

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Meditsiinigeneetika Selts (registrikood 80378942)
Postiaadress	L. Puusepa tn 2, Tartu linn, Tartu maakond, 51014
Telefoni- ja faksinumber	+372 7319 491; +372 7319 484
E-posti aadress	meditsiinigeneetika@gmail.com
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Prof. Katrin Õunap, +372 7319 491; +372 7319 484, email: katrin.ounap@kliinikum.ee

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Ensüümasendusravi Pompe tõve korral ravimiga alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	Puudub
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõendus põhjus ja näidustused

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks:

Teenuse osutamise meditsiiniliseks näidustuseks on geneetilise analüüsiga kinnitatud lüsosomaalse ensüümi happelise alfa-glükosidaasi (GAA) puudulikkus ehk Pompe tõbi.

Myozyme (alfaalglükosidaas) on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks patsientidel, kellel on diagnoositud Pompe tõbi (happelise a-glükosidaasi puudulikkus).

Pompe tõbi on harva esinev, progresseeruv ja eluiga lühendav metaboolne müopaatia, mille keskmiseks esinemissageduseks maailmas on 1: 40 000 sünni kohta (1). Pompe tõve sünonüümseteks nimetusteks on ka glükogeeni ladestushaigus tüüp II (GSD-II), happelise maltaasi puudulikkus (AMD) ja glükogenoos tüüp II. Pompe tõbi kuulub lüsosomaalsete ladestushaiguste hulka, mille põhjuseks on lüsosomaalse ensüümi (hüdrolaasi) happelise α -glükosidaasi (GAA) puudulikkus, mille tõttu häirub lüsoosoomides glükogeeni lõhustamine glükosiks. Antud ensüümi puudulikkus viib glükogeeni kuhjumiseni mitmetes kudedes, eriti südamelihases ja hingamis- ja skeletilihastes, mis põhjustab hüpertroofilise kardiomüopaatia ja progressiivse lihasnõrkuse, sealhulgas ka hingamisfunktsiooni häire kujunemise. Pompe tõbi on ainus kaasasündinud lihashaigus, mis on ravitav.

Pompe tõbe iseloomustab märkimisväärne geneetiline heterogeensus, teada on üle 300 GAA geenis asuva haigust põhjustava mutatsiooni. Kuigi mõned mutatsioonid seonduvad spetsiifilise haiguse avaldumise viisiga, on tegemist siiski väga varieeruva fenotüüp-genotüüp korrelatsiooniga ning haigus võib avalduda erineval ajal ja erinevas raskusastmes ka sama mutatsiooni kandvatel inimestel, isegi siis, kui tegemist on sugulastega (2). Üldiselt on haiguse progressioonikiirus ja raskusaste seotud GAA jääkaktiivsusega: imikueas avalduval haigustüübil on ensüümi aktiivsus 0%...1%, hilisema algusega Pompe tõve korral kuni 40% normaalsest ensüümi aktiivsuse tasemest (3).

Kliiniliselt eristatakse Pompe tõve kahte vormi.

1. Imikueas avalduv nn infantiilse algusega haigustüüp (inglise keeles Infantile-Onset Pompe disease (IOPD)), mida iseloomustab kiire progresseerumine ja ilma ravita surevad seda haigusvormi põdevad patsiendid südame- või hingamispuudulikkusesse enne teist eluaastat. Haiguse loomuliku kulgu kirjeldavas uuringus, mis põhines 168 imiku haiguskulul, kellel diagnoositi Pompe tõbi enne esimest eluaastat, leiti järgnevad Kaplan-Meier'i elulemusnäitajad: 25.7% lastest olid elus esimese eluaasta lõpuks, 14.3% elasid 18 kuud ning 9.0% 24 kuud. Ilma ensüümasendusravita on mediaanne elulemus IOPD patsientidel 8.7 kuud. Hingamisaparaadivaba elulemus oli mõnevõrra väiksem. 16.9% ei vajanud hingamisaparaati 12ks kuuks, 8.5% 18ks kuuks ja 4.9% 24 kuuks (4).

2. Hilise algusega Pompe tõbi (ingl. Late-Onset Pompe Disease (LOPD)) on leebema haiguskuluga ning võib avalduda nii varases lapseeas kui ka alles kuuekümnendatel-seitsmekümnendatel eluaastatel (3). Haigus väljendub kehatüve lihaste, proksimaalse jäsemevöötmelihaste ja hingamislihaste nõrkusena, mis viib patsiendi kopsude kunstliku ventilatsiooni ja ratastoolisõltuvuseni. Surma põhjuseks nendel patsientidel on üldjuhul hingamislihaste nõrkus, mis tingib püsiva hingamistoe vajaduse koos sellega seotud tüsistusohutudega.

Keskmine aeg haiguse esimestest sümptomitest kuni mehaanilise hingamistoe vajalikkuseni on kirjanduse andmetel 15.1 aastat (vahemikus 1...35 aastat) (5). Invasiivne ventilatsioon on osutunud vajalikuks 11% kuni 25% täiskasvanud patsientidest (5, 6) veelgi suurem hulk (29%) patsiente on pidanud kasutama mitteinvasiivset toetatavat hingamist. (6). **Ravimata patsientidel tõuseb, kas invasiivse või mitteinvasiivse hingamisaparaadi vajadus keskmiselt 8% iga diagnoosijärgse aastaga (6).** Ühe uuringu kohaselt on aastane hingamisfunktsiooni langus Pompe patsientidel 1,6% ning 19% patsientidest muutus 16 aasta jooksul, mis oli keskmine jälgimisperiood, kunstlikust ventilatsioonist sõltuvaks (7). Teine uuring näitas, et ravita väheneb patsientide forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) ennustatavast normaalsest tulemusest 1.1...4.6% aastas püstises asendis ja 1.8...5.5% ennustatavast normaalsest tulemusest lamavas asendis (8). Eelnevaga kooskõlas on Pompe patsientide sagedasim surma põhjus hingamispuudulikkus (5).

Pompe tõve arenedes viib paraspiniaalsete ja jäsemevöötmelihaste progresseeruv atroofia lõpuks skolioosi tekkele ning pidevale ratastooli kasutamise vajadusele. Näiteks selgus Pompe patsientide

populatsiooniuringust, kus patsientide keskmine vanus oli 48,6 aastat, et 48% neist vajas ratastooli. **Ratastooli vajaduse tõenäosus kasvab iga diagnoosijärgse aastaga 13% (6).** Järgnev uuring kinnitas, et 50% patsientidest jäi ratastooli keskmiselt 16-aastase jälgimisperioodi jooksul (7).

Logistilise regressiooni analüüs kinnitab, et Pompe tõve mõju inimesele sõltub haiguse kestusest, mitte inimese vanusest haiguse diagnoosimise ajal. See tähendab, et sõltumata patsiendi vanusest diagnoosimise hetkel, seondub pikem haiguse kestus otseselt vajadusega ratastooli või toetatud hingamisfunktsiooni järele (6).

Eeldatav elulemuse mediaanaeg pärast diagnoosimist ilma ensüümasendusravita on 27 aastat (9). Viie aasta elulemus on 95% patsientidel, kes ei vaja ratastooli ega toetatavat hingamist, ning 74% neil, kes vajavad ratastooli ning toetatavat hingamist (9).

Ravimitootja asutas pärast müügiloo saamist Ühendriikides ja EL-is 2006. aastal Pompe haiguse rahvusvahelise registri (<https://www.lsdregistry.net/pomperegistry/>) mis 2014. aasta lõpu seisuga sisaldas ligi 1500 patsiendi andmeid.

3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Esinemissageduse tõttu loetakse Pompe tõbe ultraharuldaseks haiguseks ning haiguse üliharuldus tingib ka ravimiuuringus osalevate patsientide väikese arvu. Sellest tingituna kasutatakse platseeborühmana kontrollgrupina ravi eelse perioodi patsiente.

Esitame kliinilised uuringud mõlema haigusvormi kohta eraldi tabelitena.

Pompe tõve infantiilse algusega haigustüübi raviteenuste koodi taotlus põhineb kolmel olulise tähtsusega uuringul:

Jrk nr.	Uuringu viide	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloolumustus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	(10)	B Avatud prospektiivne uuring ajaloolise ravimata kontrollgrupiga kuna pimemeetodil uuringu teostamine ei ole eetilistel kaalutlustel võimalik	18 patsienti, vanuses kuni 6 kuud (keskmine 5,3 kuud), kellel oli infantiilse algusega Pompe haigus, kuid ei vajanud hingamisaparaadi tuge.	Patsiendid randomiseeriti kahte ravirühma, kus neile manustati kas 20 mg/kg või 40 mg/kg üks kord iga 2 nädala järel	Elulemus, invasiivse ventilatsiooni vajadus	Kardiomüopaatia ultraheliga mõõdetud LVMI alusel. Motoorne areng ja sooritusvõime. Kahe erineva annuse võrdlev efektiivsus ja ohutus.	Ravi puudumine. Anamneesipõhine kontrollrühm varasema kohordi-uuringu retrospektiivse analüüsi põhjal.	52 nädalat
2	(11)	B Avatud prospektiivne uuring	16 patsienti (2 patsienti surid)	Jätkati ravi alglükosidaas 2 erinevas	Elulemus, Elulemus ilma invasiivse	Kardiomüopaatia Motoorne võimekus	Ravi puudumine. Anamneesipõhine	3 aastat

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

		ajaloolise ravimata kontrollgrupiga, eelmise uuringu jätku-uuring		annuses: kas 20 mg/kg või 40 mg/kg üks kord iga 2 nädala järel (ravi kestuse mediaan 2,3 aastat)	ventilatsiooni vajaduseta	Kahe erineva annuse võrdlev efektiivsus ja ohutus	kontrollrühm varasema kohordiuuringu retrospektiivse analüüsi põhjal.	
3	(12)	B Avatud prospektiivne uuring ajaloolise ravimata kontrollgrupiga	21 patsiendi vanuses 6 kuud kuni 3,5 aastat kellel oli ebatüüpilise kuluga infantiilse algusega Pompe haigus	Alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg üks kord iga 2 nädala järel. 8 patsiendil suurendati annust tasemele 40 mg/kg pärast vähemalt 26-nädalast ravi	Elulemus	Vasaku vatsakese mass. Motoorne võimekus. Ohutus	Ravi puudumine. Anamneesipõhine kontrollrühm varasema kohordiuuringu retrospektiivse analüüsi põhjal.	52 nädalat. Seejärel jätkasid kõik patsiendid ravi kokku rohkem kui 3 aasta jooksul (168 nädalat, mediaan 121 nädalat).

