nõuetele vastavaks oli taotluses esitatud Wright et al., 2004 uuring, kuid ka selle juhul hinnati uuritavate arvu väheks (45 uuritavat).

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Euroopa Komisjon andis Aldurazyme müügiloa, mis kehtib kogu Euroopa Liidu territooriumil alates 10. juunil 2003. Taotluses on esitatud info ravimi kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta saadud Euroopa avaliku hindamisaruande täistekstist ning see on esitatud korrektselt ning on kättesaadav veebilehel: [https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/aldurazyme-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/aldurazyme-epar-product-information_et.pdf), mis on kättesaadav eesti keeles. Samuti on olemas kättesaadav info ka info, mis uuendusi on tehtud peale ravimile kasutusloa andmist: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/aldurazyme-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/aldurazyme-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf). 2024 aasta uuendused: (1) teatud juhtudel võib pikaajase ERT ravi korral kaaluda koduse infusioonravi võimalust; (2) MPS I Registri arvamus - raske kliinilise vormi korral võib kergemini kujuneda kõrge IgG antikehade tiiter, mis võib mõjutada ravi ja olla seotud ERT kõrvaltoimete ja tüsistustega.

Samuti viitavad ravimi ohutuse kohta taotleja poolt välja toodud uuringud (Wraith et al., 2004, Clarke et al., 2009).

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Ravim on saanud müügiloa 2003. aastal, kogemus kliinilises praktikas pärineb sellest ajast. 2011. aastal koostati konsensus aruanne ERT ravi näidustuste ja ravisoovituste osas (de Rue at al., 2011) – konsensusaruande alusel anti soovitus: alustada ERT ravi esimesel võimalusel alla 2,5 aastastel lastel ning seejärel Hurleri sündroomi korral planeerida HSCT esimesel võimalusel ning üle 2,5 aastastel lastel alustada ERT ravi esimesel võimalusel ning HSCT ravi kaaluda vastavalt näidustustele.

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

ERT ravi laronidaasiga MPS I korral on etioloogiline ravi.

Hurleri sündroomi korral, kui puudub ERT võimalus on alternatiivseks raviks HSCT, kuid ERT ravi alustamine enne HSCT ravi teostamist on oluline, sest lapse tervislik seisund on parem enne HSCT, kuna ERT ravi vähendab/pidurdab organsüsteemide (v.a. kesknärvisüsteem) kahjustust (Cox-Brinkmen et al., 2006, Hampe et al., 2021). HSCT on „kuldstandard“ Hurleri sündroomi korral, kui diagnoos kinnitatakse enne 2,5 eluaastat.

Hurler-Scheie ja Scheie sündroomi korral hinnatakse ERT ravi esmaseks ja osadel juhtudel ka ainukeseks tõendatud raviks, sest HSCT ravi omab ka olulisi kõrvaltoimeid ja võimalikke tüsistusi.

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

Rahvusvaheline heakskiidetud ravijuhend MPS I diagnoosiks ja raviks puudub, taotluses on välja toodud:

1. Euroopa konsensusdokument (de Rue et al., 2011),
2. Suurbritannia pärilike ainevahetushaiguste grupi (British Inherited Metabolic Diseases Group) poolt koostatud ravijuhised MPS I korral (2020)
3. 2021 aasta publikatsiooni (Hampe et al., 2021), kus on välja toodud MPS I hetke standartravi soovitused.

Taotlused on kajastatud asjakohaseid ravisoovitusi: alla 2,5 aastastel lastel alustada esimesel võimalusel ERT raviga ning Hurleri sündroomi korral planeerida HSCT esimesel võimalusel ning üle 2,5 aastastel lastel alustada ERT ravi esimesel võimalusel ning HSCT ravi kaaluda vastavalt näidustustele.

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses on kirjeldatud ERT ravi läbiviimist, vastavalt haigla töökorraldusele kas pediaatria osakonnas või sisekliinikus, päevastatsionaari tingimustes, personali poolt, kellel on olemas ensüümravi osas teadmised/kogemus ning vajalikud esmaabivahendid kõrvaltoimete ja tüsistuste riskist lähtuvalt.

Taotleja ei ole eraldi välja toonud ERT ravikuuri edasi lükkamise või vahele jätmise võimalik põhjuseid, kuid need on kirjeldatud preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes – „Patsientidel, kellel on Aldurazyme'i infusiooni ajal äge haigus, on ilmselt suurem risk infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeks. Enne Aldurazyme'i manustamist tuleb patsiendi kliinilist seisundit hoolikalt kaaluda“. Seega iga ravikuuri eelselt tuleb hinnata patsiendi tervislikku seisundit.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

### **9.1. Tervishoiuteenuse osutaja**

Tervishoiuteenuse osutaja, kus ERT ravi toimub saavad olla kõik haiglad/kliinikud, keda taotleja on välja toonud. Täna on MPS I patsientiga ravikogemus Tartu Ülikooli Kliinikumil, kuid ensüümravi osas ka teistel haiglatel/kliinikutel.

