

TERVISEKASSA Tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotlus koos täitmisjuhistelega

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Swixx Biopharma OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt 139 E/2, Tallinn 11317
1.3 Taotleja telefoninumber	640 1030
1.4 Taotleja e-posti aadress	info@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	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Mukopolüsahharidoosi I alavormi pikaajaline ensüümasendusravi laronidaasiga, 1 vial
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁶	
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus	

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 hulga“

Mukopolüsahharidoos I (MPS I) ehk α -L-iduronidaasi puudulikkus on haruldane haigus (ORPHA: 579), mida Eestis diagnoositi Tartu Ülikooli Kliinikumi uurimuse kohaselt aastatel 1990-2017 vaid ühel patsiendil [1].

Vähenenud või puuduv α -L-iduronidaasi aktiivsus põhjustab glükosaminoglükaanide (GAG-ide) kuhjumist paljudes rakutüüpides ja kudedes [2], mis viib lõpuks mitmete kehasüsteemide pöördumatu kahjustuseni ja enneaegse surmani [3,4]. Haigus on ajalooliselt liigitatud kolmeks fenotüübiks, mis erinevad raskusastme, ilmnemise vanuse ja progresseerumise kiiruse poolest: Hurler (raske) ning Hurler-Scheie ja Scheie (kergem fenotüüp). Ilma ravita kogevad MPS I-ga inimesed kardiorespiratoorse süsteemi ning luu- ja lihaskonna ilmingute pöördumatut halvenemist, millele Hurleri sündroomiga isikutel lisandub ka progresseeruv neurodegeneratiivne haigus koos kognitiivsete häiretega [5]. Ilma ravita sureb ligikaudu 75% Hurleri sündroomiga patsientidest enne 10. eluaastat [6].

Allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist (HSCT-d) peetakse Hurleri sündroomi ravi kuldstandardiks, mis leevendab mitmeid haigussümptomeid ja pikendab patsiendi elulemust, eriti kui seda tehakse enne 2-aastaseks saamist ja enne kognitiivsete häirete teket [7]. Ensüümasendusravi (ERT) laronidaasiga kasutatakse kergema haigusvormiga patsientide raviks (Scheie ja Hurler-Scheie) ning kuigi ERT-d ei soovitata kasutada Hurleri sündroomi ainsa ravina, võib ERT ja HSCT kombinatsioonil olla eeliseid eraldiseisvate ravide üle [7].

Laronidaas (Aldurazyme) on esimene ja ainus farmakoloogiline ravi, mis spetsiifiliselt ravib MPS I tekke algpõhjust asendades puuduvat ensüümi α -L-iduronidaasi. Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et laronidaas parandab kopsufunktsiooni ja kõndimisvõimet, vähendab maksaruumala ning GAG-ide taset uriinis (60-70%-line vähenemine 12 nädalaga), mis püsis kuni 3,5 aastat. Uuringu jooksul vähenes maksaruumala laronidaasi rühmas 18,9% ning suurenes 1,3% platseebo rühmas, rühmadevaheline erinevus oli 20% ($p=0,001$). Laronidaas on soodsa ohutusprofiiliga: enamus kõrvaltoimed olid infusioonidega seotud reaktsioonid, mis olid kerge ja keskmise intensiivsusega [8,9]. Laronidaas on USA-s Hurleri ja Hurler-Scheie sündroomiga patsientide ning mõõdukate kuni raskete sümptomitega Scheie sündroomiga patsientide standardravi oluline element [5,10].

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Laronidaas on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks mukopolüsahharidoos I (MPS I; α -L-iduronidaasi puudulikkus) diagnoosiga patsientidel haiguse mitteneuroloogiliste nähtude ravimiseks
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	E76.0 - Mukopolüsahharidoos, I tüüp
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	

Mukopolüsahharidoos I (MPS I) on haruldane, geneetiline, progresseeruv ja eluohtlik lüsosomaalne ainevahetushaigus, mida põhjustab α -L-iduronidaasi (IDUA) puudulikkus [3]. Vähenenud või puuduv IDUA aktiivsus põhjustab glükosaminoglükaanide (GAG-ide), dermataanisulfaadi ja heparaansulfaadi kuhjumist paljudes rakutüüpides ja kudedes [2], mis viib lõpuks mitme organsüsteemi pöördumatu kahjustuseni ja enneaegse surmani [3,4]. Sündides näivad

haigusest mõjutatud imikud esialgu olevat kliiniliselt normaalsed, kuid aja jooksul põhjustab progresseeruv GAG-ide kuhjumine motoorsete, hingamis- ja südamefunktsioonide halvenemist, elundite, näiteks maksa ja põrna, suurenemist ning näojoonte jämenemist [4,11,12].

