

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Kroonilise hüparatüreoidismi ravi subkutaanse palopegteriparatiidiga, neljanädalane ravikuur
Taotluse number	1733
Kuupäev	07.04.26

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on asjakohased ja põhjendatud ning kooskõlas EMA (Euroopa Ravimiamet) näidustustega.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Näidustuse aluseks oleva haiguse – krooniline hüparatüreosis – iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

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

Taotluses on korrektselt esitatud palopegteriparatiidi 3 faasi kliinilise uuringu PaTHway andmed toetudes kolmele eelretsenseeritud teadusajakirjades avaldatud publikatsioonile (1,2,3):

Esimene publikatsioon annab ülevaate PaTHway uuringu esimesest osast, mis oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga paraleelrühmade uuring, mis kestis 26 nädalat (1). Teine ja kolmas publikatsioon annavad ülevaate eelnimetatule järgnenud 156-nädalase avatud jätku-uuringu tulemustest (2,3). Taotluses on uuringute tulemused esitatud korrektselt, asjakohased statistilised näitajad on ära toodud ja korrektselt esitatud.

Lisatud on ka andmed PaTHway-uuringu 2 aasta tulemuste kohta, mis on avalikustatud teaduskonverentsi ettekandes ja jäädvustatud vastavas lühikokkuvõttes. Teadaolevalt ei ole rohkem kliinilisi uuringuid palopegteriparatiidiga tehtud.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed palopegteriparatiidi võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta on ammendavad ja korrektsed – vastavad EMA (Euroopa Ravimiameti) andmetele.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotletava tervishoiuteenuse tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta toetuvad eespool ära toodud kliinilisele uuringule (1,2,3). Antud kliinilise uuringu tulemusi toetavad ka mõned tavapraktikat kirjeldavad publikatsioonid nagu artikkel, kus kirjeldatakse 123 hüparatüreosisiga patsiendi ravi tulemusi 12 kuu jooksul ja leitakse, et andmed kinnitavad palopegteriparatiidi efektiivsust ja ohutust ka väljaspool kliinilisi uuringuid (4).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud alternatiivid on kohased ja käsitletavad hüpoparatuüreosi standardravina.

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

1. **Teise rahvusvahelise töögrupi juhistes hüpoparatuüreosi hindamiseks ja käsitlemiseks (5)** on PTH asendusravi käsitletud teise rea ravivalikuna, kui standardravi aktiivse D-vitamiini ja kaltsiumi preparaatidega ei kindlusta piisavalt head ravitulemust. Juhised kinnitavad PTH asendusravi vajadust taotluses korrektselt välja toodud näidustustel, kuigi vastavate uuringute vähesuse tõttu on soovitus nõrk (tegemist on harva esineva haigusega). PTH asendusravi preparaatidena on juhises käsitletud inimese PTH (1-34) preparaate, mida kasutatakse raskekujulise osteoporoosi raviks, kuid millel puudub näidustus hüpoparatuüreosi ravimiseks ja inimese rekombinantset rhPTH (1-84) preparaati, mis kõrvaldati FDA poolt USA turult 2019 ja mille tootmise ravimfirma Takeda lõpetas 2024. Seega on praegu ainsaks hüpoparatuüreosi asendusravi näidustust omavaks preparaadiks palopegteriparatiidid, mida on ka juhises mainitud, kui ühte PTH asendusravi preparaati ja ära on toodud ka PaTHway uuringu esimese 26-nädalase randomiseeritud topeltpimedalt paltsebokontrollitud osa tulemused. Kuna enamus palopegteriparatiidi käsitlevaid publikatsioone on ilmunud peale juhiste avaldamist, on palopegteriparatiidi käsitlus juhistes lakooniline.