### **9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp**

päevaravi

### **9.3. Raviarve eriala**

Pediaatria, sisemeditiin

### **9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks**

Ei ole minimaalset piirangut. Ravi osutamiseks on vajalik päevaravi võimalus ning elustamisseadmete olemasolu.

### **9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus**

Eriväljaõpe ei ole vajalik, kuid on oluline kogemus pärilike ainevahetushaiguste raviga, ensüümraviga

#### 9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Ei ole miinimumi piirangut, kuid vajadusel on oluline raviosutaja valmisolek erakorraliseks raviks

#### 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis on MPS I alavormiga patsiente ravitud tänase seisuga 2 last, seega ravikogemus Eestis ei ole piisav kokkuvõtete tegemiseks. Samas on ka teisi pärilikke ainevahetushaigusi (nt. Pompe tõbi, Gaucheri tõbi, MPS VI, alfa-mannosidoos, Fabry tõbi, hüpofosfataasia), kus raviks kasutatakse ensüümravi. Näiteks - päriliku ainevahetushaiguse, Fabry tõvega, patsiente on ravitud Eestis enam kui 15 aastat, seega ensüümravi kogemus on teenuse osutajatel piisav.

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

Taotleja on hinnanud, et arvestades MPS I esinemissagedust, sünnib Eestis 1 laps u 9 aastase vahega. Taotleja hinnangule lisaks võib lisanduda siiani diagnoosimata Scheie sündroomiga patsiente, kes vajavad raviks pikaajalist ravi laronidaasiga.

Kuna täna puudub kogemus, on võimalik vaid teoreetiliselt hinnata vajadust. Arvestades, et ravim doseeritakse mg/kg kohta, siis ravimivajadus sõltub patsiendi kehakaalust ning taotleja poolt neli erinevat stsenaariumit välja toodud.

Hurleri sündroomi korral täna on tegemist siiski pigem lühiaegse (kuudes) ERT raviga, kuid vastavalt teadusuuringute tulemustele, võivad konsensussoovitused muutuda.

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

##### 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Tervishoiuteenus päevaravis (3075), millele lisandub tervishoiuteenuse osutamisel kasutatavate harvaesinevate haiguste raviteenuse piirhind. Vajadusel lisaanalüüsid, patsiendi tervisliku seisundi hindmaiseks enne ensüümravi.

##### 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiivne ravi on tüvirakkude siirdamine (ravi algus reeglina sel juhul hiljem), esinevate/kujunevate tervisprobleemide sümptomaatiline ravi, üldseisundit toetav ravi, taastusravi.

##### 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Uus teenus ei asenda olemasolevat tervishoiuteenust.

##### 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Kõik ravijuhud on uued ravijuhud – uued MPS I haigusjuhud, sest siiani Eestis diagnoositud MPS I haigusjuhud (2 patsienti, kellel on diagnoositud Hurleri sündroom), on teostatud HSCT ning peale tüvirakkude siirdamist ensüümraviga ei ole jätkatud.

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

Kui MPS I patsiendil on juba eelnevalt diagnoositud nt. südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, siis esialgu ka ERT ravi foonil jätkub eelnevalt ordineeritud ravi. ERT ravi foonil hinnatakse korduvalt ravivajadust, lähtuvalt patsiendi seisundist.

MPS I diagnoosimise järgselt, sõltub haigusvormist:

- 1) Hurleri sündroomi korral, lisaks esmasele ERT ravile on vajalik HSCT. HSCT ja sellega kaasnevad tervishoiuteenuseid ei märgita taotletava teenuse raviarvele.
- 2) Hurler-Scheie ja Scheie sündroomi korral võib olla ERT on põhiravi, millele lisanduvad taastusravi kulud, mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele.

Eraldi esmaseid meditsiiniseadmeid lisaks vaja ei ole, kuid vajadus on individuaalne on igal haigusjuhul erinev.

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

Kuna puudub kogemus, siis ei oska hinnata alternatiivse raviviisi korral vajalike tervishoiuteenuste, soodusravimite ja meditsiiniseadmete kulusid.

Kui alternatiivse ravina jääb ainukeseks raviks Hurleri sündroomile HSCT, siis reeglina on ravi algus hiljem ning patsient vajab ka peale HSCT tõenäoliselt ena jääksümptomitega eotud raviteenuseid.

Hurler-Scheie ja Scheie sündroomi korral, kus HSCT ei ole näidustatud, peab arvestama, et tegemist on progresseeruva haigusega ning MPS I diagnoosiga patsiendid vajavad aasta-aastalt enam taastusravi, ilmnevate sümptomitega (nt. südamepuudulikkus, südame klapihäired, liigesprobleemid, song, nägemisprobleemid) seotult erinevaid tervishoiuteenuseid ja soodusravimeid.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

ERT on päevaravi alla kuuluv teenus, seega vajab patsient/hooldaja sel päeval töövõimetuslehte.

