

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	AstraZeneca Eesti OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Valukoja tn 8/2, 11415, Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	hanno.puttsepp@astrazeneca.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Lapseea algusega hüpfosfataasia ensüümasendusravi alfaasfotaasiga

2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 <sup>6</sup>	

<sup>1</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

## 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Hüpofosfataasia (HPP) on ultraharvik haigus, mida iseloomustab puudulik luu mineralisatsioon ning fosfaadi ja kaltsiumi reguleerimise häired. HPP on geneetiline haigus, mille on põhjustanud mutatsioon(id) mittekoespetsiifilist aluselist fosfataasi (TNSALP) kodeerivas geenis, mistõttu puuduvad TNSALP ensüümid kas täielikult või osaliselt. HPP võib põhjustada progresseeruvat skeleti deformatsiooni, luumurde, kroonilist kurnavat valu, neerufunktsiooni häireid, rasket motoorset arengupeatust, liikumisvõime halvenemist, hingamispuudulikkust ja enneaegset surma. Ilma sihipärase ravita on HPP-st kõige tõsisemalt mõjutatud imikute suremus ühe aasta jooksul pärast sündi vahemikus 50–100%.

Praegune ravi on toetav, ega suuda ravida HPP algpõhjust. Esineb selge vajadus ravi järele, mis oleks suunatud HPP algpõhjuste raviks.

Alfaasfotaas (STRENSIQ) on ainus esmavaliku ravim, mis on heaks kiidetud perinataalse/infantiilse ja juveniilse algusega HPP raviks. Alfaasfotaas on luukahjustustele suunatud ensüümasendusravi, mis ravib HPP algpõhjust ehk taastab TNSALP aktiivsuse. Asendades defektse ensüümi ja ennetades või kõrvaldades skeleti mineralisatsiooni defekte, parandab alfaasfotaas tõsiste skeletiilmingute paranemist ja süsteemse haigestumuse paranemist ning vähendab enneaegse surma riski.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Alfaasfotaas on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks lapseea algusega hüpofosfataasiaga patsientidel haiguse luuvormi raviks
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	<i>E83.3 Fosforiainevahetuse häired</i>

### 3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

**Hüpofosfataasia** (HPP, *hypophosphatasia*) on harvaesinev, raske ja potentsiaalselt surmaga lõppev geneetiline häire, mis tuleneb mittekoespetsiifilist aluselist fosfataasi (TNSALP) kodeeriva geeni funktsionikaotust põhjustavatest mutatsioonidest [1]. TNSALP ensüüm on vastutav mineralisatsiooni blokeeriva anorgaanilise pürofosfaadi lagundamise eest. Mutatsiooni korral puuduvad TNSALP ensüümid kas täielikult või osaliselt, mille tulemuseks on puudulik luu mineralisatsioon, mis põhjustab HPP-le iseloomulikke skeleti defekte ja süsteemseid tüsistusi [2]–[5].

Käesolev taotlus käsitleb lapseea algusega HPP-d, mis hõlmab perinataalse (*in utero*), infantiilse (<6 kuud) ja juveniilse (≥6 kuud kuni <18 aastat) algusega haigust.

- **Imikueas algavat HPP-d** iseloomustavad sümptomid, mis nõuavad sagedasi ja pikaajalisi hospitaliseerimisi intensiivravi osakonnas. Haiglaravi on vajalik elutähtsate funktsioonide toetamiseks – toitumine, hingamine ja korrektiivsed operatsioonid, et võimaldada aju normaalset arengut (nt kraniosünostoosi korral, kus koljuluu õmbluste enneaegne luustumine takistab aju kasvu) ja/või luustiku deformatsioonide parandamine, et võimaldada liikumist [6], [7].
- **Lapseas algavat HPP-d** iseloomustab kasvu- ja arengupeatust, skeleti defektid, luumurrud, liigesvalu, hiline misega kõndimine, raskused liikumisega, lihasnõrkus, kraniosünostoos ja valu [2], [8].

## Klassifikatsioon ja prognoos

Kirjeldataud on kuut erinevat HPP kliinilist vormi, mis põhinevad patsiendi vanusel haiguse ilmnedes (Tabel 1). HPP on pärilik; dominantset pärilikkust seostatakse kergema kliinilise pildiga, retsessiivset pärilikkust raskema haigusega.

Kõige raskem HPP vorm on **perinataalne**, mis üldjuhul lõppeb surmaga mõne päeva jooksul. Harvadel juhtudel on perinataalne vorm healoomuline ning sünnijärgselt sümptomid taanduvad ja haigus kulgeb kas juveniilse või täiskasvanu vormi sarnaselt [6], [8].

**Infantiilse** vormi raskusaste sõltub mõjutatud elunditest. Hingamisteede tüsistused põhjustavad infantiilses vormis kõrget suremust: 50% imikutest surevad 1. eluaasta jooksul; ellujäänutel võib luumineralisatsioon spontaanselt paraneda (v.a kraniosünostoos) [6], [8].

**Juveniilne** vorm eeldatavat eluiga ei mõjuta, kuid esinevad luumuutused (häiritud luumineralisatsioon, luumurrud, jalgade deformatsioonid, valud, rahhiit, kasvuhäired) ja piimahammaste enneaegne väljalangemine [9]–[11].

**OdontoHPP** võib esineda igas vanuses ning mõjutab eelkõige hambaid ning harva luustikku [8], [9], [11].

**Tabel 1. HPP klassifikatsioon traditsioonilise haiguse nosoloogia põhjal [6], [8], [11], [12]**

Klassifikatsioon	Haiguse ilmnemise vanus	Pärilikkus	Sümptomid haiguse esmakordsel ilmnemisel	Prognoos
Perinataalne (surmav)	<i>In utero</i> ja sündides	Autosoomne retsessiivne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luu hüpominalisatsioon</li> <li>• Osteokondraalne kannus</li> </ul>	Surm mõne päeva/nädala jooksul pärast sündi.
Perinataalne (healoomuline)	<i>In utero</i>	Autosoomne dominantne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pikkade luude kaardumine</li> <li>• Sünnijärgne paranemine</li> </ul>	Väga haruldane. Üldiselt hea prognoos. Luumineralisatsioon ja skeleti anomaaliad paranevad pärast sündi; haiguskulg võib sarnaneda kas juveniilse, täiskasvanu või odontoHPP-le.
Infantiilne	<6 kuud	Autosoomne retsessiivne	<p><b>Luud</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kraniosünostoos</li> <li>• Hüpominalisatsioon</li> <li>• Rahhiitilised või gratsiilsed roided</li> <li>• Hüperkaltsiuria / hüperkaltsiemia</li> </ul> <p><b>Hambad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piimahammaste enneaegne välja langemine</li> </ul>	Raskusaste sõltub mõjutatud elunditest ja õigeaegsest ravi alustamisest. Hingamispuudulikkuse ja neerukahjustuste risk. 50% surevad 1. eluaasta jooksul.
Juveniilne	≥6 kuud kuni <18 aastat	Autosoomne retsessiivne (sage) või Autosoomne dominantne (harv)	<p><b>Luud</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lühike kasv</li> <li>• Skeleti deformatsioon</li> <li>• Taaruv kõnnak, nn “pardikõnnak”</li> <li>• Luuvalu/murrud</li> </ul> <p><b>Hambad</b></p>	Raske haigus, mis põhjustab vähest mobiilsust, kroonilist valu, lühikest kasvu ja raskeid luuprobleeme. Luumurrud võivad kehvasti paraneda ja võivad korduda.

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piimahammaste enneaegne välja langemine</li> </ul>	
Täiskasvanud	≥18 aastat (tüüpiliselt keskeas)	Autosoomne retsessiivne või Autosoomne dominantne	<p><b>Luud</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koormusmurd: põialuu, sääreluu</li> <li>• Osteoartriit</li> </ul> <p><b>Hambad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneesis piimahammaste enneaegne kaotus</li> <li>• Jäävhammaste enneaegne kaotus</li> </ul>	Üldiselt hea prognoos, kuid patsientidel võivad esineda teatud füüsilised piirangud sõltuvalt haiguse ulatusest ja progresseerumisest.
OdontoHPP	Igas vanuses	Autosoomne retsessiivne või Autosoomne dominantne	<p><b>Luud</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alveolaarluu kadu</li> </ul> <p><b>Hambad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hammaste enneaegne kaotus (löikehambad)</li> <li>• Dentiini paksus vähenenud</li> <li>• Hamba pulbiidõs suurenenud</li> <li>• Hambakaaries</li> </ul>	Üldiselt hea prognoos. Hammaste kaotus võib omada funktsionaalseid ja esteetilisi tagajärgi.

### Diagnoosimine

Kliiniliste ilmingute mitmekesisuse ja haiguse harulduse tõttu esineb sageli viivitus HPP diagnoosimisel [13]. Eluohtliku haigusega imikutel võib diagnoosimisel esineda lühemaid viivitusi, kuna nende patsientide kliinilised leiud on ilmsemad (nt hingamispuudulikkus, krambid). Diagnoosimise muudab keeruliseks ka see, et esineb suur hulk kattuvate kliiniliste tunnustega skeleti düsplaasiaid [14]–[16], mistõttu võib HPP patsient saada valediagnoosi.

HPP-d saab diagnoosida haigusloo, füüsilise läbivaatuse, laboratoorsete uuringute ja radioloogiliste leidude põhjal (Tabel 2). Kõigil HPP patsientidel on seerumi aluselise fosfataasi (ALP) aktiivsus märgatavalt vähenenud ja see on oluline leid, mida tuleb hinnata vastavalt patsiendi vanuse ja soo referentsväärtustele. HPP diagnoosi soovitatakse lõplikult kinnitada geneetilise testimise teel, kuigi kõigil HPP patsientidel ei pruugi ALPL geenis tuvastatavat geneetilist mutatsiooni esineda [13], [17].

**Tabel 2. HPP diagnoosimise põhimõtted [8], [12], [18]–[20]**

Hinnatav tunnus	Märkused
Haiguslugu ja kliiniline/füüsiline läbivaatus	Piimahammaste enneaegne kaotus lastel ja jäävhammaste enneaegne kaotus täiskasvanutel, luude haprus, lihasnõrkus, valu ja mittetraumaatilised ja/või korduvad luumurrud
Radioloogilised leiud	Osteopeenia, luude hüpominalisatsioon, kehvasti või üldse mitte paranevad koormusmurrud, pseudomurrud, kraniosünostoos imikutel, ning pikkade luude lühenemine, kaardumine ja/või angulatsioon
Laboratoorsed uuringud	Soo ja vanuse järgi kohandatud seerumi ALP aktiivsus on madal kõigi HPP vormide puhul. Teised laboriuuringud võivad olla informatiivsed (PLP, PEA, PPi).
Geneetilised uuringud	HPP kinnitamiseks on soovituslik kasutada ALPL geeni variandi geneetilist testimist.

Lühendid: ALP=aluseline fosfataas; ALPL=aluselise fosfataasi geen; HPP=hüpfosfataasia; PEA=fosfoetanoolamiin; PLP=püridoksaal 5'-fosfaat; PPi=anorgaaniline pürofosfaat.

### Epidemioloogia

Andmed HPP epidemioloogia kohta on piiratud ja varieeruvad suurel määral erinevate genotüübi ja fenotüübi ekspressiooni, perinataalse ja imikute populatsiooni kõrge suremuse ning valediagnoosimise tõttu [8]. Seetõttu ei ole HPP täpne levimus teada ja sõltub vormist, uuritud populatsioonist ja kasutatud meetodist [21]. Kirjanduse andmed näitavad, et tegemist on üliharuldase haigusega ehk esineb vähem kui ühel inimesel 50 000-st [22]. Näiteks USA pediaatriliste andmete kohaselt on raske HPP levimus hinnanguliselt 1/100 000 sünni kohta [8].

Tabel 3 esitab andmed HPP levimuse kohta Euroopas, kus HPP üldine levimus haiguslugude põhjal jääb vahemikku 0,96/100 000 kuni 9/100 000 [23], [24]. Molekulaardiagnostika põhjal on raskete vormide levimust Prantsusmaal ja mujal Euroopas hinnatud 1:300 000-le [25].

HPP tegelik esinemissagedus ja levimus võivad olla suuremad kui praegused hinnangud, kuna HPP-d ei pruugita ära tunda ega õigesti diagnoosida, kuna HPP jäetakse sageli välja diferentsiaaldiagnoosidest. See kehtib eelkõige kergete vormide puhul (perinataalne healoomuline, kerge lapsea, täiskasvanuea ja odontoHPP), mille levimus võib olla 1:6300 [25].

**Tabel 3. HPP levimus Euroopas kirjanduse andmetel**

HPP populatsioon	Allikas	Andmed	Regioon	Levimus
Üldine	Garcia Fontana [24]	Elektroonilised meditsiinilised andmed	Hispaania	9/100 000
	Jenkins-Jones <sup>a</sup> [23]	Elektroonilised meditsiinilised andmed	UK	0,96/100 000
	Jenkins-Jones <sup>b</sup> [26]	Elektroonilised meditsiinilised andmed	UK	2,57/100 000
Raske	Mornet [25]	Genotüpiseerimine	Prantsusmaa	1/297 000
			Põhja-Euroopa	1/337 000
			UK ja Iirimaa	1/339 000
			Lõuna- ja Ida-Euroopa	1/1 358 000
			Kokku	1/476 000
			Hinnanguline Euroopa	1/300 000
Mõõdukas	Mornet [25]	Genotüpiseerimine	Hinnanguline Euroopa	1/6370
Täiskasvanu HPP püsiva hüpo-fosfataseemiaga täiskasvanutel	Tornero [27]	Elektroonilised meditsiinilised andmed	Hispaania	5,95/100 000 (23/386 356)

<sup>a</sup> Levimuse hindamiseks kasutati UK elektroonilistele terviseandmetele kohandatud algoritmi.

<sup>b</sup> Levimuse hindamiseks kasutati UK elektroonilistele terviseandmetele kohandatud Utah HPP algoritmi.

### **Haiguskoormus**

Arvestades HPP erinevaid fenotüüpe ja patsientide erinevaid kliinilisi ilminguid, on elukvaliteedi mõju patsiendile erinev. Üldiselt teatavad HPP-ga patsiendid halvast elukvaliteedist, kuna haigus väljendub erineva tasemega funktsionaalse- ja liikumispuudena, väsimuse, valu ja mõjuna emotsionaalsele seisundile, tööhõivele ja igapäevaelule [28], [29]. Uuringu kohaselt, milles analüüsiti 265 HPP patsiendi elukvaliteeti vähemalt 1 aasta jooksul, olid kõige sagedamini teatatud haiguskoormust mõjutavad sümptomid enneaegne hammaste kaotus (53,5%), luumurrud (35,8%), valu (33,6%) ja motoorsed või liikumiskõrvaldused (30,9%) [28].

### **Ravi**

HPP raviks on oluline, et oleks olemas multidistsiplinaarne meeskond, mis koosneb ortopeedilistest kirurgidest, lastearstidest, hambaarstidest, endokrinoloogidest, neuroloogidest, füsioterapeutidest, pulmonoloogidest, perearstidest ja toitumisspetsialistidest, kes teevad koostööd HPP patsientide ravi optimeerimiseks [30].

Eestis on HPP raviks võimalik vaid toetav sümptomaatiline ravi. Sõltuvalt patsiendi haiguspildist võivad toetavad ravimeetodid hõlmata hingamisabi, luumurdude ravi, kroonilise valu leevendamist, füsioteraapiat, tööteraapiat ja hambaravi. Mõnel juhul võivad mitteparanevad luumurrud või kraniosünostoos vajada kirurgilist sekkumist [30], [31]. Vt lisaks punkt 5.3.

