

EKSPERTHINNANG

Meditiinilise tõendus põhise hinnang

Taotlus nr 1770

Teenuse nimetus: AngioARC rakuravi jäset ohustava kroonilise isheemia ravi

1. Hinnatava teenuse kirjeldus

Taotletav teenus hõlmab autoloogsel rasvkoel põhinevat rakuteraapiat jäset ohustava kroonilise isheemiaga (*chronic limb-threatening ischemia*, CLTI) patsientidel, kellel revaskulariseerimine ei ole võimalik, ei ole näidustatud või on ebaõnnestunud (“*no-option*” CLTI).

Teenuse peamised komponendid on:

- rasvkoe kogumine,
- rakkude töötlemine GMP-tingimustes,
- intramuskulaarne manustamine isheemilisse jäsemesse,
- kliiniline ja instrumentaalne järelhindamine.

2. Meditsiiniline näidustus ja ravivajadus

CLTI on alajäseme arterite haiguse (*peripheral artery disease*) kõige raskem avaldumisvorm, mida iseloomustavad isheemiline puhkeolekuvalu, mitteparanev haavand või gangreen ning väga suur jäsemekaotuse, kardiovaskulaarsete tüsistuste ja suremuse risk. Taotluses kirjeldatud sihtrühm - “*no-option*” CLTI - on kliiniliselt oluline probleem (ravitühimik), sest tavapärase standardne revaskulariseeriv ravi ei ole neil patsientidel teostatav (enamasti seotud vaskulatuuri kahjustunud anatoomiaga) või ei ole enam tulemuslik (oluliselt langenud (korduvalt)revaskulariseeritud segmendi läbitavus).

Näidustus on kliiniliselt asjakohane ja ravivajadus on olemas. Teenuse laiapõhjalise kasutuse eeldus on üheselt dokumenteeritud “*no-option*” staatus, mis põhineb veresoontekirurgi hinnangul (kaasates vajadusel multidistsiplinaarset ravimeeskonda), objektiivsetel isheemia kriteeriumidel (sh. instrumentaalsetel) ning kuvamisuuringu leiul.

3. Tõendus põhise ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta

3.1 Kliinilised uuringud ja meta-analüüsid

Rahvusvahelises teaduskirjanduses avaldatud uuringud viitavad, et rakuteraapia võib parandada CLTI haigetel sekundaarseid või surrogaatseid tulemusnäitajaid, eeskätt vähendada valu, soodustada haavandite paranemist, tõsta pahkluu-õlavarre indeksit (ABI) ja transkutaanset hapnikurõhku (TcPO₂) (Lu D, et al. Diabetes Res Clin Pract 2011; Rigato M, et al. Circ Res 2017; Xie B, et al. Stem Cells Int 2018; Pu H, et al. J Vasc Surg 2022).

Samas on olemasoleval tõendusmaterjalil mitmed olulised metodoloogilised piirangud:

- uuringud on heterogeensed kasutatud rakutüüpide, preparaate, annuste, manustamisviiside ja patsientide valiku osas;
- suur osa uuringutest on väikese valimiga, avatud disainiga või puuduva/ebapiisava kontrollrühmaga;
- mitmetes meta-analüüsides on tuvastatav võimalik publikatsioonikallutatus ja selektiivne raporteerimine;
- kõige olulisemate (esaste) kliiniliste tulemusnäitajate (suur amputatsioon, amputatsioonivaba elulemus, üldsuresus) osas on tulemused väikse efektiga, neutraalsed ja/või vastuolulised.

Randomiseeritud ja platseebo-kontrollitud uuringud ei ole kinnitanud üheselt veenvat kliinilist kasu. Näiteks JUVENTAS-uuringus ei täheldatud olulist mõju amputatsioonivabale elulemusele ega amputatsioonimääradele (Teraa et al. 2015). Samuti ei näidanud mitmed meta-analüüsid, mis keskendusid randomiseeritud kontrollitud uuringutele, statistiliselt olulist kasu peamistes kliinilistes lõpp-tulemustes (Peeters Weem et al. 2015; Pan et al. 2018).

