

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

| 1. Taotluse algataja | |
|--|--------------------------------------|
| 1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) | Swixx Biopharma OÜ |
| 1.2 Taotleja postiaadress | Pärnu mnt 139e/2, 11317 Tallinn |
| 1.3 Taotleja telefoninumber | 640 1030 |
| 1.4 Taotleja e-posti aadress | nelli.ponomarjova@swixxbiopharma.com |
| 1.5 Kaastaotleja | |
| 1.6 Kaastaotleja e-posti aadress | |
| 1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi | |
| 1.8 Kontaktisiku telefoninumber | |
| 1.9 Kontaktisiku e-posti aadress | |

| 2. Taotletav tervishoiuteenus | |
|--|--|
| 2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral | 239R |
| 2.2 Tervishoiuteenuse nimetus | <i>Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga või alfaavalglükosidaasiga, 50 mg</i> |

2.3. Taotluse eesmärk

- Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu
 Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
 Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
 Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
 Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
 Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)¹
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)²
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine³
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁴
 Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
 Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Pompe tõbi (happelise alfa-glükosidaasi puudulikkus) on geneetiline harvikaigus, mis põhjustab progresseeruvat lihasnõrkust, kardiomüopaatiat ja/või hingamispuudulikkust ning enneaegset surma.

Pompe tõbi kuulub lüsosomaalsete ladestushaiguste hulka, mille põhjuseks on lüsosomaalse hüdrolaasi, happelise alfa-glükosidaasi (GAA) puudulikkus. Haigus pärandub edasi autosoom-retsessiivsel teel. Eristatakse kiiresti progresseeruvat imikuea vormi (**IOPD**), kus surm saabub südame- ja/või hingamispuudulikkuse tõttu tavaliselt enne esimese eluaasta lõppu, ja hilise algusega ja aeglasema kuluga (**LOPD**) haigusvormi, mida iseloomustab progresseeruv skeletilihaste müopaatia, mis võib erineval määral kahjustada ka hingamistalitlust, ning lõpuks viib tõsise puudeni ja/või abistava hingamisaparaadi vajaduse tekkeni. Tartu Ülikooli Kliinikumi uurimuse kohaselt diagnoositi 1990-2017 aastatel vaid 1 Pompe tõve juht [1]. Rahvusvaheliste esinemissageduse andmete alusel [2] võiks Eestis esineda 1 LOPD juhtum iga 4-5 aasta järel ja 1 IOPD juhtum iga 11-12 aasta järel.

Pompe tõve progresseerumise aeglustamiseks kasutatakse **ensüümasendusravi** (*enzyme replacement therapy*, ERT). Myozyme (alfa alglükosidaas), esimene Pompe tõve raviks saadavalolev ERT, parandab või stabiliseerib Pompe tõvega patsientide hingamis- ja liikuvusfunktsioone [3–6]. Raviefekt võib aga aja jooksul väheneda – diafragma ja hingamisteede abilihaste nõrgenemisest tingitud hingamispuudulikkus on endiselt Pompe tõvega patsientide peamine surmapõhjus [7–9], mis rõhutab vajadust uute ravimeetodite järele, mis tagaks püsiva paranemise hingamisfunktsioonides ja liikuvuses ning stabiliseeriks patsiente pikema aja jooksul.

Nexviadyme (alfa avalglükosidaas) on rekombinantne inimese happeline α -glükosidaas (rhGAA), mis arendati eesmärgiga parandada Myozyme'iga saavutatud efektiivsust Pompe tõve ravis: alfa avalglükosidaas on alfa alglükosidaasi modifikatsioon, millel on 15 korda suurem seondumine raku pinnal olevate M6P retseptoritega, mis parandab glükogeeni lagundamist.

- LOPD populatsioonis tõendas III faasi uuring **COMET** [10] kliiniliselt olulist paranemist Nexviadyme'i raviga võrreldes Myozyme'i raviga (sealhulgas tugevnesid hingamislihased mõõdetuna FVC järgi, pikenes 6-meetri kõnnitesti vahemaa, näidates suuremat vastupidavust ja paremat mootorset funktsiooni, ning vähenes sümptomikoormus). Nexviadyme'i raviga esines vähem raviga seotud kõrvaltoimeid ja tõsiseid kõrvaltoimeid kui Myozyme'iga.
- IOPD populatsioonis tõendas II faasi uuring **Mini-COMET** [11], et Nexviadyme'i ravi omas positiivset kliinilist mõju patsientidele, kelle seisund Myozyme'i ravi foonil oli halvenemas või kelle ravivastus Myozyme'ile oli suboptimaalne. Efektiivsuse tulemusnäitajad paranesid või stabiliseerusid Nexviadyme'i raviga. Nexviadyme oli hästi talutav ja raskeid ega tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

| | |
|---|---|
| 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) | Pikaajaline ensüümasendusravi Pompe tõvega (happelise alfa-glükosidaasi puudulikkusega) patsientidel. |
| 3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane) | E74.0 – Pompe tõbi |

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Pompe tõbi, tuntud ka kui glükogeeni ladestushaigus tüüp II (GSD-II), on haruldane autosomaalne retsessiivne häire, mille põhjuseks on happelise alfa-glükosidaasi (GAA) puudulikkus [12]. Antud ensüümi puudulikkus viib glükogeeni lüsomaalse akumulatsioonini lihaskudedes, mis põhjustab skeleti- (sealhulgas hingamisteede), südame- ja silelihaste progresseeruvat ja pöördumatut kahjustust ning enneaegset surma [13].

Klassifitseerimine

Pompe tõve kliinilist avaldumist võib kirjeldada kui haiguste spektrit, mis varieerub kiiresti progresseeruvast imikuea algusega vormist (ingl *infantile-onset Pompe disease* ehk **IOPD**) kuni aeglasema kuluga hilise algusega haigusvormini (ingl *late-onset Pompe disease* ehk **LOPD**); patsientidel on palju erinevaid kliinilisi fenotüüpe, elundite kaasatuse astmeid ja üldisi kliinilisi raskusastmeid [13–15].

- **IOPD** hõlmab patsiente, kelle **sümptomid avalduvad <12 kuu vanuses kardiomiopaatia**ga [15]. Nendel patsientidel on GAA ensüümi aktiivsus ~0-1% (st väike või üldse mitte tuvastatav aktiivsus) [13]. IOPD sümptomid avalduvad esimestel elukuudel (mõnikord päevadel) [13]. IOPD peamine iseloomustav tunnus on kardiomiopaatia või kardiomegalia esinemine; teised sageli esinevad sümptomid on hüpotoonia (madal lihastoonus) ja hingamisraskused [16,17]. IOPD-ga patsientidel võib esineda ka lihasnõrkust, toitmisraskuseid ja kasvupeetust [14,17]. **Ravimata jätmise korral on IOPD surmav ja enamik imikuid sureb kardiorespiratoorse puudulikkuse tõttu 12 kuu jooksul pärast sündi** [16].
- **LOPD** hõlmab patsiente, kelle **sümptomid avalduvad, kas <12 kuu vanuses ilma kardiomiopaatitata või tekivad vanuses 12 kuud või hiljem** (sh lapsepõlves, nooruki- või täiskasvanueas; vt ka Joonis 1) [15]. Nendel patsientidel on säilinud 1-40% normaalsest GAA ensüümi aktiivsusest [13]. LOPD-ga patsientidel esineb mitmesuguseid sümptomeid, sealhulgas skeletilihaste (k.a. hingamislihaste) funktsiooni pidevat langust, samuti seedetrakti, südamepuudulikkuse, neuroloogilisi ja vaskulaarseid ilminguid [18]. Kuigi LOPD kulgu on IOPD-ga võrreldes aeglasem ja varieeruvam, kuna sümptomid võivad avalduda igal ajal imikueast täiskasvanueani, **põhjustab see ravimata jätmisel progresseeruvat puuet**, sealhulgas liikumisvõime kaotust ja sõltuvust ratastoolist ja/või hingamisaparaadist [18,19]. Kõige **sagedasem surmapõhjus LOPD-ga patsientidel on hingamispuudulikkus** [7].

Diagnoosimine

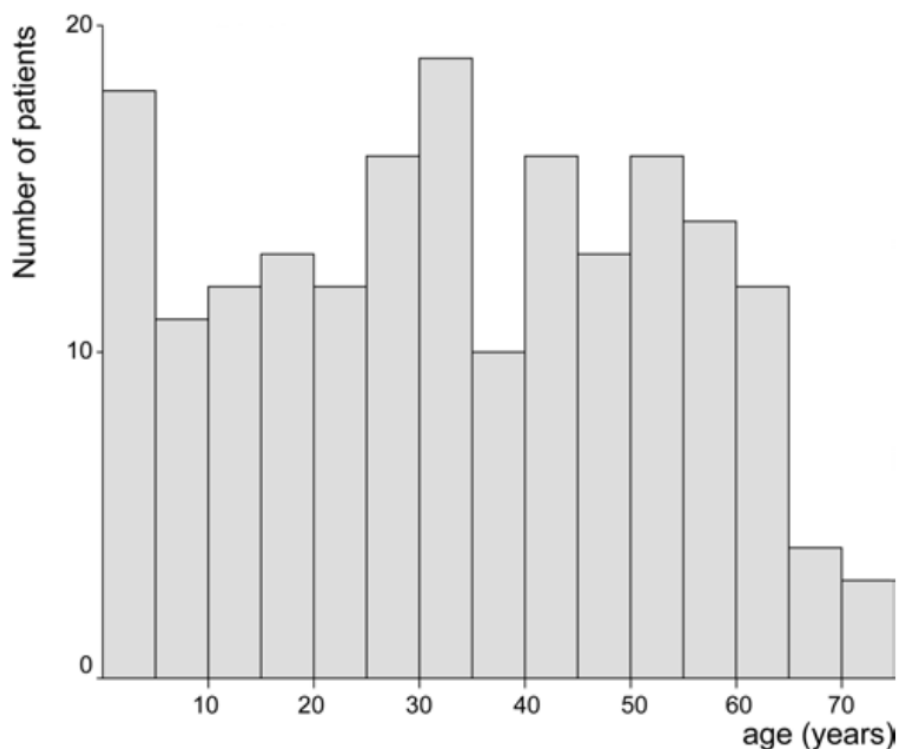
Pompe tõvega patsientide diagnoosimine on tihti hilinevad, sest sümptomid kattuvad teiste neuromuskulaarsete haigustega, mistõttu diagnoositakse patsientidel sageli muid seisundeid nagu lihasdüstroofiad, müopaatiaid ja teised motoneuroni haigused [20]. Ühes USA keskses läbiviidud retrospektiivse uuringu põhjal oli LOPD-ga patsientide (n=23) hulgast varasemalt valediagnoosi saanud 48% patsientidest; valediagnoosiga patsientide hulgast oli keskmine aeg sümptomite tekkest kuni õige diagnoosini 10,5 aastat [21].

Vastsündinute sõeluuringu (ingl *newborn screening program*; NBS) programmid on saadaval Pompe tõvega patsientide tuvastamiseks enne sümptomite ilmnemist [22]. NBS-tehnika hõlmavad erinevaid meetodeid GAA ensüümi aktiivsuse hindamiseks kuiva veretäpi (ingl *dried blood spot*, DBS) abil (nt fluoromeetria, massispektromeetria ja mikrofluidika) ning GAA geeni molekulaarset sekveneerimist, mida kasutatakse kinnitava testina, kui see on kättesaadav [23]. Eestis sündinud vastsündinute sõeluuring ei hõlma Pompe tõbe.

LOPD kahtluse korral hõlmab diagnostiline protokoll lihasjõu ja -funktsiooni kliinilist hindamist

ning laboratoorset ja geneetilist testimist. Kinnitavad testid hõlmavad tavaliselt ensüümi aktiivsuse analüüse; tihti kasutatakse kuiva veretäpi meetodit, kuigi positiivsetele tulemustele peab järgnema ≥ 1 kinnitav test, näiteks geneetiline sekveneerimine või koepõhised ensüümiaktiivsuse analüüsid [24,25].

Kuigi patsientidel ei pruugi ilmned otseseid kliinilisi sümptomeid kuni 1,6-4 kuu vanuseni IOPD puhul või 20-50 aasta vanuseni LOPD puhul [16,17,26], siis **glükogeeni akumulatsioon ja degeneratiivne lihaspatoloogia algavad sünnist** [27]. Seetõttu võib **varajane diagnoosimine ja sekkumine aidata piirata edasisi lihaskahjustusi ja säilitada või parandada funktsiooni**, vähendades glükogeeni akumulatsiooni Pompe tõvega patsientidel [28,29]. LOPD-ga patsientide keskmine sümptomite avaldumise vanus on 29 aastat (mediaan: 28 aastat; vahemik 2-65 aastat) [30,31], kuid vaheldub olulisel määral, nagu kujutatud joonisel 1 [7].



Joonis 1. Vanus haiguse esmase kirjeldamise ajal; 189 LOPD-ga patsienti [7]

Epidemioloogia

LOPD globaalne esinemissagedus on hinnanguliselt 1 juht 57 000 elussünni kohta ja IOPD puhul hinnanguliselt 1 juht 138 000 elussünni kohta [2]. **Eestis võrduks see 1 LOPD juhtumiga iga 4-5 aasta järel ja 1 IOPD juhtumiga umbes 11-12 aasta järel.** Tartu Ülikooli Kliinikumi uurimuse kohaselt diagnoositi 1990-2017 aastatel vaid 1 Pompe tõve juht [1].

Belgia retrospektiivses vaatlusuuringus (2010-2017) leiti, et LOPD levimus on 1:256 410 inimese kohta [32]. Austria retrospektiivses vaatlusuuringus (2018) leiti, et LOPD levimus on 1:417 755 inimese kohta [33]. Kui arvestada, et Eesti rahvaarv 2024. aasta alguse seisuga oli 1,37 miljonit, siis võib Eestis LOPD levimus olla 3-5 isikut. Taotlejale teadaolevalt on Eestis hetkel Pompe tõve ravil ainult kaks isikut, seega on võimalik, et Eestis on veel mõni diagnoosimata või valediagnoosiga Pompe tõvega patsient.

LOPD on rohkem levinud teatud kõrge riskiga populatsioonides; näiteks uuringud täiskasvanud patsientidest, kellel esines klassifitseerimata jäsmevõõtme nõrkus, seletamatu müopaatia ja/või püsiv, seletamatu kõrgeenenud kreatiniini kliirensi tase, ilmses et 1-2%-il oli LOPD [34–36].

Haiguskoormus

Ilma ravita progresseerub IOPD kiiresti ja põhjustab tavaliselt surma esimesel eluaastal hingamis- või südamepuudulikkuse tõttu [17]. Surma mediaanvanus ilma ensüümasendusravita on IOPD puhul 8,7 kuud, vastavalt loomuliku haiguskulu uuringule, milles osales 168 imikut, kellel diagnoositi IOPD enne 1 aastaseks saamist ning surm leidis aset tavaliselt hingamis- või südamepuudulikkuse tõttu enne 2-aastaseks saamist [15].

Hingamispuudulikkus on ravimata LOPD-ga patsientide peamine surmapõhjus ja jääb ka ravi saanud patsientidel LOPD-ga seotud surma peamiseks põhjuseks [7–9]. Kirjandusülevaade, mis hõlmas 225 ravimata LOPD-ga patsiendi haigusjuhtu, leidis et vanus surma ajal oli raporteeritud 36 patsiendi puhul ning patsientide mediaanne vanus surma ajal erines oluliselt sõltuvalt sümptomite avaldumise ajast (Tabel 1) [7]. Enne esimest eluaastat avaldunud LOPD korral oli mediaanne vanus surma ajal 6,1 aastat (vahemik 0,9-24 aastat); vanuses 1-18 aastat avaldunud haiguse korral elasid patsiendid mediaanselt 20ndateni (vahemik 6,5-40,5 aastat); täiskasvanueas avaldunud haiguse korral oli mediaanne vanus surma ajal 44,9 aastat, varieerudes vahemikus 25-66 aastat (Tabel 1).

Tabel 1. LOPD-ga patsientide (n=225) kirjeldus kirjandusest. Väärtused esitatud kui mediaan (vahemik)

| | Vanus sümptomite avaldumise ajal | | | | |
|---|----------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| | Kogu grupp (n=225) | 0-1 aastat (n=32) | 1-6 aastat (n=24) | 6-18 aastat (n=30) | >18 aastat (n=139) |
| Meessoost | 57% | 63% | 79% | 63% | 51% |
| Vanus sümptomite avaldumisel | 24 (0–68) n = 172 | 0,25 (0–1) n = 31 | 2,0 (1,1–4,5) n = 19 | 12 (6–17) n = 20 | 35 (18–68) n = 102 |
| Vanus diagnoosi ajal | 33 (0,1–71) n = 206 | 3,8 (0,1–17) n = 20 | 7 (1,6–32) n = 32 | 17 (6–61) n = 32 | 43 (18–71) n = 134 |
| Diagnoosi hiline mine, aastad | 7 (0–47) n = 157 | 3,7 (0,9–17) n = 19 | 6 (0–28) n = 19 | 11 (0–47) n = 20 | 7 (9–34) n = 99 |
| Vanus haiguse kirjeldamise ajal | 33 (0,8–71) n = 189 | 4,1 (0,8–28) n = 20 | 7 (2,5–32) n = 20 | 17 (6–61) n = 25 | 44 (19–71) n = 124 |
| Vanus hingamisaparaadi kasutamise alustamisel | 34 (3–59) n = 49 | 7,5 (3–18) n = 6 | 7 (7–24) n = 3 | 18,5 (15–31) n = 6 | 38 (21–59) n = 34 |
| Vanus ratastooli kasutamise alustamisel | 16 (3–49) n = 6 | 3,5 (3–4) n = 2 | 7 n = 1 | 32 (25–39) n = 2 | 49 n = 1 |
| Vanus surma ajal | 24,5 (0,9–66) n = 36 | 6,1 (0,9–24) n = 12 | 22,6 (6,5–28) n = 4 | 25,1 (15–40,5) n = 5 | 44,9 (25–66) n = 15 |

Tervisega seotud elukvaliteet

Ravimata LOPD-ga patsientidel on tervisega seotud elukvaliteet oluliselt häiritud, eriti füüsilise funktsioneerimise valdkonnas, võrreldes üldise elanikkonnaga [37,38]. Rahvusvahelises uuringus, milles osales 257 LOPD-ga täiskasvanud patsienti leiti, et RHS-il (ingl *Rotterdam Handicap Scale*) mõõdetud igapäevaste tegevuste suurimad piirangud on vajadus abistava hingamise ja ratastooli kasutamise järele [39].