Klassifitseerimine

MPS I on ajalooliselt jaotatud kolmeks subjektiivselt määratletud fenotüübiks, sealhulgas 1 raske fenotüüp (Hurleri sündroom) ja 2 kergemat fenotüüpi (Hurler-Scheie ja Scheie sündroom) (Tabel 1). Need klassifikatsioonid põhinevad haiguse ilmnemise vanusel ning haiguse ilmingute tüübil, raskusastmel ja progresseerumise kiirusel [4,5,13]. Kuid paljusid patsiente ei ole sel viisil lihtne klassifitseerida. Näiteks MPS I registris klassifitseeriti 2018 aasta seisuga 5,9% patsientidest tundmatu või määramata fenotüübiga patsientideks, sest fenotüüpidel esineb oluline kattumine kliinilise pildi osas. Seejuures esineb kõige silmatorkavam varieeruvus haiguse kergemate vormidega patsientide seas [4,5].

Tabel 1. MPS I fenotüüpide klassifikatsioon [6,14]

Tunnused	Hurler	Hurler-Scheie	Scheie
Haiguse raskusaste	Raske	Kergem	Kergem
Vanus diagnoosil	0,2-7 aastat	0,2-36 aastat	2-54 aastat
Mõju kognitiivsele võimekusele	Tugev vaimne mahajäämus omandatud kadumisega	vaimne koos oskuste	Puudub/ kerge vaimne mahajäämus, õppimiskasused
Oodatav eluiga: keskmine, mediaan (ilma ravita)	6,8 aastat, 8,7 aastat	Ligikaudu 20 aastat; NR	Täiskasvanuiga; NR
Fenotüübi jaotumine* (ligikaudne)	61%	22%	12%

NR= pole teatatud

* MPS I registril põhinevad andmed 2018. aasta märtsi seisuga

MPS I register (ingl. *MPS I Registry*) on 2003. aastal alustatud MPS I-ga patsientide vaatlusandmetel põhinev andmebaas, kuhu sisestatakse kinnitatud diagnoosiga patsiendid vastavalt kasutatud ravimeetodite kaupa. Seisuga aprill 2017 oli andmebaasis 1007 patsienti ligi 30 riigist [15,16].

Sümptomid

Hurleri sündroomiga (raske fenotüübiga) patsientidel tekivad kiiresti progresseeruvad haiguse ilmingud, mis algavad imikueas ja diagnoositakse keskmiselt 0,8-aastaselt [17]. Varajased ilmingud hõlmavad näojoonte jämenemist, sarvkesta hägunemist, hepatomegaaliat ehk maksasuurenemist, küfoosi (lülisamba kumerus eest tahapoole), kubeme- ja nabasonga, suurenenud keelt. Termin "näojoonte jämenemine" viitab ilmingutele nagu lühenenud kael, lai suu, kandiline või väike lõug, väljatungivad silmad, madal ninasild, laienenud või kitsas, piklik pea ning nina kõhre, huulte, keele ja kõrvalestade paksenemine (vt **Joonis 1**) [18,19]. Hilisemad ilmingud on luude düsostoos, raske liigesehaigus (artropaatia), kuulmis-, hingamis- ja südamefunktsiooni halvenemine, progresseeruv vaimne kahjustus. **Ilma ravita sureb ligikaudu 75% Hurleri sündroomiga patsientidest enne 10. eluaastat** [6], tavaliselt obstruktiivsete hingamisteede haiguste, hingamisteede infektsioonide ja südamehaiguste komplikatsioonide tõttu [4].

Joonis 1. Kolmeaastane poiss Hurleri sündroomiga, kellel esines näojoonte jämenemine, esileküündiv glabella (kulmudevahemik), sügav ninasild, krooniline rinorröa (ninavoolus), igemete hüpertroofia ning raske vaimne alaareng [20].

Kergema, **Scheie sündroomi**, fenotüübiga patsientidel on haiguse kulg tavaliselt vähem ohtlik. Siiski võivad Scheie sündroomiga patsiendid kogeda sarnasel hulgal järk-järgult nõrgestavaid somaatilisi sümptomeid, mis tavaliselt algavad lapsepõlves. Paljud Scheie fenotüübiga patsiendid saavad diagnoosi alles nooruki- või täiskasvanueas, sest haiguse varased ilmingud on vaevumärgatavad või jäljendavad teiste levinumate haiguste ilminguid. Varajased ilmingud on südameklappide talitluse häired, sarvkesta hägunemine, liigeste kontraktuurid, songad, karpaalkanali sündroom (mediaannärvi kompressioon) [17]. Scheie sündroomiga patsientidel on sageli märkimisväärne haigestumus, kuid nad säilitavad normaalse intellekti, suudavad saavutada normaalse kasvu ja tavaliselt elada täiskasvanueani [21].

Nende kahe äärmuse vahel on teine kergem fenotüüp, **Hurler-Scheie sündroom**, mis hõlmab mitmesuguseid kurnavaid somaatilisi ilminguid ja märkimisväärselt lühenenud eluiga. Varajased ilmingud on sarvkesta hägunemine, näojoonte jämenemine, hepatomegalia, songad, liigeste kontraktuurid ja kerged kuni mõõdukad kognitiivsed häired [4,5].