2. **Euroopa ekspertide konsensusdokumendis kõrvalkilpnäärmehaiguste spetsiifiliste aspektide käsitlemise kohta täiskasvanutel ja rasedatel: Euroopa Endokrinoloogia Seltsi (ESE) kõrvalkilpnäärme haiguste haridusprogrammi soovitus (PARAT 2021) (6)** tunnistatakse nn. teise rea preparaatide kasutamise vajadust juhtudel, kui standardravi aktiivse D-vitamiini ja kaltsiumi preparaatidega ei ole andnud piisavalt häid tulemusi (pole saavutatud adekvaatset kontrolli kaltsiumi sisalduse üle veres, adekvaatseks asenduseks vajalikud kaltsiumi või aktiivse D-vitamiini annused on väga suured, esineb hüperkaltsiuria, neerukivitõbi või nefrokaltsinoos, esineb hüperfosfateemia, gastrointestinaalne malabsorptsioon või hüpoparatuüreosi foonil oluliselt halvenenud elukvaliteet). Juhiste avaldamisaastast tulenevalt ei ole neis palopegteriparatiidi mainitud ja PTH asendusravi preparaatidena on ära toodud inimese PTH (1-34) preparaat ja rekombinantset rhPTH(1-84) preparaat. Hüperkaltsiuria leevendamise võimalusena on juhises välja pakutud ka tiasiiddiureetikumid, mille rohked kõrvaltoimed, patsientide tihedam jälgimisvajadus ja tõenduspõhisuse puudumine on olnud takistuseks nende kasutamisel.

3. Taotluses on ära toodud Kreeka Endokrinoloogia Ühingu juhised hüpoparatuüreosi diagnoosimiseks ja käsitlemiseks (2025), mis ei saa olla otseseks juhendiks hüpoparatuüreosi käsitlemisel Eestis, kuid peegeldab hästi viimaste aastate suundumusi Euroopas.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud andmed palopegteriparatiidi manustamisviisi, annustamise, ravi ettevalmistuse, ravi alustamise, ravimi säilitamise ja raviskeemi kohta on asjakohased ja korrektsed.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Teenuse osutamine toimub kogunud endokrinoloogide poolt TÜK-is, PERH-is ja ITKH-s ambulatoorselt. Spetsiifilise väljaõppe vajadus puudub ja teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenuse osutamise kogemus Eestis seni puudub.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide kohta on adekvaatsed arvestades hüpoparatreosiga patsientide ja teenusepakkujate arvu. Ka teenuse prognoos on arvestades teenust vajavate isikute arvu ja keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta õige ja asjakohane. Tervishoiu teenuse mahtude jagunemist raviasutuste vahel võiks prognoosida järgmiselt: PERH 40%; TÜK 30% ja ITKH 30%. PERH-i suurem osakaal on prognoositav seelses pea- ja kaelakirurgia osakonnas sooritatud ulatuslike kaela piikonna lõikuste järgsetel patsientidel sageli esineva püsiva hüpoparatreosiga, millega need patsiendid jäävad enamasti PERH-i endokrinoloogide jälgimisele.

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

Nii hüpoparatreosi standardravi korral aktiivsete D-vitamiini ja suukaudsete kaltsiumipreparaatidega kui palopegteriparatiidiga toimub patsientide jälgine sarnaste põhimõtete alusel – endokrinoloogi ambulatoorne visiit 3-6 kuulise intervalliga ja kaltsiumi (nii üld- kui ioniseeritud kaltsium), fosfaadi, 25(OH)D-vitamiini, magneesiumi ja neerufunktsiooni näitajate määramisega. Kord aastas soovitatakse määrata kaltsiumi 24t uriinis – väljendunud hüperkaltsiuria on ka üheks palopegteriparatiidi näidustuseks. Üleminekul standardravilt palopegteriparatiidile standardravi esialgu jätkatakse. Palopegteriparatiidi annust tiitritakse vastavalt kord nädalas tehtud kaltsiumi ja fosfaadi määramistele – seega on ravi alguses vajalike biokeemiliste analüüside arv tõenäoliselt suurem. Kaltsiumi väärtuste stabiliseerumisel aktiivse D-vitamiini ja suukaudsete kaltsiumi preparaatide annuseid järk-järgult vähendatakse kuni standardravi lõpetamiseni, mis võib samuti nõuda paari kuu jooksul mõnevõrra sagedasemaid kaltsiumi väärtuste ja fosfaadi määramist.