Patsientide poolt raporteeritud tulemuste uurimise meetmete hulgas, mis hindavad tervisega seotud elukvaliteeti, on spetsiaalselt Pompe tõve jaoks arendatud **R-Pact skaala** (ingl *Rasch-built Pompe-specific activity*) [40]. Lisaks on Sanofi hiljuti välja töötanud ka kaks uut skaalat, et hinnata sümptomite täielikku spektrit ja nende mõju selles patsientide populatsioonis: **PDSS** (ingl *Pompe Disease Symptom Scale*) ja **PDIS** (ingl *Pompe Disease Impact Scale*) [41]. Nimetatud skaalasid on täpsemalt kirjeldatud taotluse punktis 4.2.7.

Ravi

Pompe tõve ravi peamised eesmärgid on hingamisteede, luu- ja lihaskonna ning motoorse funktsiooni säilitamine, haiguse progresseerumise aeglustamine ning tüsistuste ja surma ennetamine [15]. Kuna Pompe tõbi mõjutab mitmeid kehasüsteeme, on vajalik multidistsiplinaarne patsiendikäsitlus, mis kaasab sealhulgas (kuid mitte ainult) neuroloogid/neuromuskulaarsed spetsialistid, kardioloogid, pulmonoloogid, ortopeedid, sisearstid, gastroenteroloogid, füsioterapeudid, geeninõustajad ja logopeedid [3,15,42].

Pompe tõve progresseerumise aeglustamiseks kasutatakse **ensüümasendusravi (ERT)**. Tänapäevane ülemaailmne ERT ravistandard on **alglükosidaas alfa (Myozyme)** [42], mis parandab või stabiliseerib Pompe tõvega patsientide hingamis- ja liikuvusfunktsioone [3–6]. ERT on suunatud Pompe tõve algpõhjusele, asendades puuduva või puuduliku GAA ensüümi rekombinantse inimese happelise α -glükosidaasiga (rhGAA) ja vähendades sellega glükogeeni akumulereerumist erinevates kudedes [43]. Lisaks ERT-le saavad patsiendid individuaalsete raviplaanide abil koostöös multidistsiplinaarse meeskonnaga ka palliatiivset ja sümptome toetavat ravi [15].

Taotletav ravi

Paranemine Myozyme ravi foonil võib aja jooksul väheneda ja patsiendid võivad siiski vajada pikaajalist abistava hingamisaparaadi kasutamist (vt lisaks punkt 5.3). Kuna diafragma nõrgenemisest tingitud hingamispuudulikkus jääb LOPD-ga patsientide peamiseks surmapõhjuseks, **on endiselt katmata vajadus ravi järele, mis suudab tagada püsiva paranemise ja stabiliseerida patsiente pikema aja jooksul** [6,7,18,44–46]

Nexviadyne (alfa avalglükosidaas) on rekombinantne inimese happeline α -glükosidaas (rhGAA), mis on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks Pompe tõvega patsientidel [47]. Nexviadyne arendati eesmärgiga parandada Myozyme'iga saavutatud efektiivsust Pompe tõve ravis: alfa avalglükosidaas on alfa alglükosidaasi modifikatsioon, millel on 15 korda suurem seondumine raku pinnal olevate M6P retseptoritega, mis parandab glükogeeni lagundamist [47] ja viib suurema lihasjõu ja motoorse funktsioonini võrreldes Myozyme'iga [43,48].

Nexviadyne pakub püsivat kliinilist kasu paranenud või stabiliseerunud hingamisfunktsiooni, liikuvuse, motoorse funktsiooni (suurenenud lihasjõu) ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemise kaudu, pakkudes samal ajal ka soodsamat ohutusprofiili kui Myozyme:

- LOPD populatsioonis tõendas III faasi uuring COMET [10] kliiniliselt olulist paranemist Nexviadyne'i raviga võrreldes Myozyme'i raviga (vt lisaks punkt 4.2 ja 5.3). Nexviadyne'i raviga esines vähem raviga seotud kõrvaltoimeid ja tõsiseid kõrvaltoimeid kui Myozyme'iga.
- IOPD populatsioonis tõendas II faasi uuring Mini-COMET [11], et Nexviadyne ravi omas positiivset kliinilist mõju patsientidele, kelle seisund Myozyme'i ravi foonil oli halvenemas või kelle ravivastus Myozyme'ile oli suboptimaalne (vt lisaks punkt 4.2 ja 5.3). Nexviadyne oli hästi talutav ja raskeid ega tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

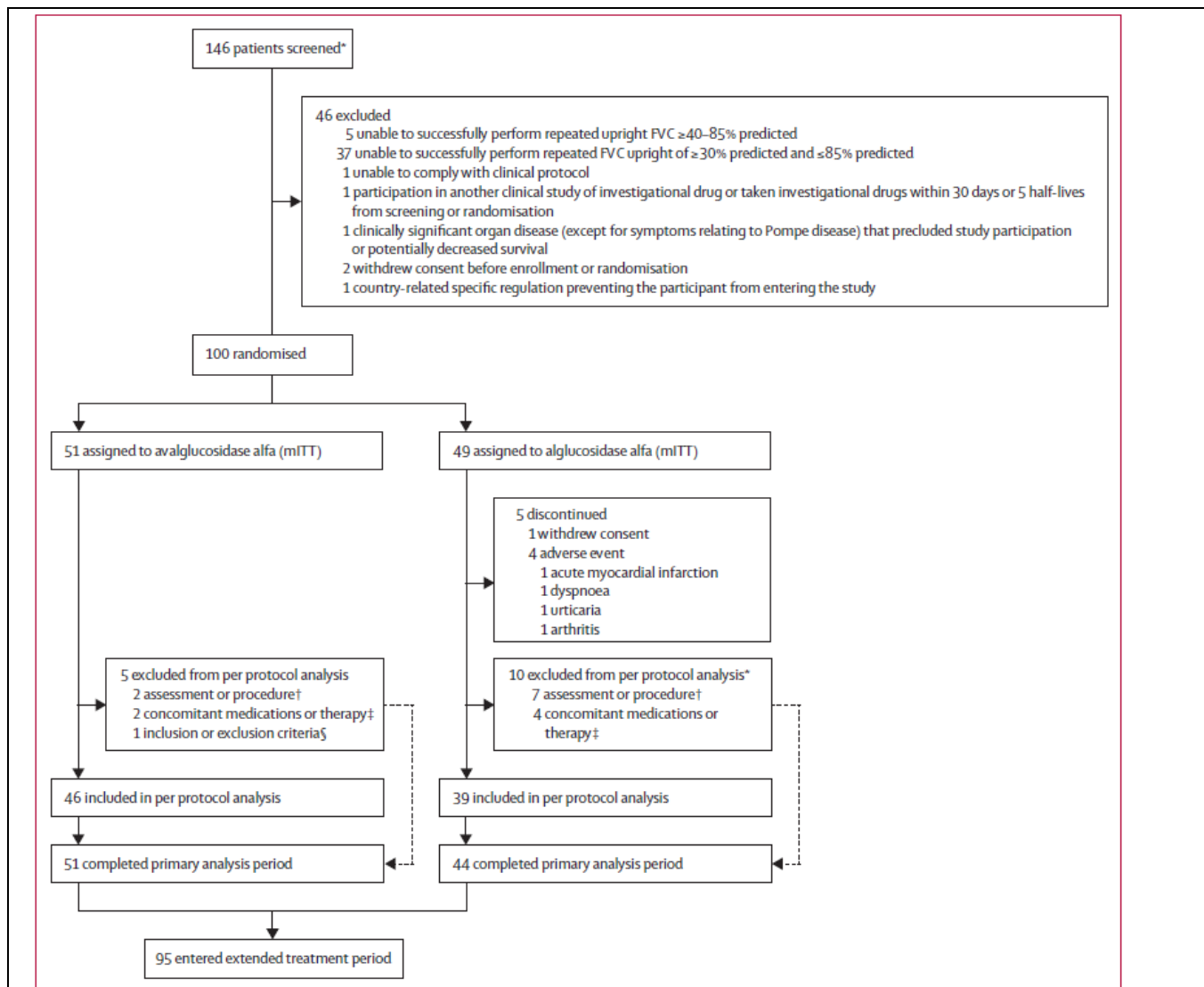
Ravimitootja on teostanud kirjandusülevaate Nexviadyne'i (alfa avalglükosidaasi) kliinilistest uuringutest (Tabel 2). Taotluses on kajastatud LOPD-ga patsientide III faasi uuringut COMET ja selle jätku uuringuid ning IOPD-ga patsientide II faasi uuring Mini-COMET. Välja jäi üks I faasi uuring ja selle lisauuring.

Tabel 2. Ülevaade Nexviadyme-i (alfa avalglükosidaasi) uuringutest

| Uuringu nimi, kood | Esmane tulemusnäitaja | Uuringu disain | N |
|---|--|--|---|
| Ainult täiskasvanud (LOPD) | | | |
| NEO1, NCT01898364 | Alfa avalglükosidaasi ohutus, talutavus | Faas I, mitmekeskuseline, avatud, rahvusvaheline, annuse suurendamise uuring | 24 sisenes, 21 lõpetas |
| NEO-EXT, NCT02032524 | Alfa avalglükosidaasi pikaajaline ohutus ja talutavus | Käimasolev, mitmekeskuseline, rahvusvaheline NEO1 lisauuring | 19 sisenes, 17 jätkab |
| Lapsed ja täiskasvanud (LOPD) | | | |
| COMET, NCT02782741 (Diaz-Manera <i>et al.</i> 2021) | Alfa avalglükosidaasi tõhusus ja ohutus võrdluses alfa alglükosidaasiga | Faas III, käimasolev, mitmekeskuseline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topelt-pime uuring | n=100 (alfa avalglükosidaas=51, alfa-alglükosidaas=49) |
| COMET jätku-uuring (Kishnani <i>et al.</i> 2023) | Elukvaliteedi hinnangud | Faas III, randomiseeritud kliinilise uuringu laiendus | N=100 |
| COMET jätku-uuring (Toscano <i>et al.</i> 2023) | Alfa avalglükosidaasi pikaajalise tõhususe hinnang 97. nädalal | Faas III, randomiseeritud kliinilise uuringu jätku uuring | N=86 (97. nädal) |
| Lapsed (<18) IOPD | | | |
| Mini-COMET, NCT03019406 (Kishnani <i>et al.</i> 2023) | Alfa avalglükosidaasi ohutus, farmakokineetika ja tõhusus IOPD-ga patsientidel | Faas II, käimasolev, mitmeastmeline, mitmekeskuseline, rahvusvaheline, avatud, annuse suurendamise, 3 kohordi uuring | N=22 |

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

| | |
|---|---|
| <p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> | <p>COMET [10] oli randomiseeritud, topelt pime, mitmekeskuseline, rahvusvaheline, III faasi uuring, kus osales 100 ensümaatilisel kinnitatud LOPD-ga patsienti vanuses ≥ 3 aastat, kes polnud varem ravi saanud.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) lähteväärtuse, soo, vanuse ja riigi alusel kahte rühma (Joonis 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nexviadyme n=51 • Myozyme n=49 <p>Kaasatud patsientide keskmine vanus ravi alguses oli 48,1 aastat (vahemikus 16-78). Nendest 52% olid mehed ja 48% naised.</p> |
|---|---|



Joonis 2. Uuringu voodiagramm

FVC=forsseeritud vitaalkapatsiteet mITT=muudetud ravikavatsus (ingl *modified intention to treat*)

| | |
|---|---|
| 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus | Nexviadyme'i intravenooset infusiooni 20 mg/kg kohta manustati üks kord igal teisel nädalal. |
| 4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus | Myozyme'i intravenooset infusiooni 20mg/kg kohta manustati üks kord igal teisel nädalal. |
| 4.2.4 Uuringu pikkus | Uuringu esmane analüüsiperiood kestis 49 nädalat. |
| 4.2.5 Esmane tulemusnäitaja | Esmase tulemusnäitaja eesmärk oli hinnata hingamislihaste funktsiooni esmasel analüüsiperioodil, mida mõõdeti kui FVC% (forsseeritud vitaalkapatsiteet) ennustatavast väärtusest püstiasendis 49. nädalal võrreldes lähteväärtusega. FVC on õhukogus, mis isiku suudab välja hingatama pärast sügavat hingetõmmet. |

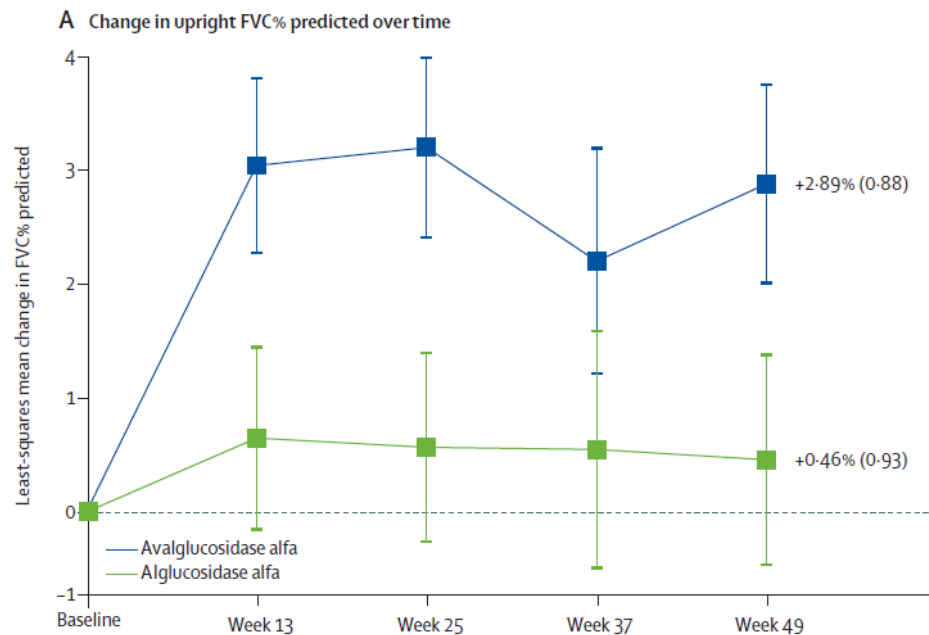
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Hingamislihaste funktsioon

Nexviadyme'i raviga kaasnes kliiniliselt oluline paranemine hingamislihaste funktsioonis.

49. nädalal oli Nexviadyme'iga ja Myozyme'iga ravitud patsientide eeldatav FVC% vähimruutude keskmise erinevus vastavalt 2,89% (SE 0,88) ja 0,46% (0,93).

Paranemist võrreldes algtasemega täheldati Nexviadyme'iga ravitud patsientidel juba 13. nädalal ja see püsis kogu uuringuperioodi vältel (Joonis 3).



Joonis 3. Prognositud püstise FVC% muutus aja jooksul

Kliiniliselt oluline Nexviadyme'i ja Myozyme'i eeldatav FVC% vähimruutude keskmine erinevus 2,43% (95% CI: -0,13; 4,99) ületas eelnevalt määratud samaväärsuse piiri -1,1 ja saavutas statistilise samaväärsuse ($p=0,0074$). Uuring ei näidanud statistiliselt olulist paremust ($p=0,0626$).

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

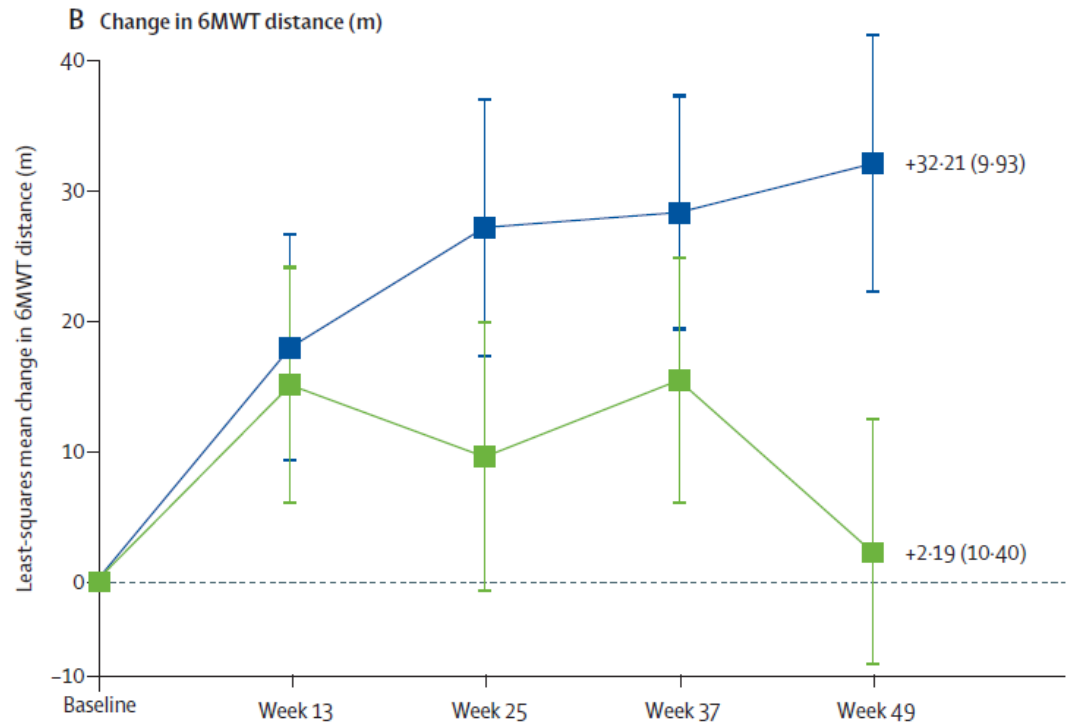
Peamine teisene tulemusnäitaja oli hinnata funktsionaalset vastupidavust esmasel analüüsiperioodil, mida mõõdeti kui 6 minuti jooksul kõnnitud vahemaa (**6MWT; 6-minuti kõnnitest**) muutus 12. kuuks (49. nädalaks) võrreldes lähteväärtusega.