1. Kishnani et al., 2007(10).

52-nädalase kestusega olulise tähtsusega uuringusse kaasati 18 patsienti, vanuses kuni 6 kuud (keskmine 5,3 kuud), kellel oli infantiilse algusega Pompe haigus, kuid ei vajanud hingamisaparaadi tuge. Uuringus hinnati alglükosidaas alfa efektiivsust ja ohutust, ning tulemusi võrreldi retrospektiivse anamneesipõhise kohordiuuringu tulemustega (platseebo kasutamine on ebaetilisuse tõttu võimatu). 168 patsiendist valiti 61 patsienti nn ajaloolisesse kontrollrühma. 18 patsienti randomiseeriti kahte ravirühma, kus neile manustati kas 20 mg/kg või 40 mg/kg üks kord iga 2 nädala järel.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide arv, kes olid uuringu lõpus elus ega vajanud invasiivset ventilatsiooni. Mitteravitud anamneesipõhises kontrollrühmas ei olnud näidatud elulemuskkestust invasiivse ventilatsioonita, mistõttu selle lõpp-tulemuse võrdlemine ei ole võimalik.

Uuringu lõpuks olid kõik ravitud patsiendid elus, 15 patsienti 18-st oli saanud 18 kuud vanaks ega vajanud invasiivset ventilatsiooni. Mitteravitud haiguslugudepõhises kontrollgrupis elas 18 kuu vanuseks ainult 1 patsient. 6 ravitud patsienti vajas mõningast (invasiivset või mitteinvasiivset) hingamistuge. **Cox'i proportsioanalsete riskide analüüs näitas surmariski vähenemist 99%** (riskide suhe, HR 0,01; 95% CI: 0,00...0,10, $p < 0,0001$); **surma ja invasiivse ventilatsiooni risk vähenes 92%** (HR 0,08; 95% CI: 0,03...0,21, $p < 0,0001$) ning **surma ja mistahes hingamistoe vajaduse risk vähenes 88%** (HR 0,12; 95% CI: 0,05...0,29, $p < 0,0001$). Kõikidel patsientidel oli lähteseisundis ultraheliuuringuga tõestatud kardiomiopaatia, LVMI (vasaku vatsakese massiindeksi) lähteväärtus oli keskmiselt 193,4 g/m² ja langes 52. uuringunädalaks tasemele 86,8 g/m². 13 patsiendi puhul saavutati uuringu vältel märkimisväärne pidev motoorse arengu ja sooritusvõime paranemine, 7 patsienti olid uuringu lõppedes võimelised iseseisvalt kõndima. Suurema annusega ei saavutatud efektiivsuse paranemist, kuid infusiooniga seotud reaktsioonide esinemine suurenes.

2. Kishnani et al, 2009 (11).

16 patsienti 18-st (2 patsienti surid) kaasati jätku-uuringusse, milles jätkati nende ravi alglükosidaas alfaga 2 erinevas annuses: kas 20 mg/kg või 40 mg/kg üks kord iga 2 nädala järel kuni 3 aastat (ravi kestuse mediaan 2,3 aastat).

Jätku-uuringu lõpuks oli esialgsest 18-st patsiendist surnud 5 (17 patsienti elas 24 kuu vanuseks). 24 kuu möödudes vajas invasiivset ventilatsiooni kokku 6 patsienti 18-st ning 36 kuu pärast 9 patsienti 18-st (k.a. surnud patsiendid, kes vajasid invasiivset ventilatsiooni surma hetkel). Esmaseks tulemusnäitajaks olnud invasiivse ventilatsioonivajaduseta elulemus oli vanuses 24 kuud 66,7% (95% CI: 44,9...88,4) ja vanuses 36 kuud 49,4% (95%CI: 26,0...72,8). Ajaloolises kontrollrühmas elas 18 kuu vanuseks ainult 1 patsient 61-st. Teiseseks tulemusnäitajaks oli elulemus ilma mistahes hingamistoe vajaduseta. Mitteinvasiivset

hingamistuge ei vajanud ükski elusolev patsient.

36 kuu vanuses oli alglükosidaas alfa kliiniline kasu võrreldav esmase uuringu tulemustega. Cox'i regressioonanalüüs näitas, et **kogu uuringuperioodi vältel vähenes surma risk 95%** (HR 0,05; 95% CI: 0,02...0,14), **surma või invasiivse ventilatsiooni risk 91%** (HR 0,09; 95% CI: 0,04...0,22) ning **surma või mistahes hingamistoe vajaduse risk 87%** (HR 0,13; 95% CI: 0,06...0,29) ajaloolise kontrollgrupiga võrreldes.

3. Nicolino et al, 2009 (12).

Avatud ülesehitusega kliiniline uuring hindas alglükosidaas alfa ohutust ja tõhusust 21 patsiendil vanuses 6 kuud kuni 3,5 aastat, kellel oli ebatüüpilise kuluga infantiilse algusega Pompe haigus. Uuringus hinnati alglükosidaas alfa efektiivsust ja ohutust, ning tulemusi võrreldi retrospektiivse anamneesipõhise kohordiuuringu tulemustega (platseebo kasutamine on ebaetilisuse tõttu võimatu). Patsientidele manustati alglükosidaas alfata annuses 20 mg/kg üks kord iga 2 nädala järel 52 nädala vältel. 8 patsiendil suurendati annust tasemele 40 mg/kg pärast vähemalt 26-nädalast ravi. 52 nädala möödumisel jätkasid kõik patsiendid ravi kokku rohkem kui 3 aasta jooksul (168 nädalat, mediaan 121 nädalat).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli elulemus. 52-nädalase ravi järel oli elus 16 patsienti 21-st (76,2%). Pärast 104-nädalast ravi oli elus 14 patsienti 21-st (66,7%) ning üks patsient oli küll elus, kuid lahkus uuringust. Need osakaalud püsisid kuni uuringu lõpuni (patsientide individuaalne ravikestus oli 1...168 nädalat; keskmine jälgimisperiood 109 nädalat). Ajaloolises ravimata kontrollgrupis elas 30 kuu (2,5 aasta) vanuseks 5 patsienti 47-st (10,6%), kelle andmed olid kättesaadavad.

7 patsienti 16-st, kes lähteseisundis ei vajanud invasiivset ventilatsiooni, ei vajanud seda ka pärast 104-nädalast ravi. Ülejäänud 9 patsienti, kas surid (5 patsienti) või vajasis edaspidi invasiivset ventilatsiooni (4 patsienti). Kõik 5 patsienti, kes uuringu alguses vajasis invasiivset ventilatsiooni, vajasis seda ka kogu uuringu vältel (4 patsienti olid elus pärast 104 nädalat ja 1 suri).

Pärast 52-nädalast ravi vähenes vasaku vatsakese mass algtasemega võrreldes kõigil 12 patsiendil, kelle andmed olid kättesaadavad, ja jõudis normi piiridesse 6 patsiendil 12-st. Pärast esimest raviaastat (58...168. ravinädalal) vähenes vasaku vatsakese mass veelgi 9 patsiendil 12-st, kelle andmed olid kättesaadavad. 104. ravinädalal oli vasaku vatsakese massi võimalik hinnata 10 patsiendil, kellest 9 patsiendil oli see jõudnud normi piiridesse.

Motoorne võimekus paranes pärast 52-nädalast ravi algtasemega võrreldes 3 patsiendil 8-st. Motoorne võimekus jätkas paranemist pärast 52 nädalat 6 patsiendil 11-st, kelle andmed olid kättesaadavad (patsientide individuaalne ravikestus oli 58...168 nädalat; keskmine jälgimisperiood 121 nädalat).

Kokkuvõttes oli uuringu lõpuks elus 71% (15/21) patsientidest ja 44% (7/16) ei vajanud invasiivset ventilatsiooni. **Võrreldes ravimata võrdluskohordiga vähendas alglükosidaas alfa surma riski 79% (P < 0.001) ja invasiivse ventilatsiooni riski 58% (P = 0.02).** Vasaku vatsakese massi indeks paranes või jäi normaalseks kõigil patsientidel keda hinnati pärase 12 ravinädalat. 62% (13/21) patsientidest saavutasid uusi motoorse arengu etappe. 5 patsienti kõndisid uuringu lõpus iseseisvalt ja 86% (18/21) olid omandanud funktsionaalse iseseisvuse oskusi. 52% (11/21) patsientides koges infusiooniga seotud reaktsioone, 95% tekkisid rekombinantse inimese lüsoosomaalse ensüümi happelise glükosidaasi suhtes IgG tüüpi antikehad, ükski patsient ei katkestanud uuringut ohutusprobleemide tõttu.

Kokkuvõtteks võib öelda, et infantiilse algusega ja kiirelt progresseeruva Pompe tõve ravi kasutuselevõtt on oluliselt muutnud Pompe tõve loomulikku kulgu ning väga oluliselt parandanud nende patsientide elulemust ning elukvaliteeti.

Hilise algusega Pompe tõve raviteenuste koodi taotlus põhineb seitsmel olulise tähtsusega uuringul.

