

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Ensüümasendusravi Pompe tõve korral ravimiga alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel
Taotluse number	1065

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotleja on toonud välja 2 näidustust:

- 1) Geneetilise analüüsiga kinnitatud lüsoosomaalse ensüümi happelise alfa-glükosidaasi (GAA) puudulikkus ehk Pompe tõbi.
- 2) Myozyme (alfaalglükosidaas) on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks patsientidel, kellel on diagnoositud Pompe tõbi (happelise a-glükosidaasi puudulikkus).

Taotlusest jääb selgusetuks, millisele neist 2 näidustusest teenust küsitakse. See tuleks kindlasti täpsustada.

2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Infantiilse algusega ja kiirelt progresseeruva Pompe tõve (IOPD) ravi kliinilised uuringud baseeruvad 18 haige kliinilisel uuringul (Kishnani 2007 ja 2009). Kuna tegemist on väga haruldase haigusega, siis haigete arv on aktsepteeritav. Uuringu lõpus (52 nädalat) olid kõik ravitud patsiendid elus, 15 patsienti 18-st oli saanud 18 kuud vanaks ega vajanud invasiivset ventilatsiooni. Surma ja mistahes hingamistoe vajaduse risk vähenes 88% (HR 0,12; 95% CI: 0,05...0,29, $p < 0,0001$).

16 patsienti 18-st (2 patsienti surid) kaasati jätku-uuringusse (Kishnani 2009), 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). Jätaku-uuringu lõpuks oli esialgselt 18-st patsiendist surnud 5. 36 kuu vanuses oli alglükosidaas alfa kliiniline kasu võrreldav esmase uuringu tulemustega. Kogu uuringuperioodi vältel vähenes surma risk 95% (HR 0,05; 95% CI: 0,02...0,14), surma või mistahes hingamistoe vajaduse risk 87% (HR 0,13; 95% CI: 0,06...0,29) võrreldes ajaloolise kontrollgrupiga.

Lisaks oli 3. uuring (Nicolino et al, 2009), kus hinnati alglükosidaas alfa ohutust ja tõhusust 21 patsiendil vanuses 6 kuud kuni 3,5 aastat, kellel oli ebatüüpilise kuluga infantiilse algusega Pompe haigus. Uuring kestis 3 aastat. 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. Ajaloolises ravimata kontrollgrupis elas 30 kuu (2,5 aasta) vanuseks 5 patsienti 47-st (10,6%), kelle andmed olid kättesaadavad. 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% ($P = 0,02$). 5 patsienti kõndisid uuringu lõpus iseseisvalt ja 86% (18/21) olid omandanud funktsionaalse iseseisvuse oskused.

Kokkuvõtteks võib öelda, et infantiilse algusega ja kiirelt progresseeruva Pompe tõve korral muutis ravi oluliselt haiguse kulgu ja parandas elulemust ning elukvaliteeti. Samas,

hiljuti avaldatud uuring 23 Saksamaa IOPD patsiendi ravitulemustest näitas, et märkimisväärne hulk neist patsientidest, ravitud 2003-2010 ensüümasendusraviga, kindlalt sellest kasu ei saanud (*"A relevant number of patients do not benefit definitely from ERT"*) (Hahn, 2015).

Hilise algusega Pompe tõve (LOPD) tõenduspõhisus põhineb 7 uuringul, millest üks olulisemaid oli 90 haigel, randomiseeritud (2:1) platseebo-kontroll uuring kestvusega 18 kuud (van der Ploeg, 2010). Selgus, et 6 minutiga kõnnitud vahemaa (6-MWT) mediaan pikenes Myozyme'iga (alglükosidaas alfa) ravitud patsientidel 25,1 meetri võrra ja vähenes platseebot saanud patsientidel 3,0 meetri võrra, vahe statistiliselt oluline ($p=0,03$). Forseeeritud vitaalkapatsiteedi maht (FVC%) muutus Myozyme'iga ravitud patsientidel mediaanväärtusena 1,2% võrra ja vähenes platseebot saanud patsientidel 2,2% võrra, mis viitab statistiliselt olulisele ravitoimele ($p=0,006$). Antud uuringu jätkuuring näitas, et alglükosidaas alfaga ravitud LOPD patsientidel püsis stabiliseerinud hingamisfunktsioon ja paranenud kõndimisfunktsioon, mis saavutati 78. nädalaks ka 104. nädalal (van der Ploeg, 2012).