Käesoleva taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu **ensüümasendusravi** (ERT, *enzyme replacement therapy*) **alfaasfotaasiga**, mida tunnustatakse kui raskekujulise HPP peamine ravi [30], [31].

Alfaasfotaas (STRENSIQ) on inimese rekombinantne mittekoespetsiifiline aluselise fosfataasi (TNSALP) ensüüm, mis on näidustatud perinataalse/infantiilse ja juveniilse algusega HPP luuvormi raviks. See on **praegu ainus saadaolev ravi, mis ravib HPP algpõhjuseid**, asendades puuduvat TNSALP ensüümi ja vähendades rakuväliste substraatide (PLP, PPi) kuhjumist. Alfaasfotaas võimaldab HPP-ga patsientidel luustikku tugevdada, hingamisfunktsiooni parandada, vähendada kõnnakuhäireid ning kasvada, areneda ja elada rohkem normaalseid elusid [1], [32]–[36].

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

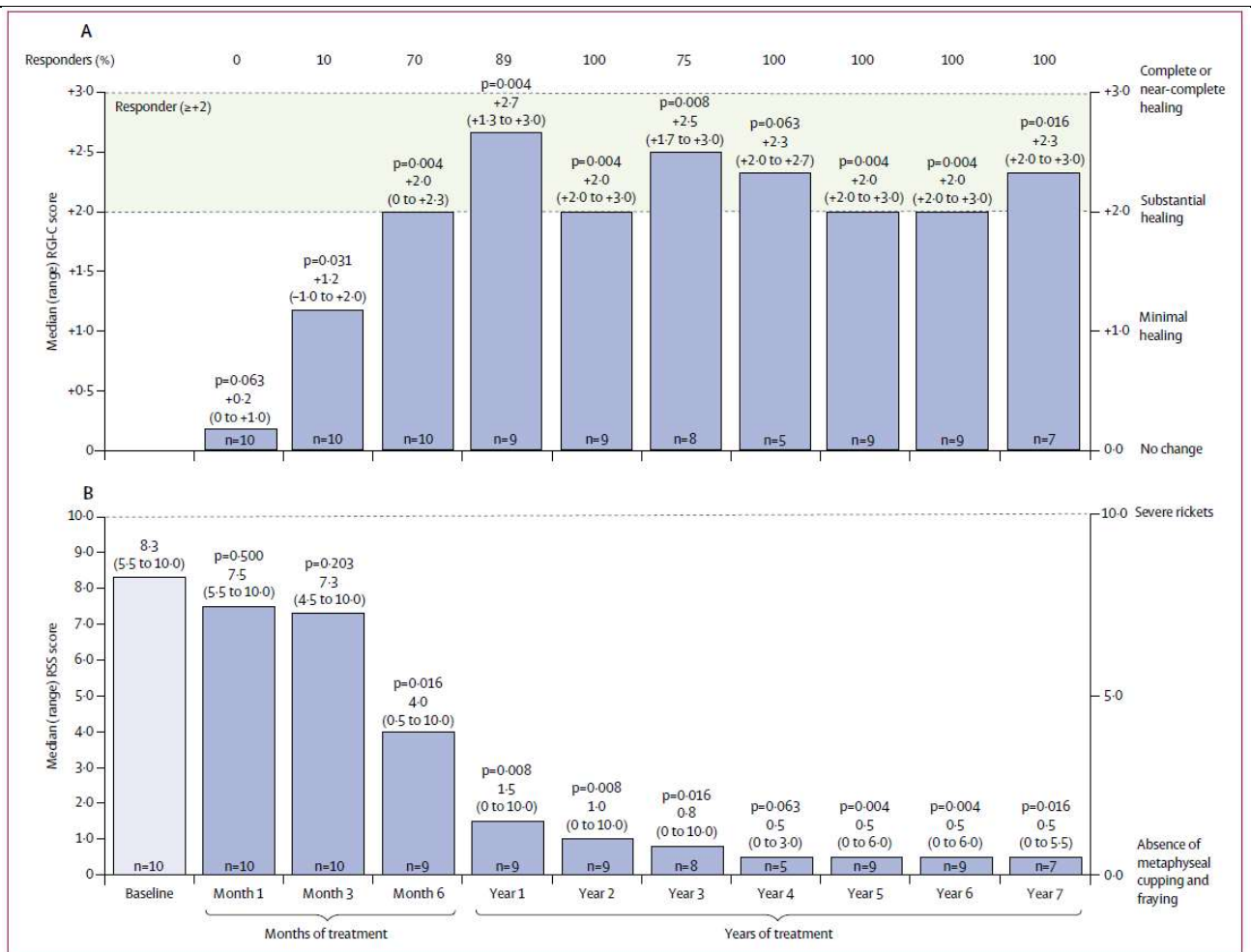
##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Tabel 4 esitab ülevaate alfaasfotaasi kliinilistest uuringutest.

**Tabel 4. Alfaasfotaasi peamiste kliiniliste uuringute kirjeldus.**

Uuring	Uuringu disain	Esmane tulemusnäitaja	Patsientide kirjeldus
<b>ENB-002-08</b> Whyte, 2012 [1]	Avatud sildiga ühe rühmaga faas 2 uuring	Muutus skeleti-ilmingutes (sh rahhiit)	N=11 Vanus ≤36 kuud
<b>ENB-003-08 (jätku-uuring)</b> Whyte, 2019 [32]			
<b>ENB-006-09</b> Whyte, 2016 [33]	Randomiseeritud avatud sildiga annuseid võrdlev faas 2 uuring ajaloolise kontrollrühmaga	Muutus skeletiilmingutes	N=13 Vanus 5-12 aastat
<b>ENB-008-10 (jätku-uuring)</b> Whyte, 2017 [34]			
<b>ENB-009-10</b> Kishnani, 2019 [35]	Randomiseeritud avatud sildiga faas 2 uuring annusevahemiku välja selgitamiseks.	Muutused plasma PPi ja PLP tasemetes	N=19 Vanus 13-65 aastat
<b>ENB-010-10</b> Hofman, 2019 [36]	Ühe ravirühmaga avatud sildiga faas 2 uuring	Muutus skeletiilmingutes	N=69 Vanus ≤5 aastat

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ENB-002-08/ENB-003-08</b> [1], [32]</li> </ul>	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>Uuringusse kaasati 11 patsienti, kellel oli diagnoositud raske, eluohtlik perinataalne HPP (n=5) või infantiilne HPP algusega enne 6. elukuud (n=6).</p> <p>Patsientide vanused varieerusid vahemikus 2 nädalat kuni 3 aastat (mediaanvanus 30 nädalat). Ühe patsiendi nõusolek uuringus osalemiseks võeti tagasi kohe pärast esimest uuringuravimi annust.</p> <p>Jätku-uuringusse sisenes 10 patsienti.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Alfaasfotaas ühekordne <i>i.v.</i> annus 2 mg/kg. Sellele järgnesid <i>s.c.</i> alfaasfotaasi süstid annuses 1 mg/kg (3x nädalas). Subkutaanset annust võis haiguse süvenedes tõsta 3 mg/kg-ni (3x nädalas).
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Puudub
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Algses uuringus ravi kestus vähemalt 1 aasta.</p> <p>Jätku-uuringus ravi kestus kuni 7 aastat (84 kuud).</p> <p>Ravi kestuse mediaanaeg kõigi 11 patsiendi kohta oli 6,6 aastat.</p>
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	<p><b>Muutus skeletiilmingutes (sh rahhiit).</b></p> <p>Muutust hinnati radioloogiliselt RGI-C 7-punktilisel skaalal ja rahhiidi tõsiduse 10-punktilisel skaalal (RSS).</p> <p>RGI-C on 7-punktiline skaala, mis hindab muutuseid HPP-ga seotud skeleti kõrvalekalletes, vahemikus -3 (tõsine halvenemine) kuni +3 (täielik või peaaegu täielik paranemine). Hinnatakse rinna, bilateraalse randme ja bilateraalse põlve radioloogilisi muutuseid.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><b>Alfaasfotaas parandas oluliselt HPP-ga seotud skeletiilminguid.</b></p> <p>Uuringu 24. nädalaks paranesid RGI-C ja RSS skoorid 9/10 patsiendist (90%). Võrreldes algväärtusega paranes mediaan RGI-C skoor 2,0 punkti võrra (p=0,004) ning mediaan RSS skoor 3,5 punkti võrra (p=0,004).</p> <p>Uuringu 48. nädalaks paranesid RGI-C ja RSS skoorid 8/9 patsiendist (89%). Võrreldes algväärtusega paranes mediaan RGI-C skoor 2,3 punkti võrra (p=0,004) ning mediaan RSS skoor paranes 8,8 punkti võrra (p=0,008).</p> <p>Uuringu 7. aastaks paranes RGI-C skoor kõigil patsientidel (7/7). Paranemist täheldati juba uuringu 3. kuul. Kõrgeima skoori (+3) saavutas neli patsienti, neist kolm uuringu esimesel aastal ja üks uuringu 2. aastal ning neil kõigil püsis RGI-C skoor <math>\geq +2</math> igal ajahetkel. Mediaan RSS skoori paranemist täheldati juba uuringu 6. kuul.</p>



**Joonis 1. Mediaan RGI-C skoorid (A) ja RSS skoorid (B) läbi aja**

(A) RGI-C skoor +2 (rahhiidi oluline paranemine) või kõrgem klassifitseeriti ravivastuseks.

(B) p-väärtused on võrdluses RSS algväärtusega.

Allikas: [32]

#### 4.2.7 Teised tulemusnäitajad

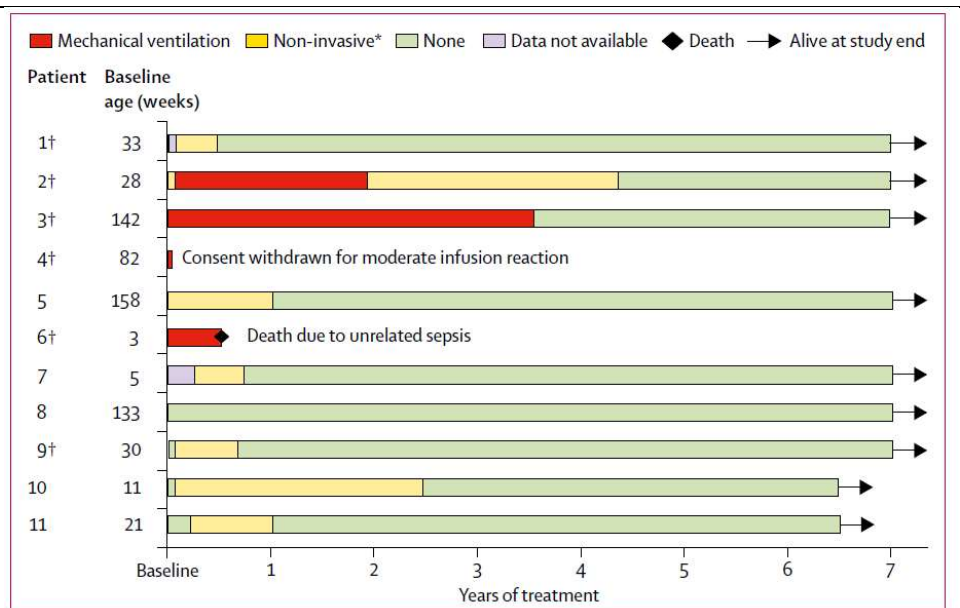
- Respiratoorne staatus
- Motoorne funktsioon (kuni 42-kuustel patsientidel kasutati BSID-III skaalat)
- Farmakodünaamika
- Kasv
- Ohutus

#### 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

##### **Respiratoorne staatus**

Peaaegu kõigil (10/11) patsientidel esinesid uuringu alguses hingamisprobleemid, mis ulatusid progresseeruvast puudulikkusest kuni täielikku mehaanilist ventileerimist vajava hingamispuudulikkuseni. **Ravi käigus paranes kõigi patsientide respiratoorne funktsioon.** Uuringu 48. nädalal hingas ilma abita 6/9 patsiendist, 1 patsient sai lisahapnikku ninakanüüli kaudu, 1 patsient vajas mehaanilist ventileerimist vaid öösel ja 1 patsient vajas pidevat mehaanilist ventileerimist. Uuringu 2. aastal vajas jätkuvat hingamisabi 3/9 patsiendist ning **alates 4,5 aastat uuringu algusest ei vajanud ükski patsient hingamisabi.**





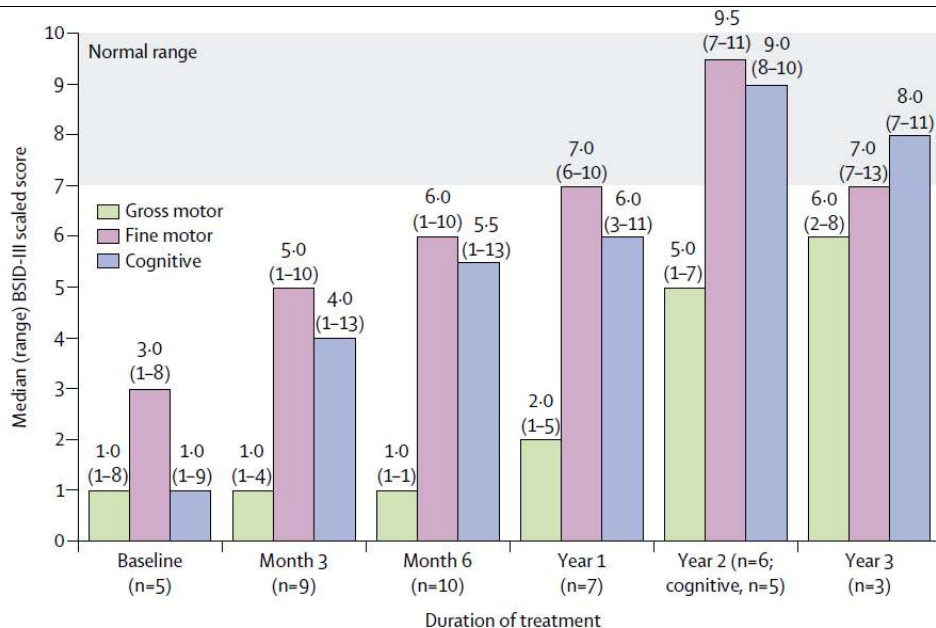
Joonis 2. Vajadus hingamistoe järele

### Motoorne funktsioon

Uuringu alguses esines kõigil patsientidel suur motoorne mahajäämus. Kaks patsienti hinnati liiga hapraks, et seda testida. Ükski patsientidest ei suutnud oma keharaskust kanda (k.a.  $\geq 18$ -kuused patsiendid).

**Uuringu jooksul paranes motoorne funktsioon 7/8 patsiendist.** Uuringu 48. nädalal suutis oma keharaskust kanda 7/9 patsiendist. Patsiendil, kellel uuringu alguses ei tuvastatud radioloogiliselt ühtegi nähtavat luud ja kes ei suutnud spontaanselt liigutada, suutis 48. nädalal kõiki jäsemeid tõsta.

BSID-III üldiste mootorsete võimete skaala mediaanskoor paranes algtaseme skoorilt 1,0 mediaanskoorini 6,0 (normväärtus 10), ehk toimus mootorsete oskuste paranemine ja vähenes arengupeatus. Peenmootorika ja kognitiivsete oskuste osas normaliseerusid tulemused uuringu 2. ja 3. aastal (Joonis 3).