Uuringu täiendavad teisesed tulemusnäitajad olid:

- maksimaalne sissehingamisrõhk (ingl *maximum inspiratory pressure*; MIP),
- maksimaalne väljahingamisrõhk (ingl *maximum expiratory pressure*; MEP),
- käe dünamomeetria üldskoor (ingl *hand-held dynamometry*; HHD),
- motoorse talitluse kiirtesti (*quick motor function test*; QMFT) üldskoor
- SF-12 (tervisega seotud elukvaliteedi küsimustik, nii kehalise [PCS] kui vaimse osa [MCS] skoorid)
- Ohutus

Tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) näitajate tulemusi on täpsemalt iseloomustatud Toscano *et al.* 2023 uuringus [49]. SF-12 abil hinnatud tervisega

| | |
|---|---|
| | <p>seotud elukvaliteeti oli teisene tulemusnäitaja, teised patsientide poolt raporteeritud tulemusnäitajad olid kolmandad või uurimuslikud tulemusnäitajad.</p> <p>Pompe tõvega seotud patsientide poolt raporteeritud tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PDSS (ingl <i>Pompe Disease Severity Scale</i>; iga domeen varieerub skaalal 1-10), • PDIS (ingl <i>Pompe Disease Impact Scale</i>; meeoleu domeen varieerub skaalal 0-10, tegevuste läbiviimise raskuste skaala 0-4), • R-Pact (ingl <i>Rasch-built Pompe-specific Activity Scale</i>; vahemikus 0-100). <p>R-Pact koosneb 18 punktist, mis hindavad patsiendi võimet sooritada erinevaid igapäevaelu tegevusi ja osalemist sotsiaalelus [40]. Iga punkti hinnatakse skaalal 0 (pole võimeline sooritama), 1 (on võimeline sooritama, aga raskustega) ja 2 (on võimeline sooritama ilma raskusteta). Kogu toorskoor varieerub vahemikus 0-36 ja see teisendatakse skooriks vahemikus 0-100 ning kõrgemad skoorid vastavad madalamale puudele [40].</p> <p>PDSS-i eesmärk on hinnata LOPD patsientide peamisi sümptomeid (hingamine, vitaalsus, valu) 12-punkti skaalal ning mõõta patsiendi poolt raporteeritud hingamisraskust, väsimust, kurnatust, lihasnõrkust, lihasvalu, valu ja hommikust peavalu [50,51]. Punkte hinnatakse skaalal 0-10 vastavalt halvima sümptomi raskusele viimase 24 tunni jooksul, kusjuures kõrgemad skoorid vastavad halvematele tulemustele [50,51]. PDIS seevastu hindab haiguse peamisi mõjusid vaimsele ja füüsilisele funktsioonile LOPD-ga patsientidel 15-punkti skaalal mõõtes patsientide poolt raporteeritud ärevust, muret, depressiooni, kõndimist, treppidest ronimist, istuvast asendist tõusmist kummardumist, kükitamist ja treenimist [50,51]. Mõnesid punkte hinnatakse 10 punkti skaalal vastavalt halvima sümptomi raskusastmele viimase 24 tunni jooksul, samas kui teised punktid nõuavad ei/jah vastust või kõndimise puhul ilma abita/koos abiga ning kõrgemad skoorid vastavad halvematele tulemustele [50,51].</p> <p>Üldised tervisega seotud elukvaliteedi patsientide poolt raporteeritud küsimustikud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SF-12 (ingl <i>12-item Short Form Health Survey</i>, 0–100 vahemik) • EQ-5D-5L (ingl <i>EuroQol 5 Dimension 5 Level</i> küsimustik, 5 punkti skaala igas domeenis) • EQ-VAS (0–100, visuaalne analoogskaala) <p>Patsientide poolt tajutud muutuse hindamiseks kasutati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGIC (ingl <i>Patient Global Impression of Change</i>, 7 punkti skaala) |
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused | <p>Funktsionaalne vastupidavus</p> <p><u>Nexviadyme'i raviga kaasnes statistiliselt ja kliiniliselt oluline funktsionaalse vastupidavuse suurenemine mõõdetuna 6MWT testiga.</u></p> <p>49. nädalal oli Nexviadyme'iga ja Myozyme'iga ravitud patsientide 6MWT vähimruutude keskmise muutus võrreldes lähteväärtusega vastavalt 32,21 m (SE 9,93) ja 2,19 m (10,40). See vahe (30,01 m; 95% CI: 1,33; 58,69) oli statistiliselt oluline (p=0,040).</p> <p>Nexviadyme'i rühmas oli Myozyme'iga võrreldes rohkem patsiente, kes saavutasid vähemalt 54 m paranemise 6MWT vahemaas (vastavalt 24% ja 12% patsientidest).</p> |



Joonis 4. Muutus 6MWT vahemaas (meetrites)

Täiendavad teised tulemusnäitajad

Nexviadyme'i raviga kaasnes kliiniliselt oluline lihasjõu, motoorsete funktsioonide ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemine.

Nexviadyme'i puhul täheldati võrreldes Myozyme'iga suuremat arvulist paranemist võrreldes lähteväärtusega tulemusnäitajates nagu hingamislihaste tugevus (MIP% ja MEP%), käe dünamomeetria üldskoor (HHD), motoorse talitluse kiirtesti ja tervisega seotud elukvaliteedi küsimustik (SF-12 PCS ja MCS) (vt. Tabel 3).

Tabel 3. Täiendavate teiseste tulemusnäitajate muutus 49. nädalal võrreldes lähteväärtusega Nexviadyme'i ja Myozyme'i rühmas

| Tulemusnäitaja | Nexviadyme Vähimruutude keskmise muutus (SE) | Alfaalglükosidaas Vähimruutude keskmise muutus (SE) | Vähimruutude keskmise erinevus (95% CI) |
|---|--|--|---|
| 6-minuti kõnnitesti vahemaa (meetrid) ^{a,b} | 32,21 (9,93) | 2,19 (10,40) | 30,01 (1,33; 58,69) |
| Maksimaalne sissehingamisrõhk (prognoositud %) ^c | 8,70 (2,09) | 4,29 (2,19) | 4,40 (-1,63; 10,44) |
| Maksimaalne väljahingamisrõhk (eeldatav %) ^c | 10,89 (2,84) | 8,38 (2,96) | 2,51 (-5,70; 10,73) |
| Käe dünamomeetria koguskoor | 260,69 (46,07) | 153,72 (48,54) | 106,97 (-26,56; 240,5) |
| Motoorse talitluse kiirtesti koguskoor | 3,98 (0,63) | 1,89 (0,69) | 2,08 (0,22; 3,95) |
| Tervisega seotud elukvaliteedi küsimustik (SF-12) | PCS ^d skoor: 2,37 (0,99) MCS ^e skoor: 2,88 (1,22) | 1,60 (1,07) 0,76 (1,32) | 0,77 (-2,13; 3,67) 2,12 (-1,46; 5,69) |

^{a,d} MMRM mudel 6-minuti kõnnitesti vahemaa, kohandatuna järgmistele lähteväärtustele: FVC% ennustatavast ja 6-minuti kõnnitest (kõnnitud vahemaa meetrites), vanus (aastates, ravi alustamisel), sugu, ravirühm, visiit ning ravi ja visiidi koosmõju fikseeritud mõjuna.

^b Vähimruutude keskmise (SE) muutus võrreldes lähteväärtusega 13., 25. ja 37. nädalal oli alfaalglükosidaasi rühma ja alfaalglükosidaasi rühmas vastavalt 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) ja 28,43 (9,06) ning 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) ja 15,49 (9,48).

^c Tagasivaatav tundlikkuse analüüs, välja arvatud 4 patsienti (2 kummaski ravirühmas), kellel olid superfüsioloogilised maksimaalse sissehingamisrõhu ja maksimaalse väljahingamisrõhu väärtused.

^d Kehalise osa kokkuvõte.

^e Vaimse osa kokkuvõte.

Ohutus

Nexviadyme'i ravi seostati soodsama ohutusprofiiliga kui Myozyme'i ravi, tulenevalt tõsiste kõrvaltoimete, raviga seotud kõrvaltoimete ja infusiooniga seotud reaktsioonide madalamast esinemissagedusest Nexviadyme'i ravirühmas.

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemisest teatas topeltipimeda faasi jooksul Nexviadyme'iga ravi saanud patsientidest 86% (n=44) ja Myozyme'iga ravitud patsientidest 92% (n=45). Enamasti oli tegemist raviga mitteseotud kõrvaltoimetega: kõrvaltoimetest, mis võisid tuleneda ravist, teatati 45% (n=23) patsientidest Nexviadyme-i rühmas ja 49% (n=24) patsientidest Myozyme'i rühmas (vt. Tabel 4). Kõige sagedamini (> 5%) teatatud kõrvaltoimed Nexviadyme'iga ravitud patsientidel olid peavalu, iiveldus, sügelus, urtikaaria ja väsimus.

Tabel 4. Kõrvaltoimete esinemine ravirühmades

| Kõrvaltoime | N(%) Nexviadyme (n=51) | N(%) Myozyme (n=49) |
|--|------------------------------|---------------------------|
| Kõrvaltoimed | 44 (86%) | 45 (92%) |
| Raviga seotud kõrvaltoimed | 23 (45%) | 24 (49%) |
| Tõsised (<i>serious</i>) kõrvaltoimed | 8 (16%) | 12 (25%) |
| Raviga seotud tõsised kõrvaltoimed | 1 (2%) | 3 (6%) |
| Rasked (<i>severe</i>) kõrvaltoimed | 6 (12%) | 7 (14%) |
| Kõrvaltoimed, mis viisid ravi lõpliku katkestamiseni | 0 | 4 (8%) |
| Surmaga lõppenud kõrvaltoimed | 0 | 1 (2%) |
| Infusiooniga seotud reaktsioonid | 13 (26%) | 16 (33%) |

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Uuringus teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest Nexviadyme'i rühmas 26%-l ja Myozyme'i rühmas 32,7%-l. Tõsistest infusiooniga seotud reaktsioonidest Nexviadyme'i rühmas ei teatatud ja Myozyme'i rühmas teatati 2 patsiendil (pööritud tunne, nägemiskahjustus, hüpotensioon, düspnoe, külm higi ja külmavärinad). Kõige sagedamini teatatud ravitekked seotud infusiooniga seotud reaktsioonid (>2 patsiendil) olid Nexviadyme'i rühmas sügelus (7,8%) ja urtikaaria (5,9%) ning Myozyme'i rühmas iiveldus (8,2%), sügelus (8,2%) ja õhetus (6,1%).

Ülitundlikkus

Ravist tulenevaid ülitundlikkusreaktsioone täheldati 12 (24%) patsiendil Nexviadyme'i rühmas ja 15 (31%) patsiendil Myozyme'i rühmas. Anafülaksia esines ühel patsiendil (2%) Nexviadyme'i rühmas ja ei esinenud ühelgi patsiendil Myozyme'i rühmas.

Immunogeensus

Ravimivastaste antikehade reaktsioonid olid mõlemas rühmas sarnased.

Uuringus tekkisid 96% patsientidest mõlemas rühmas raviga seotud ravimivastased antikehad. Püsivalt kõrget antikehade tiitrit ($\geq 12\ 800$) esines Nexviadyme'i rühma patsientidel vähem kui patsientidel Myozyme'i rühmas (vastavalt 20% ja 33% patsientidest).

Uuringus teatati kahel patsiendil püsivalt kõrge antikehade tiitrit Nexviadyme'ile, kuid see ei olnud seotud efektiivsuse kadumisega. Ravimivastaste antikehade ristreaktiivsuse uuringud näitasid, et enamikul patsientidest tekivad antikehad, mis on ristreaktiivsed Myozyme'ile. 49. nädalal tuvastati lisaks ristreaktiivsusele Nexviadyme'ile spetsiifilised antikehad 3 patsiendil (5,9%). Ravimivastased antikehad ei mõjutanud efektiivsusnäitajaid, samas kui piiratud mõju farmakokineetikale ja farmakodünaamikale täheldati peamiselt kõrge tiitriga patsientidel.

Terviseiga seotud elukvaliteedi näitajad

Patsientide poolt raporteeritud tulemusnäitajad soosisid arvuliselt Nexviadyme'i, kuid statistiliselt olulisust võrreldes Myozyme'iga ei esinenud [10].

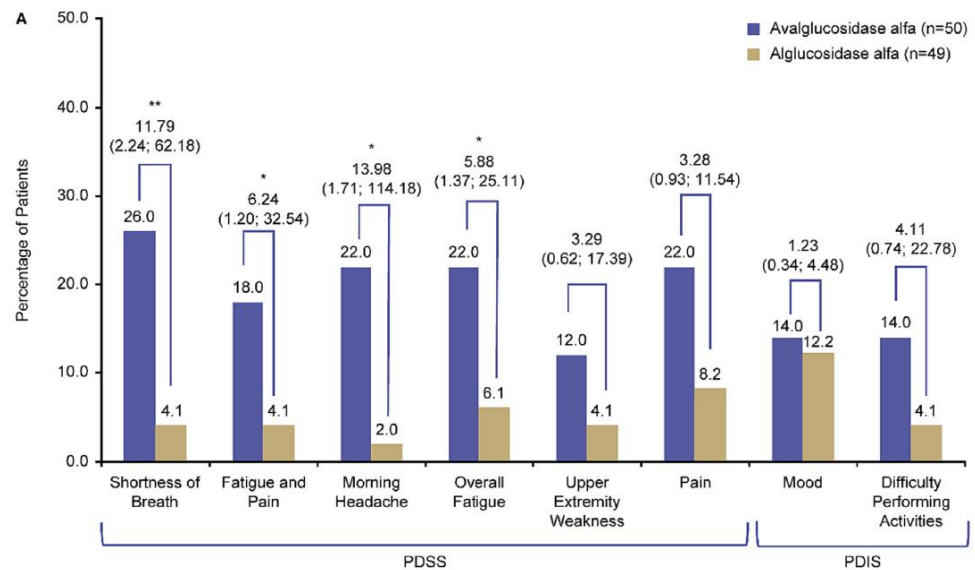
Toscano *et al.* (2023) viisid läbi *post hoc* uuringu patsientide raporteeritud tulemustest COMET uuringust [49].

Kliiniliselt olulise muutuse läveks 49. nädalal arvestati:

- PDSS skoori vähenemine 1,0-1,5 punkti
- PDIS skoori vähenemine 1,0-1,5 punkti
- R-Pact tulemuste muutus ei ole võimeline sooritama tegevust asemel võimeline sooritama tegevust
- SF-12 füüsilise osa (PCS) skoori tõus ≥ 6 punkti ja vaimse osa (MCS) skoori tõus ≥ 7 punkti võrra
- EQ-5D-5L ühe või enama kategooria paranemine
- PGIC skoori mistahes paranemine

Patsientide osakaal, kes saavutasid kliiniliselt olulise muutuse, oli arvuliselt suurem Nexviadyme'i rühmas võrreldes Myozyme'i rühmaga kõigis kuues PDSS-i domeenis. **Nexviadyme'iga ravitud patsientidel oli statistiliselt oluliselt suurem**

tõenäosus kliiniliselt olulise paranemise saavutamiseks õhupuuduse ($p<0,01$), väsimuse/valu, hommikuse peavalu ja üldise väsimuse domeeni skooride puhul (kõik $p<0,05$) (vt. Joonis 5).

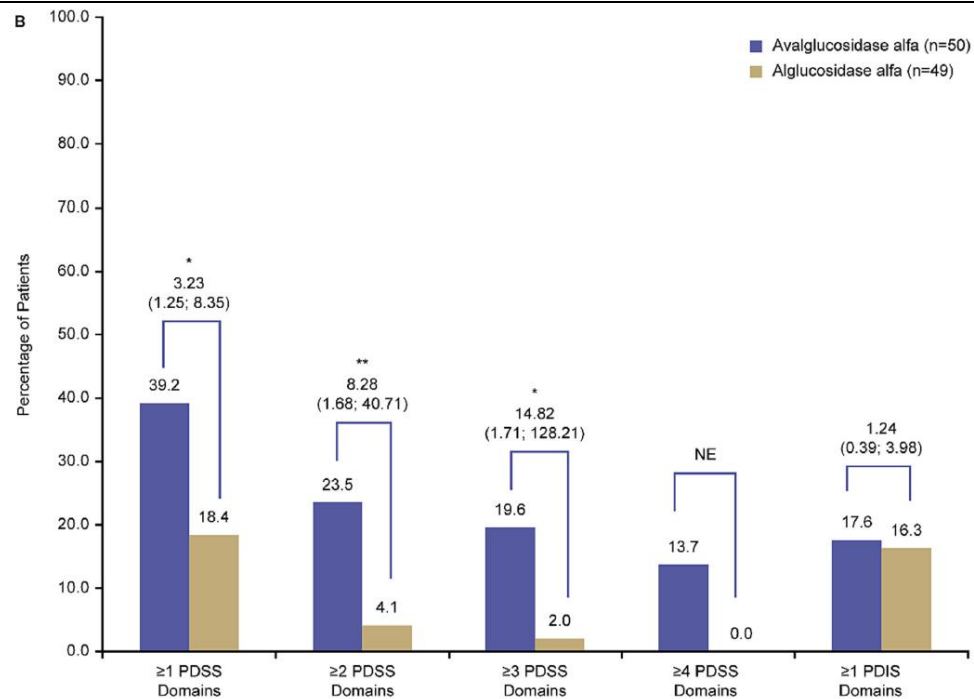


* $p<0,05$ ** $p<0,01$; Tulpade kohal olevad numbrid on riskisuhe (95% CI). P-väärtus on tuletatud logistilistest regressioonimudelist, mida on Nexviadyme-i ja alfa alglükosidaasi suhtes kohaldatud vastavalt vanusele algtasemel ja soole.