Kuigi üksikud uuringud (nt RESTORE-CLI) on näidanud positiivset mõju kombineeritud tulemusnäitajatele, ei ole see mõju olnud järjepidev ega piisav, et kinnitada kliiniliselt olulist ja reprodutseeritavat kasu jäseme säilitamise või elulemuse parandamisel (Powell et al. Mol Ther 2012).

AngioARC-spetsiifiline kliiniline kogemus Eestis põhineb väga väikesel, kontrollrühmata patsiendiseerial (n = 7), millest ei ole võimalik teha usaldusväärseid järeldusi efekti suuruse, kestuse ega võrdluse kohta standardraviga. Uuringu protokoll ja/või esialgseid tulemusi pole uuringumeeskond seni teaduskirjanduses publitseeritud. Olemasolev tõendus viitab võimalikule positiivsele mõjule surrogaatsete tulemusnäitajate osas, kuid puudub veenev ja kõrge kvaliteediga tõendus kliiniliselt olulise kasu kohta CLTI patsientidel. Seetõttu on hetkel prognoosimatu, kui palju (mis osakaalus) uus teenus kehtivat ravipraktikat muudaks, isegi juhul, kui ta oleks laialdaselt rakendatav.

3.2 Rahvusvahelised ravijuhised

Kaasaegsed Euroopa ja Põhja-Ameerika ravijuhised on CLTI käsitluses üheselt konsensuslikud. Standardravi põhineb:

- objektiivsel isheemia hindamisel ja multidistsiplinaarsel ravikorraldusel
- riskifaktorite korrigeerimisel ja optimaalsel medikamentoosel ravil
- võimalikult kiirel revaskulariseerimisel avatud või endovaskulaarsel meetodil

2024 ESC ja 2024 AHA/ACC PAD ravijuhised käsitlevad kiiret revaskulariseerimist koos parima medikamentoosse raviga CLTI standardina. Rakuteraapiat ei esitata standardravina ega soovitata rutiinseks kasutamiseks.

ESVS/SVS/WFVS Global Vascular Guidelines (2019) rõhutab samuti, et CLTI ravi keskmes on riski hindamine, haavandiravi, infektsiooni kontrollimine, optimaalne medikamentoosne ravi ja kiire revaskulariseerimine. Juhised märgivad selgelt, et terapeutiline angiogenees (sh raku- ja geeniteraapia) ei kuulu standardravisse ning selle kasutamine on põhjendatud üksnes kontrollitud kliiniliste (teadus)uuringute raames.

Eestis hetkel kehtiv ravipraktika arvestab eelpooltoodud ravijuhiste soovitustega.

Kokkuvõtvalt, rahvusvaheliste ravijuhiste konsensus ei toeta tänasel päeval rakuteraapia kasutamist tavapraktikas ning käsitleb seda jätkuvalt alternatiivse ja eksperimentaalse ravimeetodina.

3.3 Ohutus

Ravi ohutust ei ole hinnatud laia kliinilise kasutuse tingimustes, vaid peamiselt väikestes ja selekteeritud uuringutes. Kuigi otseseid suuri ohutusriske ei ole tuvastatud, on tõendus siiski ebapiisav pikaajalise ohutuse ja laiapõhise kasutamise riskide hindamiseks.

Arvestada tuleb, et ravi hõlmab mitut invasiivset etappi (rasvkoe kogumine, rakupreparaadi manustamine, angiograafiline uuring (DSA)), millega võivad kaasnevad vastavad protseduurilised riskid.

4. Teenuse kasutamise kogemus

Rahvusvaheliselt kasutatakse rakuteraapiat CLTI korral jätkuvalt kliinilise (teadus)töö raames selekteeritud keskustes. Standardiseeritud, laialt aktsepteeritud ravipraktikat ei ole välja kujunenud. Eestis on teenust osutatud haiglaerandi korras alates 2024. aastast ning ravitud on vaid 7 patsienti. Eesti kogemus on seetõttu väga piiratud ja selle põhjal ei ole võimalik hinnata ravitulemi efektiivsust, pikaajast/stabiilsust ja teenuse mõju tervishoiusüsteemi tasandil.

