

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Düstroofilise bulloosse epidermolüüsiga patsiendi ravi beremageengeperpavekiga, üks viaal.
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 ülaserava.</i>	1724
Kuupäev	23.04.2026

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Esiteks soovitan taotluses selgelt välja kirjutada, et varajased ja rasked düstroofiline bulloosne epidermolüüsi (DEB) sümptoomid esinevad autosoom-retsessiivse pärandumisega DEB (RDEB) vormi korral. Ka tuleks taotluse tekstis selgemini välja millised tüsistused ja elulemus on raske RDEB ja millised autosoom-dominantse DEB (DDEB) korral. Ravi beremageengeperpavekiga on minu arvates näidustatud ainult raske RDEB korral. Selle tõestuseks on järgmised kokkuvõtted ja artiklid:

- 1) Artiklis [1] on selgelt välja toodud järgmist: RDEB puhul hinnati geeniravi efektiivsust I/IIa faasi kliinilises uuringus (NCT01263379), milles hinnati autoloogsetest keratinotsüütidest koosnevate epidermaalsete kihtide siirdamise pikaajalist ohutust ja efektiivsust, millele transduseeriti ex vivo retroviirusvektoreid, mis sisaldasid *COL7A1* geeni. Pärast keskmiselt 5,9-aastast jälgimisperioodi näitas seitsme RDEB-patsiendi 70% kõigist ravitud kohtadest haavade paranemist $\geq 50\%$ ilma tõsiste kõrvaltoimeteta.
- 2) Krystal Biotech töötas teisena välja mitteintegreeruva, paiksest manustatava *in vivo* geeniasendusmeetodi – Vyjuvek® –, mis sai FDA heakskiidu herpes simplex viiruse 1. tüübi vektorisse (HSV-1) pakendatud *COL7A1* geeni paikseks manustamiseks otse RDEB-haavadele [2]. Seda hinnati 31 RDEB-patsiendil randomiseeritud, platseebo kontrolliga 3. faasi kliinilises uuringus (NCT04491604). Iganädalane ravi parandas oluliselt haavade paranemist, sealhulgas suurte krooniliste haavade puhul, saavutades 71% haavade sulgumise 3 kuu pärast ja 67% 6 kuu pärast, ilma tõsiste kõrvaltoimeteta [3]. Pikemaajaline jälgimine kuni 112 nädalat 47 patsiendil näitas haavade sulgumise määra vahemikus 61,1–89,5%, mis kinnitab selle ravi pikaajalist efektiivsust [4]. Kuna geeni kohale toimetamiseks kasutatakse mitteintegreeruvat HSV-1 vektorit, on vektori integreerumise risk minimaalne, kuid seetõttu on haava sulgumise säilitamiseks vaja ravi järjepidevalt uuesti rakendada. Kuigi C7 on stabiilne valk, millel on pikk poolväärtusaeg basaalmembraanil (> 1 kuu) [5], võib see süsteem osutada kokku sobimatuks teiste põhjuslike EB-valkudega. Lisaks ei pruugi Vyjuvek® olla efektiivne dominantsest päritud alatüüpide, näiteks DDEB ja enamiku EB simplex-iga patsientide raviks [6].

Teiseks taotluses välja toodud RHK kood Q81.2 - Düstroofiline bulloosne epidermolüüs määratleb nii DDEB-i kui ka RDEB alavormi. Seega me ei saa eristada neid patsiente ehk RDEB teistest kergematest DEB alavormidest ainult RHK diagnoosi alusel.

Taotleja võiks selgelt kasutada tekstis konkreetset lühendeid mida nad on sisse toonud: DDEB ja RDEB.

Kolmandaks soovitan täpsustada RDEB ORPHA koode. ORPHA koodide loetelus on järgmised RDEB koodid (<https://www.orpha.net/>):

ORPHA:303 Dystrophic epidermolysis bullosa (see on toodud välja taotluses ning hõlmab ka DDEB-i).

ORPHA:79408 Autosomal recessive generalized dystrophic epidermolysis bullosa, severe form

ORPHA:89842 Autosomal recessive generalized dystrophic epidermolysis bullosa, intermediate form

ORPHA:89843 Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa

ORPHA:79409 Recessive dystrophic epidermolysis bullosa inversa

Orpha koodide alamjaotus on nähtav siin:

<https://www.orpha.net/en/disease/classification/group/162712?orphaCode=303&firstParent=0&name=Dystrophic%20epidermolysis%20bullosa&mode=name>

Palun taotlejal tuua välja kõik Orpha koodid, mille korral on näidustatud ravi.