Rahvusvahelises reaalse ravipraktika uuringus esinesid Hurleri sündroomiga patsientidel tavaliselt lärmakas/raske hingamine, song/punnis kõht või lülisamba kõveruse sümptomid, mis ajendasid arsti poole pöörduma, samas kui Hurler-Scheie või Scheie-ga patsientidel esinesid tavaliselt jäigad liigesed või song/ punnis kõht [22].

Diagnoosimine

MPS I diagnoosimine on sageli oluliselt hilineanud, eriti Hurler-Scheie või Scheie fenotüüpidega patsientidel. MPS I registri andmetel (2018. aasta märtsi seisuga) on keskmine diagnostiline viivitus Hurleri sündroomi puhul 0,6 aastat, Hurler-Scheie puhul 3,0 aastat ja Scheie puhul 7,1 aastat [14]. Osaliselt põhjustab aladiagnoosimist kliinilise pildi suur varieeruvus ja asjaolu, et paljud varased

kliinilised ilmingud on ühised mitmete teiste lapseea haigustega [5,17,22–25]. Kõige sagedamini diagnoositakse MPS I asemel juveniilset idiopaatilist artriiti, artrogrüpoosi, sidekoe haiguseid ja polümüosiiti.

MPS-i kahtlusega patsientidel on näidustatud GAG-ide dermataansulfaadi ja heparaansulfaadi kvalitatiivne (suhteline osakaal) ja kvantitatiivne analüüs uriinist [5,26]. Uriini GAG taseme mõõtmine on tundlik, kuid mittespetsiifiline MPS I ja teiste MPS-i haiguste suhtes. Kuigi kõrgenenud GAG-ide tase uriinis viitab tugevalt MPS-i haigustele, ei välista normaalne tase MPS-i, kuna mõnda haiguse vormi ei iseloomusta ebanormaalne või kõrgenenud uriini GAG-profiil. Uriini GAG-ide tase on tavaliselt kõrgem Hurleri sündroomiga patsientidel kui Hurler-Scheie või Scheie sündroomiga patsientidel ning tasemed vähenevad vanusega.

Lõplik diagnoosi kinnitamine toimub ensüümanalüüsi abil. IDUA geeni aktiivsuse puudulikkus tehakse kindlaks fibroblastides, leukotsüütides, seerumis või vereplekkides [27,28]. MPS I saab diagnoosida prenataalselt looteveeuuringu või koorionibiopsia teel, kas ensüümide testimise või DNA analüüsi abil, kui perekonnas on tuvastatud spetsiifiline mutatsioon [5].

Epidemioloogia

MPS I on üliharuldane haigus, hinnanguline esinemissagedus on 1 juht 100 000 elussünni kohta ning levimus varieerub vahemikus 0-1,33 juhtu 100 000 elussünni kohta, kuigi esinemissageduse ja levimuse hinnangud on piirkonniti erinevad [29–35].

Võrreldes teiste MPS-i tüüpidega (II kuni VII) on MPS I esinemissagedus Euroopa riikides muu maailmaga võrreldes kõrgem. MPS I esinemissagedus Norras, Põhja-Iirimaa, Rootsis ja Taanis moodustab vastavalt 60%, 41%, 38% ja 30% kõigist MPS-tüüpidest [29]. Levimuse hinnangud on näidanud, et Skandinaavias (Taani, Norra Rootsi) on MPS I levimus vahemikus 0,54-1,85 juhtu 100 000 elussünni kohta [29].

Aastatel 1985-2006 ei diagnoositud Eestis ühtegi MPS I juhtumit [29,36]. Hilisemas retrospektiivses uuringus, kus tehti ülevaade 1990-2017 aastatel Tartu Ülikooli Kliinikumis kliinilise geneetika keskuses diagnoositud pärilikest ainevahetushaigustest leiti, et MPS I diagnoositi ühel patsiendil [1]. Hetkel on Eestis spetsialistidele teada üks patsient.

Haiguskoormus

MPS I kliiniline koormus on märkimisväärne selle raske mõju tõttu paljudele organsüsteemidele. Luu- ja lihaskonna kõrvalekalded ja nende sümptomid on MPS I tunnuseks, mis ilmnevad varases eas ja võivad oluliselt piirata liigete funktsiooni, põhjustada ebamugavustunnet ja invaliidsust [4,5,25]. Ilma ravita kogeavad MPS I-ga inimesed kardiorespiratoorse süsteemi ning luu- ja lihaskonna ilmingute pöördumatut halvenemist, millele Hurleri sündroomiga isikutel lisandub ka progresseeruv neurodegeneratiivne haigus koos kognitiivsete häiretega [5]. Eluohlikke südamefunktsiooni häireid võib esineda kõigil MPS I fenotüüpidel [5].