Nr	Uuringu viide	Uuringu kvaliteet ⁸	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	(8)	B Randomiseeritud,	Hilise algusega Pompe haigusega 90 patsienti	Patsiendid randomiseeritud suhtes 2:1	Keskmine muutus 6 minuti	Ohutus, täiendavad lihasjäudlus ja	Platseebo	78 nädalat

		topelt- pime ja platseebo uuring	vanuses (8)10...70 aastat, kes ei olnud saanud ensüümasendusravi ja puudus invasiivse ventilatsiooni vajadus	saama ravi alglükosidaas alfaga annuses 20 mg/kg (n=60) või platseebot (n=30), manustatuna üks kord kahe nädala järel 78 nädala jooksul (18 kuud	kõnnitesti (6MWT) ja istuvas asendis mõõdetud FVC (forsseeritud vitaal- kapatsiteedi) protsentuaalses väärtuses, võrreldes prognoositava- ga	ventilatsiooninä itajad		
2	(13)	B Avatud disainiga, eelmise uuringu jätku- uuring	81 hilise algusega Pompe patsienti, kes olid lõpetanud eelmise uuringu (55 patsienti ravimi ja 26 patsienti platseebo rühmast)	Alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg manustatuna üks kord kahe nädala järel	Lihaskõnnitesti (6MWT) ja hingamisfunktsi oon (FVC)	Raviefekti kestus ja ohutus	Puudub	26 nädalat
3	(14)	C Mitme keskuse avatud jälgimis- uuring	74 hilise algusega Pompe tõve patsienti vanuses 2- 72 aastat jagati ensüümasendusravi kestvuse järgi 3 grupiks. Grupp A (n = 16), ravi kestus 12–23 kuud, grupp B (n = 14) ravi kestus 24–35 kuud ja grupp C (n = 44) ravi kestus rohkem kui 36 kuud. Uuringusse olid kaasatud ka invasiivset ventilatsiooni ja ratastooli vajavad patsiendid	Alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg manustatuna üks kord kahe nädala järel	Lihaskõnnitesti (6MWT) ja hingamisfunktsi oon (FVC)	Waltoni ja Gardner- Medwin skaalat kasutati üldise motoorse võimekuse määramiseks, südametööd määrati EKG, BMI ja kreatiniinkaasi (CK) tase veres	Puudub	12 kuni 54 kuud
4	(15)	C Avatud, uurija algatatud jälgimis- uuring	38 hilise algusega Pompe tõvega patsienti vanuses 27... 73 aastat (keskmine vanus 53,11 aastat) 6 patsienti vajasisid ratastooli ja 13 patsienti vajasisid hingamisaparaati	Alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg manustatuna üks kord kahe nädala järel	Lihaskõnnitesti kasutades Walton Gardner Medwin Scale, Arm function test ja nelja ajamõõtmisega funktsionaalset testi 10-meeter kõnnitesti, 4- astme kõnnitesti, modifitseeritud Gowers' manööver ja 6 MWT Hingamisfunktsi oon (FVC)	Elukvaliteeti (SF-36 test)	Puudub	36 kuud
5	(16)	C Ühekesku- seline avatud jälgimis- uuring	Kokku osales uuringus 69 hilise algusega pompe tõbe põdevat patsienti. Mediaanvanus	Alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg manustatuna üks kord kahe nädala järel	Lihaskõnnitesti ja funktsioon Hingamisfunktsi oon (FVC)		Puudub	Ravi jälgimise mediaanaeg oli 23 kuud (5 – 47). 69- st

			ensüümasendusravi alustamisel oli 52.1 aastat, 52% olid mehed, 40% kasutasid ratastooli ja 37% kasutas mehhaanilist ventilatsiooni.					patsiendist 13 raviti kauem kui 3 aastat ja 6 patsienti said ravi vähem kui aasta, vastavalt 5, 6, 7, 10 ja kaks 11 kuud
6	(17)	C Rahvusvaheline avatud prospektiivne kohordi jälgimisuuring	283 hilise algusega Pompe tõbe põdevat patsienti mediaanvanuses 48 aastat (19..81 aastat), kellest 28% ei saanud kunagi ensüümasendusravi. Uuringusse olid kaasatud kõik patsiendid haiguse raskuse astmest sõltumata	Alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg manustatuna üks kord kahe nädala järel	Elulemus Suremus		Puudub	Mediaanaaeg 6 aastat (0,004...9 aastat)
7	(18)	Süstemaatiline kirjanduse ülevaade, mille aluseks on kõik kuni 2012. a. jaanuarini avaldatud hilise algusega Pompe tõbe käsitlevad publikatsioonid	368 hilise algusega Pompe tõbe põdeva patsiendi andmed 21-st uuringust	Alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg manustatuna üks kord kahe nädala järel	Lihaskõuetus Hingamisfunktsioon	Elukvaliteet Kreatiniinkinaas seerumis		

Hilise algusega Pompe tõve sümptomite heterogeensus ning haiguse progressiooni erinevad väljendused on tinginud vajaduse leida ja kasutada mõõdetavaid kliinilisi parameetreid uuringute tulemusnäitajatenä, selgitamaks, kas ja kuidas mõjutab ravi haiguse kulgu. Vajalikud on just skeetil- ja hingamislihaste võimekuse hindamise testid. Kliinilisteks tulemusnäitajateks nende kahe süsteemi funktsiooni hindamisel kasutatakse forseeritud vitaalkapatsiteeti (FVC) ja 6-minuti kõnnitesti (6-MWT), mis on käibel ka teiste neuromuskulatoorse haiguste puhul, kui selgelt mõõdetavad parameetrid lihaskõuetus ja haiguse progressiooni hindamiseks (19).

1. Van der Ploeg et al, 2010 (8).

Myozyme'i ohutust ja tõhusust hinnati randomiseeritud, topeltpimeetodil teostatud, platseebokontrolliga uuringus 90 hilise algusega Pompe tõvega patsiendil vanuses 10 kuni 70 aastat ravi alguses ja keegi neist ei olnud varem saanud ensüümasendusravi. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 ja nad said 20 mg/kg Myozyme'i (n = 60) või platseebot (n = 30) üks kord kahe nädala järel 78 nädala jooksul (18 kuud).

Tõhususe esmaste liitulemusnäitajatenä hinnati 6 minuti jooksul kõnnitud teepikkust (6 minuti kõndimistest, 6 MWT) ja FVC (forseeritud vitaalkapatsiteedi) % ennustatavast istuvas asendis. 78 nädala möödudes täheldati Myozyme'iga ravitud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes kõnnitud teepikkuse paranemist 6 MWT-ga mõõdetuna ja kopsufunktsiooni stabiliseerumist, mõõdetuna FVC% alusel

ennustatavast. **6 minutiga kõnnitud vahemaa mediaan pikenes Myozyme'iga ravitud patsientidel 25,1 meetri võrra ja vähenes platseebot saanud patsientidel 3,0 meetri võrra, mis viitab Myozyme'i ravitoime statistiliselt olulisele erinevusele platseeboga võrreldes ($p=0,03$). FVC% ennustatavast muutus Myozyme'iga ravitud patsientidel mediaanväärtusena 1,2% võrra ja vähenes platseebot saanud patsientidel 2,2% võrra, mis viitab statistiliselt olulisele ravitoimele ($p=0,006$).**

2. Van der Ploeg et al, 2012 (13).

Eelmise uuringu jätku-uuring, kus jätkati haiguse mõju hindamist skeleti- ja hingamislihastele kasutades esmase tulemusnäitajana 6MWT ja FVC nii istuvas kui lamavas asendis protsendina ennustatavast normist.

Eelmise uuringu lõpetanud patsiendid said avatud uuringus alglükosidsas alfat 20 mg/kg iga kahe nädala järel täiendavad 26 nädalat.

Tulemus: Alglükosidaas alfa positiivne mõju haiguskulule, mida täheldati LOPD (late onset Pompe disease) uuringu 78. nädalaks säilis ka 104. nädalal. Keskmise kõnnitud vahemaa tõus, mida mõõdeti 78. nädalaks LOPD uuringus oli 28.2 ± 66.5 m võrreldes algväärtusega ja 21.3 ± 78.0 m 104. nädalaks võrreldes LOPD algväärtustega. Keskmise protsentuaalne muutus ennustatava FVC LOPD uuringu algväärtusest oli 78. nädalaks $1.3\% \pm 5.7\%$ ja $0.8\% \pm 6.7\%$ algväärtusest 104. nädalaks.

Raviga seonduvad kõrvaltoimed kirjeldati 35% patsientidest ning need olid enamasti infusiooniga seotud. Ühtegi surma põhjustanud anafülaktilist reaktsiooni jätkuuringu ajal ei täheldatud. **Jätkuuuring näitas, et alglükosidaas alfaga ravitud patsientidel püsis stabiliseerinud hingamisfunktsioon ja paranenud kõndimisfunktsioon, mis saavutati 78. nädalaks ka 104. nädalal.**

3. Angelini et al, 2012 (14).

Uuringu eesmärk oli kirjeldada suurt kohorti Itaalia erineva progressioonistaadiumiga hilise algusega Pompe tõve patsiente ning hinnata ensüümasendusravi kliinilist efektiivsust. 74 hilise algusega Pompe tõve patsienti vanuses 2-72 aastat jagati ensüümasendusravi kestuse järgi kolmeks grupiks. Grupp A ($n = 16$), ravi kestus 12–23 kuud, grupp B ($n = 14$) ravi kestus 24–35 kuud ja grupp C ($n = 44$) ravi kestvus rohkem kui 36 kuud. Uuringusse olid kaasatud ka invasiivset ventilatsiooni ja ratastooli vajavad patsiendid. Alglükosidaas alfat kasutati annuses 20 mg/kg manustatuna üks kord kahe nädala järel.

Esmaseks tulemusnäitajaks olid lihasjõud ja hingamisfunktsioon, mida mõõdeti vastavalt 6 minuti kõnnitustega (6MWT) ja forsseeritud vitaalkapatsiteediga (FVC). Uuringus osales 33 meest ja 41 naist, keskmise vanusega esimeste haigustunnuste ilmnemisel 28,3 aastat (2...55aasta) ning uuringusse kaasamise hetkel 43 aastat (7...72 aastat). Osalenud patsientidest 7 vajab ratastooli ning 27 toetavat hingamist.