Joonis 5. Patsientide osakaal, kes saavutasid olulise muutuse PDSS-i (ingl *Pompe Disease Severity Score*) ja PDIS-i (ingl *Pompe Disease Impact Score*) individuaalsetes domeenides

Lisaks saavutasid Nexviadyme'i rühmas arvuliselt suurem osakaal patsiente kliiniliselt olulise paranemise PDIS skooris võrreldes Myozyme'iga: tegevustega toimetulek paranes vastavalt 14% ja 4% patsientidel ($p=0.106$), tuju paranes vastavalt 14% ja 12% patsientidel ($p=0.751$). Vahe ei olnud statistiliselt oluline.

Nexviadyme'i rühmas oli statistiliselt oluliselt rohkem patsiente, kes saavutasid kliiniliselt olulise paranemise rohkem kui ühes PDSS domeenis (Joonis 6). Paranemise PDSS-i ≥ 2 domeenis saavutasid 23,5% patsiente Nexviadyme'i rühmas ja 4,1% patsiente võrdlusrühmas ($p<0,001$), paranemise ≥ 3 domeenis saavutasid vastavalt 19,6% ja 2,0% patsiente ($p<0,05$).



Joonis 6. Patsientide osakaal, kes saavutasid kliiniliselt olulise paranemise mitmes PDSS ja PDIS domeenis

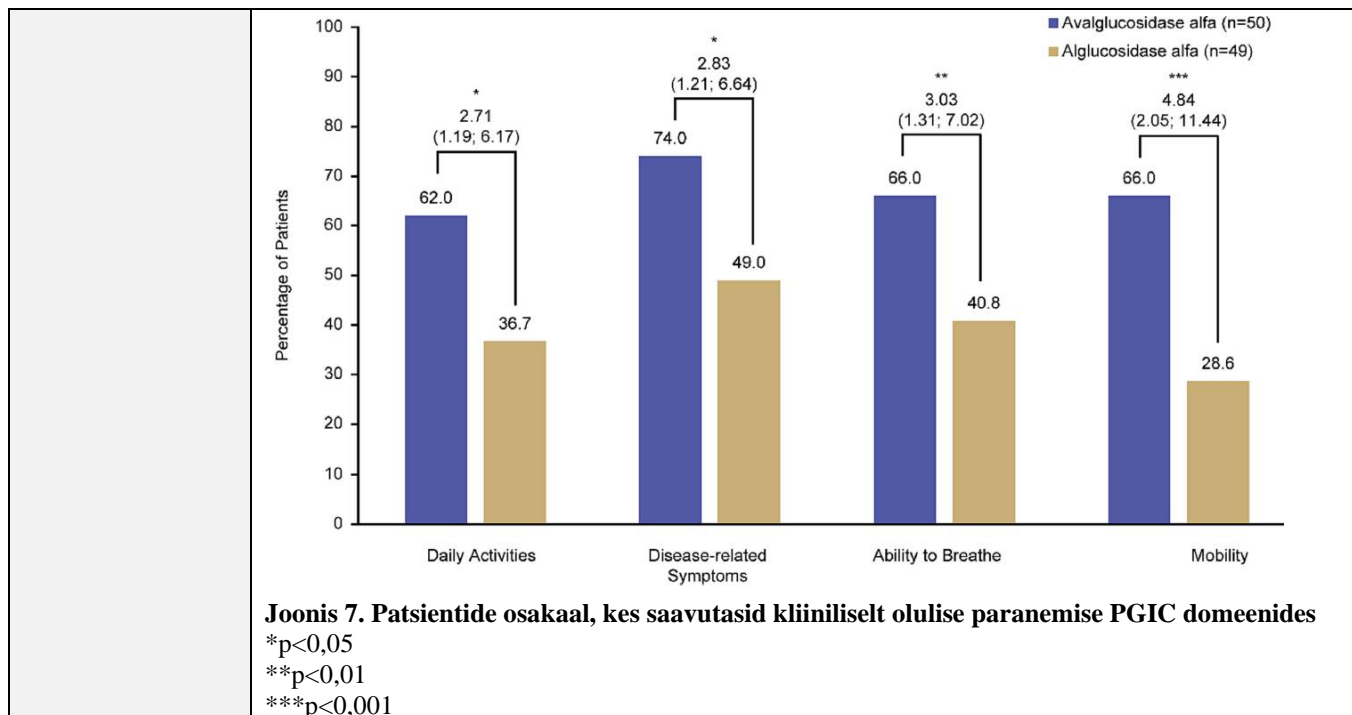
* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

Arvuliselt suurem osa Nexviadyme'i rühma patsientidest suutis R-Pact-i valitud tegevused lõpule viia võrreldes Myozyme'i rühmaga. Suurimad erinevused patsientide osakaaludes tegevuste puhul, mida patsiendid ei suutnud uuringu algatasemel sooritada, kuid suutsid sooritada uuringu 49. nädalal olid "kummardamine, et midagi üles võtta" (83% Nexviadyme versus 25% Myozyme), "istuvast asendist püsti tõusmine" (75% versus 50%) ja "kiiresti kõndimine" (55% versus 27%).

EQ-5D skaala järgi paranes Nexviadyme'iga ravitud patsientidel statistiliselt oluliselt igapäevategevuste domeen ($p=0,0365$) ja VAS skoor ($p=0,002$) võrreldes Myozyme'iga.

Nexviadyme'iga ravi saanud patsiendid saavutasid statistiliselt oluliselt paremad tulemused kõikides PGIC domeenides võrreldes Myozyme'i rühmaga (Joonis 7), mis tähendab paremat liikuvust, hingamisvõimet ja toimetulekut igapäevategevustega ning vähemkoormavaid sümptomeid.

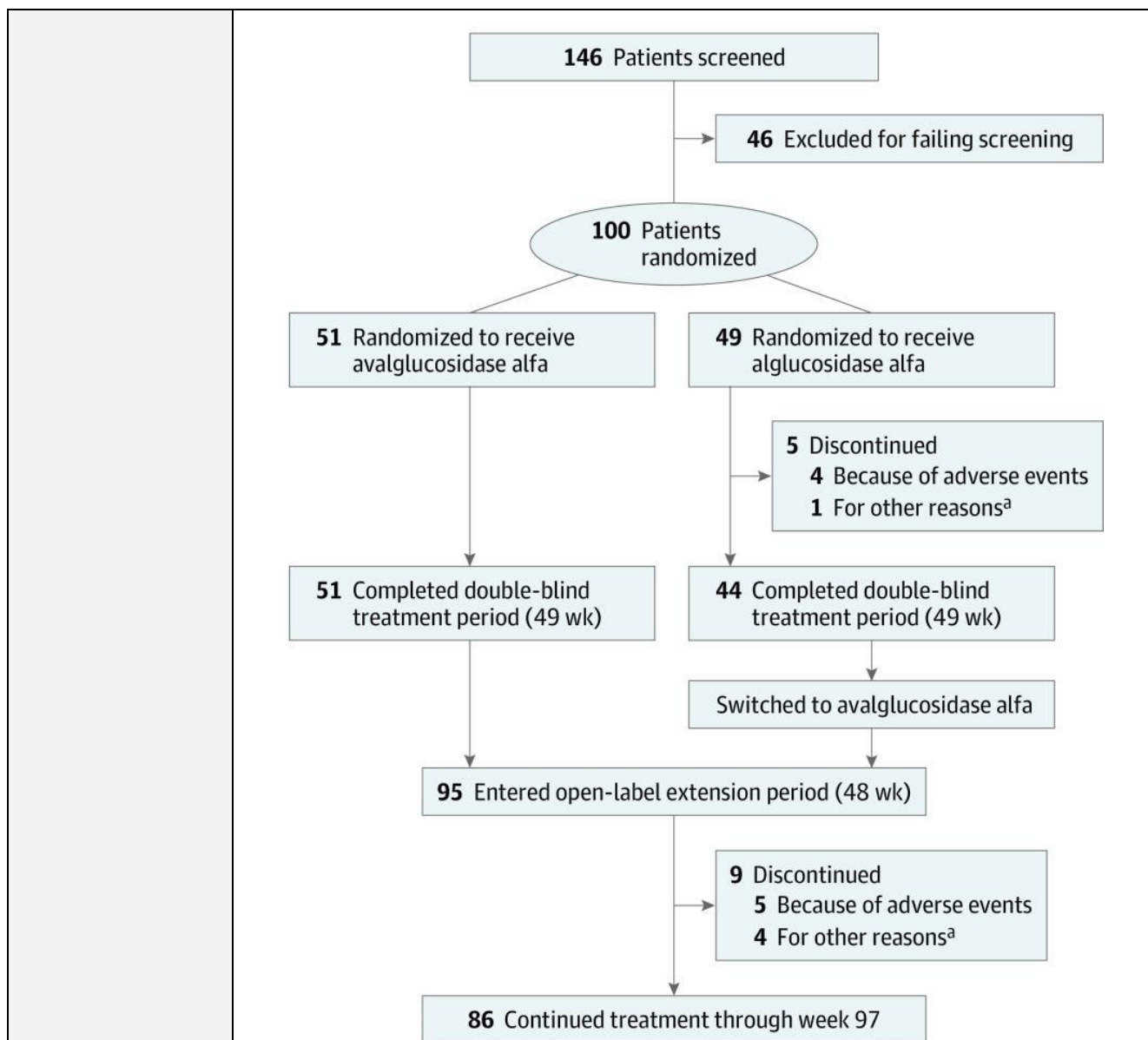


4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Randomiseeritud, III faasi uuringu **COMET jätku-uuringus** [52] osales 95 patsienti: nendest 51 (54%) olid mehed ja 44 (46%) naised ning nende keskmine vanus oli 48,3 aastat (vahemikus 10-79 aastat). Nendest 95 patsiendist, kes kaasati uuringu COMET avatud jätkuperioodi, 51 patsienti jätkasid ravi Nexviadyme'iga ja 44 patsienti viidi Myozyme'ilt üle Nexviadyme'ile (vt. Joonis 8).

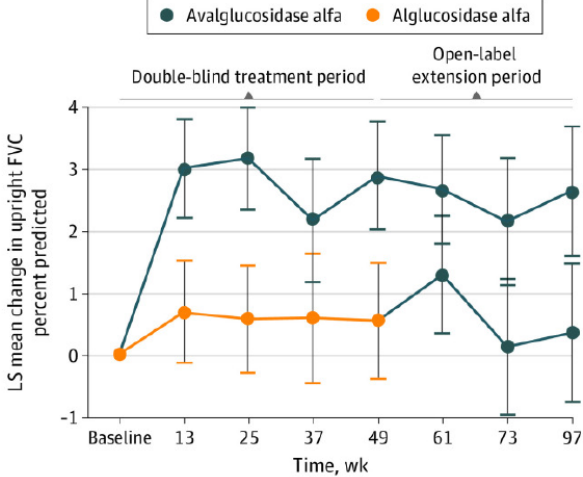
Kokku 86 osalejat (91%) jätkas ravi 97. nädalani. Nendest 46 patsienti jätkas ravi Nexviadyme'iga ja 40 patsienti viidi Myozyme'i rühmast üle Nexviadyme'i rühma.

Andmelõige on tehtud veebruaris 2021: patsiendid, kes algselt randomiseeriti Nexviadyme'i rühma olid saanud ravi 97 nädalat ja patsiendid, kes algselt randomiseeriti Myozyme'i rühma olid saanud ravi Nexviadyme'iga 48 nädalat.



Joonis 8. Uuringu voodiagramm

| | |
|---|---|
| 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus | Patsiendid said intravenoosse infusioonina 20 mg/kg Nexviadyme'i igal teisel nädalal 49 nädala jooksul ning jätkasid samas ravirühmas 97. nädalani. |
| 4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus | Myozyme'iga 49 nädalat ravi saanud patsiendid, kes viidi pärast 49. nädalat üle ravile 20 mg/kg Nexviadyme'ile intravenoosse infusioonina. |
| 4.2.4 Uuringu pikkus | Jätku-uuring hindas ravi tõhusust 97. nädalani. |
| 4.2.5 Esmane tulemusnäitaja | Esmase tulemusnäitaja eesmärk oli hinnata hingamislihaste funktsiooni. Esmane tulemusnäitaja oli püstine FVC% (forsseeritud vitaalkapatsiteedi |

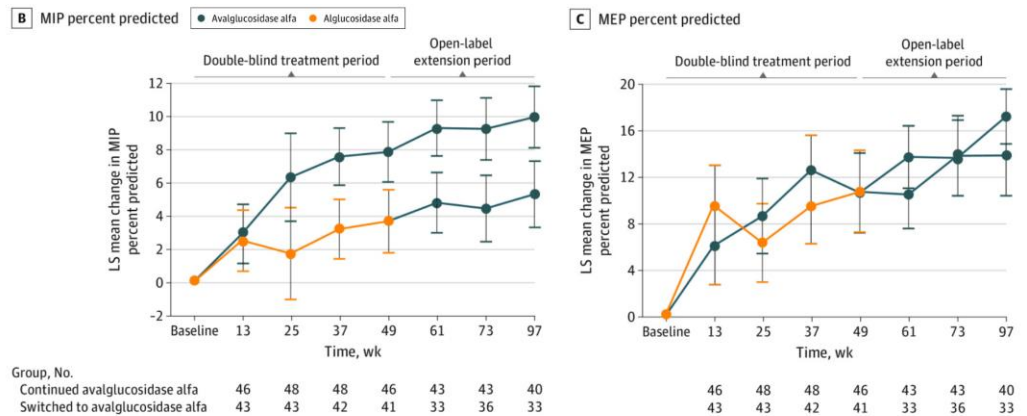
| | <p>protsent) ennustatavast väärtusest 97. nädalal võrreldes lähteväärtusega.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------|----------|----|----|----|----|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|--|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|--|
| <p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p> | <p><u>Nexviadyme'i ravi esimesel 49 nädalal nähtud paranemine stabiliseerus ja säilis 97-nädalase ravi jooksul.</u></p> <p>Algtasemest kuni 97. nädalani oli Nexviadyme'iga ravi jätkanud patsientide eeldatav FVC% vähimruutude keskmise erinevus suurenenud 2,65 (SE 1,05) punkti võrra ja Myozyme'ilt Nexviadyme'ile ravi vahetanud patsientidel 0,36 (1,12) punkti võrra (Joonis 9). Ravi vahetanud patsientide vähimruutude keskmise erinevus nädalast 49 kuni 97 oli 0,09 (SE 0,88).</p> <p>97. nädalaks oli ennustatava FVC% üle 10%-ne paranemine esinenud 16 patsiendil ja üle 10%-ne halvenemine oli esinenud 14 patsiendil.</p> <p>A Upright FVC percent predicted</p>  <table border="1" data-bbox="507 1236 1220 1310"> <thead> <tr> <th>Group, No.</th> <th>Baseline</th> <th>13</th> <th>25</th> <th>37</th> <th>49</th> <th>61</th> <th>73</th> <th>97</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Continued avalglucosidase alfa</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>49</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>43</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Switched to avalglucosidase alfa</td> <td>47</td> <td>45</td> <td>44</td> <td>43</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>35</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Joonis 9. Prognostitud püstise FVC% muutus</p> | Group, No. | Baseline | 13 | 25 | 37 | 49 | 61 | 73 | 97 | Continued avalglucosidase alfa | 51 | 51 | 51 | 49 | 46 | 46 | 43 | | Switched to avalglucosidase alfa | 47 | 45 | 44 | 43 | 37 | 38 | 35 | |
| Group, No. | Baseline | 13 | 25 | 37 | 49 | 61 | 73 | 97 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Continued avalglucosidase alfa | 51 | 51 | 51 | 49 | 46 | 46 | 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Switched to avalglucosidase alfa | 47 | 45 | 44 | 43 | 37 | 38 | 35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> | <p>Teised tulemusnäitajad olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vähimruutude keskmise muutus lähteväärtusest 6-minuti kõnnitesti (6MWT) 97. nädalaks • sisse- ja väljahingamise lihaste tugevus (maksimaalne sissehingamisrõhk [MIP], maksimaalne väljahingamisrõhk [MEP]) • käe dünamomeetria üldskoor (HHD), • motoorse talitluse kiirtesti (<i>quick motor function test</i>; QMFT) üldskoor • SF-12 (tervisega seotud elukvaliteedi küsimustik, nii kehalise [PCS] kui vaimse osa [MCS] skoorid) • Elukvaliteedi küsimustikud EQ-5D-5L, EQ-5D VAS skaala • R-Pact (ingl <i>Rasch-built Pompe-Specific Activity Scale</i>), PGIC (ingl <i>Patient Global Impression of Change</i>), PDSS (ingl <i>Pompe Disease Symptom Scale</i>), PDIS (ingl <i>Pompe Disease Impact Scale</i>) • haiguse biomarkerid (Hex4, CK) • ohutus ja talutavus | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Hingamislihaste tugevus

Hingamislihaste funktsiooni paranemine jätkus mõlemas rühmas.