**Joonis 3. Muutus BSID-III skooris**

Hall taust tähistab keskmist vahemikku samas vanuses tervetel lastel.

### Kasv

Patsientide mediaanpikkus oli uuringu alguses 56,5 cm (n=11) ja uuringu 7. aastal 112,5 cm (n=7). Mediaanpikkuse Z-skoor tõusis alates uuringu 6. kuust kuni uuringu lõpuni võrreldes algväärtusega. 4/9 patsiendist oli Z-skoor uuringu lõpus normipiires.

Patsientide mediaankaal oli uuringu alguses 4,1 kg (n=11) ja uuringu 7. aastal 19,8 kg (n=7). Mediaankaalu Z-skoor tõusis ja püsis normaalväärtuse 2 standardhälve piires alates uuringu 3. aastast.



**Joonis 4. Mediaan pikkus (sinine) ja kaal (punane) läbi aja.**

Hall taust tähistab keskmist vahemikku samas vanuses tervetel lastel.

### Farmakodünaamika

6. kuud pärast ravi olid vähenenud TNSALP substraatide (PPi ja PLP) plasmakontsentratsioonid ning madalam tase püsis kogu uuringu jooksul; PLP kontsentratsioon esines mõõduvaid tõuse. PPi tase püsis alumise normipiiri lähedal.

Seerumi ALP aktiivsus oli uuringu alguses madal (mediaan 21 U/l; n=9), kuid oli kasvanud umbes 100-kordselt teisel päeval pärast intravenooset alfaasfotaasi manustamist (2990 U/l; n=9) ning püsis kõrgel tasemel ka subkutaansete annuste ajal: uuringu 1. aasta lõpus 5304 U/l (n=8) ja uuringu 7. aasta lõpus 4143 U/l (n=7).

### Ohutus

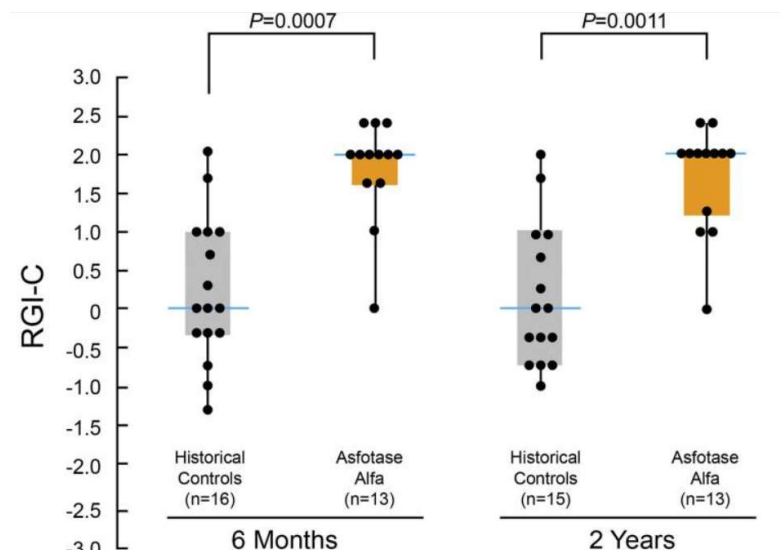
Kõrvaltoimeid esines kõigil 11 patsiendil. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pürektsia (73%; 8/11), ülemiste hingamisteede infektsioon (73%; 8/11), kraniosünostoos (64%; 7/11), pneumoonia (64%; 7/11), kõhukinnisus (55%; 6/11), keskkõrva põletik (55%; 6/11) ja oksendamine (55%; 6/11). Kõik süstekoha reaktsioonid olid kerge või mõõduka raskusastmega. Enamus kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 10 patsiendil (91%).

Üks patsient võttis tagasi nõusoleku uuringus osalemiseks kohe pärast esimest i.v. alfaasfotaasi manustamist kõrvaltoimete esinemise tõttu. Üks patsient suri sepsise tõttu 7,5 kuud pärast ravi algust (vanuses ~8 kuud). Rohkem surma- ega ravi katkestamise juhte ei registreeritud.

	<p><b><u>Immunogeensus</u></b></p> <p>Uuringu esimese 6 kuu jooksul esines ravimi vastaseid antikehasid 4 patsiendil. Kogu raviperioodi jooksul esines ravimi vastaseid antikehasid 8/10 patsiendist (80%), neist 5 patsiendil esines neutraliseerivaid antikehasid. Antikehade tiitrid püsisid madalad ja ei paistnud mõjutavat kliinilisi tulemusi.</p>
<p>• ENB-006-09/ENB-008-10 [33], [34]</p>	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>Eesmärk võrrelda erinevaid alfaasfotaasi annuste efektiivsustulemusi ajaloolise kontrollrühma tulemustega.</p> <p>Uuringusse kaasati 13 patsienti, kellel oli kas infantiilse (38%) või lapsea (62%) algusega HPP (vastavalt <math>\geq 5</math> ja <math>\leq 12</math> aastat vanad). Patsientidel pidid olema kasvuplaadid avatud, Tanneri skaalal skoor <math>\leq 2</math> (prepuberteet).</p> <p>Uuringusse kaasatud patsiendid olid vanuses 6-12 aastat (mediaanvanus 8,6 aastat). Enamus patsientidest olid poisid (n=11; 85%). Üks patsient katkestas uuringu (nõusoleku tagasi võtmine) skolioosioperatsiooni tõttu uuringu 1. kuul. Jätku-uuringusse sisenes 12 patsienti, kes kõik selle ka lõpetasid.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Patsiendid randomiseeriti esimese 6 kuu ajal saama las:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alfaasfotaasi <i>s.c.</i> annus 2 mg/kg 3x nädalas (n=6)</li> <li>• Alfaasfotaasi <i>s.c.</i> annus 3 mg/kg 3x nädalas (n=7)</li> </ul> <p>Sellest esimese kuu aja jooksul manustati ravimit haiglas (esimene kord meditsiinipersonali poolt, edasi juba lapsevanema poolt meditsiinitöötaja juhendamisel), edaspidi toimus manustamine kodus.</p> <p>Jätku-uuringu alguses (1,5 kuu jooksul) manustati kõigile patsientidele alfaasfotaasi annuses 3 mg/kg/nädalas (kas 1 mg/kg 3x nädalas või 0,5 mg/kg 6x nädalas). Kuna ravi efektiivsus vähenes, tõsteti ravimi annust sealt alates 6 mg-ni/kg/nädalas.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Ajalooline kontrollrühm: ravimata HPP-ga patsiendid (n=16). Nende kliinilises ravis oli järgitud sarnast plaani alfaasfotaasi rühma patsientidega ja nad olid samadest uuringukeskustest.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Algne uuring kuni 5 aastat.</p> <p>Jätku-uuring kuni 7 aastat.</p> <p>Uuringu lõpuks olid patsiendid saanud ravi kestuse mediaaniga rohkem kui 76 kuud (6,3 aastat).</p>
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	<p>Muutus skeleti radiograafias (mõõdeti RGI-C skoorina) – hinnati randme- ja põlvepiirkonna röntgenülesvõtteid.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><b>Alfaasfotaas parandas oluliselt HPP-ga seotud skeletiilminguid.</b></p> <p>Pärast 6-nädalast ravi alfaasfotaasiga oli mediaan RGI-C skoor oluliselt paranenud (+1,0; p=0,001). Tulemused paranesid veelgi uuringu 6. kuuks ja püsisid kuni uuringu 5. aastani (+2,2; p=0,0005). Uuringu 7. aastal oli mediaan RGI-C skoor 2,8 (erinevus algväärtusest p=0,0005). Ajaloolises võrdlusrühmas ei muutunud RGI-C skoorid oluliselt 2 aasta jooksul.</p>

69% (9/13) ravi saanud patsientidest saavutas RGI-C skoori  $\geq +2$  uuringu 6. kuul, võrreldes 6% patsientidega ajaloolises kontrollrühmas ( $p=0,007$ ). See hulk suurenes uuringu jooksul: 75% uuringu 2. aastal, 88% uuringu 3. aastal ja 92% uuringu 5. aastal.

Ka RSS skoorid paranesid uuringu jooksul pidevalt. Uuringu 7. aastal oli mediaan RSS skoor 0 (algväärtus oli 3,0).



Joonis 5. Skeleti paranemine alfaasfotaas ravi ajal.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

- ALP aktiivsus, PPI ja PLP kontsentratsioon
- Kasv
- Tugevus
- Füüsiline funktsioon
- Valu ja puude hindamine
- Ohutus

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

#### **Farmakodünaamika**

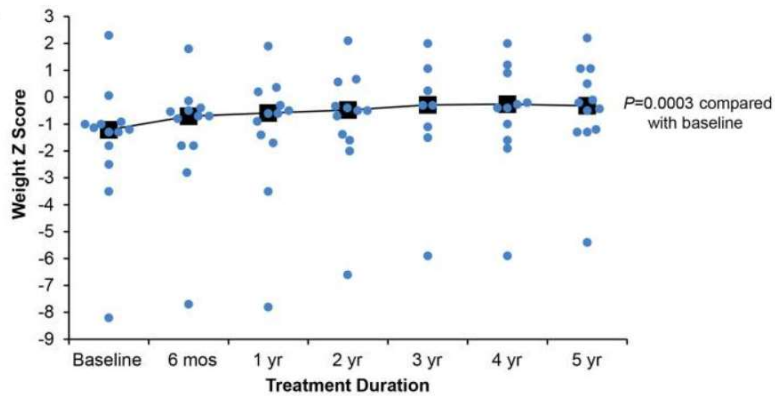
Seerumi ALP aktiivsuse mediaanväärtus oli uuringu alguses 49 IU/l, misjärel tõusis järsult alfaasfotaas-ravi tulemusel. Uuringu 5. aastal oli seerumi ALP aktiivsuse mediaanväärtus 5747 IU/l.

Plasma PPI mediaan kontsentratsioon oli uuringu alguses 4,9  $\mu\text{M}$  (vanusele vastava normväärtuse ülemise piiri lähedal). Uuringu 6. nädalal langes plasma PPI kontsentratsioon enamus patsientidel (mediaan 2,0  $\mu\text{M}$ ) ja püsis normaalsel tasemel kogu uuringu jooksul.

Plasma PLP mediaan kontsentratsioon oli uuringu alguses 218 ng/ml (selgelt üle normaalväärtuse). Uuringu 6. nädalal langes plasma PLP kontsentratsioon enamus patsientidel (mediaan 10,6 ng/ml) ja püsis normaalsel tasemel kogu uuringu jooksul.

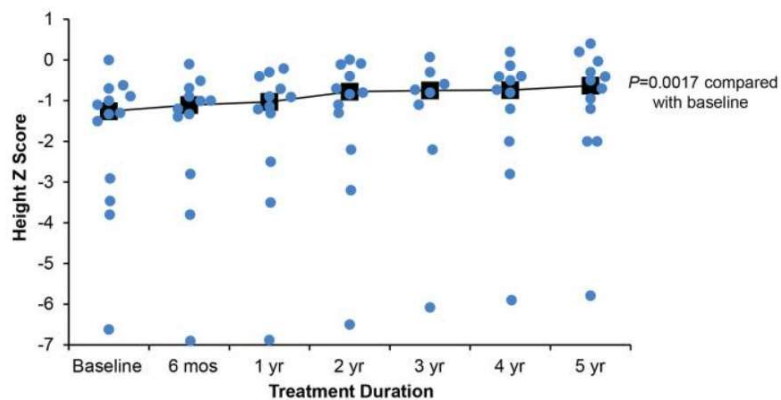
#### **Kasv**

Esimene oluline tõus kaalu Z-skoorides esines uuringu 6. nädalal kui Z skoori mediaan tõusis -1,21-lt (algase) -0,92-ni ( $p=0,0048$ ). Uuringu 5. aastal oli see -0,32 ( $p=0,0003$ ) ning uuringu 7. aastal -0,15 ( $p=0,0004$ ).



**Joonis 6. Muutused kaalus**

Esimene oluline tõus pikkuse Z-skoorides esines pärast 1,5-aastast ravi kui Z skoori mediaan tõusis -1,26-lt (algtaase) -0,87-ni ( $p=0,0257$ ). Uuringu 5. aastal oli see -0,63 ( $p=0,0017$ ) ning uuringu 7. aastal oli see -0,69 ( $p=0,0007$ ).



**Joonis 7. Muutused pikkuses**

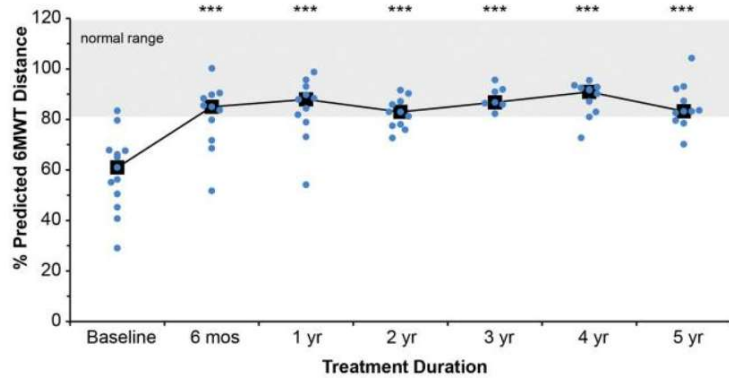
BMI skoor oli uuringu 5. aastal samuti oluliselt tõusnud võrreldes algväärtusega (-0,57 vs 0,05;  $p=0,008$ ).

### Tugevus

Enamus patsiente muutusid ravi jooksul tugevamaks. Kui mediaan parema puusa abduktsioon (keskjoonest kõrvaleviimine) oli uuringu alguses 13,6 naela ehk 6,17 kg (50% võrreldes tervete eakaaslastega), siis uuringu 6. kuul oli see 18,3 naela ehk 8,30 kg ( $p=0,0018$ ; 60% eakaaslaste tulemusest) ning uuringu 5. aastal oli see 19,5 naela ehk 8,85 kg ( $p=0,0079$ ; 91% eakaaslaste tulemusest).

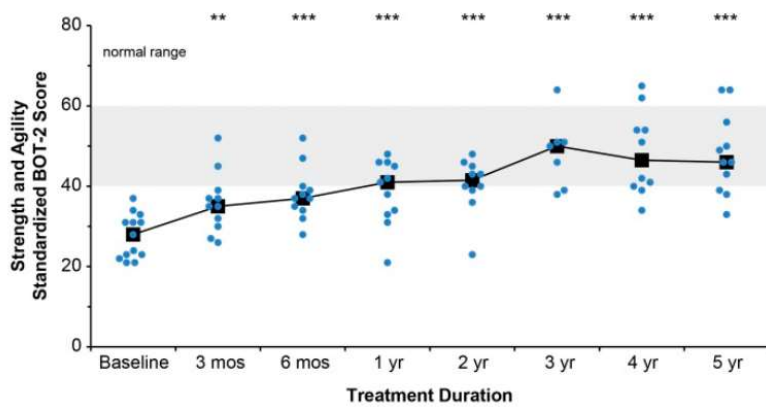
### Füüsiline funktsioneerimine

Uuringu alguses esines motoorika viivitusi ja funktsionaalset puuet enamusel patsientidest. Näiteks 9/13 patsiendist oli 6-minutilise kõndimistesti (6MWT) tulemus alla normi ( $<80\%$  tervete eakaaslastega võrreldes). Pärast 5-aastast ravi saavutas 7/9 patsiendist normaalse liikumisvõime. Mediaan skoor tõusis 61%-lt (algväärtus) 83%-ni uuringu 5. aastal ( $p=0,0002$ ). Uuringu 7. aastal tõusis mediaan skoor 85%-ni ( $p=0,0006$ ).