Ravi järgselt tõusis 6 minuti jooksul läbitud distants valdavalt enamikul patsientidest (48/58; 83%). Üldine keskmine distantsi pikenes 63 meetri võrra (320 ± 161 kuni 383 ± 178 m). Ravi järgselt enamuse patsientide FVC paranes või püsis muutumatuna (45/69; 65%). Kuus patsienti lõpetasid hingamisaparaadi kasutamise ravi perioodil ning kaks alustas mitteinvasiivset hingamisaparaadi kasutamist. **21-l patsiendil, kes vajasis endiselt toetatud hingamist, vähenes oluliselt aeg, mil hingamisaparaati vajati, keskmiselt 15.6 tunnilt päevas 12.1 tunnile ($p = 0.005$).** Kergeid kõrvaltoimeid täheldati 5% patsientidest.

Uuringu tulemus oli kooskõlas varasema platseebo kontrollitud LOPD uuringuga. Lisaks kinnitasid uuringu tulemused, et ensüümasendusravil on positiivne mõju ka kaugele arenenud Pompe tõbe põdevatele patsientidele.

4. Regnery et al, 2012 (15).

Avatud 3 aastane jälgimisuuring, kus osales 38 hilise algusega Pompe tõvega patsienti vanuses 27... 73 aastat (keskmise vanus 53,11 aastat), 6 patsienti vajasis ratastooli ja 13 patsienti vajasis hingamisaparaati. Peamine tulemusnäitaja oli haiguse stabilisatsioon. Mõõdeti lihasjõudu kasutades Walton Gardner Medwin skaalat (WGMS), Arm function test (AFT), ja nelja ajamõõtmisega funktsionaalset testi 10-meetri kõnnitust, 4-astme tõusmine, modifitseeritud Gowers' manööver ja 6 MWT. Lisaks mõõdeti hingamisfunktsiooni (FVC). Kasutatud füüsilise seisundi hindamismeetoditest täheldati statistiliselt olulist erinevust algväärtustest 6MWT ja FVC puhul. Teistest hindamismeetoditest saadud tulemused ei omanud statistiliselt olulist erinevust võrreldes algväärtustega .

6MWT statistiliselt oluline erinevus võrrelduna algväärtustega 36-kuulisest jälgimisuuringust, $n = 21$ (15).

Algväärtus	12 kuud	24 kuud	36 kuud
312±165.5 m	344±165.8 m (p=0.006)	356.4±155.9 m (p=0.033)	325.6±174.8 m (p=0.49, n.s.)

Statistiliselt oluline erinevus FVC prognoositud protsendiline erinevus normist, võrreldes algväärtustega LOPD patsientide 36-kuulisest jälgimisuuringust, n=28 (15).

Algväärtus	12 kuud	24 kuud	36 kuud
80.27±14.08%	79.19±13.09%	78.62±16.55%	77.19±18.05%

Selle uuringu tulemused toetavad järeldust, et ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga seondub LOPD patsientide kliiniliste sümptomite stabiliseerumisega. Arvestades Pompe tõve progresseeruvat iseloomu on haiguse stabiliseerumine, mida selles uuringus leiti, kindlasti positiivne raviefekt.

5. de Vries et al, 2012 (16).

Avatud ühe keskuse jälgimisuuring, kus patsiente raviti alglükosidaas alfaga annuses 20 mg/kg üle kahe nädala. Lihaskõuet ja funktsiooni ning hingamisfunktsiooni hinnati ja analüüsiti iga 3...6 kuu järel.

Kokku osales uuringus 69 hilise algusega Pompe tõbe põdevat patsienti. Mediaanvanus ensüümasendusravi (enzyme replacement therapy - ERT) alustamisel oli 52.1 aastat ja jälgimisaja mediaan oli 23 kuud, 52% osalenutest olid mehed, 40% kasutasid ratastooli ja 37% kasutas mehhaanilist ventilatsiooni.

Lihaskõuet suurenes pärast ERT alustamist (manual muscle testing) 1.4 protsendipunkti aasta kohta (pp/y); hand-held dynamometry 4.0 pp/y; mõlemal juhul $p < 0.001$). Forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) püsis stabiilsena mõõdetuna püstiasendis kuid langes mõõdetuna lamavas asendis (-1.1 pp/y; $p = 0.03$). Lihaskõuet ei paranenud kõigil patsientidel (quick motor function test 0.7 pp/y; $p = 0.14$), kuid paranes oluliselt patsientidel, kes ei olnud ratastoolis ja kelle lihaskõuet oli kerge või mõõdukas. Võrreldes ravieelse perioodiga (49 patsienti, keda jälgiti keskmiselt 14 kuud enne ja 22 kuud ERT ajal) oli ERT-l lihaskõule positiivne mõju (manual muscle testing +3.3 pp/y, $p < 0.001$ ja hand-held dynamometry +7.9 pp/y, $p < 0.001$). Mõju püstiasendis mõõdetud FVC-le +1.8 pp/y ($p = 0.08$) ja lamavas asendis FVC +0.8 ($p = 0.38$). Soodsad prognostilised faktorid lihaskõule oli naissugu ning lamavas asendis mõõdetud FVC-le noorem iga ja parem üldseisund. Jõuti järeldusele, et ERT mõjutab positiivselt täiskasvanud patsienti haiguskuulgu, suurendades lihaskõuet ja stabiliseerides hingamisfunktsiooni, eriti, kui ravi on alustatud varakult.

6. Güngör et al, 2013 (17).

Uuriti ERT mõju LOPD patsientide elulemusele. Antud uuring on esimene prospektiivne analüüs LOPD patsientide elulemusele ERT kättesaadavuse järgest perioodist. Uuringuks kasutati jälgimisandmeid, mida koguti korra aastas ajavahemikus 2002... 2011. aastani. Elulemusanalüüsi kaasati ühtekokku 283 patsiendi andmed. Analüüsitud patsientide mediaanvanus oli 48 aasta (19...81 aastat). 72% neist sai mingil perioodil ensüümasendusravi ja 28% patsientidest ei saanud kunagi ERT-d. Elulemuse analüüsiks loodi nii ühe kui mitme muutujaga Cox-i aegsõltuv proportsionaalse riski mudel (univariable and multivariable time-dependent Cox proportional hazards model), mida kohandati vanuse, soo, asukohamaa ja haiguse raskusastme suhtes – lähtuvalt ratastooli ja hingamisaparaati kasutamise vajadusest. Tulemus näitas, et ensüümasendusravi omab elulemusega positiivset seost (riskisuhe 0.41, 95% CI = 0.19 ... 0.87). **ERT-d saanud hilise algusega Pompe tõve patsientide surma risk on 59% väiksem kui ERT-d mitte saanud LOPD patsientidel.**

7. Toscano et al, 2013 (18).

Tegemist on süstemaatilise kokkuvõtva kirjanduse ülevaatega, mis hindab alglükosidaas alfa efektiivsust ja ohutust hilise algusega Pompe tõve (LOPD) patsientide ravis.

Uuringuid, mis olid avaldatud LOPD patsientide kohta enne 2012. aasta jaanuari otsiti EMBASE ja MEDLINE elektroonilistest andmebaasidest ning käsitsi referentside nimekirjadest. Kokku leiti 352 kirjet, millest lõplikku analüüsi valiti lähtuvalt andmete kvaliteedist ning patsientide kliinilisest profiilist 21 uuringut ühtekokku 368 patsiendi andmetega. Andmete heterogeensus võimaldas vaid kirjeldavat, mitte statistilist analüüsi.

Ülevaade analüüsi kaasatud uuringutest.

Study	n	CK levels	Motor performance (6MWT) (n)	Ambulation status (n)	Respiratory status (FVC, VC, SVC, FEV ₁) (n)	Need for ventilator support (n)	Quality of life (n)
Regnery et al. [26]	38	Decreased	Improved	Unchanged	Decreased	Unchanged	Stable
Angelini et al. [2]	74	Decreased	Improved	NR	Improved	Improved (6) Worsened (2)	NR
Hobson-Webb et al. [12]	12	NR	NR	Improved	NR	NR	NR
Furusawa et al. [10]	5	Decreased	NR	NR	Improved	Stable	NR
de Vries et al. [8]	1	NR	NR	NR	Improved	Stable	Improved (1)
Yang et al. [39]	15	NR	NR	NR	Improved/stable	NR	Improved
Orlikowski et al. [20]	5	NR	NR	Improved	Improved (2) Worsened (3)	Worsened (IV)	Improved
Vielhaber et al. [36]	2	Decreased	Improved	NR	Improved	NR	Improved
Papadimas et al. [21]	5	NR	NR	Improved	Improved	NR	NR
Bembi et al. [4]	24	Decreased	Improved	Improved (1)	Improved/stable	Improved	NR
Ravaglia et al. [25]	11	Decreased	Improved	NR	Improved	NR	NR
van Capelle et al. [33]	5	NR	Improved	NR	Improved	NR	NR
Ravaglia et al. [24]	14	NR	NR	NR	NR	NR	NR
van der Ploeg et al. [35]	90	NR	Improved	NR	Improved	NR	Stable
Strothotte et al. [30]	44	Decreased	Improved	NR	Improved	NR	Stable
Korpela et al. [16]	1	Decreased	NR	Improved	Improved	NR	NR
Angelini et al. [1]	11	NR	Improved	NR	Improved (1)	NR	Improved (3)
Merk et al. [19]	4	Decreased	Improved (1)	Improved (2)	Improved (2)	Improved (1)	Improved
van Capelle et al. [32]	3	NR	NR	Improved	NR	Improved	NR
Rossi et al. [27]	1	Increased	NR	NR	NR	NR	NR
Winkel et al. [37]	3	Decreased	NR	Improved	Improved	Improved (1)	NR