Obstruktiivsed hingamisteede haigused on haigestumuse ja suremuse peamised põhjused, eriti Hurleri sündroomiga patsientidel. Vereloome tüvirakkude siirdamise (HSCT, ingl. *hematopoietic stem cell transplantation*) tüsistused on samuti levinud surmapõhjus [4]. MPS I registri andmetel (1979-2008 andmete põhjal; osaliselt retrospektiivselt kogutud) olid levinumad surma põhjused südame või hingamisteede kahjustused, mida esines 46%-il, HSCT-ga seotud põhjused 13%-il ja surma põhjus oli teadmata 24%-il patsientidest [37]. MPS I-ga ravimata patsientide üldise elulemuse mediaan on 11,6 aastat ning Hurleri sündroomiga patsientidel 8,7 aastat [33]. Seevastu haiguse kergemate vormidega patsiendid võivad elada täiskasvanueani.

Haiguse multisüsteemsetel ilmingutel on märkimisväärne mõju patsientide tervisele seotud elukvaliteedile (HRQoL) [38]. Liigete liikuvuse ja vastupidavuse progresseeruvad piirangud on puude ja ebamugavuse peamised põhjused koos muude sümptomitega, nagu valu, väsimus, halb

nägemine ja kuulmine ning seedetrakti vaevused. Lülisamba deformatsioonid, puusa- ja seljavalu ning ülajäsemete liigeste piiratud liikuvus muudavad lihtsad ülesanded, nagu riietumine, pesemine, juuste kammimine ja kirjutamine, äärmiselt vaevaliseks ja sageli võimatuks [37,38]. Patsiendid võivad kogeda suurenenud füüsilist ja emotsionaalset sõltuvust perekonnast ja sõpradest, madalamat osavõttu koolitöös, tööhõives ja ühiskondlikus elus, samuti ärevust ja depressiooni [38]. Ilma ravita jäävad patsiendid lõpuks ratastoolist sõltuvaks [5,39]. Kolmanda faasi uuringus Hurler-Scheie ja Scheie sündroomiga patsientidega leiti, et puue algtasemel oli väga raske, mida näitasid tervise hindamise küsimustiku (HAQ, ingl. *Health Assessment Questionnaire*) või lapseea tervise hindamise küsimustiku (CHAQ, ingl. *Childhood Health Assessment Questionnaire*) algtaseme skooride keskmine väärtus 1,91 (skaalal 0-3, kus 0 näitab puude puudumist ning 3 rasket puuet) [8].

Ravi

Allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist (HSCT-d) peetakse Hurleri sündroomi ravi kuldstandardiks, mis leevendab mitmeid haigusnähtumeid ja pikendab patsiendi elulemust, eriti kui seda tehakse enne 2-aastaseks saamist ja enne kognitiivsete häirete teket [7]. HSCT eesmärk on varustada patsiente normaalse tüvirakkudega, mis toodavad α -liduronidaasi ja suudavad diferentseeruda erinevateks rakutüüpideks (sealhulgas kesknärvisüsteemi rakkudeks), muutudes seeläbi funktsionaalse ensüümi allikaks [33,40]. Kuid kliiniline kasu varieerub nii patsientide kui ka sama patsiendi erinevate organite vahel [7].

Ensüümasendusravi (ERT) laronidaasiga kasutatakse kergema haigusvormiga patsientide ravis (Scheie ja Hurler-Scheie) [7]. Kuigi ERT-d ei soovitata kasutada Hurleri sündroomi ainsa ravina, võib ERT ja HSCT kombinatsioonil olla eeliseid eraldiseisvate ravide üle [7]. Siirdamisele vahetult eelnev ERT näib avaldavat kasulikku mõju patsiendi kliinilisele seisundile [7].

Kuigi need ravimeetodid parandavad oluliselt haiguse ilminguid ja pikendavad eluiga, jääb märkimisväärne haiguskoormus alles. Mõlemad ravimeetodid võivad parimal juhul takistada ebanormaalse funktsioonide ja somaatiliste tüsistuste teket või halvenemist, kuid **ei saa juba olemasolevaid sümptomeid tagasi pöörata** [7]. Seetõttu tuleb **ravi alustada võimalikult varakult, et saavutada maksimaalne toime**. Seega piirab ka diagnostiline viivitus ravi edukust [7,41].

Ravi jaotumine fenotüübi järgi ülemaailmse MPS I registri põhjal on esitatud joonisel (**Joonis 2**). Sümptomipõhine toetav ravi jääb haiguse haldamise oluliseks osaks ka siis, kui patsient saab laronidaasi ja/või on läbinud HSCT.