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

Vastavalt ravikindlustusseadusele § 31 lõige 3 :

- 1) MPS I korral alternatiivset, kiiresti kätte sadavat etioloogilist ravi ERT ravile ei ole
- 2) ERT ravi aitab peatada ja vähendada organkahjustust (va. kesknärvisüsteemi kahjustust) ning HSCT vajadusel on talub patsient ravi paremini.
- 3) ERT ravi eest ise tasumine eeldus, seaks patsiendid ebavõrdsesse olukorda, ERT ravi vajavad reeglina (Hurler, Hurler-Scheie sündroom) alaealised, kes ise ravi eest tasuda ei suuda.

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Arvestades, et ravi toimub eelnevalt diagnoositud MPS I patsientidele, kindlatel näidustustel ning vaid päevaravis meditsiinitöötaja otsusel ja läbiviimisel on väärkasutuse või liigkasutuse tõenäosus madal.

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Hurleri sündroomi korral ei mõjuta patsiendi isikupära ravi tulemusi, sest tegemist on reeglina imiku või väikelapsega.

Scheie sündroomi (sagedamini diagnoositakse täiskasvanueas) korral võib patsiendi valmisolek koostööks mõjutada ravi tulemusi. Eestis täna täiskasvanueas MPS I ravi osas kogemus puudub, ravi alustamine ja vajadusel lõpetamine peaks olema konsiiliumi otsus.

## 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

MPS I korral laronidaasiga ERT ravi näidustus on:

- Hurleri ja Hurler-Scheie sündroomi korral HSCT eelne ravi;
- Hurler-Scheie ja Scheie sündroomi korral näidustusel ainukese ja pikaajalise ravina.

Kohaldamise tingimused on toodud ära konsensusdokumendis (de Rue et al., 2011, BIMDG guidance) – kus ERT ravi peaks alustama kõikidele esmase MPS I diagnoosiga patsientidele ning seejärel on alati vajalik kaaluda HSCT ravi näidustusi ja vastunäidustusi.

Ravi alustamine, jätkamine ja vajadusel lõpetamine peavad olema konsiiliumi otsus.

## 17. Kokkuvõte

Taotletav tervishoiuteenus – MPS I alavormi ensüümasenduravi laronidaasiga on näidustatud MPS I esmaseks raviks, kas ravina enne HSCT või pikaajalise ravina, kui HSCT ei ole võimalik/näidustatud.

Alternatiivset etioloogilist ravi ei ole. Teatud MPS I alavormi korral on võimalik kasutada HSCT, kuid ERT ravi alustamine kohe diagnoosi kinnitumisel aitab pidurdada/vähendada glükaasaminoglükanide kuhjumist organites ning organkahjustust (va kesknärvisüsteemi kahjustust).

Laronidaas sai müügiloo Euroopas 2003. aasta, meditsiiniline kasutus ning uuringud on näidanud ravimi ohutust ning efektiivsust. Ravisoovitused on konsensuslikud ning MPS I alavormi ravi lähtub 2011 aastal publitseeritud soovitustest (de Rue et al., 2011), eesti keelset ravijuhendit koostatud ei ole.

MPS I alavormi korral vajavad ERT ravi laronidaasiga kõik esmase MPS I diagnoosiga patsiendid ning seejärel on alati vajalik kaaluda HSCT ravi näidustusi ja vastunäidustusi. Ravi alustamine, jätkamine ja lõpetamine peavad olema konsiiliumi otsus.

## 18. Kasutatud kirjandus

*Cox-Brinkmann J et al., Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. Bone Marrow Transplantation (2006) 38, 17–21*

*Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics. 2009;123: 229–240. DOI:10.1542/peds.2007-3847*

*Clarke LA et al., Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. Clinical Genetics. 2019;96:281–289. DOI: 10.1111/cge.13583*



de Ru MH et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, 6:55, <http://www.ajrd.com/content/6/1/55>

D'Aco K et al., Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr* (2012) 171:911–919  
DOI 10.1007/s00431-011-1644-x

Grewal SS et al., Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med.* 2005 Feb;7(2):143-6. DOI: 10.1097/01.gim.0000154299.22120.6a.

Hampe CS et al., Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules* 2021, 11, 189.  
<https://doi.org/10.3390/biom11020189>

Jameson E et al., Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 6. Art. No.: CD009354. DOI: 10.1002/14651858.CD009354.pub5.

Polgreen LE, Lund TC, Braunlin E, Tolar J, Miller BS, Fung E, et al. Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Res.* 2020;87: 104 111.DOI:10.1038/s41390-019-0541-2

Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebocontrolled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* 2004;144: 581 588. DOI:10.1016/j.jpeds.2004.01.046

Tiivaja E et al., The prevalence of inherited metabolic disorders in Estonian population over 30 years: A significant increase during study period. *JIMD Rep.* 2022 Aug 24;63(6):604-613. doi: 10.1002/jmd2.12325. eCollection 2022 Nov.