**Joonis 8. Muutus 6-minuti kõnnitests**

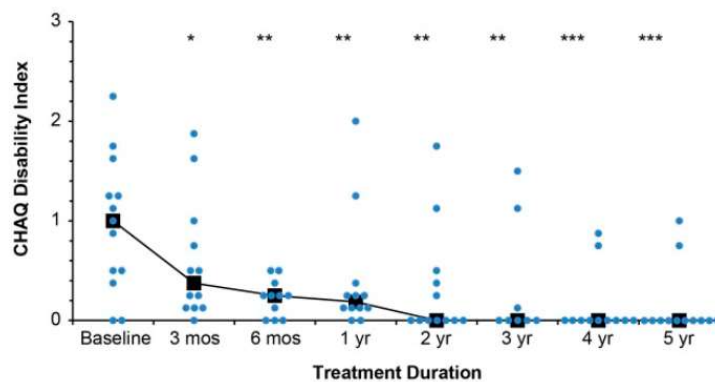
Motoorsete oskuste BOT-2 testi tugevuse ja kiiruse komposiitskoori mediaanväärtus oli uuringu alguses 28,0 (algfase), saavutades normaalse taseme pärast 1-aastast ravi ning olles statistiliselt oluliselt paranenud uuringu 5. aastal (46,0;  $p \leq 0,0001$ ). Uuringu 7. aastal oli mediaan 51 ( $p < 0,0001$ ).



**Joonis 9. Muutus mootorsetes oskustes BOT-2 skoori järgi**

### Valu ja puude hindamine

Kasutati lapsevanemate poolt hinnatavaid tulemusi CHAQ küsimustiku abil. Kliiniliselt tähenduslikud paranemised püsisid uuringu 5-aastase perioodi jooksul. CHAQ valu ja puude mediaanväärtused olid uuringu alguses vastavalt 20,0 ja 1,0 ning uuringu 5. aastal enamusel patsientidest 0 (valu või puue puudub;  $p = 0,1125$  ja  $p = 0,0002$ ). See tulemus püsis uuringu 7. aastal.



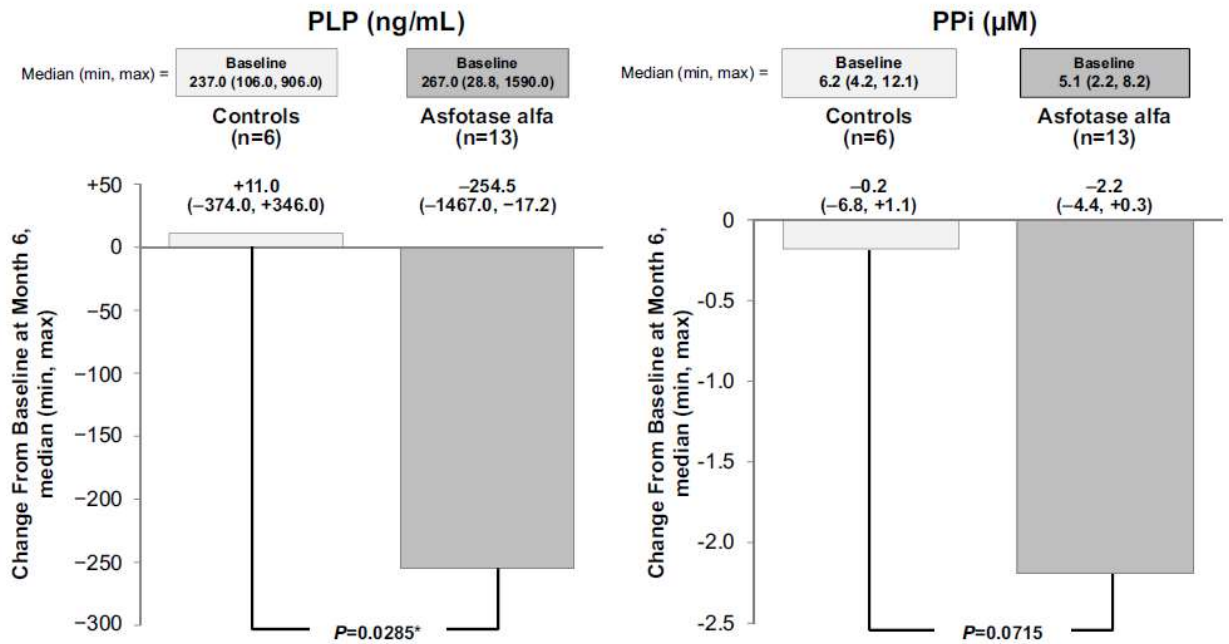
**Joonis 10. Puude aste CHAQ skoori järgi**

	<p><b><u>Ohutus</u></b></p> <p>Uuringu jooksul ei esinenud ühtegi surmajuhtu, tõsist kõrvaltoimet ega uuringu katkestamist kõrvaltoimete tõttu. Kõik patsiendid kogesid vähemalt ühte kõrvaltoimet. Enamus ravimiga seotud kõrvaltoimetest olid süstekoha reaktsioonid. Süstekoha reaktsioonide minimeerimiseks rõhutati süstekoha roteerumise põhimõttest kinni pidamist.</p> <p><b><u>Immunogeensus</u></b></p> <p>Kõik patsiendid olid ravimi vastaste antikehade suhtes positiivsed. Viiel patsiendil esines neutraliseerivaid antikehasid, kuid puudus ilmne mõju ravi efektiivsusele.</p>
<p>• <b>ENB-009-10 [35]</b></p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>Uuringusse kaasati teismelisi ja täiskasvanud patsiente (n=19) vanuses 13-65 aastat, kellel oli diagnoositud HPP. Patsientidel pidi olema esinenud osteomalaatsia (niudeluu biopsiaga kinnitatud).</p> <p>Kaasati 19 patsienti, kellest 14 osales uuringus lõpuni ja 5 katkestas osalemise. 6 patsienti olid noorukid (13-18 aastat) ja 13 patsienti olid täiskasvanud (<math>\geq 18</math> aastat). Patsientide mediaanvanus uuringu alguses oli 55,0 aastat (vahemik 13-66 aastat). 4 patsiendil oli infantiilne HPP, 14 patsiendil lapseea algusega HPP ja 1 patsiendil täiskasvanu algusega HPP.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Algse 6-kuulise randomiseeritud raviperioodi ajal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alfaasfotaas s.c. annuses 0,3 mg/kg/päevas (2,1 mg/kg/nädalas) (n=7)</li> <li>• Alfaasfotaas s.c. annuses 0,5 mg/kg/päevas (3,5 mg/kg/nädalas) (n=6)</li> </ul> <p>Jätku-uuringu alguses said kõik patsiendid (n=19) alfaasfotaasi 0,5 mg/kg/päevas (3,5 mg/kg/nädalas), kuid umbes 6 kuud kuni 1 aasta pärast jätku-uuringu algust tõsteti annust 1 mg-ni/kg/päevas (6 mg/kg/nädalas). Ühe patsiendi puhul seda muutust ei rakendatud.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Algse 6-kuulise randomiseeritud raviperioodi ajal kasutati võrdlusena kontrollrühma, kes ei saanud ravi (n=6)</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Algse 6-kuuline randomiseeritud raviperiood.</p> <p>Jätku-uuring kuni 5 aastat.</p> <p>Uuringu lõpuks olid patsiendid saanud ravi mediaankestusega üle 60 kuu.</p>
<p>4.2.5 Esmase tulemusnäitaja</p>	<p>Muutused plasma PLP ja PPI kontsentratsioonides uuringu 6. kuul (võrreldes algtasemega)</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Muutused PLP ja PPI kontsentratsioonide tasemetes olid alfaasfotaasi ühendatud rühmas (n=13) suuremad kui kontrollrühmas (n=6). Erinevus oli statistiliselt oluline PLP puhul (p=0,0285), kuid mitte PPI puhul (p=0,0715) (Joonis 11).</p> <p>Kõigi jätku-uuringus (n=19) ravitud patsientide andmete analüüsimisel täheldati 6-kuulise ravi jooksul plasma PLP ja PPI kontsentratsioonide</p>

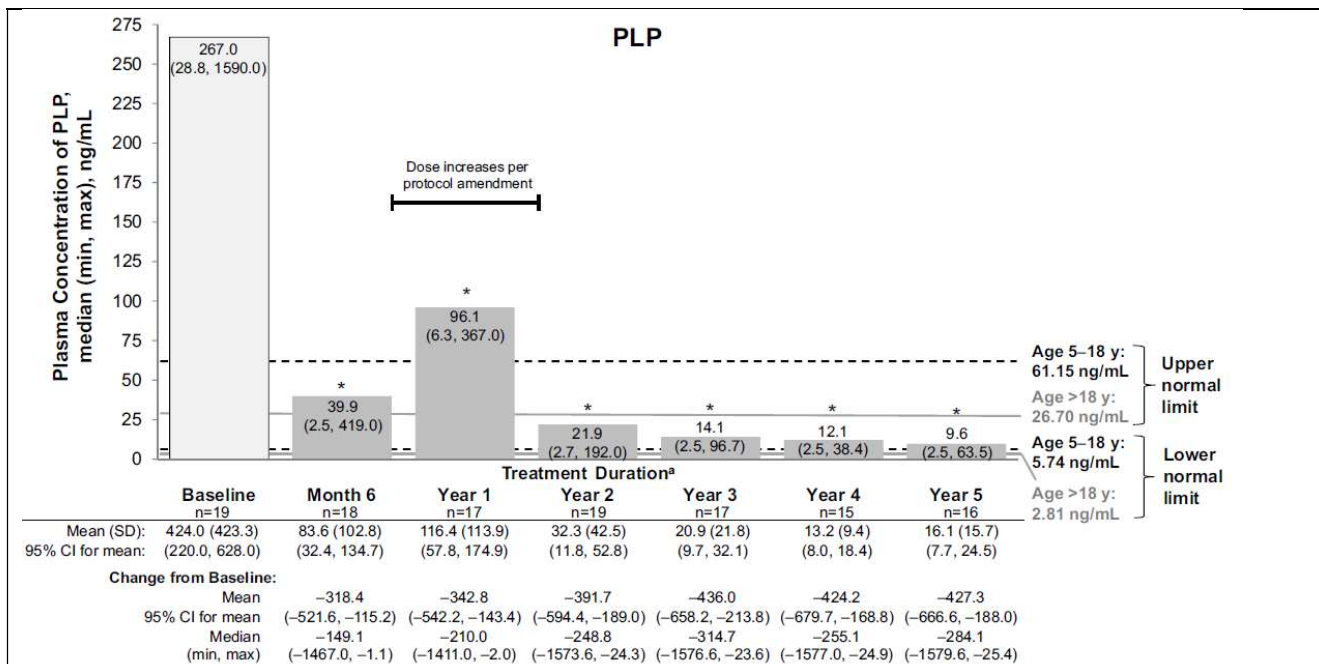


olulist langust algtasemest ja see püsis 5 aasta jooksul (Joonis 12, Joonis 13).

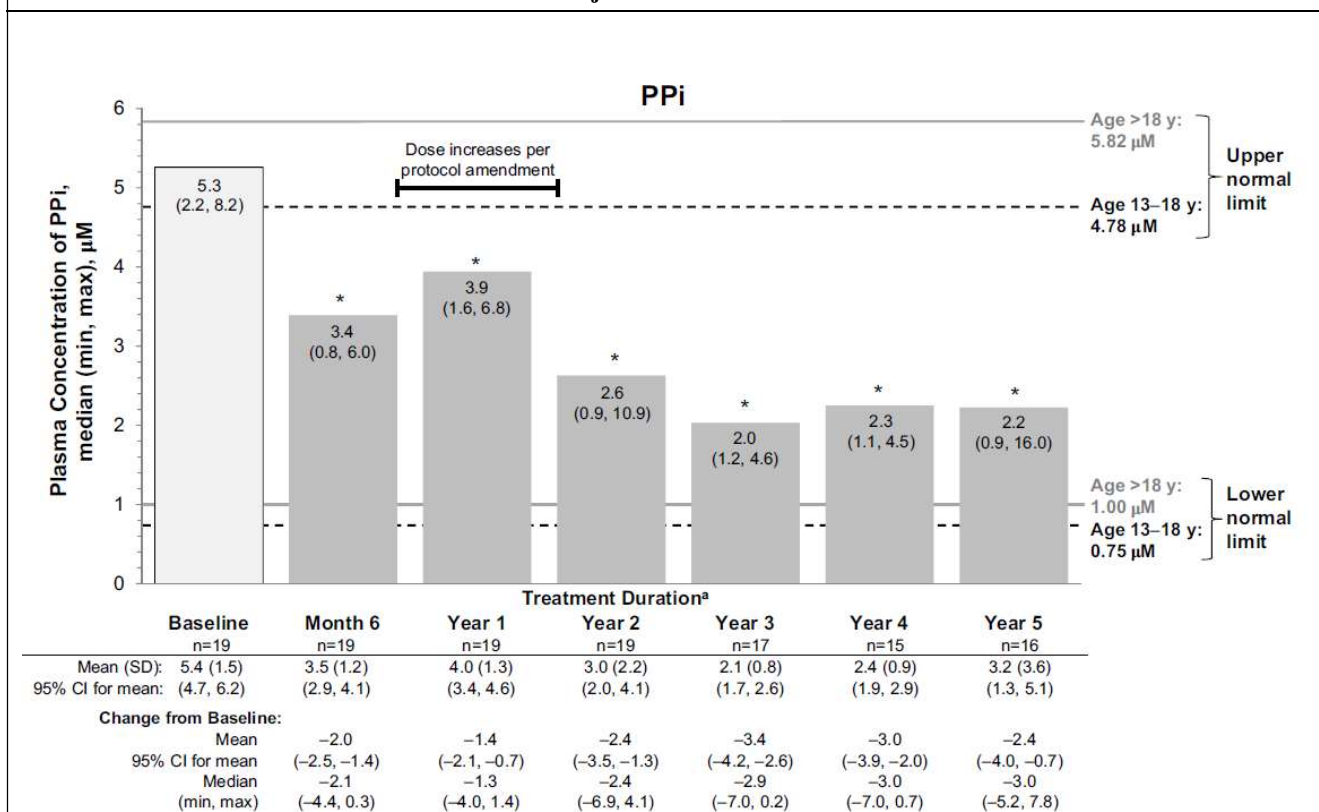
Patsiendi vanusel põhinevad planeeritud alarühmade analüüsid näitasid, et kombineeritud alfaasfotaasi rühmas (n=10) vähenesid 6. kuul täiskasvanutel ( $\geq 18$ -aastased) PLP (p=0,049) ja PPI (p=0,028) plasmakontsentratsioonid oluliselt rohkem algtasemest kui kontrollrühmas (n=3). Noorukitel (vanuses 13–16 aastat) ei olnud plasma PLP ja PPI vähenemine algtasemest 6. kuul oluline (p>0,05) alfaasfotaasi kombineeritud rühma (n=3) ja kontrollrühma (n=3) vahel.