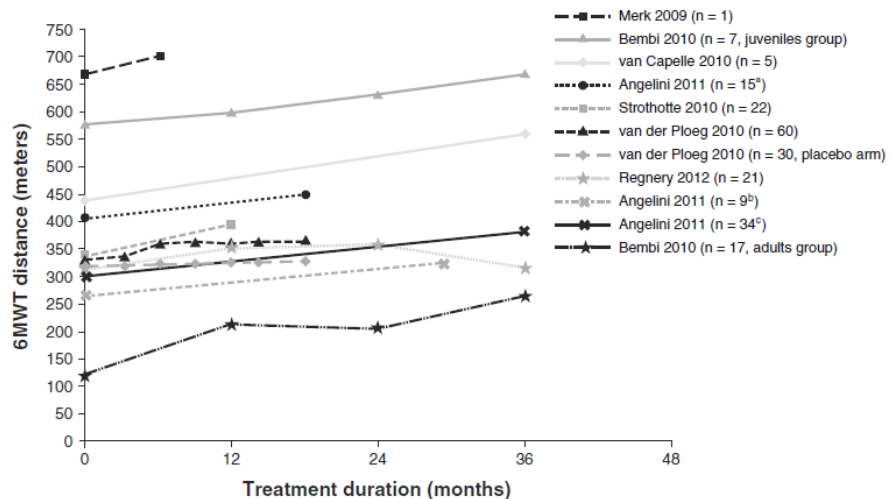
The descriptive summary of each clinical outcome (e.g., decreased, improved, stable) is a reflection of the trend observed in this study where mean values are not presented in the original publications

6MWT 6-min walking test, CK creatine kinase, FEV₁ forced expiratory volume in 1 s, FVC forced vital capacity, IV invasive ventilation, NR not reported, SVC slow vital capacity, VC vital capacity

Kuue minuti kõnnitest, mis on kliinilistes uuringutes universaalselt aktsepteeritud kui lihasjõu muutumise näitaja, oli uuringute esmane tulemusnäitaja. Haiguse progressiooni näitajana vähenes see 3m 78 nädalase perioodi jooksul platseeboga ravitud patsientidel. Analüüsi jaoks oli kätte saadavad seitsmest uuringust pärit 122 ravitud patsiendi andmed. Nendest 77,9% 6MWT tulemus paranes, 8,2% stabiliseerus ning 13,9% vähenes. Keskmise kõnnitestil läbitud vahemaa pikenes 10...149 meetrit ja enamikul patsientidel jätkus paranemine ka pärast esimest raviaastat. Teisalt näitas erinevate ajahetkede analüüs, et pikem ERT ei parandanud nende patsientide 6MWT tulemust, kelle kõnnitesti väärtus langes esimese 12...23 ravikuu jooksul.

Kokkuvõtvalt on esitatud uuringute lihasjõu kohta käivad andmed järgmisel joonisel.

Fig. 1 Change in motor performances during ERT using the 6MWT. ^aERT duration of 12–23 months. ^bERT duration of 24–35 months. ^cERT duration of ≥ 36 months



Ravimata LOPD patsientidel tekib respiratoorne düsfunktsioon 70% patsientidest. Vitaalkapatsiteedi langusega keskmiselt 1,5% aastas, igal diagnoosijärgsel aastal. FVC andmed olid valitud uuringutest saadaval 124 ensüümasendusraviga ravitud patsiendi kohta. Neist patsientidest paranes FVC 51,6%, stabiliseerus 13,7% ja langes 34,7%. Puudus selge seos ensüümasendusravi kestvuse ja hingamisfunktsiooni paranemise vahel.

Kreatiniinkaasi tase langes ja lihasjäudlus ning hingamisfunktsioon paranes või stabiliseerus vähemalt kahel kolmandikul alglükosidaas alfag aravitud hilise algusega Pompe tõve patsientidel. Ensüümasendusravi oli hästi talutav, enamus kõrvaltoimetest olid kerged või möödukad infusiooniga seotud reaktsioonid.

Kokkuvõttes on ravi alglükosidaas alfaga efektiivne ja hästi talutav ning pidurdab haiguse kulgu enamikel hilise algusega Pompe tõve patsientidel.

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Infantiilse algusega Pompe tõve ravi kohta Euroopa riikides ravijuhised puuduvad. Kuna tegemist on ilma ravita kiiresti ning fataalselt lõppeva haigusega ning ravi efektiivsuses antud haigustüübi korral on üldiselt aktsepteeritud, et infantiilse haigusvormiga lapsed vajavad viivitamatut ravi.

Pompe tõve harulduse ning väikese patsientide hulga tõttu on rahvuslikud ravijuhised hilise algusega haigusvormi tarbeks välja töötatud vaid mõnes üksikus riigis. Ravi kõrge maksumus tingib samas selgete ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumite määratlemise vajaduse. Ekspertide grupp on praegu koostamas Euroopa konsensuslikku ravijuhist ning selle valmimist on oodata 2015. aasta jooksul. Kuni Euroopa ravijuhiste valmimiseni võetakse Euroopa riikides aluseks enamasti USA-s välja antud ravijuhis (20). Kokkuvõtte soovist ensüümasendusraviks LOPD patsientidel USA-s:

Kuna puuduvad objektiivsed testid, mille alusel annaks ennustada ravi võimalikku efektiivsust ja efekti ulatust, siis peaksid kõik kinnitatud diagnoosiga hilise algusega Pompe tõbe põdevad patsiendid saama ravi vähemalt 12 kuud, mille järel saab hinnata ravi efektiivsust ning jätkamise põhjendatust.

Euroopas on rahvuslikud hilise algusega Pompe tõve ravijuhised Šveitsis ja Ühendkuningriigis. Ühendkuningriigi ravijuhis **Guidelines for the Investigation and Management of Late Onset Acid Maltase Deficiency (Type II Glycogen Storage Disease / Pompe Disease)** on vastu võetud 2007. aastal ning viimati üle vaadatud 2010. aastal.

Ravi alustamise tingimuseks on kindlalt kinnitatud diagnoos ning patsiendi ravisoostumus ning valmidus regulaarseks tervisekontrolliks haiguse stabiliseerumise hindamiseks. Ravi ei alustata patsientidel, kel puuduvad haigusnähud või kes põevad mingit muud terminaalset seisundit haigust või kelle seisund on terminaalne Pompe tõve tõttu.

Patsiendi lihasjäudu ning funktsiooni ja hingamisfunktsiooni hinnatakse põhjalikult enne ravi alustamist ning regulaarselt iga kuue kuu järgi ravi ajal.

Ravi lõpetamist kaalutakse kui:

1. Ravi on talumatu või ilmnevad kõrvaltoimed, mida pole võimalik ohjata;

2. Patsiendil on/avalduvad kaasuvad haigused, mille puhul elukvaliteet või oodatav eluiga on selline, et pole loota kasu ERT-st;
3. Puudub ravivastus vaatamata sellele, et on võetud kasutusele kõik meetmed, et ravivastust tagada. Oodatud ravivastuseks on patsiendi seisundi paranemine või stabiliseerumine;
4. Patsiendi või patsiendi seadusliku esindaja soovil kui on kindel, et patsient on terve mõistuse juures või patsiendi esindaja käitub patsiendi paremaid huve silmas pidades;
5. Kui patsiendi eluviis ei võimalda ravisoostumust või regulaarset seisundi hindamist;
6. Kui patsiendi käitumine või eluviis seab ohtu meditsiinipersonali tervise või heaolu;
7. Kui patsient lahkub riigist ja asub elama mõne teise riigi jurisdiktsiooni alale.

Kõige uuem on Šveitsi rahvuslik hilise algusega Pompe tõve ravijuhis (21).

Viis ravijuhise ensüümasendusravi põhiprintsiipi on:

1. Nõutav on kinnitatud Pompe tõve diagnoos;
2. Minimaalsete sümptomitega patsiente ei peaks ravima, sest täiendavat funktsiooni paranemist ei ole põhjust oodata;
3. Väga raskelt haigeid võid väga halva prognoosiga patsiente ei peaks ravima;
4. Patsiendid kaasuva invaliidistava haigusega või haigusega, mis mõjutab ERT toimet negatiivselt, ei peaks saama ravi;
5. Ravi peab jätkama seni kuni see on efektiivne ning lõpetama kui see ei ole enam efektiivne. Ravi efektiivsust peab demonstreerima standardiseeritud ja üheselt mõistetavate testidega.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Pompe haiguse ensüümasendusravi uuringud algasid juba 1960-ndatel aastatel ja osutusid alguses edutuiks. Koos teadmiste paranemisega haiguse patogeneesi ja –füsioloogia kohta saavutati seejärel edu laboriuuringuis ning inimuuringuid alustati alles 1999. aastal, esmalt infantiilse haigusvormiga lapsipatsientidel. Patsientide ravi alustati esmalt transgeense jänese piimast eristatud inimese rekombinantse alfa-glükosidaasiga koos hilisema üleminekuga praegu kasutatavale rekombinantsele ravimpreparaadile (alglükosidaas alfa), mida valmistatakse hiina hamstri munasarjarakkude (CHO) abil.

Tegemist oli väga väikesemahuliste, avatud I...II faasi uuringutega, mille tulemused on avaldatud patsienditäpsusega aastatel 2000...2006 erinevates teadusajakirjades ja hilisemates ülevaateartiklites.

Oluliste tulemustena näitasid kõik uuringud ravi ohutust ja efektiivsust ning elulemuse paranemist. On patsiente, kes alustasid ravi aastal 2000 ja on aastaks 2014 saanud juba 14 aastaseks.

Ravim on registreeritud Pompe tõve raviks alates 2006. aastast.

Lähiriikides on Pompe tõve ravi rahastatud ja kasutusel Lätis ja kõigis Skandinaaviamaades, Ida-Euroopa maadest Tšehhis, Poolas, Ungaris, Slovakkias ja Sloveenias, samuti kõigis nn vana Euroopa riikides.