Joonis 2. Ravi jaotus fenotüübi järgi ülemaailmse MPS I registri andmete põhjal (MPS I Registry 2018) [14]

ERT = ensüümasendusravi; HSCT = vereloome tüvirakkude siirdamine;

Märkus: 2018. märtsi seisuga; 60 patsiendi puhul oli ravi teadmata

Katmata vajadus MPS I ravis

MPS I on ravimatu haigus, mille diagnoosimisel, ravimisel ja haldamisel on jätkuvalt katmata vajadusi. Diagnoosimine viibib sageli märkimisväärselt, eriti haiguse kergemate vormide puhul, kliinilise pildi varieeruvuse ja MPS I ilmingute kattumise tõttu teiste haigustega [5,25,42,43]. Ilma ravita seisavad patsiendid silmitsi haiguse pöördumatu progresseerumisega.

HSCT on Hurleri sündroomiga patsientide ravi kuldstandard [5]. Samas ei ole HSCT kuratiivne ravivalik ning vaatamata edukale siirdamisele esineb patsientidel jätkuvalt märkimisväärne haiguskoormus luu- ja lihaskonna sümptomite, südame-veresoonkonna haiguste, neuroloogilise ja kognitiivse arengu halvenemise, mittetäieliku GAG biomarkeri ravivastuse, HRQoL-i vähenemise ja nägemishäirete näol ka pärast edukat siirdamist [41,44–50]. Ehk HSCT ei suuda piisavalt leevendada haiguse somaatilisi ilminguid.

HSCT on seotud ka tõsiste komplikatsioonidega: 146 Hurler sündroomiga patsienti hõlmava riskifaktorite analüüsi kohaselt esineb siirdamisjärgselt suremust 15%-il, siiriku ebaõnnestumist 44%-il ning äratõukereaktsioone 16%-il [51]. Rahvusvahelise MPS I patsiente kaasava uuringu järgi esineb komplikatsioone koguni 60%-il HSCT-d saanud patsientidest, mistõttu korrati protseduuri 26%-il juhtudest [52].

Kokkuvõttes esineb vajadus uue efektiivse ravivaliku järele, mida saaks rakendada kergema fenotüübiga patsientide esmavaliku ravina või raske fenotüübiga patsientidele kombinatsioonis HSCT-ga.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis	
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus	
<p>Teostati otsing PubMed andmebaasis märksõnadega „laronidase“ ja „mucopolysaccharidosis“ ning piiranguga „clinical trial“. Uuringute tulemusena leiti 4 publikatsiooni, mis on avaldatud viimase 5 aasta jooksul.</p> <p>Taotluses on kajastatud kergema fenotüübiga patsientidel läbi viidud III faasi uuringud Wraith et al. 2004 [9] ja Clarke et al. 2009 [8] ning lisaks Hurleri sündroomiga patsientide uuring Polgreen et al. 2020 [53], mis uuris laronidaasi mõju patsientidele pärast tüvirakkude siirdamist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wraith et al. <i>Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase)</i>. J Pediatr. 2004 May;144(5):581-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.046. • Clarke et al. <i>Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I</i>. Pediatrics. 2009 Jan;123(1):229-40. doi: 10.1542/peds.2007-3847. • Polgreen et al. <i>Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation</i>. Pediatr Res. 2020 Jan;87(1):104-111. doi: 10.1038/s41390-019-0541-2. 	
4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhisisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>Wraith et al. 2004 [9] uuring oli randomiseeritud, topeltpime, rahvusvaheline uuring, kus osales 45 MPS I diagnoosiga vähemalt 5-aastast patsienti, kellest 22 randomiseeriti saama laronidaasi ja 23 platseebot.</p> <p>Ravirühmade vahel ei olnud statistilisel olulisi erinevusi: 82% patsientidel oli keskmise intensiivsusega haigus (Hurler-Scheie), 73% olid pediaatrilised patsiendid (≤ 18 aastat). 51% osalejatest olid meessoost, keskmine vanus oli $15,5 \pm 8,0$ aastat, diagnoosi saamisest oli keskmiselt möödas $9,0 \pm 6,3$ aastat ning sümptomite tekkimisest $12,7 \pm 8,0$ aastat. Ainult üks patsient esindas rasket fenotüüpi (Hurler).</p> <p>Kaasati patsiendid, kelle forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) oli alla 80% eeldatust, kes olid võimelised seisma 6 minutit ning käima 5 meetrit.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Patsiendid, kes randomiseeriti saama aktiivset ravi (n=22), said laronidaasi 100 Ü/kg kehakaalu kohta (0,58mg/kg) 100 mmol/l naatriumfosfaadi, 150 mmol/l naatriumkloriidi ja 0,001% polüsorbaat-80 lahuses 1 kord nädalas 4-tunnise intravenoosse infusioonina.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Patsiendid, kes randomiseeriti saama platseebot, said sama lahust ilma laronidaasita 1 kord nädalas 4-tunnise intravenoosse infusioonina.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Uuring kestis 26 nädalat.</p>