Neljandaks tuleks taotlusele kindlasti lisada, et raske RDEB diagnoos peaks alati olema kinnitatud molekulaargeneetilise analüüsi abil. See võimaldab eristada RDEB nii DDEB-st kui ka teiste geenide muutustest avaldunud EB alavorme.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Epidemioloogia andmed on korrektsed aga käsitlevad eelkõige rasket RDEB alavormi.

Meile teadaolevalt on viimase 35 aasta jooksul Eestis diagnoositud 5 rasket RDEB juhtu. Kaks last (sünd: 1989 ja 2012) on antud haiguse tüsistuste tõttu surnud ja üks laps (sünd: 2010) emigreerus teise riiki et saada kvaliteetsemat ravi. Käesolevalt elab Eestis 2 RDEB-ga last (sünd 2023 ja 2025), kelledest üks on tulnud Eestisse teisest riigist.

Käesoleval hetkel Eestis teostatav RDEB ravi on korrektselt esitatud.

Katmata ravivajaduse osas lisan järgmist:

RDEB geenitöötlus on peamiselt keskendunud naharakkude (st fibroblastide ja keratinotsüütide) *ex vivo* korrigeerimisele, seetõttu on ligipääsmatute limaskestade, näiteks seedetrakti ja söögitoru. Limaskestade geneetiline korrigeerimine endiselt märkimisväärne väljakutse ja seda pole seni suudetud teostada ning ka taotletav raviviis seda ei korrigeeri. Selle probleemi lahendamiseks on alternatiivse strateegiana uuritud *ex vivo* CRISPR-põhist geenitöötlust, mis on suunatud *COL7A1*-le RDEB jaoks mesenhümaalsetes tüvirakkudes (MSC-des) ja hematopoeetilistes tüvirakkudes (HSC-des) [7, 8]. Pärast intravenooset manustamist võivad need geenikorrigeeritud rakud olla võimelised migreeruma koekahjustuse ja põletiku kohtadesse ning soodustama terapeutilist toimet. See hõlmab C7 ekspressiooni, immunomodulatsiooni, kudede regeneratsiooni ja potentsiaalset diferentseerumist epiteeli- või fibroblastirakkudeks [9, 10].

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

Tervishoiuteenuse tõenduspõhiseuse kohta on esitatud ühe uuringu tulemused [3]. Minupoolne täiendav pikem selgitus koos kirjanduse viidetega on toodud punkti 1. ja 2. all.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ravi ohutuse andmed on korrektselt esitatud.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tervishoiuteenuse osutamise kogemus on olemas SA TÕ Kliinikumis kus on 2025. aastal sündinud patsienti ravitud SA TÕ Kliinikumi Lastefondi toel. Info on leitav siin: <https://www.lastefond.ee/> ja <https://www.facebook.com/profile.php?id=61580808936079>.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete raviviisidega on korrektselt esitatud. Puudu on ainult Filsuvez® puuduv raviefekt limaskestade muutuste raviks, mille kohta me lisasime info punkti 2. alla. See info tuleks lisada taotlusele.

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

Andmed on korrektselt esitatud taotluse punkti 5.2. all.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Tervishoiuteenus osutamiseks vajaminevate tegevuste kirjeldus on taotluse punkt 6.1. all korrektselt esitatud.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Tervishoiuteenuse osutajana on toodud välja Tallinna Lastehaigla SA ja SA TÕ Kliinikum. Lisada tuleks, et tervishoiuteenust saavad teoreetiliselt osutada ka teised 3 etapi või piirkondlikud haiglad, kuna juhul kui ravi vajav patsient elab näiteks Narvas või Saaremaal siis võiks ta ravi saada piirkondlikus haiglas.

Tervishoiuteenuse osutamise tüüp on nii statsionaarne (näiteks: päevastatsionaar) kui ka ambulatoorne.

Raviarve eriala ja minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv on korrektne.

Väljaõppinud personal ja valmisolek teenust osutada on olemas SA TÕ Kliinikumis. Vajadusel on võimalik kasutada nende ekspertiisi teiste haiglate personali väljaõppel.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Antud taotluses ei ole korrektselt esitatud andmed, et teenust ei osutata Eestis. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus on olemas SA TÕ Kliinikumis kus on 2025. aastal sündinud patsienti ravitud SA TÕ Kliinikumi Lastefondi toel. Info on leitav siin: <https://www.lastefond.ee/> ja <https://www.facebook.com/profile.php?id=61580808936079>.

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

Meile teadaolevalt on viimase 35 aasta jooksul Eestis diagnoositud 5 rasket RDEB juhtu. Kaks last (sünd: 1989 ja 2012) on antud haiguse tüsistuste tõttu surnud ja üks laps (sünd: 2010) emigreerus teise riiki et saada kvaliteetsemat ravi.