Uus tervishoiuteenus võiks parandada patsientide elukvaliteeti ja ära hoida hüpokaltseemiaga seotud pöördumisi ja töövõimetus.

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

Taotluses on korrektselt märgitud, et patsiendi valmisolek omaosaluse eest tasuda puudub.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Tervise teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus on minimaalne, kuna ravi toimub spetsialiseeritud keskustes kogenud endokrinoloogide jälgimisel. Kuna tegemist on süsteraviga, saab patsient ravi alustades süstevahendi koolituse ja ka edaspidi jälgitakse süstimisvõtete adekvaatsust.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta raviplaani ega ravi tulemust.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses on korrektselt esitatud palopegteriparatiidravi optimaalse kasutamise tagamiseks vajalikud teenuse kohaldamise tingimused:

1. Ravi alustamiseks on vajalik dokumenteeritud konsillaarne otsus vähemalt kahe endokrinoloogi osalusel
2. Ravi alustamisel peab patsient vastama kindlatele kriteeriumidele
3. Ravi mõju hindamine kolm kuud peale ravi alustamist, et otsustada ravi efektiivsuse, ohutuse ja ravi jätkamise otstarbekuse üle.

17. Kokkuvõte

Taotletakse kroonilise hüoparatiidireoosi ravi palopegteriparatiidi subkutaansete süstetega täiskasvanud patsientidel hüvitamist juhul kui standardravi aktiveeritud D-vitamiini ja suukaudsete kaltsiumi preparaatidega pole andnud piisavalt head tulemust. Palopegteriparatiid on praegu ainus parathormooni asendusraviks näidustatud preparaat ja see on näidanud 3 faasi kliinilises uuringus head tulemuslikkust ja ohutust. Euroopas olulised ravijuhendid viitavad parathormooni asendusravi vajadusele teise ravivalikuna juhtudel, kui standardravi aktiveeritud D-vitamiini ja suukaudsete kaltsiumipreparaatidega ei anna piisavalt head ravitulemust. Kuna nimetatud ravijuhised on välja antud aastatel 2021 ja 2022, ei kajastu nendes konkreetsed soovitusel kasutada asendusraviks palopegteriparatiidi või on vastavad soovitusel lakoonilised. Seni puudub Eestis võimalus parathormooni asendusraviks. Teenuse optimaalseks ja ohutuks kasutamiseks peaks see toimuma kõrgema etapi raviasutustes spetsialiseeritud endokrinoloogia üksustes endokrinoloogi jälgimisel ja ravi alustamiseks peaks olema dokumenteeritud vastav konsillaarne otsus vähemalt kahe endokrinoloogi osalusel.

18. Kasutatud kirjandus

1. Khan et al. (2023). Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res.* 38(1):14-25. doi: 10.1002/jbmr.4726.
2. Clarke et al. (2025). Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 110(4):951-960. doi: 10.1210/clinem/dgae693.
3. Rejmark et al. (2024). Palopegteriparatide Treatment Improves Renal Function in Adults with Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results from the Phase3 PaTHway Trial. *Adv Ther.* 41(6):2500-2518. doi: 10.1007/s12325-024-02843-8.

4. Graham T et al. (2025) Early U.S. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Palopegteriparatide Treatment for Patients With Hypoparathyroidism. *Endocrine Practice* 31: 1568-1575 doi.org/10.1016/j.eprac.2025.08.008.
5. Khan AA, Bilezikian JP, Brabdi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasiaka JL et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism. Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2022;37:2568-2585. doi:10.1002/jbmr.4691
6. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol.* 2022;186: R33-R63. doi:10.1530/EJE-21-1044