Angelini et al, 2012 uuringus osales 74 LOPD patsienti vanuses 2-72 aastat, kes jagati ensüümasendusravi kestuse järgi kolmeks gruppiks. 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. 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 ($p = 0.005$).

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

Regnery et al, 2012 oli avatud 3 aastane jälgimisuuring, kus osales 38 LOPD patsienti vanuses 27... 73 aastat (keskmine vanus 53,11 aastat), 6 patsienti vajasis ratastooli ja 13 patsienti vajab hingamisaparaati. Peamine tulemusnäitaja oli haiguse stabilisatsioon. 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.

de Vries et al, 2012 oli avatud ühe keskuse jälgimisuuring 69 LOPD patsiendiga, kus patsiente raviti alglükosidaas alfaga annuses 20 mg/kg üle kahe nädala. Lihaskõuetunde ja funktsiooni ning hingamisfunktsiooni hinnati ja analüüsiti iga 3...6 kuu järel.

Mediaanvanus ensüümasendusravi (enzyme replacement therapy - ERT) alustamisel oli 52.1 aastat ja jälgimisaja mediaan oli 23 kuud. Lihaskõuetunde suurenes pärast ERT alustamist (manual muscle testing) 1.4 protsendipunkti aasta kohta (pp/y); hand-held dynamometry 4.0 pp/y; mõlemal juhul $p < 0.001$). FVC püsis stabiilsena mõõdetuna püstiasendis kuid langes mõõdetuna lamavas asendis (-1.1 pp/y; $p = 0.03$). Lihaskõuetunde 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 lihaskõuetunde oli kerge või mõõdukas. Võrreldes ravieelse perioodiga (49 patsienti, keda jälgiti keskmiselt 14 kuud enne ja 22

kuud ERT ajal) oli ERT-l lihasjõule positiivne mõju (manual muscle testing +3.3 pp/y, $p < 0.001$ ja hand-held dynamometry +7.9 pp/y, $p < 0.001$). Jõuti järeldusele, et ERT mõjutab positiivselt täiskasvanud patsienti haiguskulgu, suurendades lihasjõudlust ning stabiliseerides hingamisfunktsiooni, eriti, kui ravi on alustatud varakult.

Güngör et al, 2013 uuris ERT mõju LOPD patsientide elulemusele. Antud uuring on esimene prospektiivne analüüs LOPD patsientide elulemusele ERT kättesaadavuse järgsest perioodist. Uuringuks kasutati jälgimisandmeid, mida koguti korra aastas ajavahemikus 2002... 2011. aastani. Elulemus analüüsi 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, mida kohandati vanuse, soo, asukohamaa ja haiguse raskusastme suhtes – lähtuvalt ratastooli ja hingamisaparaati kasutamise vajadusest. Tulemus näitas, et ERT 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.

Väga oluline artikkel on Toscano et al, 2013. Tegemist on süstemaatilise kokkuvõtva kirjanduse ülevaatega enne 2012. ilmnud artiklite kohta ja mis hindab alglükosidaas alfa efektiivsust ja ohutust LOPD patsientide ravis. 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. Kuue minuti kõnnitest (6-MWT), 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 kõnnitesti 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 6-MWT tulemust, kelle kõnnitesti väärtus langes esimese 12...23 ravikuu jooksul. Ravimata LOPD patsientidel tekib respiratoorne düsfunktsioon 70% patsientidest. Vitaalkapatsiteet langeb 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.

Kreatiniinkinaasi tase langes ja lihasjõudlus ning hingamisfunktsioon paranes või stabiliseerus vähemalt kahel kolmandikul alglükosidaas alfaga ravitud hilise algusega Pompe tõve patsientidel.

Ensüümasendusravi oli hästi talutav, enamus kõrvaltoimetest olid kerged või mõõdukad infusiooniga seotud reaktsioonid.

Kliiniliste uuringute kokkuvõtteks saab öelda, et ravi alglükosidaas alfaga efektiivne ja hästi talutav ning pidurdab haiguse kulgu enamikel hilise algusega Pompe tõve (LOPD) patsientidel.

2.2. Ravijuhiste järgi.

Infantiilse algusega Pompe tõve ravi kohta Euroopa riikides ravijuhised puuduvad.