Joonis 11. Esmane tulemusnäitaja: muutus PLP ja PPI kontsentratsioonides



**Joonis 12. Mediaan PLP kontsentratsioon 5-aasta jooksul**

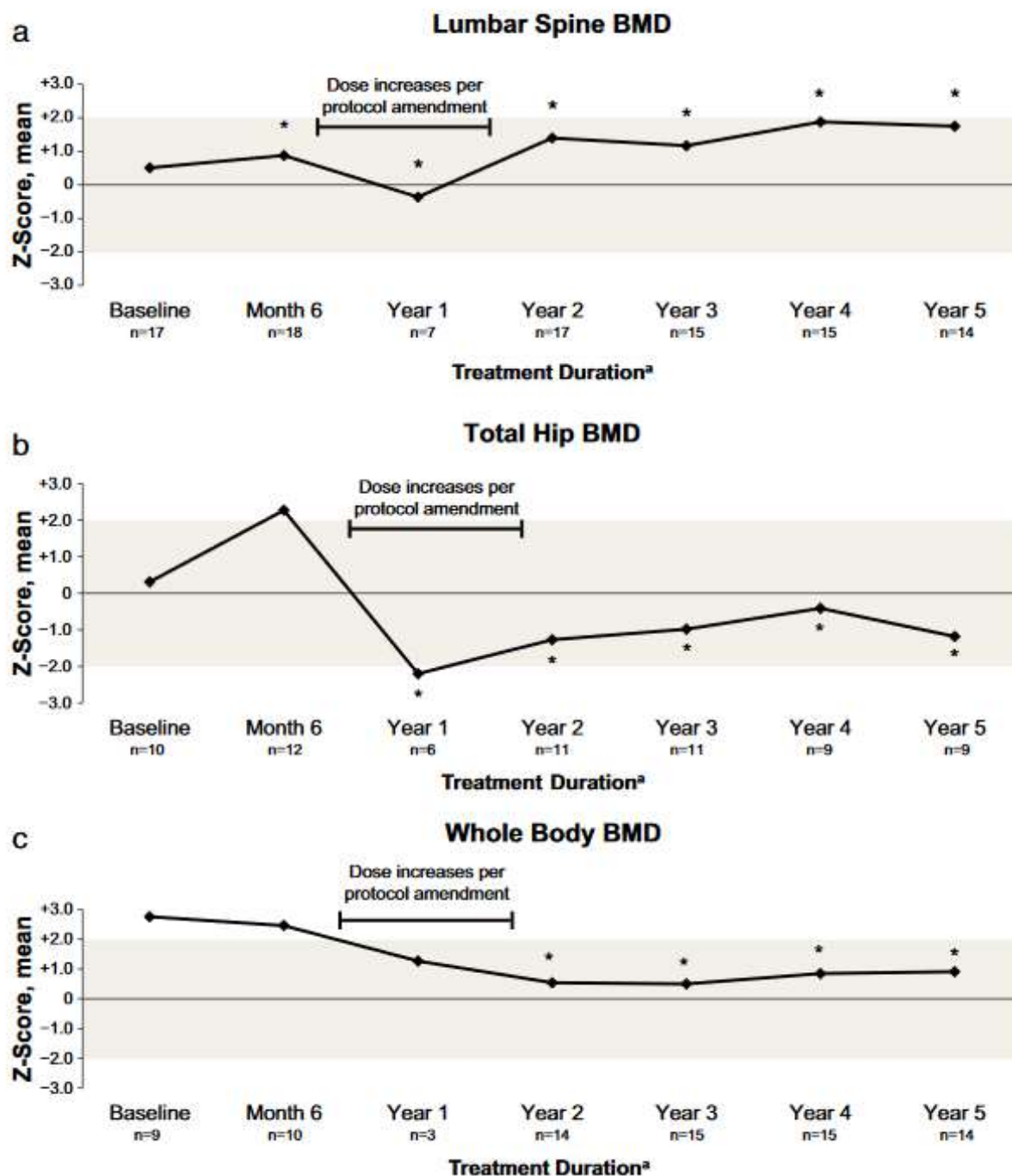


**Joonis 13. Mediaan PPI kontsentratsioon 5-aasta jooksul**

4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

- Luude mineraliseerumine – selleks võeti biopsia niudeluuharja piirkonnast
- Luude tihedus – kasutati kahe-energiaga röntgen absorptiomeetriat (DXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*)
- Liikumise võimekus – 6MWT (6-minutiline kõnnitest)
- Motoorse võimekuse BOT-2 test

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lihasjõud – mõõdeti käeshoitava dünamomeetriga</li> <li>• Ohutus</li> </ul>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p><b><u>Luude mineraliseerumine</u></b></p> <p>Luu histomorfomeetria viidi läbi alfaasfotaasi rühmas algtasemel ja 1. aastal ning kontrollrühmas algtasemel ja 6. kuul. Leiti, et algtaseme keskmine osteoidi maht luumahu kohta oli kombineeritud alfaasfotaasi rühmas (n=13) 6,5% ja kontrollrühmas 11,6% (n=6). Keskmine osteoidi maht luumahu kohta vähenes 1. aastal alfaasfotaasi rühmas (keskmine muutus algtasemest: -0,8%; n=12) ja suurenes 6. kuul kontrollrühmas (+0,2%; n=6).</p> <p>Võrdlemaks tulemusi terve elanikkonnaga, analüüsiti andmeid protsentides tervete keskmisest, kusjuures skoor 100% tähistas erinevuse puudumist terve populatsiooni omast. Algtaseme keskmine % tervete keskmisest osteoidi mahust luumahu kohta oli 386,1% alfaasfotaasi kombineeritud rühmas ja 548,7% kontrollrühmas; keskmised muutused algtasemest kummaski rühmas (kombineeritud alfaasfotaas: -103,1%; kontroll: -10,8%) ei olnud statistiliselt olulised. Algtaseme keskmine % tervete keskmisest osteoidi paksusest oli 108,9% alfaasfotaasi kombineeritud rühmas ja 178,5% kontrollrühmas; keskmised muutused algtasemest kummaski neist rühmadest (kombineeritud alfaasfotaasi rühm: -0,5%; kontroll: -11,4%) ei olnud statistiliselt olulised.</p> <p><b><u>Luude mineraalne tihedus (BMD)</u></b></p> <p>6-kuulise esmase raviperioodi jooksul ei täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi alfaasfotaasi ja kontrollrühma patsientide vahel BMD Z-skooride keskmistes muutustes mõõdetuna lülisamba nimmepiirkonnas (kombineeritud alfaasfotaas: +0,2; kontroll: -0,02), kogu puusas (kombineeritud alfaasfotaas: +0,1; kontroll: +0,3) või kogu kehas (kombineeritud alfaasfotaas: -0,1; kontroll: +0,2). Kui esmase raviperioodi ja jätku-uuringu andmed kombineeriti, olid keskmised lülisamba nimmepiirkonna, puusaliigese ja kogu keha Z-skoorid algtasemel normaalses vahemikus. 5-aastase ravi jooksul täheldati erinevatel ajahetkedel olulisi muutusi algtasemest; kuid BMD Z-skoorid jäid enamasti normaalsesse vahemikku ega muutunud aja jooksul.</p>



Joonis 14. Luudensitomeetria (DXA) keskmine (A) lülisamba nimmeosa, (b) kogu puusa ja (c) kogu keha Z-skoor 5-aastase alfaasfotaas ravi jooksul.

Tärnid tähistavad statistiliselt olulist ( $p < 0,05$ ) muutust võrreldes algtasemega.

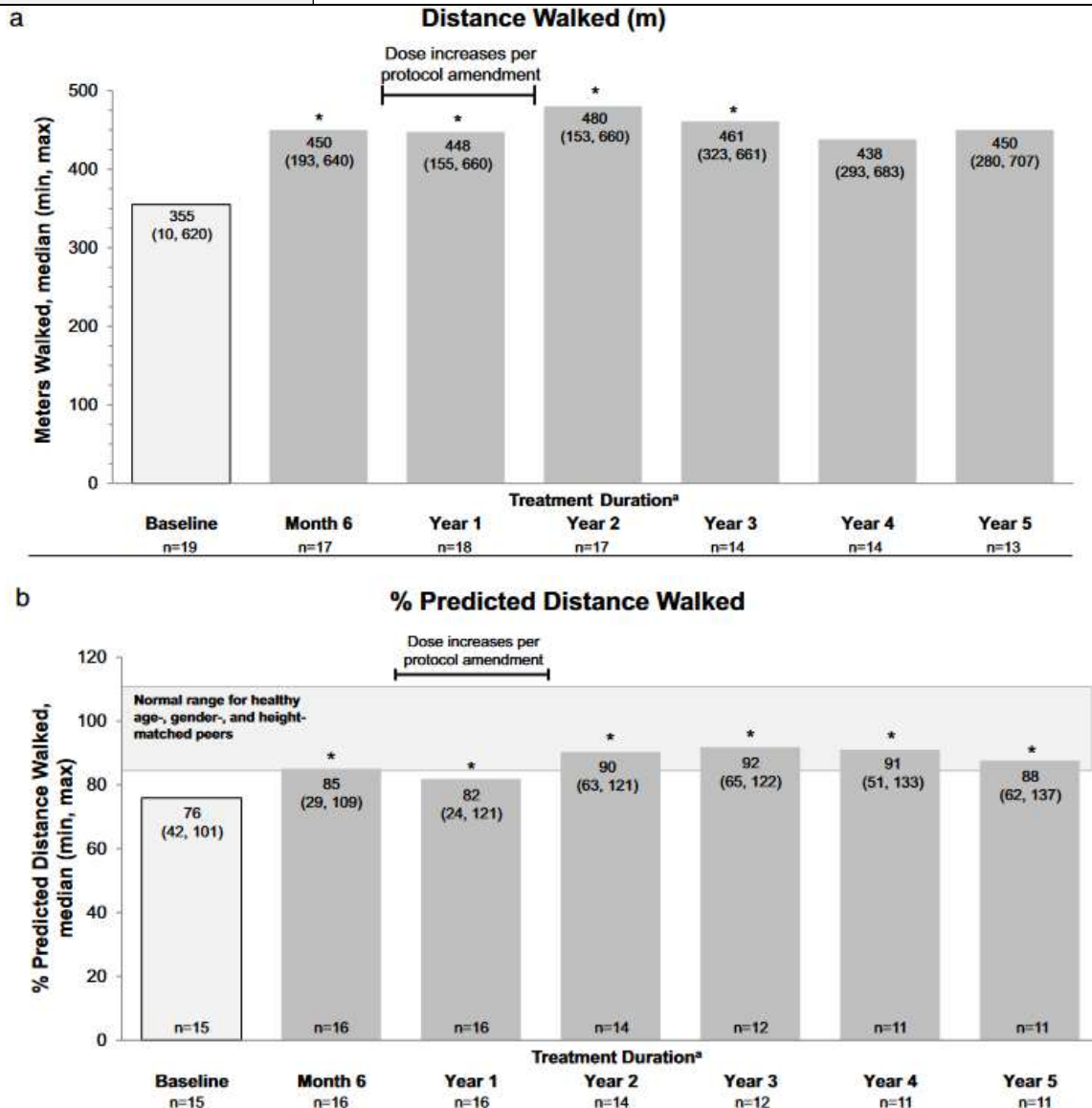
### Liikumise võimekus

6-minutiline kõndimistest (6MWT) läbiti uuringu alguses ja 6. kuul. Uuringu 6. kuul suutsid alfaasfotaasi rühma patsiendid ( $n=13$ ) läbida 35 meetrit (mediaan) rohkem kui uuringu alguses, kontrollrühma patsiendid ( $n=4$ ) läbisid aga 7 meetrit (mediaan) vähem võrreldes algtasemega. Rühmadevaheline erinevus ei olnud statistiliselt oluline ( $p=0,13$ ).

Esmase raviperioodi ja jätku-uuringu andmete kombineerimisel suurenes läbitud vahemaa 355 ( $n=19$ ) meetrit (mediaan) enne ravi alustamist 450

(n=13) meetrini uuringu 5. aastal. Vahemaa pikenemine võrreldes algtasemega oli statistiliselt oluliselt erinev uuringu 6. kuul ning 1., 2. ja 3. aastal ( $p < 0,05$ ).

Prognoositava läbitud vahemaa mediaan % oli algtasemel alla normaalse (<84%) (76%; n=15), kuid paranes 6-kuulise raviga (85%; n=16) ja püsis 88% juures (n = 11) uuringu 5-aastal kombineeritud alfaasfotaasi rühmas. Tulemuse paranemine võrreldes algtasemega oli statistiliselt oluline ( $p < 0,05$ ) uuringu 6. kuul ning 1., 2., 3., 4. ja 5. aastal.



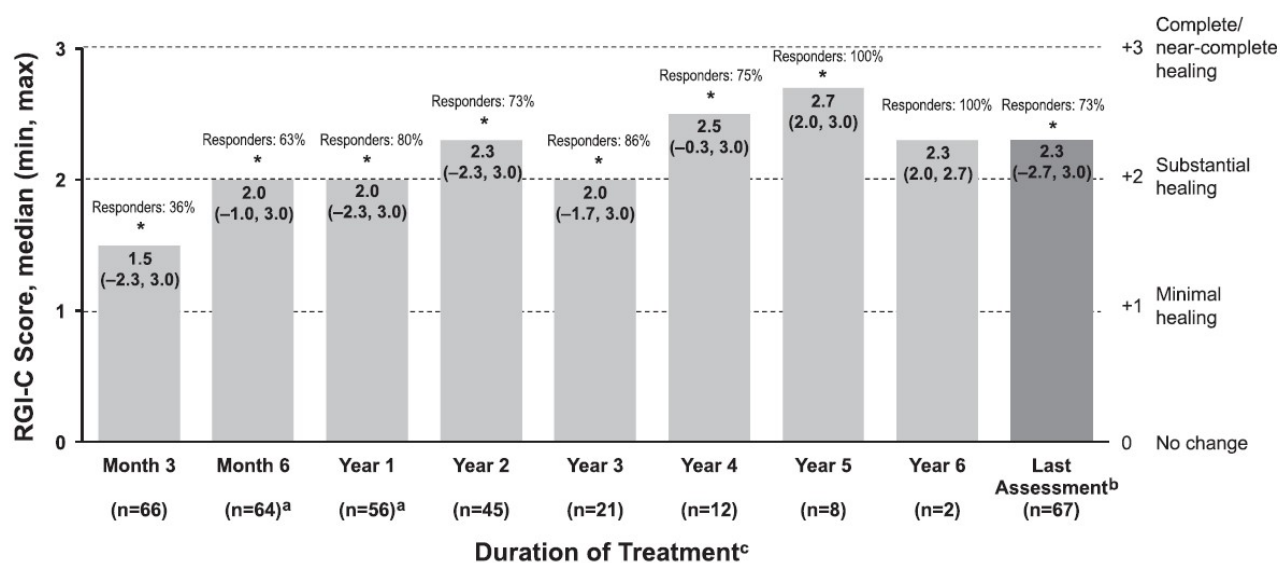
Joonis 15. 6MWT tulemused läbi aja

### Motoorse võimekuse BOT-2 test

Võrreldes algtasemega paranes BOT-2 kiiruse alatesti mediaan tulemus ühendatud alfaasfotaasi rühmas (n=11) 4 punkti võrra ning langes 0,5 punkti võrra kontrollrühmas (n=2). Pärast 5-aastast ravi oli BOT-2 kiiruse alatesti tulemus sama: +4 punkti algtasemest (n=11). BOT-2 jõu alatesti mediaan tulemus paranes võrreldes algtasemega uuringu 6. kuul 3 punkti