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Esmasteks tulemusnäitajateks olid muutused eeldatud normaalse forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) protsendis ning läbitud vahemaa pikkuses 6-minutilise käimistesti (6M KT) ajal.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Kopsufunktsiooni näitaja (FVC)</p> <p>Pärast 26-nädalast ravi laronidaasiga paranes patsientide eeldatav normaalne FVC protsent keskmiselt 5,6 protsendipunkti võrra võrreldes platseeborühmaga (mediaan 3,0; 95% CI: 0,9-8,6; p=0,009) (Joonis 3). Kovariaatanalüüsil (arvesse võetud haiguse heterogeensust ja erinevusi algtaseme väärtustes rühmade vahel) saadud p väärtus oli 0,007.</p> <p>Joonis 3. Eeldatava normaalse FVC protsendi (%) muutus ajas (arvutatud kasutades pikkust algtasemel)</p> <p>Kõndimisvõime (6M KT)</p> <p>Pärast 26-nädalast ravi laronidaasiga paranes kõndimisvõime 6M KT-s keskmiselt 38,1 meetri võrra võrreldes platseeborühmaga (mediaan 38,5; 95% CI: -2,0-79,0; p=0,066) (Joonis 4).</p> <p>Kovariaatanalüüsil (arvesse võetud haiguse heterogeensust ja erinevusi algtaseme väärtustes rühmade vahel) saadud p väärtus oli 0,039.</p>

	<p>Joonis 4. 6M KT-il kõnnitud vahemaa keskmine muutus ajas (meetrites)</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>	<p><u>Teisesed tulemusnäitajad olid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glükosaminoglükaanide (GAG-ide) eritumine uriiniga ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatiniini kohta). GAG-ide vähenemine uriinis näitab α-L-iduronidaasi aktiivsuse suurenemist. • Maksa suuruse muutused. Maksaruumala mõõdeti magnetresonantstomograafia (MRT) abil vastavalt standardsetele institutsionaalsetele protseduuridele. MRI andmed koguti kesklaboris ning igal pildil märgiti maksa piirjooned, summeeriti ja integreeriti, et hinnata maksaruumala. Kõik pildid ja märgistusjooned vaatas läbi pimestatud sõltumatu radioloog. • Apnoe/hüпноe indeks (AHI, juhtumid unetunni kohta), mis määratleti kui apnoede üldarv (õhuvool puudus ≥ 10 sekundit) ja hüпноoede üldarv (õhuvoolu vähenemine $\geq 50\%$ olenemata tagajärgedest või muust õhtuvoolu vähenemisest, mis on seotud $\geq 3\%$-i hapniku desaturatsiooniga) unetundide kohta. • Õlaliigese painutuse liikumisulatus (kraadides) mõõdeti goniomeetriga aktiivses liikumisulatus testis, mis näitas patsiendi võimet käsi liigutada. • Lapseea tervise hindamise küsimustiku CHAQ/ tervise hindamise küsimustiku HAQ puude indeks. CHAQ/HAQ puude indeks on üldine koondskoor (skaala 0-3, kus 3 näitab rasket puuet) 8-s kategoorias: riietumine/enese korrastamine, tõusmine, söömine, kõndimine, hügieen, ulatumine, haaramine ja tavalised igapäevategevused. • Ohutus
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>GAG eritumine uriiniga ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatiniini kohta)</p> <p>GAG eritumine uriiniga vähenes laronidaasi rühmas keskmiselt 54,1%,</p>

samas kui platseeborühmas esines GAG-ide taseme tõus uriinis 47,3% ($p=0,001$) (**Joonis 5**). Laronidaasi rühmas toimus keskmine langus, mis lähenes normi ülemisele piirile 4. nädalaks ja see püsis kogu ravi vältel.

Joonis 5. GAG-ide taseme keskmine muutus uriinis

Maksa suuruse muutused

Uuringu jooksul vähenes maksaruumala laronidaasi rühmas 18,9% ning suurenes 1,3% platseebo rühmas, rühmadevaheline erinevus oli 20% ($p=0,001$). Laronidaasi rühmas saavutasid 13 patsienti 18-st (72%), kellel oli algtasemel ebanormaalne maksaruumala, 26. nädalaks normaalse maksaruumala, võrreldes 3 patsiendiga 14-st (21%) platseebo rühmast. Kahel nendest 3-st platseeboga ravitud patsiendist ilmnisid maksaruumalas ainult väikesed muutused, mis jäid vaevu alla normi ülemise piiri.

Apnoe/hüпноe indeks (AHI)

Uneuuringu hinnangul vähenes laronidaasi rühmas keskmine AHI juhtumite arv 26. nädalaks 3,6 juhtumi võrra tunnis, võrreldes platseebo rühmaga ($p=0,145$).