Nexviadyme'iga ravi jätkanud patsientidel paranes 97. nädalaks jätkuvalt MIP ja MEP prognoositud protsent. Samuti Myozyme'ilt Nexviadyme'i ravile üle läinud patsientidel täheldati ravi esimese 48 nädala jooksul prognoositud MIP ja MEP protsentide jätkuvat paranemist.



Joonis 10. MIP% (vasak) ja MEP% (parem) eeldatavast

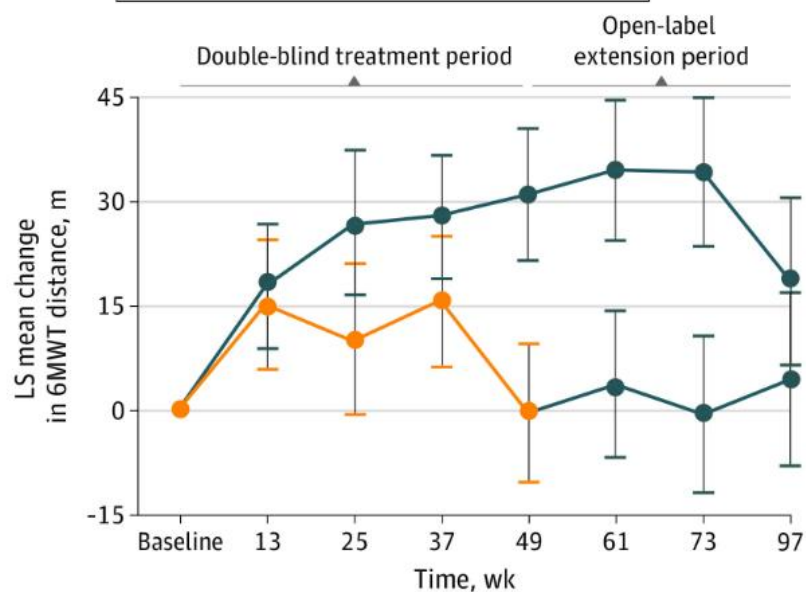
Motoorne funktsioon ja vastupidavus

Motoorse funktsiooni ja lihasjõu paranemine võrreldes algtaasemega säilis Nexviadyme'i rühmas kuni 97. nädalani.

6MWT vähimruutude keskmise muutus võrreldes lähteväärtusega oli paranenud 97. nädalaks 18,60 (SE 12,01) meetri võrra Nexviadyme-iga jätkanud patsientidel ja 4,56 (12,44) meetrit patsientidel, kes ravi vahetasid (Joonis 11).

A 6MWT distance

● Avalglucosidase alfa ● Alglucosidase alfa



Group, No.

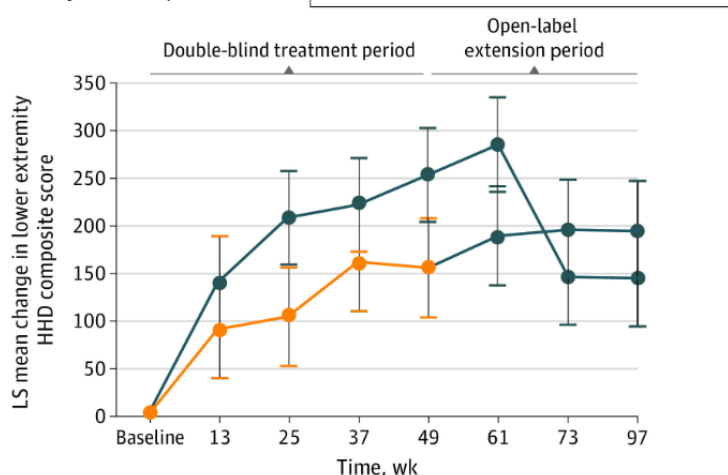
| | | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Continued avalglucosidase alfa | 51 | 49 | 50 | 48 | 47 | 47 | 42 |
| Switched to avalglucosidase alfa | 47 | 45 | 45 | 43 | 43 | 41 | 41 |

Joonis 11. Muutus 6MWT vahemaas (meetrites)

Patsientidel, kes jätkasid ravi Nexviadyme'iga, püsis HHD ala- ja ülajäsemete skoor ning motoorse talitluse kiirtesti (QMFT) skoor jätkuvalt algtasemest kõrgemal. Kuigi hilisematel ajapunktidel täheldati langusi nende näitajates, säilis siiski paremus võrreldes algtasemega (Joonis 12).

GSGC üldskoori ja GMFM-88 seismise ja kõndimise üldskoori paranemine säilis täiendaval uurimisperiodil mõlemas ravirühmas.

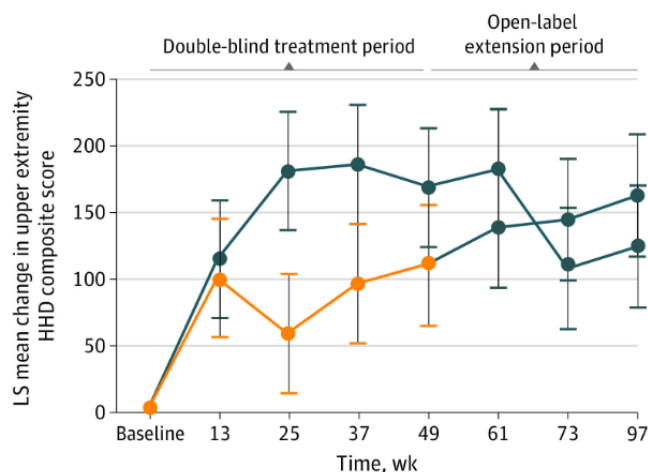
C Lower extremity HHD composite score



Group, No.

| | | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Continued avalglucosidase alfa | 49 | 47 | 47 | 46 | 44 | 42 | 40 |
| Switched to avalglucosidase alfa | 44 | 41 | 42 | 40 | 41 | 39 | 40 |

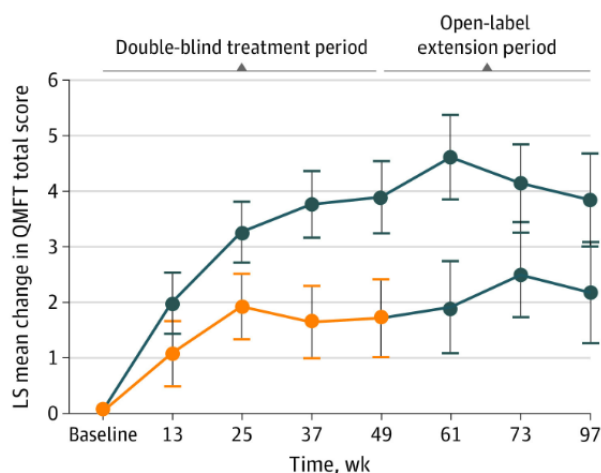
D Upper extremity HHD composite score



Group, No.

| | | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Continued avalglucosidase alfa | 45 | 44 | 41 | 43 | 40 | 39 | 38 |
| Switched to avalglucosidase alfa | 45 | 42 | 41 | 38 | 41 | 39 | 39 |

E QMFT total score



Group, No.

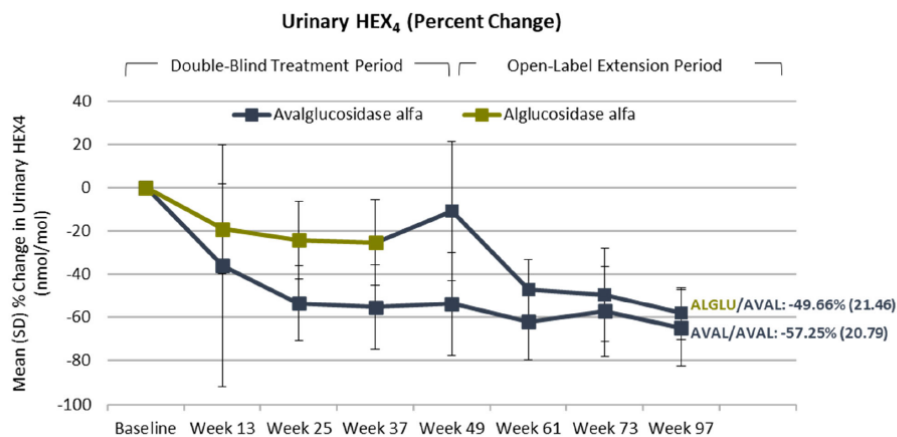
| | | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Continued avalglucosidase alfa | 51 | 50 | 49 | 49 | 48 | 47 | 44 |
| Switched to avalglucosidase alfa | 44 | 42 | 42 | 39 | 40 | 39 | 38 |

Joonis 12. Muutus HHD alajäsemete skooris (C), HHD ülajäsemete skooris (D) ning motoorse talitluse kiirtesti (QMFT) skooris (E) algtasemest kuni 97. nädalani

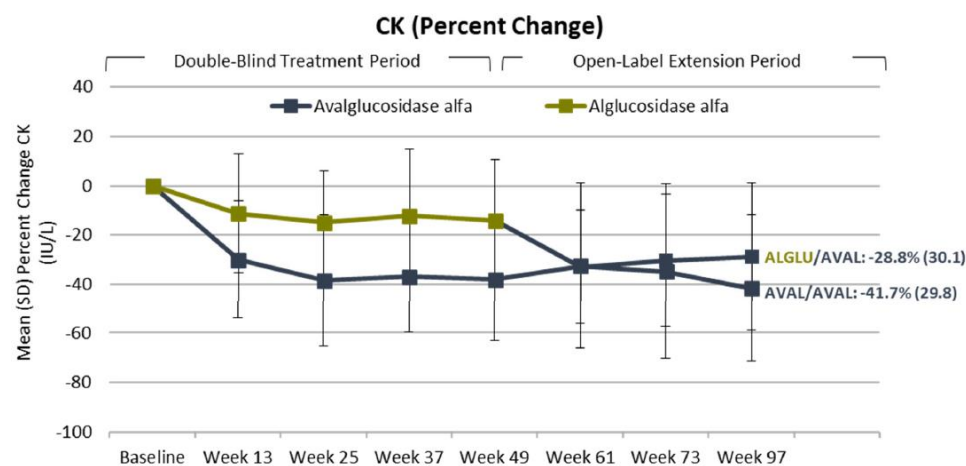
Biomarkerid

Haiguse biomarkerite tase paranes mõlemas ravirühmas.

Uriini heksoosi tetrasahhariidide (Hex4) ja kreatiini kinaasi (CK) tase paranes algtasemega võrreldes 97. nädalaks mõlemas ravirühmas, vähenedes 97. nädalaks normi vahemikuni või selle lähedale (vt. Joonis 13 ja Joonis 14).



Joonis 13. Uriini heksoosi tetrasahhariidide muutus protsentides algtasemest 97. nädalani



Joonis 14. Kreatiini kinaasi taseme muutus protsentides algtasemest 97. nädalani

Tervisega seotud elukvaliteet

Nexviadyme'iga ravi jätkanud patsientidel säilis paranemine SF-12 kehalise (PCS) ja vaimse (MCS) domeeni skoorides pikendatud uuringuperioodi jooksul. Algselt Myozyme'iga ravi saanud patsientidel jätkus SF-12 kehalise ja vaimse domeeni skooride paranemine Nexviadyme'i ravi esimese 48 nädala jooksul.

Mõlemas ravirühmas säilitati PGIC-i skoori, PDSS-i sümptomite üldskoori ja PDIS-i tegevuste läbiviimise raskuste skoori paranemine täiendava raviperioodi jooksul. R-Pact koondskoori puhul säilitasid Nexviadyme'iga ravi jätkanud osalejad skoori paranemise täiendava 48 ravinädala jooksul ning ravi Nexviadyme'ile vahetanud patsientidel muutus skoor 48 nädala jooksul väga vähe.

Ohutus

Jätku-uuringu tulemused näitavad Nexviadyme'i sarnast ohutusprofiili nii osalejate hulgas, kes olid raviniivsed kui ka nende hulgas, kes vahetasid ravi

Myozyme-ilt Nexviadyme-ile.

Kummaski ravirühmas ei täheldatud uusi ohutuse või immunogeensusega seotud probleeme (Tabel 5).

Tabel 5. Kõrvaltoimete kokkuvõte

| Kõrvaltoime | N(%) Nexviadyme'i jätkuravi (n=51) | N(%) Ravivahetus Myozyme'ilt Nexviadyme'ile (n=44) |
|--|--|--|
| Kõrvaltoimed | 50 (98,0) | 49 (96,1) |
| Raviga seotud kõrvaltoimed | 29 (56,9) | 25 (56,8) |
| Tõsised (<i>serious</i>) kõrvaltoimed | 17 (33,3) | 10 (22,7) |
| Raviga seotud tõsised kõrvaltoimed | 4 (7,8) | 2 (4,5) |
| Rasked (<i>severe</i>) kõrvaltoimed | 11 (21,6) | 9 (20,5) |
| Kõrvaltoimed, mis viisid ravi lõpliku katkestamiseni | 2 (3,9) | 3 (6,8) |
| Surmaga lõppenud kõrvaltoimed | 0 | 1 (2,3) |
| Infusiooniga seotud reaktsioonid | 20 (39,2) | 21 (47,7) |

Immunogeensus

Enamikul osalejatest tekkisid esmase analüüsiperioodi jooksul ravimivastased antikehad (ADA-d) ning arvestades ravimivastaste antikehade ristreaktiivsust, olid enamik varem Myozyme'iga ravitud patsiendid Nexviadyme'ile ülemineku ajal Nexviadyme'i ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed.

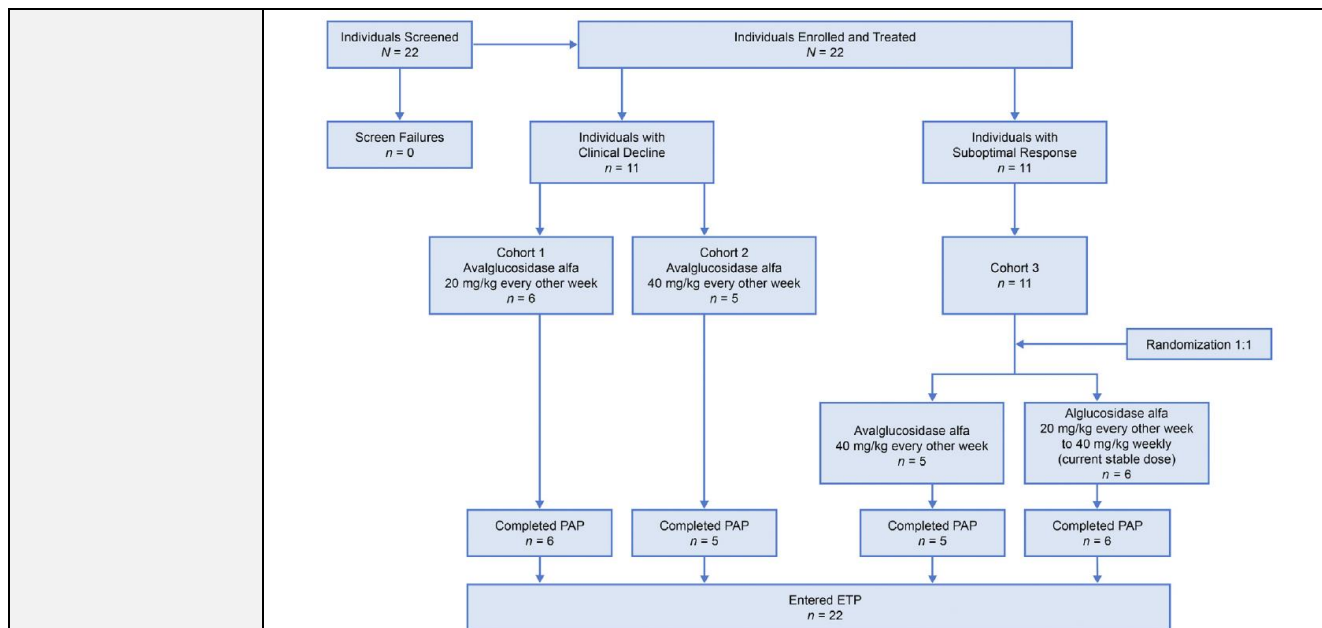
Patsientidel, kes algselt randomiseeriti Nexviadyme'i rühma, jätkus ADA-de tiitrite vähenemine ja täiendavatel osalejatel tekkis tolerants pikendatud uuringuperioodil. Patsientidest, kes ravi vahetasid ja kes olid algtasemel negatiivsed, tekkisid ühel isikul madalad ADA tiitrid ja ülejäänutel tekkis pikendatud analüüsiperioodil tolerants.

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Mini-COMET/ACT14132 [11] oli mitmeastmeline II faasi avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline, suureneva korduvannusega Nexviadyme'i kohordiuuring IOPD-ga lastel, kelle haigus süvenes Myozyme'i ravi foonil või ravivastus Myozyme'ile oli suboptimaalne. Osalejad (n=22) olid vanusevahemikus 1-12 aastat, keskmine vanus oli 6,8 aastat ning 12 neist olid poisid ja 10 tüdrukud.