	<p>võrra ühendatud alfaasfotaasi rühmas ja 4 punkti võrra kontrollrühmas. Pärast 5-aastast ravi oli BOT-2 jõu alatesti tulemus tõusnud algtasemest 3,5 punkti võrra.</p> <p><b><u>Lihasiõud</u></b></p> <p>Ravi käigus täheldati puusa proksimaalsete lihaste tugevuse mõningast paranemist. Pärast 5-aastast ravi olid protsentuaalsed muutused algtasemest prognoositud puusa sirutamise ja puusa pööramise osas vastavalt 12,4 (n=9) ja 9,8 (n=11) (mediaan).</p> <p><b><u>Valu</u></b></p> <p>Uuringu alguses oli mediaan BPI-SF valu raskusastme üldskoor 15,0 ühendatud alfaasfotaasi rühmas (n=13) ja 12,0 kontrollrühmas (n=6). Uuringu 6. kuul oli langus BPI-SF valu üldskooris ravirühmades sarnane: alfaasfotaasi rühmas -2,0 ja -3,0 kontrollrühmas. Uuringu 5. aastal oli langus võrreldes algtasemega -3,5 (n=16).</p> <p><b><u>Ohutus</u></b></p> <p>Uuringu jooksul ei registreeritud ühtegi surmajuhtu. Kõik patsiendid teatasid vähemalt 1 kõrvaltoime esinemisest. Enamus kõrvaltoimetest olid kerge (75%) või mõõduka (20%) raskusastmega. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed oli süstekoha reaktsioonid, mida esines kõigil patsientidel. Sagedasemad süstekoha reaktsioonid olid erüteem, hematoom, naha värvimuutus, määratlemata reaktsioon, valu süstekohas, atroofia ja kihelus. Kahel patsiendil esines süstimisega seotud ülitundlikkuse reaktsioone: oraalne hüpesteesia ja külmavärinad ühel patsiendil ning anafülaktiline reaktsioon teisel patsiendil (mõlemal juhul mõõdukas raskusaste).</p> <p>Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 9 patsiendil (kokku 29 toimet), neist 8 kõrvaltoimet olid seotud uuritava ravimiga.</p> <p>11 patsiendil esines lipodüstroofiat, millest ükski polnud tõsine kõrvaltoime. Kahel patsiendil esines okulaarne kaltsifitseerumine juba uuringu alguses, üheksal patsiendil tekkis see uuringu jooksul (kerge või mõõdukas kõrvaltoime). Ühel patsiendil esines nefrokaltsinoos juba uuringu alguses, kahel patsiendil tekkis see uuringu jooksul (kerge kõrvaltoime).</p> <p>Luumurde esines 11 patsiendil kokku 25 juhul (polnud seotud uuritava ravimiga).</p> <p><b><u>Immunogeensus</u></b></p> <p>89,5%-l patsientidest (17/19) leiti ravimi vastaseid antikehi. Neutraliseerivaid antikehi esines uuringu jooksul neist neljal, kuid uuringu lõpus viimase hindamise ajal ei esinenud kellelgi neutraliseerivaid antikehi.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ENB-010-10 [36]</li> </ul>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>Uuringusse kaasati HPP diagnoosiga imikuid ja lapsi vanuses ≤5 aastat. Kaasati patsiente (n=69), kelle HPP algas enne 6. elukuud.</p> <p>Patsientide mediaanvanus uuringu alguses oli 16,0 kuud, HPP esimesed sümptomid ilmnesid mediaan 1,0 kuu vanuses.</p>

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Alfaasfotaas s.c. annus 6 mg/kg/nädalas (kas 1 mg/kg 6x nädalas või 2 mg/kg 3x nädalas). Ravimiannust võis suurendada efektiivsuse puudumise tõttu maksimaalselt 9 mg-ni/kg/nädalas.  Esimene annus manustati kliinikus, järgmised annused kodustes tingimustes pärast vanema/hooldaja väljaõpet.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Puudub
4.2.4 Uuringu pikkus	Juuli 2010-September 2016 (6 aastat). Ravi kestuse mediaanaeg oli 2,3 aastat (vahemik 0,02-5,8 aastat).
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	RGI-C skoori muutus uuringu 24. nädalal (6 kuud) ja 48. nädalal (1 aasta).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<b>Uuringu 6. kuul oli mediaan RGI-C skoor oluliselt paranenud (+2,0; p&lt;0,0001; n=69).</b> Kuus (9%) patsienti saavutas RGI-C skoori +3, mis tähistab täielikku või peaaegu täielikku paranemist skeleti ilmingutes. Uuringu 1. aastal olid tulemused sarnased: RGI-C mediaan +2,0 (p<0,0001; n=69), 4 (6%) saavutas RGI-C skoori +3.



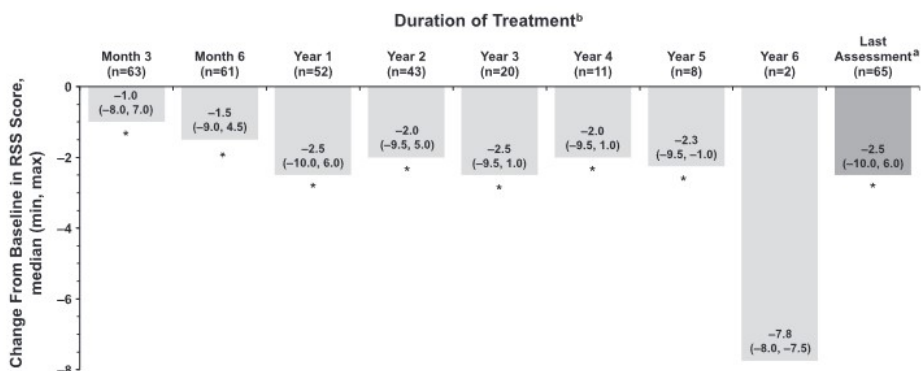
Joonis 16. Mediaan RGI-C skoorid läbi aja

4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RGI-C ja RSS skooride muutused kogu uuringu jooksul</li> <li>• Respiratoorne staatus</li> <li>• Kasv</li> <li>• Ventileerimis-vaba ja üldine elulemus</li> <li>• Ohutus</li> <li>• <i>Post hoc</i> analüüs: radioloogilise hinnangu järgi ravile reageerivad vs mitte reageerivad patsiendid uuringu 1. aastal. Reageerimine oli defineeritud kui individuaalne keskmine skoor oli vähemalt +2 uuringu 1. aastal.</li> </ul>
------------------------------	---

#### 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

### RGI-C ja RSS skooride muutus

Ravile reageerivate patsientide osakaal tõusis uuringu jooksul. Kui uuringu 3. kuul oli see 36% (24/66), siis uuringu lõpus oli see 73% (49/67). Sarnaselt RGI-C skooridega, täheldati olulist ( $p < 0,05$ ) paranemist võrreldes algtasemega ka RSS skoorides uuringu 3. ja 6. kuul ning 1., 2., 3., 4. ja 5. aastal.



Joonis 17. Muutus RSS skooris läbi aja

### Respiratoorne staatus

Patsientide hulgas, kes uuringu alguses hingamistuge ei vajanud ( $n=45$ ), olid uuringu jooksul 84% ( $n=38$ ) jätkuvalt elus ja ilma hingamistoeta; viimase kontrollvisiidi ajal olid 96% ( $n=43$ ) elus ja ilma hingamistoeta. Üks patsient sai 4. aastal täiendavat hapnikku ja üks sai 6. kuul CPAP-i. Kolmel patsiendil tekkis vajadus hingamistoe järele pärast uuringu algust, kuid nad võõrutati enne uuringu lõppu (vastavalt uuringu 9. kuuks, 1,5. ja 2,5. aastaks). 35% (24/69) patsientidest, kes vajasisid uuringu alguses hingamistuge (sealhulgas invasiivne mehaaniline ventilatsioon, CPAP või täiendav hapnik), ei vajanud 11 (46%) enam uuringu lõpus tuge.

### Kasv

Pikkuse ja kaalu z-skoorid üldiselt paranesid uuringu jooksul. Uuringu lõpus oli muutus algtasemest oluline nii pikkuse kui kaalu z-skooris, vastavalt 0,5 ( $n=66$ ;  $p=0,0025$ ) ja 1,0 ( $n=67$ ;  $p=0,0001$ ). Pea ümbermõõdu z-skoori muutus algtasemest oli uuringu 6. kuul 0,1 ( $n=47$ ) ja 0,2 ( $n=55$ ) uuringu lõpus.

### Ventileerimis-vaba elulemus ja üldine elulemus

84% (38/45) patsientidest, kes ei saanud uuringu algul hingamistuge, püsisid ventileerimis-vabad kuni uuringu lõpuni. Kaplan-Meieri hinnanguline ventileerimis-vaba elulemuse määr uuringu 6. aastal on nende patsientide puhul 84%.

Kaplan-Meieri hinnanguline üldise elulemuse määr kõigi patsientide puhul ( $n=69$ ) uuringu 6. aastal on 80%.

### Ohutus

Kõik patsiendid teatasid vähemalt ühe kõrvaltoime esinemisest. Enamus kõrvaltoimeid olid kerge (70%) või mõõduka (24%) raskusastmega ja polnud seotud uuritava ravimiga. Kõige sagedasemad uuritava ravimiga



	<p>seotud kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid ja süstimisega seotud reaktsioonid, mida esines vastavalt 43 ja 6 patsiendil. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pürektsia, hamba kaotus, süstekoha erüteem ja oksendamise.</p> <p>Lipodüstroofiat esines 7% patsientidest ja oli kerge või mõõduka raskusastmega. Kaheksal (12%) patsiendil esines ektoopilist kaltsifitseerumist. 40-l patsiendil esines nefrokaltsinoos uuringu alguses, uuringu jooksul tekkis nefrokaltsinoos veel 6-l patsiendil (kokku 67%). Kraniosünostoos esines 41% patsientidest, neist 2 vajas kirurgilist ravi.</p> <p>Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 72% patsientidest, millest enamus (96%) polnud uurijate hinnangul seotud uuritava ravimiga.</p> <p>Uuringu jooksul suri 9 (13%) patsienti.</p> <p><b><u>Immunogeensus</u></b></p> <p>Uuringu jooksul leiti ravimi vastaseid antikehi 88%-l patsientidest (60/68), neist 40-l (67%) esines neutraliseerivaid antikehi.</p> <p><b><u>RGI-C järgi ravile reageerivad vs mitte reageerivad patsiendid</u></b></p> <p>Uuringu 1. aastaks oli ravile reageerivaid (RGI-C skoor <math>\geq +2</math>) patsiente 50 (72,5%) ning ravile mitte reageerivaid patsientide 19 (mediaan RGI-C skoor 0,67). Mitte reageerivatest patsientidest saavutas uuringu 2,3. aastaks RGI-C skoori <math>\geq +2</math> viis patsienti.</p> <p>Ravile reageerivad patsiendid lõpetasid suurema tõenäosusega uuringu (94% vs 68%, <math>p=0,0105</math>) ja neil esines vähem surmajuhte (4% vs 37%, <math>p=0,0012</math>). Ravile mitte reageerivatel patsientidel oli uuringu alguses oluliselt kõrgem seerumi kaltsiumi tase (<math>p=0,0204</math>), plasma PLP (<math>p=0,0403</math>) ja plasma PPI kontsentratsioonid (<math>p=0,0427</math>).</p>
--	---

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Peavalu, erüteem, jäsemevalu, reaktsioonid süstekohal, palavik, ärritus, põrutus.
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Tselluliit süstekohal, suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks, anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkus, hüpokaltseemia, kuumahood, suu hüpesteesia, iiveldus, naha värvimuutus, nahahäire (nahavenimine), müalgia, nefrolitiaas, külmavärinad, arm.
Rasked kõrvaltoimed	Anafülaksia ja ülitundlikkus.
Võimalikud tüsistused	Oftalmiline kaltsifikatsioon, nefrokaltsinoos, kranioünostoos, lipodüstroofia.
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<u>Ülitundlikkus</u>	

Alfaasfotaasiga ravitud patsientidel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksiale vastavaid tunnuseid ja sümptomeid (nt hingamisraskus, lämbumistunne, periorbitaalne turse ja pearinglus). Need reaktsioonid on tekkinud minutite jooksul pärast alfaasfotaasi subkutaanset manustamist ja võivad tekkida patsientidel, kes on saanud ravi rohkem kui 1 aasta jooksul. Muud ülitundlikkusreaktsioonid olid oksendamine, iiveldus, palavik, peavalu, õhetus, ärrituvus, külmavärinad, nahapunetus, lööve, kihelus ja suu hüpesteesia. Nende reaktsioonide tekkimisel on soovitatav alfaasfotaasi ravi kohe katkestada ja alustada sobivat ravi. Tuleb järgida erakorralise ravi kehtivaid põhimõtteid.

Pärast raske reaktsiooni tekkimist kaaluda alfaasfotaasi konkreetsele patsiendile uuesti manustamise riske ja eeliseid. Kui otsustatakse ravimit manustada, peab uuesti kasutamise alustamine toimuma meditsiinilise järelevalve all ja võib kaaluda ka sobivate eelravimite kasutamist. Patsiente tuleb jälgida raske ülitundlikkusreaktsiooni tunnuste ja sümptomite kordumise suhtes.

#### Reaktsioon süstekohal

Alfaasfotaasi manustamisel võib tekkida paikseid reaktsioone süstekohal (sealhulgas erüteem, lööve, värvimuutus, kihelus, valu, paapul, sõlm, atroofia). Neid reaktsioone võib aidata vähendada süstekohtade roteerimine. Raske süstekoha reaktsiooni tekkimisel tuleb patsiendi ravi alfaasfotaasiga lõpetada ja määrata sobiv ravi.

#### Kraniosünoostoos

Alfaasfotaasi kliinilistes uuringutes esines hüpofosfataasiaga patsientidel vanuses <5 aastat kõrvaltoimena kraniosünoostoosi, sealhulgas olemasoleva kraniosünoostoosi süvenemist ja Arnoldi-Chiari väärarengut. Alla 5 aasta vanustel HPP-ga patsientidel on soovitatav intrakraniaalset rõhku perioodiliselt jälgida (sealhulgas fundoskoopiaga papilliödeemi nähtude suhtes) ja intrakraniaalse rõhu tõusu korral kohe sekkuda.

#### Ektoopiline kaltsifikatsioon

Alfaasfotaasi kliinilistes uuringutes esines hüpofosfataasiaga patsientidel oftalmilist (konjunktivi ja sarvkesta) kaltsifikatsiooni ja nefrokaltsinoosi. HPP-ga patsientidel on soovitatav teha ravi algul ja perioodiliselt oftalmilisi läbivaatusi ja neerude ultraheliuuringuid.

#### Seerumi paratüreoidhormooni ja kaltsiumi sisaldus

Hüpofosfataasiaga patsientidel võivad alfaasfotaasi manustamisel seerumi paratüreoidhormooni (PTH) tasemed tõusta, eriti ravi esimese 12 nädala jooksul. Ravi ajal alfaasfotaasiga on soovitatav jälgida seerumi PTH ja kaltsiumi tasemeid, vajaduse korral kasutada kaltsiumi ja D-vitamiini lisandeid.