Eestis on diagnoositud Pompe tõve hilise algusega vorm ühel patsiendil, kes saab alates 2014. aasta juunist ravi läbi Sanofi grupi ettevõtte Genzyme compassionate use programmi.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Tegemist on orbravimiga, millel alternatiivne ravi puudub.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Praegu on Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu kantud kahe lüsosomaalse salvestushaiguse, Gaucher tõve (kood 332R) ja Fabry tõve (kood 335R), ravi.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Pompe tõve patsiendid on reeglina ravil kas laste või täiskasvanute neuroloogiaosakondades.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

Punktis	Teenusest saadav tulemus	Alglükosidaas alfa	Ilma ravita		
---------	--------------------------	--------------------	-------------	--	--

3.1. tabeli uuringu jrk nr. ja viide			(retrospektiivse kohordiuuringu analüüsi põhjal moodustatud ajalooline kontrollrühm) Alternatiivne ravi puudub
1	2	3	4
Tulemusnäitajad infantiilse algusega haigusvormi kohta uuringutest lapsed vanuses ≤ 6 kuud			
1 (10)	Elulemus, lühiajaline prognoos	Kõik patsiendid (18/18) elus. Surmariski vähenemine 99% (riskide suhe, HR 0,01; 95% CI: 0,00...0,10, p<0,0001);	1 patsient 61-st elus
1 (10)	Elulemus ja invasiivse ventilatsiooni vajadus, lähiprognos	15 patsienti 18-st elus ja ei vaja invasiivset ventilatsiooni	Mitteravitud ajaloolises kontrollrühmas ei olnud näidatud elulemus-kestust invasiivse ventilatsioonita, mistõttu selle lõpp-tulemuse võrdlemine ei ole võimalik
		Surma ja invasiivse ventilatsiooni risk vähenes 92% (HR 0,08; 95% CI: 0,03...0,21, p<0,0001)	
1 (10)	Elulemus ja mistahes hingamistoe vajadus, lähiprognos	Kokku 6 patsienti vajas mõningast (invasiivset v mitte invasiivset hingamistuge. Surma ja mistahes hingamistoe vajaduse risk vähenes 88% (HR 0,12; 95% CI: 0,05...0,29, p<0,0001)	NA
1 (10)	Kardiomüopaatia, lähiprognos	LVMI (vasaku vatsakese massiindeksi) lähteväärtus oli keskmiselt 193,4 g/m ² ja langes 52. uuringunädalaks tasemele 86,8 g/m ²	NA
1 (10)	Motoorne võimekus ja sooritusvõime, lähiprognos	13 patsiendi puhul saavutati uuringu vältel märkimisväärne pidev motoorse arengu ja sooritusvõime paranemine, 7 patsienti olid uuringu lõppedes võimelised iseseisvalt kõndima.	NA
2 (11)	Elulemus, pikaajaline prognoos	5 patsienti 18-st surnud; 17 patsienti elas 24 kuu vanuseks. Kogu uuringuperioodi vältel vähenes surma risk 95% (HR 0,05; 95% CI: 0,02...0,14)	
2 (11)	Esmane tulemusnäitaja: invasiivse ventilatsiooni vajaduseta elulemus 24 kuu pärast (k.a. surnud patsiendid, kes vajasid invasiivset ventilatsiooni surma hetkel)	24 kuu möödudes vajas invasiivset ventilatsiooni kokku 6 patsienti 18-st; 66,7% (95% CI: 44,9...88,4)	
2 (11)	Esmane tulemusnäitaja: invasiivse ventilatsiooni vajaduseta elulemus 36 kuu pärast (k.a. surnud patsiendid, kes vajasid invasiivset ventilatsiooni surma hetkel)	36 kuu möödudes vajas invasiivset ventilatsiooni kokku 9 patsienti 18-st; 49,4% (95%CI: 26,0...72,8) Kogu uuringuperioodi vältel vähenes surma või invasiivse ventilatsiooni risk 91% (HR 0,09; 95% CI: 0,04...0,22)	
2 (11)	Mitteinvasiivse hingamistoe vajadus, teisene tulemusnäitaja	Ükski patsient ei vajanud mitteinvasiivset hingamistuge. Kogu uuringuperioodi vältel vähenes surma või mistahes hingamistoe vajaduse risk 87% (HR 0,13; 95% CI: 0,06...0,29)	
Tulemusnäitajad infantiilse algusega haigusvormi kohta uuringust lapsed vanuses 6 kuud...3,5 a			
3 (12)	Elulemus, esmane tulemusnäitaja	52-nädalase ravi järel oli elus 16 patsienti 21-st (76,2%); Pärast 104-nädalast ravi oli elus 14 patsienti 21-st (66,7%) ning üks patsient oli küll elus, kuid lahkus uuringust. Need osakaalud püsisid kuni uuringu lõpuni (patsientide individuaalne ravikestus oli 1...168 nädalat; keskmine jälgimisperiood 109 nädalat.	Ajaloolises ravimata kontrollgrupis elas 30 kuu (2,5 aasta) vanuseks 5 patsienti 47-st (10,6%), kelle andmed olid kättesaadavad

3 (12)	Invasiivse ventilatsiooni vajadus	7 patsienti 16-st, kes lähteseisundis ei vajanud invasiivset ventilatsiooni, ei vajanud seda ka pärast 104-nädalast ravi. Ülejäänud 9 patsienti kas surid (5 patsienti) või vajasid edaspidi invasiivset ventilatsiooni (4 patsienti). Kõik 5 patsienti, kes uuringu alguses vajasid invasiivset ventilatsiooni, vajasid seda ka kogu uuringu vältel (4 patsienti olid elus pärast 104 nädalat ja 1 suri).		
3 (12)	Vasaku südamevatsakese mass (kardiomiopaatia)	Pärast 52-nädalast ravi vähenes vasaku vatsakese mass algtasemega võrreldes kõigil 12 patsiendil, kelle andmed olid kättesaadavad, ja jõudis normi piiridesse 6 patsiendil 12-st. Pärast esimest raviastat (58...168. ravinädalal) vähenes vasaku vatsakese mass veelgi 9 patsiendil 12-st, kelle andmed olid kättesaadavad. 104. ravinädalal oli vasaku vatsakese massi võimalik hinnata 10 patsiendil, kellest 9 patsiendil oli see jõudnud normi piiridesse.	NA	
3 (12)	Motoorne võimekus	Motoorne võimekus paranes pärast 52-nädalast ravi algtasemega võrreldes 3 patsiendil 8-st. Motoorne võimekus jätkas paranemist pärast 52 nädalat 6 patsiendil 11-st, kelle andmed olid kättesaadavad (patsientide individuaalne ravikestus oli 58...168 nädalat; keskmine jälgimisperiood 121 nädalat)	NA	
Tulemusnäitajad hilise algusega haigusvormi kohta uuringust patsientidega vanuses 10...70 a				
		Alglükosidaas alfa	Platseebo	
1 (8)	6 minuti kõndimistesti vahemaa (meetrit); Muutus esialgsest kuni 78. nädala /viimase mõõtmiseni; keskmine (95% usaldusvahemik)	25.13 (10.07 .. 40.19)	-2.99 (-24.16 .. -18.18)	
1 (8)	Forsseeritud vitaalkapatsiteet (% ennustatavast normist). Muutus esialgsest kuni 78. nädala /viimase mõõtmiseni; keskmine (95% usaldusvahemik)	1.20 (0.16 .. 2.57)	-2.20 (-4.12 .. -0.28)	
2 (13)	6 minuti kõnnitist	Keskmine kõnnitud vahemaa tõus , mida mõõdeti 78. nädalaks LOPD uuringus oli 28.2±66.5 m võrreldes algväärtusega ja 21.3±78.0 m 104. nädalaks võrreldes LOPD algväärtustega.		
2 (13)	Forsseeritud vitaalkapatsiteet (protsent ennustatavast normist).	Keskmine protsentuaalne muutus ennustatava FVC LOPD uuringu algväärtusest oli 78. nädalaks 1.3%±5.7% ja 0.8%±6.7% algväärtusest 104. nädalaks.		
3 (14)	6 minuti kõnnitist	Distants tõusis 83% patsientidest (48/58; 83%), Üldine keskmine distantsi pikenes 63 meetri võrra (320 ± 161 kuni 383 ± 178 m).		
3 (14)	Forsseeritud vitaalkapatsiteet (protsent ennustatavast normist). Vajadus toetava hingamise järgi	FVC paranes või püsis muutumatuna(45/69; 65%). 21-l patsiendil, vähenes oluliselt aeg, mil hingamisaparaati vajati, keskmiselt 15.6 tunnilt päevas 12.1 tunnile (p = 0.005)		
4 (15)	6 minuti kõnnitist	Tulemus paranes Algväärtus 312±165.5 m 12 kuud 344±165.8 m (p=0.006) 24 kuud 356.4±155.9 m (p=0.033) 36 kuud 325.6±174.8 m (p=0.49)		
4 (15)	Forsseeritud vitaalkapatsiteet (protsent ennustatavast normist)	Funktsioon stabiliseerus Algväärtus 80.27±14.08%		

		12 kuud 79.19±13.09% 24 kuud 78.62±16.55% 36 kuud 77.19±18.05%		
5 (16)	Lihaskõuet	Lihaskõuet suurenes pärast ERT alustamist (manual muscle testing 1.4 protsendipunkti aasta kohta (pp/y); hand-held dynamometry 4.0 pp/y; mõlemal juhul p < 0.001).		
5 (16)	Forsseeritud vitaalkapatsiteet (protsent ennustatavast normist)	Püsis stabiilsena mõõdetuna püstiasendis kuid langes mõõdetuna lamavas asendis (-1.1 pp/y; p = 0.03).		
6 (17)	Elulemus	Ensüümasendusravi omab elulemusega positiivset seost (riskimäär 0.41, 95% CI = 0.19 ... 0.87). ERT-d patsientide surma risk on 59% väiksem kui ERT-d mitte patsientidel		
7 (18)	6 minuti kõnnitist	Tulemus paranes 77,9%, 8,2% stabiliseerus ning 13,9% vähenes. Keskmine kõnnitistil läbitud vahemaa pikenes 10 ... 149. ERT ei parandanud nende patsientide 6MWT tulemust, kelle kõnnitesti väärtus langes esimese 12...23 ravikuu jooksul.		
7 (18)	Forsseeritud vitaalkapatsiteet (protsent ennustatavast normist)	Paranes 51,6%, stabiliseerus 13,7% ja langes 34,7%.		