Patsiendid jagunesid kolme kohorti (vt. Joonis 15):

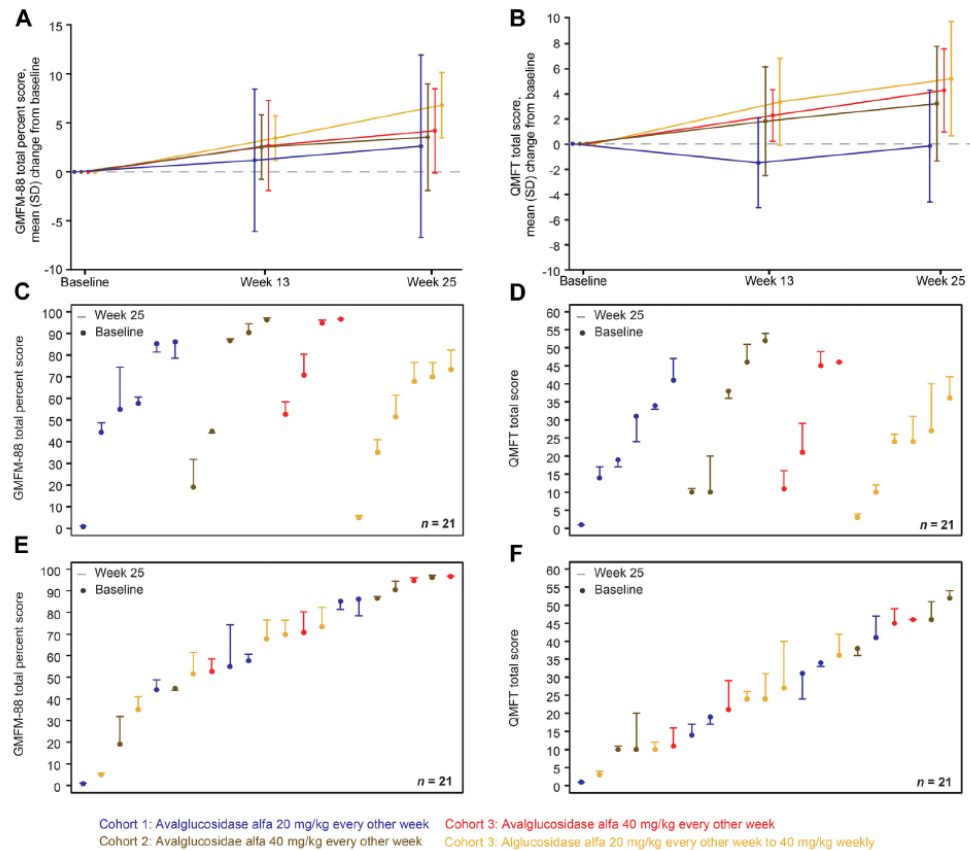
- 1. kohordis (n=6) ja 2. kohordis (n=5) olid kliinilise seisundi halvenemisega patsiendid, kellele manustati Nexviadyme'i annuses 20 mg/kg üle nädala (1. kohort) või 40 mg/kg üle nädala (2. kohort).
- 3. kohordis (n=11) olid suboptimaalse ravivastusega patsiendid, kes randomiseeriti kas jääma Myozyme ravile või vahetama Nexviadyme ravile.



Joonis 15. Mini-COMET-i uuringu voodiagramm

| | |
|--|---|
| <p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p> | <p>Esimeses etapis manustati Nexviadyme'i suureneva annusena 1. kohordis 20 mg/kg kohta igal teisel nädalal ja 2. kohordis 40 mg/kg kohta igal teisel nädalal.</p> <p>Teist etappi alustati 3. kohordiga pärast Nexviadyme'i suurima talutava annuse määramist 1. etapis. Kolmanda kohordi isikud randomiseeriti 1:1 ja üks osa sai ravi Nexviadyme'iga 40 mg/kg kohta igal teisel nädalal ning teine osa jätkas ravi Myozyme'iga.</p> |
| <p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p> | <p>Kolmanda kohordi teise osa patsiendid jätkasid ravi Myozyme'iga nende uuringueelses stabiilses doosis vahemikus 20 mg/kg kuni 40 mg/kg igal teisel nädalal</p> |
| <p>4.2.4 Uuringu pikkus</p> | <p>Esmane analüüsiperiood (ingl <i>preliminary analysis period</i>; PAP) oli 6 kuud (25 nädalat) alates uuringu ravi alustamisest. Tulemused esitatakse muutustena algtaasemest kuni 25. nädalani.</p> |
| <p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> | <p>Uuringu peamine eesmärk oli hinnata Nexviadyme'i manustamise ohutust ja talutavust.</p> <p>Esmased tulemusnäitajad on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kõrvaltoimed • tõsised kõrvaltoimed • erilist huvi pakkuvad kõrvaltoimed (sealhulgas infusiooniga seotud reaktsioonid [IAR], füüsiline läbivaatus [kaal, pikkus, pea übermõõt], kliinilised laboriuuringud [biokeemia, hematoloogia, uriinianalüüs], elutähtsate näitajate mõõtmised ja elektrokardiograafia) |
| <p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p> | <p>Ohutus <u>Ohutustulemused olid kooskõlas Nexviadyme'i, IOPD ja Myozyme'i teadaolevate ohutusprofiilidega. Raviga seotud kõrvaltoimete arv oli sarnane kõikides ravirühmades.</u></p> <p><u>Kõrvaltoimed</u></p> |

tagasihoidlikult kõikides kohortides suure isikutevahelise varieeruvusega (Joonis 16 A, C ja E). QMFT koguskoor paranes 2. ja 3. kohordis, samas kui 1. kohordi keskmine skoor jäi stabiilseks (Joonis 16 B). Individuaalsed tulemused esitab Joonis 16 C-F.



Joonis 16. Muutused motoorsetes funktsioonides aja jooksul GMFM-88 ja QMFT puhul.

Kõndida suutvatel üle 6-aastastel patsientidel paranes 6MWT testil läbitud vahemaa kõigil, kes said Nexviadyme'i annusega 40 mg/kg igal 2. nädalal. Nexviadyme'i 20 mg/kg annust saanud patsiendid ja 3. kohordis Myozyme'i saanud patsientide 6MWT tulemus oli esmase analüüsiperioodi jooksul stabiilne või langes.

Pompe-PEDI funktsionaalse oskused paranesid või stabiliseerusid kõigis kohordides.

Immunogeensus

Uuringus leitud ravimivastaste antikehade tiitrid olid madalad.

Uuringu 25. nädalal said 16 isikut Nexviadyme'i ja 6 isikut Myozyme'i. Viiel isikul olid eelnevad ravimivastased antikehad: kahel Nexviadyme'i rühmas ja kolmel Myozyme'i rühmas. Kohort 1, kes sai ravi 20 mg/kg doosiga Nexviadyme'iga, jäi ravimivastaste antikehade suhtes negatiivseks. Samas 5/10-st patsiendist Nexviadyme'i 40 mg/kg annuse juures tekkisid ravimivastased antikehad. Kõiki 16 Nexviadyme'i saajat hinnati ka ristreaktiivsete alfa alglükosidaasi ravimivastaste antikehad suhtes: 7/16-st olid ravi eelselt ristreaktiivsed ravimivastased antikehad ja 3-1 isikul tekkis lisaks ristreaktiivsed

| | |
|--|--|
| | <p>ravimivastased antikehad.</p> <p>Kolmandas kohordis Myozyme'i saajatel oli 3/6-st algtasemel ravimivastased antikehad: 2 patsiendil need ravi ajal suurenesid ja ühel isikul tekkisid lisaks ravimivastased antikehad. Ristreaktiivsed alfa avalglükosidaasi ravimivastased antikehad olid ravi eelselt 1/6-st patsiendist ja tekkisid ravi käigus lisaks 1 isikul.</p> <p>Südametöö parameetrid</p> <p>LVM z-skoori mediaan ei suurenenud (st. ei halvenenud) algtasemest kuni 25. nädalani. Kõigi patsientide südame suurus jäi normaalsesse vahemikku või paranes.</p> <p>Ptoosi olemasolu/puudumine</p> <p>Ptoos ehk silmalau allavaje esines:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohordis 1 – algtasemel ei esinenud ühepoolset ptoosi ja esines ühel patsiendil 25. nädalal. Kahepoolne ptoos esines kahel patsiendil algtasemel ja 3 patsiendil 25. nädalal. • Kohordis 2 – ühepoolne ptoos esines ühel patsiendil algtasemel ja mitte ühelgi 25. nädalal. • Kohordis 3 – Nexviadyme'iga ravi saajatel esines kahepoolne ptoos ühel patsiendil algtasemel, mis kadus 25. nädalaks ning ühel patsiendil tekkis ühepoolne ptoos 25. nädalaks. Kohordis 3 Myozyme'iga ravi saanud patsientidest esines ühepoolne ptoos 3 patsiendil algtasemel ning 25. nädalaks oli paranenud neist ühel ja säilinud kahel. |
|--|--|

| | |
|--|--|
| 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta | |
| 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus | |
| Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus | Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus |
| Väga sage ($\geq 1/10$) | Ülitundlikkus, peavalu, iiveldus, sügelus, lööve. |
| Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) | Anafülaksia, pööratustunne, treemor, unisus, põletav tunne, silma hüperemia, konjunktivi hüperemia, silma sügelemine, silmalau turse, tahhükardia, hüpertensioon, õhetus, hüpotensioon, tsüanoos, kuumahood, kahvatus, köha, düspnoe, respiratoorne distress, kurguärritus, suu ja neelu valu, diarröa, oksendamise, huulte turse, keele turse, kõhuvalu, õlakõhuvalu, düspepsia, urtikaaria, erüteem, peopesade erüteem, hüperhidroos, erütematoosne lööve, pruriitiline lööve, nahanaastud, lihasspasmid, müalgia, jäsemete valu, valu küljes, väsimus, külmavärinad, ebamugavustunne rindkeres, valu, gripilaadne haigus, infusioonikoha valu, pürektsia, asteenia, näo turse, külmatunne, kuumatunne, loidus, vererõhu tõus, hapnikuga küllastatuse vähenemine, kehatemperatuuri tõus. |

| | |
|-----------------------|--|
| Rasked kõrvaltoimed | Respiratoorne distress ja külmavärinad 1,4% patsientidest ning 0,7% patsientidest oli peavalu, düspnoe, hüpoksia, keele turse, iiveldus, sügelus, urtikaaria, naha värvimuutus, ebamugavustunne rindkeres, pürektsia, vererõhu tõus või langus, kehatemperatuuri tõus, südame löögisageduse suurenemine ja hapnikuga küllastatuse vähenemine. Ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 60,6% patsientidest, anafülaksiast 2,8% ja infusiooniga seotud reaktsioonidest 39,4% patsientidest. |
| Võimalikud tüsistused | Ülitundlikkusreaktsioon, infusiooniga seotud reaktsioonid, immunogeensus, äge kardiorespiratoorne puudulikkus |

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Nexviadyme'il on võrreldes Myozyme'iga madalam kõrvaltoimete ja infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus LOPD-ga patsientidel (COMET uuring) [10]. IOPD-ga patsientidel on Nexviadyme hästi talutav annustes 20 ja 40 mg/kg igal teisel nädalal ning raskeid või tõsiseid raviga seotud kõrvaltoimeid kliinilises uuringus Mini-COMET ei esinenud [11].

Ülitundlikkusreaktsioonid (k.a anafülaksia)

Nexviadyme'iga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, k.a anafülaksiast. Seepärast peavad olema Nexviadyme'i manustamisel, eriti südame hüpertroofiaga patsientidele ja oluliselt kahjustunud hingamistalitlusega patsientidele, hõlpsalt kättesaadavad asjakohased meditsiinilised abivahendid, kaasa arvatud kardiopulmonaalse elustamise seadmed.

Tõsise ülitundlikkuse või anafülaksia tekkimisel tuleb Nexviadyme'i manustamine kohe katkestada ja alustada asjakohast ravi. Pärast anafülaksiat või tõsist ülitundlikkusreaktsiooni peab kaaluma Nexviadyme'i uuesti manustamise riske ja kasu. Mõne patsiendi ravi on uuesti alustatud, kasutades aeglasemat infusiooniirust soovitatavast madalamas annuses.

Tõsise ülitundlikkusega patsientidel võib kaaluda Nexviadyme'i desensibiliseerimise protseduuri. Kui otsustatakse ravimit uuesti manustada, tuleb olla äärmiselt ettevaatlik, asjakohased elustamisvahendid peavad olema kättesaadavad.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest Nexviadyme'i infusiooni mis tahes ajal ja/või mõne tunni jooksul pärast seda ning need olid tõenäolisemad suurema infusiooniiruse korral.

Infusiooniga seotud reaktsioonide ennetamiseks või vähendamiseks võib manustada antihistamiinseid aineid, antipüreetikume ja/või kortikosteroide. Infusiooniga seotud tõsise reaktsiooni tekkimisel peab kaaluma Nexviadyme'i manustamise kohest katkestamist ja alustama asjakohase raviga. Pärast tõsist infusiooniga seotud reaktsiooni peab kaaluma Nexviadyme-i uuesti manustamise kasu ja riske. Mõne patsiendi ravi on uuesti alustatud, kasutades aeglasemat infusiooniirust soovitatavast madalamas annuses. Kui patsient talub infusiooni, võib annust suurendada heakskiidetud annuseni jõudmiseks.

Ägeda kardiorespiratoorse puudulikkuse oht

Ettevaatlik peab olema Nexviadyme'i manustamisel vedelikumahu ülekoormusele vastuvõtlikele või hingamiseldkonna ägeda haigusega või südame ja/või hingamiseldkonna talitluse kahjustusega

patsientidele, kellele on näidustatud vedelikukoguse piiramine. Neil patsientidel võib infusiooni ajal olla tõsine südame või hingamiseliinide seisundi ägenemise risk. Nexviadyme'i manustamise ajal peavad olema kättesaadavad asjakohased meditsiinilised tugi- ja jälgimismeetmed ning mõned patsiendid võivad vajada pikendatud jälgimisaega, põhinedes patsiendi individuaalsetel vajadustel.

Südame arütmia ja äkksurm üldanesteesia ajal tsentraalse veenikateetri paigaldamiseks

Imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel, kellel on südame hüpertroofia, tuleb tsentraalse veenikateetri paigaldamiseks või teisteks kirurgilisteks protseduurideks üldanesteesia kasutamisel olla ettevaatlik. Imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel, kellel on südame hüpertroofia, on üldanesteesia kasutamise seostatud südame rütmihäireid, k.a vatsakeste virvendust, ventrikulaarset tahhükardiat ja bradükardiat, mis põhjustavad südameseiskuse või surma või nõuavad elustamist või defibrillatsiooni.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

| Alternatiivi liik | Alternatiiv | Lisaselgitus / märkused |
|---------------------|---|-------------------------|
| 1. Tervishoiuteenus | 239R - Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga, 50 mg | |
| 2. | | |
| 3. | | |

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

| Ravijuhise nimi | Ravijuhise ilmumise aasta | Soovitused ravijuhises | Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhise tase |
|---|---------------------------|--|---|
| | | <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> | |
| | | <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i> | |
| 1. Euroopa Pompe konsortsium. „European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience“ [53] | 2017 | Nexviadyme'i ei kajastu Enne Myozyme ravi alustamist, peab patsient vastama kõigile järgmistele kriteeriumidele: <ul style="list-style-type: none"> • Pompe tõve kinnitatud diagnoos • patsient peab olema sümptomaatiline • patsient soostub regulaarse ravi (igal teisel nädalal) ja regulaarse jälgimisega | Kliiniliste ekspertide konsensus (34 eksperti 11 Euroopa riigist) |

| | | | |
|----|--|---|--|
| | | <p>(vähemalt kord aastas), et hinnata ravivastust</p> <ul style="list-style-type: none"> • arst peab soostuma regulaarse ravi ja jälgimisega • patsiendil peab olema skeleti- ja hingamislihaste jääkfunktsioon, mida peetakse funktsionaalselt oluliseks ja kliiniliselt tähtsaks, et patsiendi olukord säiliks või paraneks • muu eluohtliku haiguse puudumine, millisel juhul oleks elupäästev ravi sobimatu <p>Myozyme ravi lõpetamist tuleb kaaluda, kui esineb vähemalt üks järgmistest põhjustest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patsient kannatab raskete infusiooniga seotud reaktsioonide all, mida ei saa korralikult ravida • tuvastatakse kõrged antikehade tiitrid, mis neutraliseerivad oluliselt ERT toimet • patsient soovib ensüümravi lõpetada • patsient ei järgi regulaarseid infusioone või iga-aastaseid kliinilisi hindamisi • patsiendil on veel üks eluohtlik haigus, mis on kaugelearenenud staadiumis, kus ravi elu säilitamiseks oleks sobimatu • kliiniliste hinnangute põhjal ei ole märke skeletilihaste talitluse ja/või hingamisfunktsiooni stabiliseerumisest või paranemisest esimese 2 aasta jooksul pärast ravi alustamist | |
| 2. | | | |

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

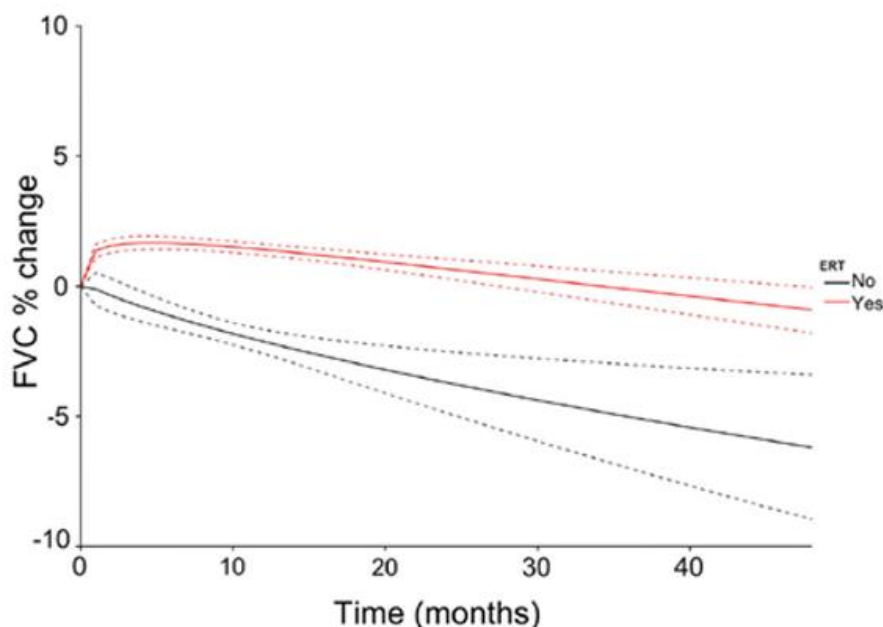
Nexviadyme (alfa avalglükosidaas) on rekombinantne inimese happeline α -glükosidaas (rhGAA), mis on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks Pompe tõvega patsientidel [47]. Nexviadyme arendati eesmärgiga parandada Myozyme'iga (alfa alglükosidaas) saavutatud efektiivsust Pompe tõve ravis: **alfa avalglükosidaas on alfa alglükosidaasi modifikatsioon, millel on 15 korda suurem seondumine raku pinnal olevate M6P retseptoritega, mis parandab glükogeeni lagundamist [47] ja viib suurema lihasjõu ja motoorse funktsioonini võrreldes Myozyme'iga [43,48].**

Uudne ravi on vajalik, kuna Myozyme'i ravitulemused on suboptimaalsed, nagu järgnevalt kirjeldatud.