5. Võrdlus alternatiivsete raviviisidega

“*No-option*” CLTI korral on praktilised ravivõimalused piiratud. Need hõlmavad optimeeritud konservatiivset ravi, haavandiravi, infektsiooni ja valu käsitlemist ja muid abistavaid meetmeid (seljaaju stimulatsioon, lumbaalsümpatektoomia, hüperbaariline hapnikravi jne). Kui revaskulariseerimine ei ole võimalik, on haiguse loomulik kulg sageli halb ja võib lõppeda jäseme kaotusega. Siiski ei ole olemasoleva kliinilise tõenduse põhjal näidatud, et rakuteraapia annaks võrreldes alternatiivsete ravivõtetega veenva ja piisavalt tõendatud eelise suurte amputatsioonide, amputatsioonivaba elulemuse või üldsuremuse osas. Võimalik kasu on tõenäolisemalt seotud sümptomite ja lokaalsete haavandiprotsesside lühiaegse mõjutamisega, mitte pikaajase haigusprognosi parandamisega.

6. Vastavus ravijuhistele

Rahvusvaheliste ravijuhiste konsensus ei toeta rakuteraapia kasutamist tavapraktikas ja käsitleb seda jätkuvalt alternatiivse eksperimentaalse ravimeetodina, mille rakendamine peab toimuma rangelt kontrollitud tingimustes.

2024 ESC ja 2024 AHA/ACC PAD ravijuhised käsitlevad revaskulariseerimist koos parima medikamentoosse raviga CLTI standardina. Rakuteraapiat ei esitata standardravina ega soovitata rutiinseks kasutamiseks.

ESVS/SVS/WFVS Global Vascular Guidelines (2019) rõhutab, et CLTI ravi keskmes on riski hindamine, haavandiravi, infektsioonikontroll, optimaalne medikamentoosne ravi ja revaskulariseerimine. Juhised märgivad selgelt, et terapeutiline angiogenees (sh raku- ja geeniteraapia) ei kuulu standardravisse ning selle kasutamine on põhjendatud üksnes kontrollitud kliiniliste uuringute raames.

7. Teenuse osutamise korraldus ja kvaliteet

Teenuse tehniline kirjeldus ja korraldus on arusaadav. Peab rõhutama, et kvaliteetse ja ohutu kasutamise eelduseks on vajalikud tingimused:

- multidistsiplinaarne ravimeeskond (veresoontekirurg, vajadusel interventsionaal-radioloog, anestezioloog, plastikakirurg, sisearst (nt. endokrinoloog), haavandiravi spetsialist, rakuravi teostav meeskond jne);
- standardiseeritud “*no-option*” definitsioon;
- objektiivsed isheemia kriteeriumid (TBI, TcPO₂ või muud dokumenteeritud perfusiooninäitajad, kuvamisuuringu leid);
- eeldefineeritud tulemusnäitajad;
- võimalusel registripõhine ja auditeeritav järelvalve.

Taotluses kirjeldatud korduv invasiivne angiograafiline (DSA) järelkontroll vajab eraldi risk-kasu põhjendust, sest tegemist on invasiivse uuringuga ning selle rutiinne kordamine ei ole iseenesest tõenduspõhise standardi osa.

8. Teenuse mahu prognoos

Taotluses prognoositakse ravida 15-75 patsienti aastas. Arvestades senist kasutust ($n = 7$), teenuse kõrget selektiivsust, “*no-option*” staatuse eeldatavat ranget tõendamist ja rakuravi tootmisvõimekuse piiranguid, on prognoosi täpsus praegu ebakindel ning tõenäoliselt liiga optimistlik.