Hilise algusega Pompe tõve tarbeks on ravijuhised välja töötatud vaid mõnes üksikus riigis (Euroopas vaid Šveitsis ja Ühendkuningriigis). Nagu taotlusest võib lugeda, on ekspertide grupp praegu koostamas Euroopa konsensuslikku ravijuhist ning selle valmimist on oodata 2015. aasta jooksul.

Küll on taotluses välja toodud ravisoovitused ensüümasendusraviks LOPD patsientidel USA-s (Cupler 2012), kus mainitakse:

1) 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.

2) 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.

3) Patsiendi lihasjäõudu ning funktsiooni ja hingamisfunktsiooni hinnatakse põhjalikult enne ravi alustamist ning regulaarselt iga kuu kuu järgi ravi ajal.

4) 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.

Soovitused ensüümasendusravi kompenseerimiseks Sveitsis on avaldatud 2013.a. st (Hundsberger 2013), kus on välja toodud ravi 5 põhiprintsiipi. Need 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 või 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.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos;

Kuna alternatiiv puudub s.t. alternatiiviks on ravi mitte andmine, siis punktis 2.1. toodud kliiniliste uuringute tulemused ongi oodatavad tulemused.

Kokkuvõtteks:

- 1) **Infantiilse algusega ja kiirelt progresseeruva Pompe tõve (IOPD)** korral vähendas alglükosidaas alfa surma riski võrreldes ravimata võrdluskohordiga 79% ($P < 0.001$) ja invasiivse ventilatsiooni riski 58% ($P = 0.02$). Seega on selle haiguse vormi puhul ravi efektiivne, kuigi mitte kõigile seda vormi põdevatele patsientidele (Hahn, 2015).
- 2) **Hilise algusega Pompe tõve (LOPD)** korral on oodatavat ravitulemust raskem ennustada, sest selle vormi sümptomid on väga heterogeensed ja haiguse progressioon on väga erineva väljendusega. Lihasjäudlus ning hingamisfunktsioon paranes või stabiliseerus vähemalt 2/3 alglükosidaas alfaga ravitud hilise algusega Pompe tõve patsientidel.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Kõrvaltoimete detailne loetelu, nende kirjeldus ja sagedus on detailselt välja toodud taotluses p.4.1. ja 4.2. all. Kõige sagedamini esines kõrvaltoimeid infusiooni ajal või infusioonijärgse 2 tunni jooksul (infusiooniga seotud reaktsioonid), mis olid enamuses kerge kuni mõõduka raskusega. Rasketest infusioonireaktsioonidest kirjeldati urtikaariat, räginaid, tahhükardiat, hapnikusaturatsiooni langust, bronhospasmi, tahhüпноed, periorbitaalset ödeemi ja hüpertensiooni. Tosano et al 2013 ülevaateartikkel võtab kokku kõrvaltoimed lausega “ ensüümasendusravi oli hästi talutav, enamuse kõrvaltoimetest olid kerged või mõõdukad infusiooniga seotud reaktsioonid”

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

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

Küll on taotluses välja toodud patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele. Nimelt, on oluline IOPD patsientidel määrata CRIM statuut (cross-reactive immunological material) ehk ristreaktiivne immunogeenus, mis tähistab patsiendi geenidefekti ulatusest tulenevad residuaalset ensüümitaset. Kahe nullmutatsiooniga (deleterious mutation) patsiendid, kellel puudub täielikult võime moodustada GAA ensüümi, on CRIM-negatiivsed ja kelle ravitulemus on oluliselt halvem (Kishnani et al 2010) võrreldes nendega, kes on CRIM positiivsed s.t. patsiendid, kellel on säilinud residuaalne ensüümitase. Siinjuures mõned andmed sellest uuringust:

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

Kokkuvõtvalt oli rhGAA ravi tulemuslikkus CRIM-negatiivsete laste puhul oluliselt halvem, saavutatav elulemus oluliselt madalam ning invasiivse ventilatsiooni vajadus oluliselt suurem. Taotluses mainitakse, et alates 2012.a. kasutatakse CRIM-neg lastel immuunsupresseerivat ravi rituksimaabi, metotreksaadi ja intavenoosse immunoglobuliiniga, mis oluliselt parandas nende patsientide ravitulemust (Messinger 2012) ning “Praeguseks on see raviprotokoll saanud igapäevase CRIM negatiivsete laste ravi alustamise osaks”.