Käesolevalt elab Eestis 2 RDEB-ga last (sünd 2023 ja 2025), kellest üks on asunud elama Eestisse teisest riigist. Seega tänase päeva seisuga vajavad seda ravi 2 last.

Arvestades 35 aasta jooksul diagnoositud raske RDEB juhtude arvu ja langenud sündivust võime me järeldada, et järgmine haigusjuhtum võiks sündida ligikaudu 10 aasta pärast.

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

Minu arvates on raviarvel rohkem täiendavaid tervishoiuteenuse koode. Näiteks:

- Esmane/korduv arsti vastuvõtt 3002 või 3004.
- Juhul kui protseduuri aitab läbi viia ka nahaarst, siis statsionaarse haige konsultatsioon teisel erialal või teises kliinikus.

Täpsema info saamiseks tuleks küsida seda SA TÜ Kliinikumist kus antud ravi juba tehakse.

Tegemist on uue raviviisiga, mis ei asenda varasemat. Kindlasti jääb alles vajadus haavasidemete järele aga eeldatavalt väiksemas mahus. Täpsemat infot võiks küsida SA TÜ Kliinikumist kus antud ravi juba tehakse.

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

Patsiendi omaosalus ultraharvikravimite korral ei ole näidustatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Punkti 1 all on toodud põhjendus täpsemalt määratleda ravi vajaminevate patsientide alavorm ehk raske RDEB. Minu arvates ei ole käesoleval hetkel näidustatud DDEB korral.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Erinevate geenimutatsioonide korral *COL7A1* geenis võib haiguse raskusaste erineda. Seetõttu on ülioluline molekulaargeneetilise analüüsi teostamine kõigil ravi vajavatel patsientidel.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Tervishoiuteenust peaks osutama väljaõppinud meditsiinipersonal steriilsetes tingimustes.

17. Kokkuvõte

Raske RDEB ravi Beremageengeperpavekiga parandab oluliselt patsientide elukvaliteeti ja eluiga. Alternatiivsed raviviisid puuduvad. Rahvusvahelised ravijuhised on avaldatud enne Beremageengeperpavek ravi kasutuselevõttu, mistõttu ei sisaldu selle ravimi kasutus rahvusvahelistes ravijuhistes. Peamiseks elukvaliteeti ja eluiga lühendavaks faktoriks on seedetrakti ja söögitoru limaskestade kahjustus ning armistumine, mis võib vajada täiendavaid kirurgilisi operatsioone. Ka mõjutab eluiga tõusnud lamerakulise kartsinoomi risk.

18. Kasutatud kirjandus

1. So JY, Nazaroff J, Iwummadu CV, Harris N, Gorell ES, Fulchand S, et al. Long-term safety and efficacy of gene-corrected autologous keratinocyte grafts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253825/>
2. Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, Dolorito JA, Oliver S, Liu H, et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med.* 2022;28(4):780–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35347281/>

3. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. Trial of beremagene geperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2211–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36516090/>
4. Marinkovich MP, Paller AS, Guide SV, Gonzalez ME, Lucky AW, Bağcı IS, et al. Correction to: Long-term safety and tolerability of beremagene geperpavec-svdt (B-VEC) in an open-label extension study of patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Clin Dermatol*. 2025;26(4):637. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40464880/>
5. Kühl T, Mezger M, Hausser I, Guey LT, Handgretinger R, Bruckner-Tuderman L, et al. Collagen VII half-life at the dermal-epidermal junction zone: implications for mechanisms and therapy of genodermatoses. *J Invest Dermatol*. 2016;136(6):1116–23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899947/>
6. du Rand A, Buttle B, Sheppard H. Developing CRISPR-Based Therapies for Epidermolysis Bullosa: A Comprehensive Review of Current Strategies. *Drugs*. 2026 Apr;86(4):465-483. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41731282/>
7. Bonafont J, Mencía A, Chacón-Solano E, Srifa W, Vaidyanathan S, Romano R, et al. Correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa by homology-directed repair-mediated genome editing. *Mol Ther*. 2021;29(6):2008–18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609734/>
8. Webber BR, Osborn MJ, McElroy AN, Twaroski K, Lonetree CL, DeFeo AP, et al. CRISPR/Cas9-based genetic correction for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *NPJ Regen Med*. 2016;1:16014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28250968/>
9. Ebens CL, McGrath JA, Riedl JA, Keith AR, Lilja G, Rusch S, et al. Immune tolerance of allogeneic haematopoietic cell transplantation supports donor epidermal grafting of recessive dystrophic epidermolysis bullosa chronic wounds. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):1161–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866988/>
10. Niti A, Koliakos G, Michopoulou A. Stem cell therapies for epidermolysis bullosa treatment. *Bioengineering*. 2023;10(4):422. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37106609/>