9. Mõju töövõimele ja tervishoiusüsteemile

Potentsiaalne süsteemne kasu sõltuks eeskätt sellest, kas teenus vähendab patsientidel suurte amputatsioonide arvu, hilisemat hooldusravi koormust ja korduvate hospitaliseerimiste/revaskulariseerimiste hulka. Kuna nende kriteeriumide kohta puudub praegu veenev kliiniline tõendus, ei saa mõju töövõimele ega tervishoiukulule pidada usaldusväärset tõestatuks.

10. Omaosalus

Arvestades haiguse raskust ja sihtrühma haavatavust, ei ole patsiendi omaosalus põhjendatud juhul, kui teenus peaks kuuluma riiklikule rahastamisele.

11. Väär- ja liigkasutamise risk

Risk ei ole suur, kuid see on võimalik, sest “*no-option*” määratlus võib kliinilises praktikas varieeruda. Väär- või liigkasutamise vältimiseks on vajalikud:

- kohustuslik multidistsiplinaarse konsiiliumi otsus;
- dokumenteeritud objektiivsed isheemia kriteeriumid;
- tõendatud varasemate ravivõimaluste ammendumine;
- võimalusel registripõhine jälgimine (ei ole hetkel Eestis tsentraalselt kohaldatav);
- regulaarne audit ning lõpetamiskriteeriumid.

12. Kokkuvõttev hinnang ja järeldus

Olemasolev tõendusmaterjal viitab rakuteraapia võimalikule mõjule CLTI ravi surrogaatsetele lõpptulemustele, kuid puudub kõrge kvaliteediga tõendus kliiniliselt oluliste tulemusnäitajate (suur amputatsioon, amputatsioonivaba elulemus, suremus) paranemise kohta. Randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringute ja meta-analüüside tulemused on väikse efektiga, neutraalsed või vastuolulised. Rahvusvahelised ravijuhised ei käsitle rakuteraapiat standardravina ja piiravad selle kasutamise rangelt kontrollitud kliiniliste (teadus)uuringutega. Sellest järeldub, et rakuteraapia laiapõhjaline kasutamine väljaspool kontrollitud uuringukeskkonda ei ole praegu veel piisavalt põhjendatud.

Kasutatud kirjandus:

1. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:S1-109.
2. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2024;149:e1313-e1410.
3. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45(36):3538-3700.
4. Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous cell therapy for peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Circ Res* 2017;120(8):1326-1340.
5. Xie B, Luo H, Zhang Y, et al. Autologous stem cell therapy in critical limb ischemia: meta-analysis. *Stem Cells Int* 2018;2018:7528464.
6. Pu H, Wang N, Yang L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials on therapeutic efficacy and safety of autologous cell therapy for atherosclerosis obliterans. *J Vasc Surg* 2022;75(4):1440-1449.e5.
7. Lu D, Chen B, Liang Z, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92(1):26-36.
8. Powell RJ, Marston WA, Berceci SA, et al. Cellular therapy with ixmyelocel-T to treat critical limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled RESTORE-CLI trial. *Mol Ther* 2012;20(6):1280–1286.
9. Peeters Weem SM, Teraa M, de Borst GJ, et al. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50(6):775–783.
10. Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled JUVENTAS trial. *Circulation* 2015;131(10):851–860.
11. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, et al.; TAMARIS Committees and Investigators. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomized placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischemia. *Lancet* 2011;377(9781):1929–1937.
12. Pan T, Miao J, Zhang F, et al. Therapeutic efficacy of CD34+ cell-involved mononuclear cell therapy for no-option critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Vasc Med* 2018;23(3):219–231.
13. Peeters JAHM, Schepers A, Hamming JF, Quax PHA. Therapeutic angiogenesis for patients with chronic limb-threatening ischemia: promising or hoax? *Vasc Biol* 2024;6(1):e240009.
14. Teraa M, Sprengers RW, van der Graaf Y, et al. Autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 2013;258(6):922–929.