Kuigi ravitulemused CRIM-neg patsientidel on kehvemad, pole kirjanduses viiteid selle kohta, et seda ravi teha ainult CRIM-pos haigetele. Seega ei ole praegu põhjendatud kitsenduste sisseviimine ravi alustamise osas IOPD haigetele.

Kuuekümmne üheksa LOPD patsiendi andmete analüüs näitas, et mitte kõik patsiendid ei reageerinud ensüümasendusravile võrdselt hästi (de Fries 2012). Taotluses on välja toodud ensüümasendusravi 5 põhiprintsiipi (Hundsberger 2013) ja olukordade kirjeldused, mil kaalutakse ravi lõpetada. Taotluse hindaja eeldab, et neist on plaanis lähtuda ka Eestis, mis on väga mõsitlik.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Puuduvad.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Infantiilse algusega Pompe tõve ravi kohta Euroopa riikides ravijuhised puuduvad.

Hilise algusega Pompe tõve tarbeks on ravijuhised välja töötatud Euroopas Šveitsis ja Ühendkuningriigis, samuti USA-s. Nagu taotlusest võib lugeda, on ekspertide grupp praegu koostamas Euroopa konsensuslikku ravijuhist ning selle valmimist on oodata 2015. aasta jooksul.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Ravim on Euroopas 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.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Alglükosidaas alfat manustatakse 20 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga kahe nädala järel. Ravimit tuleb manustada veenisisesel infusioonina. Manustamiskiirust suurendatakse astmeliselt infusiooni käigus. Soovitav 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.

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

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotluses on planeeritud igal aastal üks uus Pompe tõvega patsient. Taotluse hindaja arvates on see selgesti üle hinnatud, arvestades, et: 1) keskmine esinemissagedus maailmas on 1: 40,000 elussünni kohta aastas; 2) seni on Eestis diagnoositud vaid 1 haigusjuht; 3) hiljuti avaldatud Soome andmed, kus terves riigis (5 milj) on kokku 3 haiget ja kus sihtgrupi (n=108) skriinimine ei toonud juurde ühtegi uut patsienti (Palmio 2014). Reaalselt võiks arvestada 1 uue patsiendiga keskmiselt iga 3 aasta tagant.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;
Vt. punkt 2.5, kus see on detailselt kirjeldatud.
9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
- 9.4. teenuse osutaja; kardiopulmonaalse elustamisvõimekusega regionaal- või keskhaigla.
- 9.5. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; ei ole vajalik.
- 9.6. personali täiendava väljaõppe vajadus; ei ole vajalik.
- 9.7. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; kuna patsientide arv üliväike, siis praktiliselt olematu.
- 9.8. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele; puuduvad
10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;
Ühe patsiendi kohta 24 päevastatsionaari visiiti (kood 3075) aastas.
11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus
On asjakohane ja õige.
12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ensüümasendusravi Pompe tõve korral ravimiga alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel	
Ettepaneku esitaja	Eesti Meditsiinigeneetika Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Vt. Punkt 2.1	
Senine praktika Eestis	1 patsient aastast 2014	
Vajadus	Igal aastal lisandub 1 uus patsient	<i>See on selgesti üle hinnatud, reaalselt võiks lisanduda 1 patsient iga 3 a. kohta</i>
Muud asjaolud	Tegemist haiguse 2 vormiga, mis on oma loomult, kulult ja prognoosilt väga erinevad	
Kohaldamise tingimuste lisamine		<i>Kaaluda erinevate tingimuste seadmist teenuse rakendamiseks sõltuvalt haiguse vormist. Oluline on ka teenuse kulutõhususe hinnang (Kanters</i>

13. Kasutatud kirjandus

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Journal of neurology* 2013; 260: 951-959.
10. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle & nerve* 2012; 45: 319-333.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Hahn A1, Praetorius S, Karabul N, Diebel J, Schmidt D, Motz R, Haase C, Baethmann M, Hennermann JB, Smitka M, Santer R, Muschol N, Meyer A, Marquardt T, Huemer M, Thiels C, Rohrbach M, Seyfullah G, Mengel E. Outcome of patients with classical infantile pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep.* 2015;20:65-75.
15. Palmio J, Auranen M, Kiuru-Enari S, Löfberg M, Bodamer O, Udd B. Screening for late-onset Pompe disease in Finland. *Neuromuscul Disord.* 2014;24:982-5.
16. Kanters TA1, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mülken MP, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 16;9:75.