Kuna peaaegu pooltel patsientidel olid uneuuringu tulemused algtasemel normaalsed, viidi läbi *post hoc* analüüs patsientidega, kelle algtaseme AHI viitas uneapnoele (AHI ≥ 10 patsientidel vanuses ≤ 15 aastat, AHI ≥ 15 patsientidel > 15 aastat). See analüüs näitas, et laronidaasiga ravitud patsientidel ($n=10$) vähenes juhtumite arv keskmiselt 6,0 juhtu unetunni kohta, samas kui platseeboga ravitud patsientidel tõusis juhtumite arv keskmiselt 0,3 juhtu võrra unetunni kohta. Ravimi kasu 11,4 juhtumi võrra tunnis (rühmadevaheline erinevus korrigeeritud keskmiste muutustes, mis on arvutatud ANOVA mudeli abil) oli selles analüüsis statistiliselt oluline ($p=0,014$).

Õlaliigese painutuse liikumisulatus (kraadid)

Kogu uuringupopulatsiooni puhul ei erinenud õla painutuse liikumisulatuse keskmine muutus (mõlema õla keskmine)

	<p>katserühmade lõikes märkimisväärselt.</p> <p>CHAQ/HAQ puude indeks</p> <p>Algtaseme CHAQ/HAQ puude indeksi skoorid olid 1,9 platseebo rühmas ja 2,0 laronidaasi rühmas. Muutused puude indeksis pärast ravi olid väikesed ja ei erinenud märkimisväärselt uuringurühmade vahel.</p> <p>Ohutus</p> <p>Laronidaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ega surmajuhumeid ei esinenud.</p> <p>Kõigil isikutel, v.a. ühel laronidaasi ravirühmas, esines vähemalt üks kõrvaltoime. Enamik kõrvaltoimeid tulenesid MPS I haigusest. Infusiooniga seotud reaktsioonidel, peamiselt nahaõhetus, palavik, peavalu ja lööve, oli mõlemas ravirühmas sarnane esinemissagedus (32% laronidaasi rühmas ja 48% platseebo rühmas). Enamik selliseid reaktsioone olid kerged ning ükski ei vajanud meditsiinilist sekkumist või infusiooni katkestamist.</p>
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>Clarke et al. [8] oli avatud 3,5-aastane jätku-uuring (mai 2001-märts 2005), kuhu sisenesid kõik 45 patsienti, kes lõpetasid 26-nädalase randomiseeritud, topelt-pimedala laronidaasi MPS I patsientide uuringu. Kõigil patsientidel oli madalama raskusastmega (ingl k <i>attenuated</i>) haigus (84% Hurler-Scheie, 16% Scheie fenotüüp). 82% patsientidest olid valgenahalised ja 71% patsientidest olid ≤18-aastased.</p> <p>Uuringu lõpetas 40 (89%) patsienti, kes said vähemalt 80% plaanitud infusioonidest. 3 patsienti katkestas uuringu ravist mittetulenevatel põhjustel. Üks ülemiste hingamisteede obstruktiivse haigusega patsient suri ülemiste hingamisteede infektsiooni tõttu, aga seda ei loetud raviga seotuks. Üks patsient katkestas ravi pärast anafülaktilist reaktsiooni.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Kõik patsiendid said iganädalasi 4 tunniseid infusioone laronidaasiga 100 Ü/kg kehakaalu kohta (0.58 mg/kg) lahjendatud 100-250 ml tavalise naatriumkloriidi lahusega, mis sisaldas 0,1% inimese seerumi albumiini. Pikendusuuringu viimase 2,5 aasta jooksul said 19 Euroopa patsienti laronidaasi ilma inimese seerumi albumiinita vastavalt Euroopa tootemärgisele.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Puudub.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Jätku-uuring kestis 3,5 aastat.</p>
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	<p>Esmasteks tulemusnäitajateks olid muutused eeldatud normaalse forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) protsendis ning läbitud vahemaa pikkuses 6-minutilise käimistesti (6M KT) ajal.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Kopsufunktsiooni näitaja (FVC)</p>

Alla 25-aastaste patsientide seas (enamasti Hurler-Scheie fenotüübiga, n=36) kaasnes vanusega eeldatava FVC protsendi langustrend ($r=-0,41$, $p=0,008$), mis vastas kaugelearenenud haiguse progresseerumisele (**Joonis 6A**). Eeldatava FVC protsendi muutus algtasemest püsis raviperioodi jooksul stabiilsena, olles kerges languses $0,78 \pm 0,32$ protsendipunkti aastas (**Joonis 6B**).

FVC absoluutväärtus suurenes pidevalt (**Joonis 6C**), suurenedes keskmiselt $0,09 \pm 0,02$ liitrit pärast esimest raviaastat ja $0,25 \pm 0,05$ liitrit viimasel hindamisel. 73%-il patsientidest (n=29) FVC uuringuperioodi jooksul paranes või jäi stabiilseks.