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

-

## 5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
-------------------	-------------	-------------------------

1.			Parim toetav ravi
2.			
3.			
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase	
1. Jaapani Pediaatrilise Endokrinoloogia Selts (Michigami et al) [17]	2020	<p><b>ALP ensüümasendusravi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Näidustatud, kui patsiendil on kinnitatud HPP prognoos ja eeldatav prognoos on halb. Soodsa prognoosiga patsientidel võib ensüümasendusravi kasutada juhul kui esinevad HPP sümptomid (nt luusümptomid, lihasnõrkus), mis oodatavalt raviga paranevad.</li> <li>Ravi tõhusust mõõdetakse vastavalt kliiniliste sümptomite paranemise ja luu röntgeni leidude alusel.</li> <li>Soovitatud elulemuse pikendamiseks raske perinataalse (surmava) ja infantiilse vormi korral. Ravi alustada nii varakult kui võimalik, et elulemusprognoosi parandada.</li> <li>Soovitatud mootorsete oskuste parandamiseks HPP-ga patsientidel.</li> <li>Jälgimissoovitused: perioodilised biokeemilised testid, luu röntgenuuringud, hingamisfunktsiooni testid, kasvu hindamine, valu ja mootorsete oskuste hindamine, elukvaliteedi hindamine, hammaste läbivaatus, ektoopilise</li> </ul>	<p>Soovituse tase: 1 Tõendus põhise tase: C</p> <p>Soovituse tase: 1 Tõendus põhise tase: C</p> <p>Soovituse tase: 1 Tõendus põhise tase: B</p> <p>Soovituse tase: 1 Tõendus põhise tase: C</p> <p>Soovituse tase: 2 Tõendus põhise tase: C</p>

		<p>lupjumise olemasolu hindamine vastavalt vanusele.</p>	
		<p><b>Alternatiivsed raviviisid:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisfosfonaatide kasutamist vältida, kuna need ei paranda luusümptome.</li> <li>• Krampide raviks kasutada püridoksiini; mõned patsiendid ei reageeri sellele ravile.</li> <li>• Hüperkaltseemia raviks ajutise sümptomaatilise ravina viiakse läbi kaltsiumi tarbimise piiramine madala kaltsiumisisaldusega piima, vedeliku infusiooni, lingudiureetikumide ja kaltsitoniini manustamise abil. Kuna need ravimeetodid võivad aga luu sümptomeid süvendada, on soovitatav samaaegne ensüüm-asendusravi.</li> <li>• Hammaste regulaarne kontrollimine ja ravi on soovitatud.</li> </ul>	<p>Soovituse tase: 1 Tõendus põhise tase: C</p> <p>Soovituse tase: 1 Tõendus põhise tase: C</p> <p>Soovituse tase: 1 Tõendus põhise tase: C</p> <p>Soovituse tase: 1 Tõendus põhise tase: C</p>

Soovituse tase: 1 = tugev soovitus; 2 = nõrk soovitus.  
Tõendus põhise tase: A = tugev; B = keskmine; C = nõrk.

### 5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Hetkel puuduvad ametlikud rahvusvahelised HPP ravijuhised; riiklikud juhised on avaldatud Jaapanis. Ajalooliselt on HPP ravivõimalused olnud ainult toetavad ning keskendunud haiguse paljude sümptomite ja tüsistuste kontrollimisele või ravile ja/või elutähtsate funktsioonide toetamisele. Ükski neist sekkumistest ei ravi haiguse algpõhjuseid ega mõjuta HPP kulgu või progresseerumist (Tabel 5) [4], [19], [37], [38].

**Tabel 5. HPP iseloomulike tunnuste ja sümptomite ravivõimalused**

Seisund või sümptom	Ravivõimalused
Krambid	Püridoksiin
Krooniline valu	Mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimid. Vältida steroide ja opioide, mis võivad HPP-ga patsientidel muuta luud veelgi hapramaks.

Gastroösofageaalse refluksi ennetus või ravi	Haavandivastane ravi
Kopsupõletik	Antibiootikumid, inhaleeritavad kortikosteroidid, bronhodilataatorid
Infektsioonid	Antibiootikumid
Arengupeatetus	Perkutaanne enteraalne toitmine (mao- või tühisoole toru kaudu), parenteraalne toitmine
Hingamispuudulikkus	Mehaaniline ventilatsioon (invasiivne ja mitteinvasiivne), täiendav hapnik
Hingamisteede toetamine, nefrokaltsinoosist tingitud neerupuudulikkus; liigeste turse	Steroidid, diureetikumid
Hüperkalteemia	Piirata kaltsiumit dieedis; kaltsitoniin; diureetikumid; glükokortikosteroidid
Hüperkaltsiuria	Kaltsiumisisalduse piiramine; kaltsiureetikumid; hüdratsioon; fosfori piiramine dieedis; diureetikumid
Rahhiit ja osteomalaatsia	Kirurgiline sekkumine, D-vitamiini ja mineraalainete lisamine
Luumurrud ja pseudomurrud	Kirurgiline fikseerimine ja ortooside kasutamine. Polte ja plaate tuleks vältida, kuna luu on pehme ja selle lähenemisviisi korral on tüsistuste määr kõrge.
Kraniosünostoos	Kraniektomia, kraniaalvõlvi laiendamine ja kolju ümberkujundamine
Füüsiline toimetulek ja tugevus	Füsioteraapia
Hambatüsistused	Proteesimine, hambaimplantaadid ja ennetav hooldus. Eemaldatavad osalised proteesid lapsepõlves, et hõlbustada kõne normaalset arengut.

Allikad: [19], [29]–[31], [38]–[45].

**Ensüümasendusravi peetakse läbimurdeliseks muutuseks HPP ravis, mis on rasket puuet põhjustavast ja sageli surmavast haigusest teinud ravitava haiguse [31], [39].**

Alfaasfotaas (STRENSIQ) on esimene ensüümasendusravi, mis on mõeldud HPP luuilmingute raviks. Alfaasfotaas on loodud HPP algpõhjuse (TNSALP puudulikkuse) kõrvaldamiseks. Alfaasfotaasi tõhusust ja ohutust on tõestatud mitmes kliinilises uuringus. Perinataalse/infantiilse algusega HPP-ga patsientide ravi alfaasfotaasiga viib biokeemiliste parameetrite normaliseerumiseni, mis tähendab luu mineralisatsiooni paranemist ja rahhiidi paranemist, paranenud hingamisfunktsiooni, paremat elulemust, paranenud füüsilist funktsiooni ning valu ja puude vähenemist. Lisaks on tõestatud alfaasfotaasi-ravi mõju püsimist pikema aja jooksul [32], [36].

Kliinilised uuringud on näidanud, et **alfaasfotaas on seotud elulemuse paranemisega perinataalse ja infantiilse algusega HPP korral** [46]. Alfaasfotaas-ravi saanud imikute tõenäosus elada 1-aastaseks oli oluliselt kõrgem kui ajaloolise kontrollrühma patsientidel (95% vs. 42%;  $p < 0,0001$ ), ka 5-aastaseks elas oluliselt suurem hulk alfaasfotaasi saanud patsiente kui kontrollrühmas (84% vs. 27%;  $p < 0,0001$ ) [46]. Prospektiivse kliinilise uuringu koondanalüüsis oli ellujäämise tõenäosus 7-aastaselt alfaasfotaasiga ravitud patsientidel 87% ning ajaloolises kontrollrühmas 27% [47].

**Ravi alfaasfotaasiga parandab kahjustunud hingamisfunktsiooni.** Kui uuringu alguses esines kõigil eluohtriku HPP-ga lapsel ( $\leq 3$ -aastased) hingamisraskuseid, siis ravi käigus paranes kõigi

patsientide respiratoorne funktsioon: alates 4,5 aastat uuringu algusest ei vajanud ükski patsient hingamistuge [1], [32]. Sarnaseid tulemusi on näidatud ka teises uuringus, kus osalesid imikud ja lapsed vanuses  $\leq 5$  aastat [36]. Selle kohaselt 24 patsiendist, kes vajas uuringu alguses hingamistuge (sealhulgas invasiivne mehaaniline ventilatsioon, CPAP või täiendav hapnik), ei vajanud enam uuringu lõpus tuge 11 (46%) [36].

**Alfaasfotaas parandab luu mineralisatsiooni ja HPP-ga seotud skeleti kõrvalekaldeid** radioloogiliste leidude põhjal. Viie prospektiivse kliinilise uuringu koondanalüüsis alfaasfotaasiga ravitud  $\leq 12$ -aastastel patsientidel ( $n=85$ ) täheldati 3 kuu möödudes olulist paranemist radioloogilise muutuse globaalse mulje (RGI-C) mediaanskoorides võrreldes algtasemega ja see püsis kuni uuringu 7. aastani ( $p=0,001$ ) [47]. Lisaks näitas  $\leq 5$ -aastaste alfaasfotaasiga ravitud patsientidega ( $n=69$ ) uuring olulist paranemist mediaan RGI-C skoorides uuringu 6., 12., 48. kuul ja viimasel hindamisel (kuni 6 aastat) võrreldes algtasemega ( $p<0,05$ ) [36].

**Alfaasfotaas parandab rahhiiti.** Viie prospektiivse kliinilise uuringu koondanalüüsis vähenes alfaasfotaasiga ravitud  $\leq 12$ -aastaste patsientide ( $n=85$ ) RSS skoor 4,8-lt (algtase) 1,0-le uuringu 6. kuul ja 0,5-le uuringu 7. aastal [47]. Teises uuringus paranes RSS-skoor sarnaselt, langes 4,8-lt (algtase) ( $n=82$ ) 1,0-ni uuringu 6. kuul ( $n=75$ ) ja 0,5-ni uuringu 7. aastal ( $n=9$ ). RSS-i üldskoorid vähenesid aja jooksul alfaasfotaas-ravi jätkudes;  $\leq 3$ -aastastel patsientidel oli uuringu 7. aastal mediaan langus algtasemest  $-7,8$  [32].

**Alfaasfotaas parandab patsientide motoorseid oskuseid.** Kui uuringu alguses ei suutnud ükski eluohtliku HPP-ga patsientidest ( $\leq 3$  eluaastat) oma keharaskust kanda (k.a. üle 18-kuused patsiendid) ning BSID-III üldiste motoorsete võimete skoor oli 3 standardhälvet alla normväärtuse (tulemus 1,0; normväärtus 10) 82%-l patsientidest, siis uuringu 3. aastal oli mediaan skoor juba 6,0 [1], [32].

Lisaks, kui 5-12-aastaste HPP patsientide 6-minutilise kõnnitesti (6MWT) läbimise mediaan skoor uuringu alguses oli 61% , siis uuringu 5. aastal tõusis see 83%-ni ( $p=0,0002$ ) ehk ületas normtaseme (80%) [33], [34]. Ka teismelised ja täiskasvanud (13-65 aastat) patsientide 6MWT läbimise võimekus paranes alfaasfotaas-ravi tulemusel [35].

Veelgi enam, 5–12-aastastel patsientidel, keda raviti alfaasfotaasiga, vähenes lapsea tervise hindamise küsimustiku (CHAQ) valuindeksi mediaan skoor 20-lt (algtase) 0-ni uuringu 5. aastal [33]. See tulemus näitab, et **enamik patsiente olid valuvad**. Mediaan CHAQ puudeindeksi skoor vähenes 1-lt (algtase) 0,4-ni uuringu 3. kuul, 0,2-ni uuringu 1. aastal ja 0-ni uuringu 2. aastal [33]. Seejärel püsis mediaanskoor 0, mis viitab sellele, et **2-aastase ravi järel oli enamik patsiente puudeta** [33].

Alfaasfotaasi **ohutusprofiil on sobilik HPP patsientide pikaajaliseks raviks**. Kliinilistes uuringutes oli alfaasfotaas üldiselt hästi talutav. Alfaasfotaasi ohutust ja taluvust on imikutel ja lastel hinnatud kuni 7 aasta jooksul [1], [32], [34], [36] ning teismelistel ja täiskasvanutel kuni 5 aasta jooksul [35]. Osadel patsientidel tuvastati ravimi vastaste antikehade esinemine, kuid antikehade tiitrid püsisid madalad ja puudus ilmne mõju ravi efektiivsusele [1], [32], [33], [35].

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Ravi peab alustama ainevahetus- või luuhäiretega patsientide ravis kogenud arst.

Alfaasfotaasi soovitatav annus on 2 mg/kg manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas, või 1 mg/kg manustatuna subkutaanselt kuus korda nädalas. Maksimaalne alfaasfotaasi soovitatav annus on 6 mg/kg nädalas.

Ravimi maksimaalne maht süsti kohta ei tohi ületada 1 ml. Kui vajatakse rohkem kui 1 ml, võib teha korraga mitu süsti.

Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ja selle korgi võib läbistada ainult ühel korral. Viaali jäänud kasutamata lahus tuleb ära visata.

Alfaasfotaasi manustamiseks tuleb kasutada steriilseid ühekordselt kasutatavaid süstlaid ja süstlanõelu. Süstlad peavad olema piisavalt väikese mahuga, et määratud annust saaks viaalist välja tõmmata piisava täpsusega. Tuleb järgida aseptikanõudeid.

Süstekohti tuleb roteerida ja hoolikalt jälgida võimalike reaktsioonide tekkimise suhtes.

Patsiendid/hooldajad võivad ravimit manustada vaid sel juhul, kui on saanud manustamisprotseduuriks nõuetekohase väljaõppe.

### 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Piirkondlik haigla, perearst
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Ambulatoorselt, statsionaarselt
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Endokrinoloogia, pediaatria, perearstindus, ambulatoorne õendusteenus (pereõendus, koduõendus)
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Alfaasfotaas on mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Väljaõppe ei ole vajalik.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Kohene valmisolek on olemas.	

### 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-

8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1 teenus = neli nädalat ravi. Alfaasfotaasi võib manustada kas suuremas annuses 3x nädalas, või väiksemas annuses 6x nädalas.		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1	13	13
2. aasta	2	13	26
3. aasta	2	13	26
4. aasta	3	13	39
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Andmed HPP esinemise kohta Eestis on väga piiratud. Eesti Haigekassa statistika kohaselt on E83.3 näidustusel 2022. aastal (jaan-okt) soodusravimeid kasutanud 6 isikut ning tervishoiuteenuseid 9 isikut. Oluline on silmas pidada, et E83.3 hõlmab lisaks HPP-diagnoosile ka muid fosforiainevahetuse häireid (nt perekondlik hüpofosfateemia).</p> <p>Alfaasfotaasi Inglismaa NICE taotluses hinnati Saksamaal läbiviidud uuringu (Beck et al, 2003) alusel, et HPP esinemissagedus on 0,8 : 1 miljoni kohta &lt;1 aastaste hulgas ning 2,8 : 1 miljoni kohta kuni 18-aastaste hulgas. Selle alusel arvutati, et Inglismaal on &lt;1 aastaseid HPP patsiente kokku 1,9 isikut ning vanuses 1-17 aastat kokku 149,4 isikut. [48]</p> <p>Eestis oli 2022. aasta alguses 13 312 last vanuses &lt;1 aasta. Eeldades esinemissagedust 0,8 : 1 miljoni kohta, diagnoositakse imikueas algavat HPP-d Eestis 0,01 aastas ehk 1 juht 100 aasta kohta.</p> <p>1-19 aastaseid oli Eestis 2022. aasta alguses 271 065. Eeldades esinemissagedust 1,9 : 1 miljoni kohta, on lapseas algava HPP-ga laste arv 0,52 aastas ehk 1 juht iga kahe aasta tagant. Seega võiks viimase 10 aasta jooksul olla Eestis diagnoositud umbes viis HPP juhtu.</p> <p>Prognoosis on eeldatud, et koheselt vajab ravi 1 laps, järgnevatel aastatel võib ravile lisanduda 1-2 last. Üheks ravijuhuks on eeldatud 4-nädalane ravi ehk ühes aastas saab patsient 13 teenust.</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			