Myozyme'i raviefekt võib aja jooksul väheneda

Myozyme'i efektiivsust Pompe tõve ravis on näidatud arvukates uuringutes nii LOPD-ga kui IOPD-ga patsientidel [28,54–56]. **Paranemine võib aga aja jooksul väheneda ja patsiendid võivad siiski vajada pikaajalist abistava hingamisaparaadi kasutamist;** kuna diafragma nõrgenemisest tingitud hingamispuudulikkus jääb LOPD-ga patsientide peamiseks surmapõhjuseks, on endiselt katmata vajadus ravi järele, mis suudab tagada püsiva paranemise ja stabiliseerida patsiente pikema aja jooksul [6,7,18,44–46].

Kaheksat uuringut kaasanud metaanalüüs [6] (201 LOPD-ga patsienti) näitas, et Myozyme'i raviga kaasnes esialgu hingamisfunktsiooni paranemine (FVC tõus +1,4%), kuid see efekt ei püsinud ja FVC langes läbi aja, jõudes ca 36. kuuks tagasi algväärtuse juurde (Joonis 17). Neljandaks aastaks oli FVC muutus võrreldes algtasemega Myozyme rühmas –2,3% ja ilma ERT ravita rühmas –6,2%.



Joonis 17. FVC muutus läbi aja LOPD-ga patsientidel, keda ravitakse Myozyme'iga (punane joon), või kes on ilma ensüümasendusravita (must joon)

FVC, forsseeritud vitaalkapatsiteet.

Teine pikaajaline analüüs (30 LOPD-ga patsienti) näitas, et Myozyme raviga püsis FVC stabiilsel tasemel esimese 5 aasta jooksul, kuid seejärel langes oluliselt 5. kuni 10. aasta vahemikus ($p < 0,001$)

[46]. Sarnaselt näitas Pompe tõvega patsientide prospektiivne avatud kohortuuring motoorse funktsiooni (MRC, HHD ja QMFT), kopsufunktsiooni (püstiasendis FVC, lamavas asendis FVC, MIP, MEP) esialgset paranemist, kuid mediaanse 6,1-aastase jälgimisperioodi jooksul täheldati langust mitmetes tulemusnäitajates (MRC, QMFT, 6MWT, lamavas asendis FVC ja R-PAct) [57].

Prantsuse Pompe tõve registrisse kaasatud Myozyme'iga ravitud täiskasvanud patsientide (n=158) tulemuste analüüs näitas, et pärast 6MWT skoori olulist paranemist võrreldes algtasemega ($1,4\% \pm 0,5\%$ tõus aastas; $p < 0,01$) tekkis patsientidel progresseeruv motoorse funktsiooni langus ($2,3\%$ langus aastas; $p < 0,001$) 2,2-aastase jälgimisperioodi jooksul [58]. Hingamisfunktsioon langes pikaajaliselt, mõõdetuna istuvas asendis FVC järgi ($0,9\%$ langus aastas, $p < 0,001$) ja püstiasendis FVC järgi ($0,8\%$ langus aastas; $p < 0,001$) [58].

Diafragma ja hingamislihaste nõrgenemisest tingitud hingamispuudulikkus on jätkuvalt LOPD-ga patsientide peamine surmapõhjus [7,18], mis rõhutab vajadust uute ravimeetodite järele, mis pakuvad pikaajalist efektiivsust ja suurenenud ensüümi kohaletoimetamist diafragma ja hingamislihastesse.

Myozyme'i ravivastus väheneb või kaob ravimivastaste antikehade tõttu

IOPD-ga patsiente saab iseloomustada ristreaktiivse immunogeensuse (ingl *cross-reactive immunological material*, CRIM) olemasolu või puudumise järgi. CRIM-positiivsed patsiendid on võimelised tootma tuvastataval tasemel GAA prekursorit, samas kui CRIM-negatiivsed patsientidel puudub täielikult võime toota GAA valku [14]. **CRIM-negatiivsetel IOPD-ga patsientidel kaob sagedasti ravivastus Myozyme'ile, kuna neil on tekkinud kliiniliselt oluline ravimivastaste antikehade (ADA) tase;** see kahjustab motoorset funktsiooni, suurendab vajadust invasiivse ventilatsiooni järele ja põhjustab lühenenud elulemust võrreldes CRIM-positiivsete IOPD-ga patsientidega [44,45,59]. Retrospektiivses uuringus olid pärast 52 nädalast Myozyme'i ravi CRIM-negatiivsete patsientide hulgas kas surnud või abistaval hingamisel oluliselt rohkem patsiente ($54,5\%$) kui CRIM-positiivsete patsientide hulgas ($4,8\%$) [44].

Enamikul LOPD-ga patsientidest tekivad Myozyme'i ravi ajal ADA-d, kuigi see on näidanud negatiivset mõju Myozyme'i kliinilistele tulemustele ainult väikesel arvil patsientidest, kelle antikehade tiiter on sagedasti ja püsivalt kõrge [60–64].

IOPD-ga patsientidel on vajadus ravimeetodi järele, mis parandab ravivastust läbi kõrgema ensüümide omastamise, eelkõige patsientidel, kelle seisund Myozyme'i foonil halveneb.

Nexviadyme'i eelised

Nexviadyme pakub püsivat kliinilist kasu paranenud või stabiliseerunud hingamisfunktsiooni, liikuvuse, motoorse funktsiooni (suurenenud lihasjõu) ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemise kaudu, pakkudes samal ajal ka soodsamat ohutusprofiili kui Myozyme.

Ravi-naivses LOPD populatsioonis tõendas III faasi uuring COMET [10] kliiniliselt olulist paranemist Nexviadyme'i raviga võrreldes Myozyme'i raviga:

- **Püstiasendis FVC tulemus oli Nexviadyme'i rühmas 49. nädalal 2,43% kõrgem kui Myozyme'i rühmas, mis on kliiniliselt tähenduslik mitmel põhjusel.** See ületab minimaalse kliiniliselt olulise muutuse läve (2%) ehk on Pompe tõvega patsientide jaoks kliiniliselt tähenduslik muutus. Teiseks, paranenud FVC näitab hingamislihaste tugevnemist, mis lükkab edasi vajadust abistava hingamisaparaadi järele. Kolmandaks, püstiasendis FVC paranemine korreleerub mitme tulemusnäitajaga, sealhulgas vastupidavus, lihasjõud, elukvaliteet ja biomarkerid (nt heksoostetrasahhariid, glükogeeni lagunemissaadus), mis

täiendavalt kinnitavad püstitasendis FVC paranemise kliinilist tähenduslikkust.

- **49. nädalal oli Nexviadyme'i rühmas statistiliselt oluliselt paranenud 6-minuti kõndimistesti (6MWT) tulemus võrreldes Myozyme'i rühmaga** (paranemine võrreldes algtasemega vastavalt 32,21 m vs 2,19 m; $p=0,040$). Progresseeruva haiguse nagu Pompe tõve korral on kõnnitava vahemaa suurenemine tähenduslik, kuna see näitab, et loomulikku haiguskulgu mõjutatakse Nexviadyme'iga suuremal määral kui Myozyme'iga.
- Nexviadyme'i eelised Myozyme'i ees ilmnesid üle mitmete tulemusnäitajate (lihastugevus, motoorne funktsioon, tervisega seotud elukvaliteet), tugevades FVC ja 6MWT tulemuste tähenduslikkust.
- **Nexviadyme'i raviga esines vähem raviga seotud kõrvaltoimeid, vähem tõsiseid kõrvaltoimeid ja vähem infusiooniga seotud reaktsioone kui Myozyme'iga.**
- *Post-hoc* analüüs patsiendi-raporteeritud tulemustest [49] leidis, et Nexviadyme parandas mitmeid haigussümptomeid ja igapäevaelu tegevustega toimetulekut, sealhulgas hingamine ja liikuvus:
 - **Nexviadyme'iga ravitud patsientidel oli Myozyme'iga võrreldes oluliselt kõrgem tõenäosus saavutada oluline muutus sümptomikoormust hindavas PDSS skooris** (domeenid: õhupuudus OR 11,79; väsimus/valu OR 6,24; hommikune peavalu OR 13,98; väsimus OR 5,88) ja neil oli oluliselt suurem tõenäosus saavutada paranemine mitmes PDSS domeenis korraga ($p<0,005$).
 - Nexviadyme'i rühmas oli arvuliselt suurem osakaal patsiente kui Myozyme'i rühmas, kes suutsid pärast ravi alustamist teostada tegevusi, mida nad varasemalt ei suutnud sooritada, sh "kummardamine, et midagi üles võtta" (83% Nexviadyme vs 25% Myozyme), "istuvast asendist püsti tõusmine" (75% vs 50%) ja "kiiresti kõndimine" (55% versus 27%).

COMET jätku-uuring kinnitas, et esmasel uuringuperioodil saavutatud paranemine Nexviadyme'iga stabiliseerus ja säilis 97-nädala jooksul. Samuti kinnitati Nexviadyme'i tõhusust patsientidel, kes vahetati Myozyme'i ravilt Nexviadyme'ile. Ravi vahetamisega ei kaasnenud kõrvaltoimete esinemise tõusu ega immunogeensust, näidates et ravivahetus on ohutu.

IOPD populatsioonis tõendas II faasi uuring **Mini-COMET** [11], et Nexviadyme ravi omas positiivset kliinilist mõju patsientidele, kelle seisund Myozyme'i ravi foonil oli halvenemas või kelle ravivastus Myozyme'ile oli suboptimaalne:

- Nexviadyme oli nii 20 mg/kg kui 40 mg/kg annustes hästi talutav ja raskeid ega tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist ei esinenud.
- Efektiivsuse tulemusnäitajad (6MWT, GMFM-88, QMFT, Pompe-PEDI, ptoos, LVM z-skoor) paranesid või stabiliseerusid Nexviadyme'i annuse juures 40 mg/kg igal teisel nädalal. Samad parameetrid stabiliseerusid või halvenesid Myozyme'i ja Nexviadyme'i annuse juures 20 mg/kg igal teisel nädalal. Seega Nexviadyme'i kõrgem annus (40 mg/kg) näib andvat lisakasu olulistest tulemusnäitajates, säilitades samal ajal soodsa ohutusprofiili [11].

Manustamisviis: Praktelistel kaalutlustel pakub Nexviadyme eelise Myozyme'i ees tänu suuremale viaali mahule, mis kiirendab manustamise ettevalmistusprotsessi, kuna manustamiskõlblikuks on

vaja muuta väiksem arv viaale. Nii Nexviadyme kui Myozyme puhul tuleb manustamise eelselt muuta ravim viaali kaupa manustamiskõlblikuks. Igasse viaali tuleb aeglaselt süstida 10 ml süstevett (tilkhaaval viaali külge mööda alla). Iga viaali tuleb lüofiliseeritud pulbri lahustamiseks õrnalt kallutada ja rullida käte vahel [1], [2].

Kuna üks Nexviadyme viaal sisaldab kaks korda rohkem toimeainet kui Myozyme (vastavalt 100 mg ja 50 mg), siis ühe annuse jaoks kasutatakse poole vähem viaale ja vastavalt on viaalide ettevalmistamise aeg poole lühem, võimaldades tervishoiutöötajate aega otstarbekamalt kasutada. Näiteks täiskasvanud patsiendi puhul kehakaaluga 80 kg on vaja manustada 1600 mg ravimit, mis vastab Nexviadyme'i puhul 16 viaalile ja Myozyme'i puhul 32 viaalile.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Ravi Nexviadyme'iga peab jälgima arst, kes on kogenud Pompe tõve või teiste pärilike ainevahetus- või neuromuskulaarsete haigustega patsientide ravis.

Annustamine: Soovitav Nexviadyme'i annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna üks kord igal teisel nädalal. IOPD-ga patsientidel, kellel südame, hingamis- ja/või motoorne talitus ei parane või ravivastus on ebapiisav annuse 20 mg/kg manustamisel, võib ohutusprobleemide (nt tõsine ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid või vedeliku ülekoormuse risk) puudumisel kaaluda annuse suurendamist kuni 40 mg/kg igal teisel nädalal.

Ettevalmistus: Nexviadyme'i viaalide manustamiskõlblikuks muutmine toimub sama moodi kui Myozyme'i puhul. Nexviadyme'i eeliseks on, et ravim on saadaval 100 mg viaalis (Myozyme on saadaval 50 mg viaalis), seega Nexviadyme'i manustamiseks on vaja ettevalmistada poole vähem viaale, hoides kokku tervishoiutööaja aega.

Vajalik arv viaale tuleb võtta külmkapist välja ja panna kõrvale ligikaudu 30 minutiks, et need soojeneks toatemperatuurini. Iga viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks, süstides sinna aeglaselt 10,0 ml süstevett (tilkhaaval viaali külge mööda alla ning mitte otseselt lüofiliseeritud pulbrile). Iga viaali tuleb lüofiliseeritud pulbri lahustamiseks õrnalt kallutada ja rullida käte vahel.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb aeglaselt lisada otse 5% glükoosilahusesse. Vältida tuleb infusioonikoti sisu vahtuminekut või loksutamist. Samuti tuleb vältida õhu infusioonikotti lisamist.

Et vältida annuse ettevalmistamisel kogemata üle kantud osakeste intravenoosset manustamist, on soovitatav Nexviadyme'i manustamiseks kasutada madala valgusiduvusega 0,2 µm filtriga infusioonisüsteemi. Pärast infusiooni lõppu tuleb intravenoosset infusioonisüsteemi loputada 5% glükoosilahusega.

Manustamine: Nexviadyme'i viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks ja ravim tuleb manustada intravenoosse infusioonina. Infusioon tuleb manustada astmeliselt vastavalt patsiendi reageerimisele ja enesetundele. Soovitav on alustada infusiooni kiirusega 1 mg/kg tunnis ja infusiooniga seotud reaktsioonide tunnuste puudumisel suurendada seda järk-järgult iga 30 minuti järel, vastavalt tabelile (vt. Tabel 6). Elutähtsaid näitajaid tuleb määrata igal astmel enne infusiooni kiiruse suurendamist. Allergiliste reaktsioonide vältimiseks või vähendamiseks võib patsientidele eelnevalt manustada antihistamiinseid aineid, antipüreetikume ja/või kortikosteroide.

Tabel 6. Infusioonikiiruse ajakava

| Soovitatav annus | | Infusioonikiirus (mg/kg/tund) | | | | | Ligikaudne kestus (tund) |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------|----------------|----------------|-----------------|--------------------------|
| | | 1. aste | 2. aste | 3. aste | 4. aste | 5. aste | |
| 20 mg/kg | | 1 | 3 | 5 ^a | 7 ^a | Ei kohaldu | 4...5 |
| 40 mg/kg | 4-astmeline protsess | 1 | 3 | 5 | 7 | Ei kohaldu | 7 |
| | 5-astmeline protsess ^b | 1 | 3 | 6 | 8 | 10 ^b | 5 |

^a Patsientidel, kelle soovitatav annus on 20 mg/kg ja kehakaal 1,25...5 kg, on maksimaalne infusioonikiirus 4,8 mg/kg tunnis.

^b IOPD-ga patsientidel, kellel ei saavutata seisundi paranemist, on soovitatav suurendada annust 40 mg/kg-ni igal teisel nädalal. Patsientidel kehakaaluga 1,25...5 kg on maksimaalne infusioonikiirus 9,6 mg/kg tunnis.