4.1. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:
Kuna tegemist on raviga, millel puudub alternatiiv, esitame ravimi Myozyme (alfaalgükosidaas) ravimi omaduste kokkuvõttes (SPC) kajastatud kõrvaltoimete profiili

Infantiilse algusega Pompe tõbi

Kliinilistes uuringutes raviti 39 haiguse infantilise algusega patsienti Myozyme'iga enam kui kolme aasta jooksul (168 nädalat (mediaan 121 nädalat), vt lõik 5.1). Kõrvaltoimed, millest teatati vähemalt 2 patsiendil, on organsüsteemi klasside kaupa loetletud Tabelis 1. Kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega ja praktiliselt kõik neist tekkisid infusiooni ajal või infusioonijärgse 2 tunni jooksul (infusiooniga seotud reaktsioonid). Rasketest infusioonireaktsioonidest kirjeldati urtikaariat, räginaid, tahhükardiat, hapnikusaturatsiooni langust, bronhospasmi, tahhünoed, periorbitaalset ödeemi ja hüpertensiooni.

Hilise algusega Pompe tõbi

78 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringus raviti 90 hilise algusega Pompe tõvega patsienti vanuses 10 kuni 70 aastat Myozyme'i või platseeboga, randomiseerimissuhtega 2 : 1 (vt lõik 5.1). Üldiselt oli kõrvaltoimete ja raskete kõrvaltoimetega patsientide arv mõlemas rühmas võrreldav. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioone esines Myozyme'i rühma patsientidel veidi rohkem kui platseeborühmas (28% versus 23%). Enamik neist reaktsioonidest ei olnud tõsised, vaid kerge kuni mõõduka tugevusega ja möödusid iseenesest. Vähemalt 2 patsiendil esinenud kõrvaltoimed on toodud tabelis rasked kõrvaltoimed, millest teatati 4-l Myozyme'iga ravitud patsiendil, olid angioödem, ebamugavustunne rinnus, pitsitustunne kurgus, mittekardiaalne rinnavalgu ja supraventrikulaarne tahhükardia. Neist 2 patsiendil oli tegemist IgE-vahendatud ülitundlikkusreaktsiooniga.

Kõrvaltoimete tabel 1.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime (Eelistermini tase)		Täiendavad kõrvaltoimed ⁴
		Infantiilse algusega Pompe tõbi ¹	Hilise algusega Pompe tõbi ²	Infantiilse ja hilise algusega Pompe tõbi
Immuunsüsteemi häired	sage		Ülitundlikkus	
Psühhiaatrilised häired	sage	Agiteeritus		
	teadmata			Agiteeritus Rahutus
Närvisüsteemi häired	sage	Treemor	Pearinglus Paresteesia Peavalu ³	
	teadmata			Treemor

				Peavalu
Silma kahjustused	teadmata			Konjunktiviit
Südame häired	väga sage	Tahhükardia		
	sage	Tsüanoos		
	teadmata			Südame seiskumine Bradükardia Tahhükardia Tsüanoos
Vaskulaarsed häired	väga sage	Õhetus		
	sage	Hüpertensioon Kahvatus	Õhetus	
	teadmata			Hüpertensioon Hüpotensioon Vasokonstriksioon Kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga sage	Tahhüpnöe Kõha		
	sage		Pitsitustunne kurgus	
	teadmata			Hingamise seiskumine Apnoe Respiratoorne distress Bronhospasm Hingeldus Farüingeaalne ödeem Düspnoe Tahhüpnöe Pitsitustunne kurgus Striidor Kõha
Seedetrakti häired	väga sage	Oksendamine		
	sage	Õökimine liveldus	Kõhulahtisus Oksendamine liveldus ³	
	teadmata			Kõhuvalu Õökimine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	Urtikaaria Lööve		
	sage	Erüteem Makulopapulaarne lööve Makulaarne lööve Papuloosne lööve Sügelus	Urtikaaria Papuloosne lööve Sügelus Hüperhidroos	
	teadmata			Silmaümbruse tursed <i>Livedo reticularis</i> Suurenenud pisaravool Lööve Erüteem Hüperhidroos
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	sage		Lihaskrambid Lihastõmbused Müalgia	
	teadmata			Artralgia
Neerude ja kuseteede häired	teadmata			Nefrootiline sündroom Proteinuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	Pürektsia		
	sage	Ärritus Külmavärinad	Pürektsia Ebamugavustunne rinnus Perifeersed tursed Lokaalsed tursed Kurnatus ³ Kuumatunne	
	teadmata			Valu rindkeres

				Näo turse Kuumatunne Püreaksia Külmavärinad Ebamugavustunne rinnus Ärrituvus Jäsemete külmus Infusioonikoha valulikkus Infusioonikoha reaktsioon
Uuringud	väga sage	Hapnikusaturatsioon langenud		
	sage	Südame löögisageduse suurenemine Vererõhu tõus Kehatemperatuuri tõus	Vererõhu tõus	
	teadmata			Hapnikusaturatsioon langenu Südame löögisageduse kiirenemine

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt tekkis vähestel patsientidel (<1%) Myozyme'i infusiooni ajal anafülaktiline šokk ja/või südameseiskus, mis vajab elupäästvaid meetmeid. Reaktsioonid esinesid üldiselt varsti pärast infusiooni alustamist. Patsientidel esines peamiselt respiratoorsete, kardiovaskulaarsete, ödematoossete ja/või kutaansete sümptomite ja nähtude kompleks (vt lõik 4.4).

Mõnel alfaalglükosidaasiga ravitud patsiendil täheldati infusioonijärgselt korduvalt reaktsioone, mis avaldusid gripisarnase haigusena või kombinatsioonina sellistest nähtudest nagu palavik, külmavärinad, müalgia, artralgia, valu või väsimus, ning püsisid tavaliselt mõne päeva jooksul. Enamikule patsientidest manustati alfaalglükosidaasi edukalt uuesti väiksemas annuses ja/või kasutades premedikatsiooni põletikuvastaste ravimite ja/või kortikosteroididega, ning ravi jätkati hoolika meditsiinilise järevalve all.

4.2. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Haiguse infantiilse ja hilise algusega patsientidel on Myozyme'i infusiooni ajal kirjeldatud tõsiseid ja eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone, sealhulgas ka anafülaktilist šokki. Infusiooniga seotud tõsiste reaktsioonide ohu tõttu peavad Myozyme'i manustamise ajal olema kättesaadavad vajalikud meditsiinilised abivahendid, sealhulgas kardiopulmonaalse elustamise vahendid. Tõsiste ülitundlikkus- või anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisel peab koheselt kaaluma Myozyme'i infusiooni katkestamist ning alustama sobivat ravi. Peab järgima kehtivaid anafülaktiliste reaktsioonide vältimatu ravi standardeid.

Varem infusiooniga seotud reaktsioone (ja eriti anafülaktilisi reaktsioone) läbi teinud patsientidele tuleb Myozyme'i manustamisel olla ettevaatlik. Kerged ja mööduvad toimed ei pruugi vajada ravi ega infusiooni katkestamist. Enamike reaktsioonide käsitlemisel on olnud efektiivsed infusioonikiiruse vähendamine, infusiooni ajutine katkestamine või infusioonieelne ravi, üldjuhul suukaudsete antihistamiinsete ja/või antipüreetiliste ravimitega ja/või kortikosteroididega. Infusioonireaktsioonid võivad tekkida kogu Myozyme'i infusiooni vältel ja enamasti kuni 2 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu, ning nende tekke tõenäosus on suurem kõrgemate infusioonikiiruste juures.

4.3. Taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Vajalik on patsiendi motoorse ja hingamisfunktsiooni hindamine enne ravi alustamist ning iga kuue kuu ravi järel.

4.4. Teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks

teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Alglükosidaas alfat manustatakse 20 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga kahe nädala järel. Teenuse väär-, liig- või alakasutamist pole ette näha.

4.5. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Pompe haiguse ensüümasendusravi uuringute põhjal mõjutab infantiilse algusega haigusvormiga patsientide CRIM-staatus oluliselt ravitulemusi. CRIM (cross-reactive immunological material) ehk ristreaktiivne immunogeenus tähistab patsiendi geenidefekti ulatusest tulenevad residuaalset ensüümitaset. Kahe nullmutatsiooniga (deleterious mutation) patsiendid, kellel puudub täielikult võime moodustada GAA ensüümi, on CRIM-negatiivsed. Patsiendid, kellel on säilinud mingisugunegi residuaalne ensüümitase, on CRIM positiivsed.

Üks publikatsioon (22) kajastab käesolevaski taotluses refereeritud oluliste uuringute põhjal teostatud retrospektiivse analüüsi tulemusi patsientide CRIM-staatus mõjust ravitulemustele:

- pärast 52-nädalast ravi oli surnud või invasiivsel ventilatsioonil 6/11(54,5%) CRIM-negatiivsetest patsientidest ja 1/21 (4,8%) CRIM-positiivsetest patsientidest ($p<0,0001$);
- vanuses 27,1 kuud olid kõik CRIM-negatiivsed patsiendid surnud või invasiivsel ventilatsioonil, CRIM-positiivsete patsientide puhul oli vastav näitaja 4/21 (19,0%).
- CRIM-positiivsetel patsientidel paranesid motoorne areng ja südamefunktsioon raviga märgatavalt enam;
- CRIM-negatiivsetel patsientidel tekkisid IgG antikehad märgatavalt varem ja seroloogiline tiiter oli kõrgem.

Kokkuvõtvalt oli rhGAA ravi tulemuslikkus CRIM-negatiivsete laste puhul oluliselt halvem, saavutatav elumus oluliselt madalam ning invasiivse ventilatsiooni vajadus oluliselt suurem (22).

2012. aastal publitseeritud artikkel kirjeldab CRIM negatiivsete laste immuunsupreesserivat ravi rituksimaabi, metotreksaadi ja intavenoosse immunoglobuliiniga, mis oluliselt parandas nende patsientide ravitulemust (23). Praeguseks on see raviprotokoll saanud igapäevase CRIM negatiivsete laste ravi alustamise osaks.

69 hilise algusega Pompe tõbe põdeva patsiendi andmete analüüs näitas, et mitte kõik patsiendid ei reageerinud ensüümasendusravile võrdselt hästi (16).