9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtastutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Endokrinoloogia, pediatria</i>	
<i>Sihtastutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Endokrinoloogia, pediatria</i>	
<i>Tallinna Lastehaigla Sihtastutus</i>	<i>Endokrinoloogia, pediatria</i>	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	3004 – eriarsti korduv vastuvõtt või 3035 – õe vastuvõtt või 3036 – õe koduvisiit  Säilitusravi võib toimuda ka pereõe vastuvõttude või pereõe koduvisiitide ajal.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Alternatiiv on parim toetav ravi, mis on väga varieeruv sõltuvalt patsiendi sümptomaatikast ja ei ole võimalik siinkohal välja tuua.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Väheneb parima toetava ravi vajadus.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Tegemist on hetkel parima toetava raviga käsitlevate ravijuhtudega.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Alfaasfotaasi kõrval jätkub parim toetav ravi.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Alternatiiv on parim toetav ravi, mis on väga varieeruv sõltuvalt patsiendi sümptomaatikast ja ei ole võimalik siinkohal välja tuua.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetusle kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	-
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

### 11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus																											
Esitatakse koos farmakoökonomilise analüüsiga.																											
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte																											
Esitatakse eraldi.																											
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes																											
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest																									
NICE <sup>7</sup>	2017	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Firma baas-juhtum</th> <th rowspan="2">Kogu-pop.</th> <th rowspan="2">Perinataalne ja infantiilne pop.</th> <th colspan="4">Juveniilne pop.</th> </tr> <tr> <th>0-4 a</th> <th>5-11 a</th> <th>12-17 a</th> <th>18+ a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>QALY võit</td> <td>14.25</td> <td>14.13</td> <td>15.6</td> <td>14.7</td> <td>14.2</td> <td>14.1</td> <td>9.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pop, populatsioon.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komitee tunnustas, et lapseea algusega HPP on haruldane, raske, eluohtlik ja puuet põhjustav haigus, millel on oluline mõju nii patsientidele kui nende perekondadele, mille ravivõimalusi on vähe ja eksisteerib oluline katmata vajadus.</li> <li>• Komitee tunnustas, et alfaasfotaas on oluline edusamm lapseea algusega HPP ravis, parandades perinataalse ja imikuea algusega patsientide elulemust ja on seotud arvestatava QALY kasuga. Kasu alfaasfotaasist ei ole kõigi juveniilsete patsientide puhul ühesugune.</li> <li>• Ravimitootja koostöös kliiniliste ja patsient ekspertidega ja NHS-iga töötasid välja osana juhitud ligipääsu lepest (<i>managed entry agreement</i>) ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid, et tuvastada isikud, kellel on suurim kliiniline vajadus ravi järele.</li> <li>• Komitee jõudis järeldusele, et kuigi alfaasfotaas oli kõrge hinnaga ravim, olid kulud kõrgelt spetsialiseeritud teenuse kontekstis juhitavad. NICE tegi positiivse soodustusotsuse tingimusel, et ravimitootja sõlmib juhitud ligipääsu leppe.</li> </ul>							Firma baas-juhtum	Kogu-pop.	Perinataalne ja infantiilne pop.	Juveniilne pop.				0-4 a	5-11 a	12-17 a	18+ a	QALY võit	14.25	14.13	15.6	14.7	14.2	14.1	9.8
	Firma baas-juhtum	Kogu-pop.	Perinataalne ja infantiilne pop.	Juveniilne pop.																							
				0-4 a	5-11 a	12-17 a	18+ a																				
QALY võit	14.25	14.13	15.6	14.7	14.2	14.1	9.8																				

<sup>7</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/hst6/documents/final-evaluation-determination-document-2>

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Valmisolek puudub.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Madal - ravi toimub kogunud tervishoiutöötaja järelvalve all.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Madal - ravi toimub kogunud tervishoiutöötaja järelvalve all.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<p>Ravi tõhusust mõõdetakse vastavalt kliiniliste sümptomite paranemise ja luu röntgeni leidude alusel, patsienti jälgitakse vastavalt raviarsti poolt ette nähtud graafikule sõltuvalt patsiendi vanusest ja sümptomaatikast.</p> <p>Raviannuseid alfaasfotaasiga muudetakse ja/või ravi alfaasfotaasiga lõpetatakse raviarsti hinnangul raviefekti puudumisel või kõrvaltoimete tõttu.</p>	

13. Kasutatud kirjandus
<p>[1] M. P. Whyte <i>et al.</i>, „Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia“, <i>N Engl J Med</i>, kd 366, nr 10, lk 904–913, märts 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1106173.</p> <p>[2] M. P. Whyte, „Hypophosphatasia: An overview For 2017“, <i>Bone</i>, kd 102, lk 15–25, sept 2017, doi: 10.1016/j.bone.2017.02.011.</p> <p>[3] A. M. Caswell, M. P. Whyte, ja R. G. Russell, „Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects“, <i>Crit Rev Clin Lab Sci</i>, kd 28, nr 3, lk 175–232, 1991, doi: 10.3109/10408369109106862.</p> <p>[4] J. Hickman Simmons, „BEST PRACTICES IN: Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia“, 2013. <a href="https://www.mdedge.com/endocrinology/article/78038/best-practices-recognizing-and-diagnosing-hypophosphatasia">https://www.mdedge.com/endocrinology/article/78038/best-practices-recognizing-and-diagnosing-hypophosphatasia</a> (vaadatud 20. oktoober 2022).</p> <p>[5] M. P. Whyte, „Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia“, <i>Ann N Y Acad Sci</i>, kd 1192, lk 190–200, märts 2010, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05387.x.</p> <p>[6] M. P. Whyte <i>et al.</i>, „Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study“, <i>The Journal of Pediatrics</i>, kd 209, lk 116-124.e4, juuni 2019, doi: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049.</p> <p>[7] M. E. Nunes, „Hypophosphatasia“, <i>GeneReviews®</i>, M. P. Adam, D. B. Everman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, ja A. Amemiya, Toim Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2022. Vaadatud: 28. oktoober 2022. [Online]. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/</a></p>

- [8] E. Mornet, „Hypophosphatasia“, *Orphanet J Rare Dis*, kd 2, lk 40, okt 2007, doi: 10.1186/1750-1172-2-40.
- [9] E. T. Rush, „Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat“, *Orphanet J Rare Dis*, kd 13, nr 1, lk 116, juuli 2018, doi: 10.1186/s13023-018-0866-7.
- [10] A. Rothenbuhler ja A. Linglart, „Hypophosphatasia in children and adolescents: clinical features and treatment“, *Arch Pediatr*, kd 24, nr 5S2, lk 5S66-65S70, mai 2017, doi: 10.1016/S0929-693X(18)30017-4.
- [11] S. Barcot ja E. Mornet, „Orphanet: Hypophosphatasia“, *Orphanet*, veebruar 2020. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=162&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Hypophosphatasia&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypophosphatasia&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=162&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple) (vaadatud 20. oktoober 2022).
- [12] A. Bloch-Zupan, „Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs - a dental surgeon perspective“, *Int J Paediatr Dent*, kd 26, nr 6, lk 426–438, nov 2016, doi: 10.1111/ipd.12232.
- [13] W. Högler *et al.*, „Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry“, *BMC Musculoskeletal Disorders*, kd 20, nr 1, lk 80, veebr 2019, doi: 10.1186/s12891-019-2420-8.
- [14] E. Mornet, C. Beck, A. Bloch-Zupan, H. Girschick, ja M. Le Merrer, „Clinical utility gene card for: hypophosphatasia“, *Eur J Hum Genet*, kd 19, nr 3, Art. nr 3, märts 2011, doi: 10.1038/ejhg.2010.170.
- [15] A. Linglart ja M. Biosse-Duplan, „Hypophosphatasia“, *Curr Osteoporos Rep*, kd 14, nr 3, lk 95–105, juuni 2016, doi: 10.1007/s11914-016-0309-0.
- [16] A. C. Offiah, J. Vockley, C. F. Munns, ja J. Murotsuki, „Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic perspectives“, *Pediatr Radiol*, kd 49, nr 1, lk 3–22, 2019, doi: 10.1007/s00247-018-4239-0.
- [17] T. Michigami *et al.*, „Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia\*“, *Clinical Pediatric Endocrinology*, kd 29, nr 1, lk 9–24, 2020, doi: 10.1297/cpe.29.9.
- [18] M. P. Whyte, „Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment“, *Nat Rev Endocrinol*, kd 12, nr 4, Art. nr 4, apr 2016, doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
- [19] C. Hofmann *et al.*, „Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update“, *Clinic Rev Bone Miner Metab*, kd 11, nr 2, lk 60–70, juuni 2013, doi: 10.1007/s12018-013-9139-0.
- [20] N. Bishop, C. F. Munns, ja K. Ozono, „Transformative therapy in hypophosphatasia“, *Arch Dis Child*, kd 101, nr 6, lk 514–515, juuni 2016, doi: 10.1136/archdischild-2015-309579.
- [21] F. Conti, L. Ciullini, ja G. Pugliese, „Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients“, *Clin Cases Miner Bone Metab*, kd 14, nr 2, lk 230–234, aug 2017, doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.230.
- [22] *Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance*, kd 158. 2014. Vaadatud: 20. oktoober 2022. [Online]. Available at: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/eng>
- [23] S. Jenkins-Jones, C. Currie, I. C. Tomazos, B. M. K. Donato, N. Bishop, ja R. Eastell, „P25: Characterizing the epidemiology of hypophosphatasia in a population in the United Kingdom“, *J Musculoskelet Neuronal Interact*, kd 18, nr 1, lk 108–151, märts 2018.
- [24] C. Garcia Fontana *et al.*, „P373: Retrospective study of hypophosphatasia prevalence in Granada (Spain)“, esitunud 45th European Calcified Tissue Society Congress, 2018.
- [25] E. Mornet, A. Yvard, A. Taillandier, D. Fauvert, ja B. Simon-Bouy, „A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population“, *Ann Hum Genet*, kd 75, nr 3, lk 439–445, mai 2011, doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x.

- [26] S. Jenkins-Jones, C. Currie, I. C. Tomazos, B. M. K. Donato, ja R. Eastell, „P35: Evaluation of the Utah algorithm for identifying hypophosphatasia to estimate prevalence in the United Kingdom“, *J Musculoskelet Neuronal Interact*, kd 18, nr 1, lk 108–151, märts 2018.
- [27] C. Tornero *et al.*, „THU0553 Low alkaline phosphatase levels: could it be hypophosphatasia?“, *Annals of the Rheumatic Diseases*, kd 76, nr Suppl 2, lk 416–416, juuni 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5547.
- [28] S. M. Szabo *et al.*, „Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review“, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, kd 14, nr 1, lk 85, apr 2019, doi: 10.1186/s13023-019-1062-0.
- [29] T. J. Weber, E. K. Sawyer, S. Moseley, T. Odrljin, ja P. S. Kishnani, „Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys“, *Metabolism*, kd 65, nr 10, lk 1522–1530, okt 2016, doi: 10.1016/j.metabol.2016.07.006.
- [30] S. Tournis, M. P. Yavropoulou, S. A. Polyzos, ja A. Doulgeraki, „Hypophosphatasia“, *J Clin Med*, kd 10, nr 23, lk 5676, dets 2021, doi: 10.3390/jcm10235676.
- [31] A. Bangura, L. Wright, ja T. Shuler, „Hypophosphatasia: Current Literature for Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment“, *Cureus*, kd 12, nr 6, lk e8594, juuni 2020, doi: 10.7759/cureus.8594.
- [32] M. P. Whyte *et al.*, „Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial“, *Lancet Diabetes Endocrinol*, kd 7, nr 2, lk 93–105, veebr 2019, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30307-3.
- [33] M. P. Whyte *et al.*, „Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia“, *JCI Insight*, kd 1, nr 9, lk e85971, 2016, doi: 10.1172/jci.insight.85971.
- [34] M. P. Whyte, C. Rockman-Greenberg, S. Moseley, A. E. Denker, ja W. H. McAlister, „Sustained radiographic and functional improvements with asfotase alfa treatment from up to 7 years in children with hypophosphatasia“, *Bone Abstracts*, kd 6, juuli 2017, doi: 10.1530/boneabs.6.OC23.
- [35] P. S. Kishnani *et al.*, „Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia“, *Bone*, kd 121, lk 149–162, apr 2019, doi: 10.1016/j.bone.2018.12.011.
- [36] C. E. Hofmann *et al.*, „Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study“, *J Clin Endocrinol Metab*, kd 104, nr 7, lk 2735–2747, juuli 2019, doi: 10.1210/jc.2018-02335.
- [37] C. Rockman-Greenberg, „Hypophosphatasia“, *Pediatr Endocrinol Rev*, kd 10 Suppl 2, lk 380–388, juuni 2013.
- [38] C. Beck, H. Morbach, M. Stenzel, H. Collmann, P. Schneider, ja H. J. Girschick, „Hypophosphatasia – Recent Advances in Diagnosis and Treatment“, *The Open Bone Journal*, kd 1, nr 1, lk 8–15, 2009.
- [39] V. Choida ja J. S. Bubbear, „Update on the management of hypophosphatasia“, *Ther Adv Musculoskelet Dis*, kd 11, lk 1759720X19863997, 2019, doi: 10.1177/1759720X19863997.
- [40] C. D. Lynch, H. M. Ziada, L. A. Buckley, V. R. O’Sullivan, T. Aherne, ja S. Aherne, „Prosthodontic rehabilitation of hypophosphatasia using dental implants: a review of the literature and two case reports“, *J Oral Rehabil*, kd 36, nr 6, lk 462–468, juuni 2009, doi: 10.1111/j.1365-2842.2009.01948.x.
- [41] E. Luo, H. Liu, Q. Zhao, B. Shi, ja Q. Chen, „Dental-craniofacial manifestation and treatment of rare diseases“, *Int J Oral Sci*, kd 11, nr 1, Art. nr 1, veebr 2019, doi: 10.1038/s41368-018-0041-y.
- [42] R. Mitra, „Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review“, *PM R*, kd 3, nr 5, lk 466–471; quiz 471, mai 2011, doi: 10.1016/j.pmrj.2011.02.017.

- [43] F. Coluzzi, J. Pergolizzi, R. B. Raffa, ja C. Mattia, „The unsolved case of &ldquo;bone-impairing analgesics&rdquo;: the endocrine effects of opioids on bone metabolism“, *TCRM*, kd 11, lk 515–523, märts 2015, doi: 10.2147/TCRM.S79409.
- [44] A. Auron ja U. S. Alon, „Resolution of medullary nephrocalcinosis in children with metabolic bone disorders“, *Pediatr Nephrol*, kd 20, nr 8, lk 1143–1145, aug 2005, doi: 10.1007/s00467-005-1899-4.
- [45] J. A. Fearon, „Evidence-based medicine: Craniosynostosis“, *Plast Reconstr Surg*, kd 133, nr 5, lk 1261–1275, mai 2014, doi: 10.1097/PRS.0000000000000093.
- [46] M. P. Whyte *et al.*, „Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia“, *J Clin Endocrinol Metab*, kd 101, nr 1, lk 334–342, jaan 2016, doi: 10.1210/jc.2015-3462.
- [47] W. Hogler, C. Rockman-Greenberg, A. Petryk, S. Zhou, M. P. Whyte, ja N. Bishop, „Long-term efficacy profile of asfotase alfa in the treatment of patients with hypophosphatasia: a pooled analysis“, *Bone Abstracts*, kd 7, juuli 2019, doi: 10.1530/boneabs.7.P77.
- [48] NICE, „Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia“, 2017. Vaadatud: 31. oktoober 2022. [Online]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst6/documents/final-evaluation-determination-document-2>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Hanno Püttsepp (allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	