Anafülaksia, tõsise ülitundlikkusreaktsiooni või infusiooniga seotud tõsise reaktsiooni korral tuleb Nexviadyme'i manustamine kohe katkestada ja alustada asjakohase raviga. Kerge kuni mõõduka ülitundlikkusreaktsiooni või infusiooniga seotud reaktsiooni korral võib infusioonikiirust vähendada või infusioon ajutiselt peatada ja/või alustada asjakohase raviga.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

| | |
|--|----------------------------|
| 7.1 Tervishoiuteenuse osutaja | Piirkondlik haigla |
| 7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? | Ambulatoorne või päevaravi |
| 7.3 Raviarve eriala | Neuroloogia |
| 7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks | Ei kohaldu |
| 7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus | |
| Täiendava väljaõppe vajadus puudub. | |
| 7.6 Teenuseosutaja valmisolek | |
| Ravi Nexviadyme'iga peab jälgima arst, kes on kogenud Pompe tõve või teiste pärilike ainevahetus- või neuromuskulaarsete haigustega patsientide ravis. Nexviadyme'i peab manustama väljaõppinud tervishoiutöötaja, kes suudab pakkuda erakorralist meditsiiniabi. | |

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

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

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

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

| | | | |
|---|--|---|--|
| 9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta | | 1 teenus vastab 50 mg-le (Myozyme - üks viaal/Nexvidyme - 0,5 viaali). Annustamine on kehakaalu põhine, nt 1-aastase lapse puhul kehakaaluga 9 kg kasutatakse ühe annuse jaoks 4 viaali Myozyme või 2 viaali Nexviadyme (4 teenust), täiskasvanu puhul kehakaaluga 80 kg kasutatakse 1600mg (32 teenust). | |
| 9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes | | | |
| 9.2.1 Aasta | 9.2.2 Isikute arv | 9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas | 9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku |
| 1. aasta | 2 | 606 | 1212 |
| 2. aasta | 2 | 606 | 1212 |
| 3. aasta | 3 | 606 | 1818 |
| 4. aasta | 3 | 606 | 1818 |
| 9.3 Prognoosi aluse selgitus | | | |
| <p>Pompe töbi on harvaesinev geneetiline haigus. Tiivoja jt tegid ülevaate 1990-2017 aastatel Tartu Ülikooli Kliinikumi kliinilise geneetika keskusel diagnoositud pärilikest ainevahetushaigustest [1]. Pompe töbi diagnoositi selle 28-aastase perioodi jooksul vaid ühel isikul.</p> <p>Taotlejale teadaolevalt on Pompe tõve ensüümasendusravil Myozyme'iga kaks isikut.</p> <p>Pompe tõve levimus varieerub kirjanduse andmetel üsna suurel määral [32,33], kui arvestada, et Eesti rahvaarv 2024. aasta alguse seisuga oli 1,37 miljonit, siis võib Eestis LOPD olla kokku 3-5 isikul. On võimalik, et Eestis on patsiente, kes on saanud valediagnoosi, kuna Pompe tõve puhul on raporteeritud kõrget (48%) valediagnoosi määra [21]. IOPD on ülimalt harvaesinev, rahvusvaheliste esinemissageduse andmete alusel [2] võiks Eestis esineda üks IOPD juhtum iga 11-12 aasta järel.</p> <p>Prognoos eeldab, et 3. aastaks võib ravile lisanduda üks täiendav Pompe tõvega patsient. Myozyme'i ravil olevate patsientide üleviimine Nexviadyme'ga ravile (juhul, kui Myozyme'i efektiivsus hakkab langema) teenuste arvu ei mõjuta.</p> <p>Myozyme'i tervishoiuteenus (239R) on täna piiratud maksimaalselt 606 viaaliga (50 mg viaalid) patsiendi kohta aastas. Ravimitootja pakub välja sarnase piirangu Nexviadyme'i jaoks – 606 teenust/303 viaali (100 mg viaalid / 2 teenust ühe viaali kohta) patsiendi kohta aastas.</p> | | | |
| 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel | | | |
| 9.4.1 Raviastutuse nimi | 9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes | 9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes | |
| AS Lääne-Tallinna Keskhaigla | Neuroloogia | 50% | |

| | | |
|-----------------------------|-------------|-----|
| SA Tartu Ülikooli Kliinikum | Neuroloogia | 50% |
|-----------------------------|-------------|-----|

| 10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele | |
|--|---|
| 10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule | 3075 - Tervishoiuteenused päevaravis |
| 10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule | 3075 - Tervishoiuteenused päevaravis |
| 10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? | Lisandub Myozyme alternatiivina koodi alla 239R |
| 10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? | Uusi ravijuhte ei lisandu. |
| 10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. | NA |
| 10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. | NA |
| 10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? | NA |
| 10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral? | NA |

| 11. Kulud ja kulutõhusus |
|---|
| 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus |
| Esitatakse koos farmakoökonomilise analüüsiga. |
| 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte |
| Esitatakse eraldi. |

| | | |
|--|----------------------------------|---|
| 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i> | | |
| 11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi | 11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta | 11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest |
| NICE [65] | 2022 | Ravimitootja analüüs ja NICE poolsed analüüsid andsid LOPD ja IOPD populatsioonides tulemuseks kulutõhususe määrad, mis on oluliselt alla tavapäraselt aktsepteeritava kulutõhususe piiri (kõrgem efektiivsus, madalam kulu). Nexviadyme hinnati kulutõhusaks ja anti positiivne soodustusotsus. |
| CADTH [66] | 2022 | Positiivne soodustusotsus anti põhjendusega, et Nexviadyme on sarnaselt efektiivne kui Myozyme ning on tervishoiusüsteemi jaoks kulusäästev. |
| | | |
| 11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult | | |
| Valmisolek puudub. | | |

| 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused | |
|--|--|
| 12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus | Madal - ravi toimub kogunud tervishoiutöötaja järelevalve all. |
| 12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus | Madal - ravi toimub kogunud tervishoiutöötaja järelevalve all. |
| 12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele | Ei |
| 12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine | Jah |
| 12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused | |
| Pakume alfa avalglükosidaasi ravi kohaldamiseks välja sarnased tingimused, kui alglükosidaas alfa ravi puhul: „Tervisekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle eelnevalt ravimata hilise algusega Pompe tõvega patsiendilt, kes neljaliikmelise (neuroloog, füsioterapeut, pulmonoloog, geneetik) eksperdikomisjoni otsusel on saavutanud ravivastuse eelneva vähemalt kuue kuu jooksul tehtud alfa avalglükosidaasi raviga. Pompe tõve infantilise vormi korral ja eelnevalt alfa alglükosidaasiga ravitud patsientide puhul alustatakse ravi nimetatud eksperdikomisjoni otsusel, kuid eelnev ensüümasendusravi ei ole nõutav.“ „Tervisekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle Pompe tõve korral ravivastuse püsimisel maksimaalselt 606 korra eest aastas.“ | |

13. Kasutatud kirjandus

1. Tiivoja E, Muru K, Kool, Reinson K, Rähn K, Õunap K. Pärilike ainevahetushaiguste diagnoosimise kokkuvõtte ajavahemikul 1990–2017 TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus. *Eesti Arst*. 2020: 537–545.
2. Ausems MG, ten Berg K, Kroos MA, van Diggelen OP, Wevers RA, Poorthuis BJ, et al. Glycogen storage disease type II: birth prevalence agrees with predicted genotype frequency. *Community Genet*. 1999;2: 91–96. doi:10.1159/000016192
3. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, et al. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology*. 2008;71: S12-36. doi:10.1212/WNL.0b013e31818da93f
4. Myozyme. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_et.pdf
5. Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira ASB, Dourado Junior MET, Marrone CD, Siqueira HH, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74: 166–176. doi:10.1590/0004-282X20150194
6. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264: 621–630. doi:10.1007/s00415-016-8219-8
7. Winkel LPF, Hagemans MLC, van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005;252: 875–884. doi:10.1007/s00415-005-0922-9
8. Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6: 34. doi:10.1186/1750-1172-6-34
9. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans MLC, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8: 49. doi:10.1186/1750-1172-8-49
10. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2021;20: 1012–1026. doi:10.1016/S1474-4422(21)00241-6
11. Kishnani PS, Kronn D, Brassier A, Broomfield A, Davison J, Hahn SH, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2023;25: 100328. doi:10.1016/j.gim.2022.10.010
12. Toscano A, Montagnese F, Musumeci O. Early is better? A new algorithm for early diagnosis in

Late Onset Pompe Disease (LOPD). *Acta Myol.* 2013;32: 78–81.

13. van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. *Lancet Lond Engl.* 2008;372: 1342–1353. doi:10.1016/S0140-6736(08)61555-X
14. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J, et al. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Am J Med Genet A.* 2013;161A: 2431–2443. doi:10.1002/ajmg.a.36110
15. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2006;8: 267–288. doi:10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3
16. van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The B-TT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003;112: 332–340. doi:10.1542/peds.112.2.332
17. Kishnani PS, Hwu W-L, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;148: 671–676. doi:10.1016/j.jpeds.2005.11.033
18. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017;120: 163–172. doi:10.1016/j.ymgme.2016.12.004
19. Hagemans MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, Reuser AJJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology.* 2005;64: 2139–2141. doi:10.1212/01.WNL.0000165979.46537.56
20. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2009;40: 149–160. doi:10.1002/mus.21393
21. Hobson-Webb LD, Kishnani PS. How common is misdiagnosis in late-onset pompe disease? *Muscle Nerve.* 2012;45: 301–302. doi:10.1002/mus.22296
22. Saich R, Brown R, Colliccoat M, Jenner C, Primmer J, Clancy B, et al. Is Newborn Screening the Ultimate Strategy to Reduce Diagnostic Delays in Pompe Disease? The Parent and Patient Perspective. *Int J Neonatal Screen.* 2020;6: 1. doi:10.3390/ijns6010001
23. Bodamer OA, Scott CR, Giugliani R, Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Newborn Screening for Pompe Disease. *Pediatrics.* 2017;140: S4–S13. doi:10.1542/peds.2016-0280C
24. Bhengu L, Davidson A, du Toit P, Els C, Gertholtz T, Govendrageloo K, et al. Diagnosis and management of Pompe disease. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 2014;104: 273–274. doi:10.7196/samj.7386
25. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2014;113: 84–91. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.014

26. Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, Hop WJC, Loonen MCB, Reuser AJJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain J Neurol.* 2005;128: 671–677. doi:10.1093/brain/awh384
27. Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC-H, Bossen E, et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 2006;86: 1208–1220. doi:10.1038/labinvest.3700484
28. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68: 99–109. doi:10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04
29. Stockton DW, Kishnani P, van der Ploeg A, Llerena J, Boentert M, Roberts M, et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *J Neurol.* 2020;267: 3038–3053. doi:10.1007/s00415-020-09936-8
30. Wokke JHJ, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve.* 2008;38: 1236–1245. doi:10.1002/mus.21025
31. MENA Pompe Working Group, Al Jasmi F, Al Jumah M, Alqarni F, Al-Sanna'a N, Al-Sharif F, et al. Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol.* 2015;15: 205. doi:10.1186/s12883-015-0412-3
32. Vanherpe P, Fieuws S, D'Hondt A, Bleyenheuft C, Demaerel P, De Bleecker J, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15: 83. doi:10.1186/s13023-020-01353-4
33. Löscher WN, Huemer M, Stulnig TM, Simschitz P, Iglseder S, Eggers C, et al. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. *J Neurol.* 2018;265: 159–164. doi:10.1007/s00415-017-8686-6
34. Pérez-López J, Selva-O'Callaghan A, Grau-Junyent JM, Gallego-Galindo L, Coll MJ, García-Morillo S, et al. Delayed diagnosis of late-onset Pompe disease in patients with myopathies of unknown origin and/or hyperCKemia. *Mol Genet Metab.* 2015;114: 580–583. doi:10.1016/j.ymgme.2015.02.004
35. Lukacs Z, Nieves Cobos P, Wenninger S, Willis TA, Guglieri M, Roberts M, et al. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology.* 2016;87: 295–298. doi:10.1212/WNL.0000000000002758
36. Wencel M, Goyal N, Shaibani A, Dimachkie M, Johnson N, Trivedi J, et al. The IPANEMA Study: Top Line Results from an Investigator-Initiated Multi-site Late-onset Pompe Disease Prevalence Study (P5.4-005). *Neurology.* 2019;92: P5.4-005. doi:10.1212/WNL.92.15_supplement.P5.4-005
37. Hagemans MLC, Janssens ACJW, Winkel LPF, Sieradzan KA, Reuser AJJ, Van Doorn PA, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains.

Neurology. 2004;63: 1688–1692. doi:10.1212/01.wnl.0000142597.69707.78

38. Yuan M, Andrinopoulou E-R, Kruijshaar ME, Lika A, Harlaar L, van der Ploeg AT, et al. Positive association between physical outcomes and patient-reported outcomes in late-onset Pompe disease: a cross sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15: 232. doi:10.1186/s13023-020-01469-7
39. Hagemans MLC, Laforêt P, Hop WJC, Merkies ISJ, Van Doorn PA, Reuser AJJ, et al. Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: evaluation of the Rotterdam Handicap Scale. *Neuromuscul Disord NMD.* 2007;17: 537–543. doi:10.1016/j.nmd.2007.03.006
40. van der Beek N a. ME, Hagemans MLC, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Merkies ISJ. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. *Neuromuscul Disord NMD.* 2013;23: 256–264. doi:10.1016/j.nmd.2012.10.024
41. Hamed A, Stewart A, Tilimo M, Krupnick R, Maddux L, Meyer M. PRO instrument development for late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2017;120: S61–S62. doi:10.1016/j.ymgme.2016.11.140
42. Cupler E, Ki B, Rt L, Gi W, Jj H, Rj B, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2012;45. doi:10.1002/mus.22329
43. Zhu Y, Li X, McVie-Wylie A, Jiang C, Thurberg BL, Raben N, et al. Carbohydrate-remodelled acid alpha-glucosidase with higher affinity for the cation-independent mannose 6-phosphate receptor demonstrates improved delivery to muscles of Pompe mice. *Biochem J.* 2005;389: 619–628. doi:10.1042/BJ20050364
44. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab.* 2010;99: 26–33. doi:10.1016/j.ymgme.2009.08.003
45. Parini R, De Lorenzo P, Dardis A, Burlina A, Cassio A, Cavarzere P, et al. Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13: 32. doi:10.1186/s13023-018-0771-0
46. Harlaar L, Hogrel J-Y, Perniconi B, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Taouagh N, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology.* 2019;93: e1756–e1767. doi:10.1212/WNL.0000000000008441
47. Nexviadyme. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/nexviadyme-epar-product-information_et.pdf
48. Zhu Y, Jiang J-L, Gumlaw NK, Zhang J, Bercury SD, Ziegler RJ, et al. Glycoengineered acid alpha-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2009;17: 954–963. doi:10.1038/mt.2009.37
49. Toscano A, Pollissard L, Msihid J, van der Beek N, Kishnani PS, Dimachkie MM, et al. Effect of avalglucosidase alfa on disease-specific and general patient-reported outcomes in treatment-naïve adults with late-onset Pompe disease compared with alglucosidase alfa: Meaningful change analyses from the Phase 3 COMET trial. *Mol Genet Metab.* 2024;141: 108121.

doi:10.1016/j.ymgme.2023.108121

50. Hamed A, Curran C, Gwaltney C, DasMahapatra P. Mobility assessment using wearable technology in patients with late-onset Pompe disease. *NPJ Digit Med.* 2019;2: 70. doi:10.1038/s41746-019-0143-8
51. Baranowski E, Haack KA, Sparks S, Gwaltney C, Stewart A, Krupnick R, et al. The qualitative development of the Pompe Disease Symptom Scale and the Pompe Disease Impact Scale. *Mol Genet Metab.* 2021;132: S18. doi:10.1016/j.ymgme.2020.12.021
52. Kishnani PS, Diaz-Manera J, Toscano A, Clemens PR, Ladha S, Berger KI, et al. Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023;80: 558–567. doi:10.1001/jamaneurol.2023.0552
53. van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol.* 2017;24: 768–e31. doi:10.1111/ene.13285
54. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2009;11: 210–219. doi:10.1097/GIM.0b013e31819d0996
55. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362: 1396–1406. doi:10.1056/NEJMoa0909859
56. Hahn SH, Kronn D, Leslie ND, Pena LDM, Tanpaiboon P, Gambello MJ, et al. Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018;20: 1284–1294. doi:10.1038/gim.2018.2
57. Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, de Vries JM, Favejee MM, van der Meijden JC, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. *Neurology.* 2017;89: 2365–2373. doi:10.1212/WNL.0000000000004711
58. Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43: 1219–1231. doi:10.1002/jimd.12272
59. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, Bali DS, Goldstein J, Stefanescu MC, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2015;17: 912–918. doi:10.1038/gim.2015.6
60. Patel TT, Banugaria SG, Case LE, Wenninger S, Schoser B, Kishnani PS. The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: a case series and literature review. *Mol Genet Metab.* 2012;106: 301–309. doi:10.1016/j.ymgme.2012.04.027
61. Masat E, Laforêt P, De Antonio M, Corre G, Perniconi B, Taouagh N, et al. Long-term exposure

to Myozyme results in a decrease of anti-drug antibodies in late-onset Pompe disease patients. Sci Rep. 2016;6: 36182–36182. doi:10.1038/srep36182

62. de Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Wens SCA, Stok M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 2017;19: 90–97. doi:10.1038/gim.2016.70
63. Fernández-Simón E, Carrasco-Rozas A, Gallardo E, González-Quereda L, Alonso-Pérez J, Belmonte I, et al. Study of the effect of anti-rhGAA antibodies at low and intermediate titers in late onset Pompe patients treated with ERT. Mol Genet Metab. 2019;128: 129–136. doi:10.1016/j.ymgme.2019.07.013
64. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Ravaglia S, Servidei S, Moggio M, Musumeci O, et al. Assessing the Role of Anti rh-GAA in Modulating Response to ERT in a Late-Onset Pompe Disease Cohort from the Italian GSDII Study Group. Adv Ther. 2019;36: 1177–1189. doi:10.1007/s12325-019-00926-5
65. NICE. Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease (TA821). NICE; 24 Aug 2022 [cited 13 May 2024]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta821>
66. CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation. Avalglucosidase Alfa (Nexviazyme). 2022 Jul. Available: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0703%20Nexviazyme%20-%20CADTH%20Final%20Rec-meta.pdf>

| | |
|--|---|
| Taotluse esitamise kuupäev | 13.08.2024 |
| Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> | Nelli Ponomarjova <i>Allkirjastatud digitaalselt</i> |
| Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> | |