*Kahjuks puuduvad selged, mõõdetavad ja üheselt mõistetavad parameetrid, millest lähtudes võiks ravi efektiivsust ette ennustada. **Seetõttu annavad LOPD ravijuhised soovitusel alustada kõigi LOPD patsientide ravi ning seejärel aasta möödudes hinna ravi efektiivsust ning otsustada ravi jätkamise põhjendatuse üle. Samasugust praktikat plaanime ka rakendada Eestis.***

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

1990. aastast alates on Eestis diagnoositud 1 hilise algusega Pompe tõve juhtum. Infantiilset haigusvormi ei ole antud ajavahemikul diagnoositud.

Infantiilse haiguse esinemissagedus on maailmas 1... 50 000 kuni 100 000 sünni kohta (1). Võib olla võimalik, et meil leitakse lähiaastatel ka infantiilse haigusega patsient. Täpne esinemissagedus Eestis ei ole meile hetkel teada.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal 2016	Patsientide arv aastal 2017	Patsientide arv aastal 2018	Patsientide arv aastal 2019
1	2	3	4	5
Pompe tõve ravi hiline algus	1	1	1	1
Pompe tõve ravi varane algus	0	0	1	1

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Täiskasvanud keskmine patsient kaaluga 75 kg. Aastas vaja 720 viaali ravimit. Kogukulu [redacted] EUR
Ravi maksumus on arvestatud infantiilse haigusega haigusvormi põdeva vastsündinu>>lapse kohta, lähtudes vanusekohasest keskmisest kaalust:

3-kuuline: 6 kg, arvestatud 1. aasta kohta, 1 manustamiskord = 3 viaali, aastas 72 viaali, kulu [redacted] EUR

1-aastane 10 kg, 1 manustamiskord = 4 viaali, aastas vaja 96 viaali, kulu [redacted] eur

2-aastane 12 kg, arvestatud täisaasta, 1 manustamiskord = 5 viaali, aastas 120 viaali, kulu [redacted] EUR

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2016	Teenuse maht aastal 2017	Teenuse maht aastal 2018	Teenuse maht aastal 2019
1	2	3	4	5
Pompe tõve ravi hiline algus	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pompe tõve ravi varane algus	0	0	[redacted]	[redacted]

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. Teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Ravimit manustatakse veenisese infusioonina. Infusiooni koguaeg on keskmiselt neli tundi. Pärast infusiooni lõppu on soovitatava jälgida patsienti 2...4 tundi. Ravimi manustamiseks sobib päevastatsionaar.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Premedikatsioon ei ole vajalik. Ägeda haigusega (näiteks pneumoonia, sepsis) Myozyme'i infusiooni saavatel patsientidel on ilmselt suurem risk infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeks. Enne Myozyme'i manustamist tuleb patsiendi kliinilist seisundit hoolikalt hinnata.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Ravimit tuleb manustada veenisese infusioonina. Manustamiskiirust suurendatakse astmeliselt infusiooni käigus. Soovitatav on alustada infusiooni kiirusega 1 mg/kg/h ja suurendada järk-järgult 2 mg/kg/h võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse infusiooni kiiruse, 7 mg/kg/h, saavutamiseni, kui infusiooniga seotud reaktsioonide nähte ei ole.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Kardiopulmonaalse elustamisvõimekusega regionaal- või keskhaigla.

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Ei ole vajalik

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Ei ole vajalik

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Ei ole kohandatav

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Puudub

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Kuna tegemist on teenuskoodiga, mis sisaldab ainult ravimi maksumust, siis on ravimi tootja, Sanofi grupi ettevõtte Genzyme andnud teada, et nad pakuvad ühe Myozyme 50 mg viaali hinda järgmiselt:

Myozyme 50 mg N 1

- hulgimüügi sisseostuhind [redacted] EUR
- Hulgimüügi väljamüügi hind [redacted] EUR/ viaal + 6,39 EUR (hulgimüügi juurdehindlus) + 9% KM = [redacted] EUR/ viaal

Ravimi tootja on avatud ja valmis arutama võimalikke kulude jagamise skeeme.

Pompe tõve puhul on tegemist üliharuldase haigusega (ultra-orphan disease), mille ravi puhul ei eelda ka National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) kulutõhususe tõestamist. Üliharuldaste haiguste puhul teeb iga riik otsuse lähtuvalt mõjust eelarvele ja oma võimalustest lähtuvalt (NICE, March 16, 2006, <http://www.nice.org.uk/>).

Pompe tõve ravi mõju eelarvele on võrreldav juba tervishoiuteenuste hulka arvatud haruldaste samatüübiliste haiguste Gaucher tõve (332R) ja Fabry tõve (335R) patsiendi raviga. Käesolevaga võrdleme kulutusi keskmise lüsosomaalse salvestushaigusega patsiendi raviks.

Patsient 75 kg					
	Annus IU/kg	Sagedus kuus	Vajadus aastas ühikud / viaalid	1 ühiku hind, EUR	Aastane kulu EUR
Gaucher tõbi; Cerezyme	60	2,00	108 000,00 270,00	3,98	429 840,00
Fabry tõbi Fabrazyme	Annus mg/kg 1	2,00	1 800,00 51,43	111,55	200 790,00
	Annus mg/kg			1 viaal 50 mg, EUR	
Pompe tõbi Myozyme	20	2,00	36 000,00 720,00	[redacted]	[redacted]

Gaucher ja Fabry tõve ravi kulud on arvestatud lähtuvalt SPC-s antud soovituslikust annustest ning 100% ravisoostumuse korral, ehk maksimaalne võimalik kulu.

Samadel tingimustel jääb ühe täiskasvanud Pompe tõbe põdeva patsiendi aastane ravikulu kahe seni kompenseeritud lüsosomaalse salvestushaiguse kulude vahemikku.

Kuna ka Gaucher ja Fabry tõbe põdevad patsiendid saavad oma ravi päevastatsionaaris, siis on ravimi

manustamisega seotud kulutused võrdsed. Erinevuseks on, et Fabry ja Gaucher tõve ravi on eluaegne. Pompe tõve hilise algusega vormi ravi efektiivsust hinnatakse iga 12 kuu möödudes ning lõpetatakse kui patsiendi haigus näitab progresseerumise märke.

Oluline on, et arvestades haiguse üliharuldast loomust, ei ole alust arvata, et ravi vajavate patsientide hulk kasvaks kiiresti või suures mahus. Hetkel saab Eestis ravi 5 Fabry tõvega patsienti ja 4 Gaucher tõvega patsienti. Viimase viie aasta jooksul on lisandunud 1 patsient kummagi haiguse kohta. Kuigi kirjanduse andmetel on Pompe, Fabry ja Gaucher tõve esinemise sagedus sama, võime Soome patsientide proportsioone vaadates oletada, et meie piirkonnas on Pompe tõve esinemissagedus madalam. Soomes on diagnoositud 56 Fabry tõvega patsienti ning 1 Pompe tõvega patsient.

Eelnevat kogemust lüsosomaalsete salvestushaigustega diagnoosimisega arvesse võttes võib arvata et uusi patsiente lisandub 1 viie kuni kümne aasta järel.

Prognoosime Haigekassa kulutuste kasvu 343 706 euro võrra iga järgmise viie aasta kohta.

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Teenus	Kood	Hind	Kordi	Aastane kulu
Päevastatsioonaar	3075	38,93	24	934.34

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Pole asjakohane alternatiivsete teenuste puudumise tõttu. Ravimata imikud surevad aasta jooksul laste neuroloogiaosakonna intensiivravis. LOPD patsientidel tõuseb iga ravimata aastaga 13% tõenäolisus jääda ratastooli ja 8% vajadus hingamisaparaadi järele ehk tõenäosus sügavalt invaliidistuda.

8.4. Patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Ravimata patsiendid kaotavad töövõime ja invaliidistuvad ning vajavad suures mahus sotsiaalabi ja hooldust.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Arvestades ravi maksumust ning patsientide seisundit pole põhjendatud oodata, et nad oleks võimelised ravi eest ise maksma.

10. Esitamise kuupäev

30.12.2014

11. Esitaja nimi ja allkiri

Katrin Õunap, Eesti Meditsiinigeneetika seltsi president /allkirjastatud digitaalselt/

12. Kasutatud kirjandus

1. Martiniuk F, Chen A, Mack A et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. American journal of medical genetics 1998: 79: 69-72.

2. Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype. Neurology 2007: 68: 110-115.

3. Hirschhorn R, Reuser A. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. . In: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al., eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* New York: New York: McGraw-Hill, 2001: 3389-3420.
4. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *The Journal of pediatrics* 2006; 148: 671-676.
5. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *Journal of neurology* 2005; 252: 875-884.
6. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005; 64: 2139-2141.
7. Van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscular disorders : NMD* 2009; 19: 113-117.
8. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *The New England journal of medicine* 2010; 362: 1396-1406.
9. Gungor D, de Vries JM, Hop WC et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet journal of rare diseases* 2011; 6: 34.
10. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68: 99-109.
11. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatric research* 2009; 66: 329-335.
12. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2009; 11: 210-219.
13. van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Molecular genetics and metabolism* 2012; 107: 456-461.
14. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *Journal of neurology* 2012; 259: 952-958.
15. Regnery C, Kornblum C, Hanisch F et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *Journal of inherited metabolic disease* 2012; 35: 837-845.
16. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet journal of rare diseases* 2012; 7: 73.
17. Gungor D, Kruijshaar ME, Plug I et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet journal of rare diseases* 2013; 8: 49.
18. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Journal of neurology* 2013; 260: 951-959.

19. Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet journal of rare diseases* 2013; 8: 160.
20. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle & nerve* 2012; 45: 319-333.
21. Hundsberger T, Rohrbach M, Kern L et al. Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *Journal of neurology* 2013; 260: 2279-2285.
22. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Molecular genetics and metabolism* 2010; 99: 26-33.
23. Messinger YH, Mendelsohn NJ, Rhead W et al. Successful immune tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2012; 14: 135-142.