Joonis 6. Eeldatav FVC protsendi A) seos patsiendi vanusega algtasemel

	<p>B) absoluutne muutus laronidaasi ravi ulatuses ning C) keskmine muutus FVC-s, liitrites</p> <p>Kõndimisvõime (6M KT)</p> <p>Kui pärast 1 aastat ravi oli 6MKT paranemine $23,1 \pm 5,7$ meetrit ja pärast 2 aastat $31,7 \pm 10,2$ meetrit, siis pärast 3,5 aastat ravi oli paranemine algväärtusest mõnevõrra vähenenud ning oli suurema varieeruvusega: $17,1$ meetrit $\pm 16,8$ meetrit.</p> <p>Patsientide hulgas, kelle kõndimiskaugus uuringu jooksul vähenes, oli mitmetel terviseiga seotud komplikatsioone, mis eeldatavasti mõjutasid tulemust (nt. neurokirurgia Chiari malformatsiooni tõttu, kannakõõluse pikendamise operatsioon, degeneratiivne puusahaigus, 33 kg-ne kaalutõus).</p> <p>Üldiselt näitas 78% (31 patsienti 40-st) lõpphindamisel 6M KT paranemist või stabiliseerumist.</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Teisesed tulemusnäitajad olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glükosaminoglükaanide (GAG-ide) eritumine uriiniga ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatiniini kohta). • Maksa suuruse muutused • Apnoe/hüpnöe indeks (AHI) • Õlaliigese painutuse liikumisulatus (kraadides). • CHAQ/HAQ puude indeks. • Nägemisteravus • Ohutus
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>GAG-ide tase uriinis ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatiniini kohta)</p> <p>GAG-ide tase uriinis vähenes esimese 12 ravinädala jooksul kiiresti (60-70% langust enamikul patsientidest) ja seejärel tekkis languses seisak või jätkus langus aeglasemat. Viimasel hindamisel oli 15% (6 patsienti 39-st) saavutanud vanuserühmale vastavad normaalväärtused ja 72%-il (28 patsienti 39-st) olid väärtused, mis jäid normi ülemisest piirist kaks korda kõrgemale.</p> <p>Maksa suuruse muutused</p> <p>Esimesel raviasial vähenes maksaruumala keskmiselt 3,54%-st kehakaalust 2,32%-ni kehakaalust ja sealt edasi vähenes aeglasemalt. Maksaruumala normaliseerus 92%-il (24-1 26-st) patsientidest, kellel oli algtasemel hepatomegalia ja lõpliku hindamise andmed kättesaadavad.</p> <p>Apnoe/hüpnöe indeks (AHI)</p> <p>AHI indeks, kas paranes või jäi stabiilseks 94%-il patsientidest (30-1 32-st), kelle kohta olid täielikud andmed. 20-1 patsiendil, kellel oli algtasemel märkimisväärne uneapnoe, täheldati kõige suuremat paranemist laronidaasi ravi esimese 6 kuu jooksul (keskmine langus</p>

7,1±1,7 juhtu tunnis; n=19), kusjuures lõplik keskmine langus oli lõpphindamisel 7,6±4,5 juhtu tunnis (n = 16). Lõpliku hindamise andmed olid olemas 16-l patsiendil 20-st, kellel oli ebanormaalne algtaseme AHI, nendest 10 seisund paranes, 2 halvenes ja 4 jäi stabiilseks.

Õlaliigese painutuse liikumisulatus (kraadid)

Kõige olulisem funktsionaalne mõõt (õlaliigese painutuse liikumisulatus) paranes oluliselt enamikul patsientidel, keskmiselt 17,4° võrra algtasemest. Patsientidel, kellel oli kõige raskem algtaseme kahjustus, oli õlaliigese painutuse liikumisulatuse suurenemine kõige märgatavam ($r=-0,77$; $p < 0,001$). Uuringu lõpus oli 17 patsiendil suurenemine $\geq 20^\circ$, 18 patsiendil jäi stabiilseks ($< 20^\circ$ muutus) ja 2 patsiendil oli langus $\leq 20^\circ$. Seega üldiselt õla painutuse liikumisulatus paranes või püsis stabiilsena 95% patsientidest.

CHAQ/HAQ puude indeks

Patsientidel oli algtasemel mõõdukas kuni raske füüsiline puue ja igapäevaelutegevuste piirangud, mida näitas CHAQ/HAQ puude indeksi skoor 1,91. Puude indeks vähenes järk-järgult keskmiselt 0,31 punkti võrra, näidates kliiniliselt olulist paranemist. Uuringu lõpuks püsis puude indeks stabiilne või vähenes 77% (27-l patsiendil 35-st) lõpliku hindamise andmetega patsientidest.

Nägemisteravus

Algtasemel oli korrigeeritud nägemisteravus enamikul patsientidest halvem kui 20/20 (Euroopas 1,0 ehk 100%) ning 26%-il (11-l patsiendil 43-st) oli nägemisteravus halvem kui 20/60. Ravi jooksul paranes nägemisteravus 24%-il (9-l patsiendil 37-st) viimase hindamise andmetega patsientidest, sealhulgas ka 4 patsienti kelle korrigeeritud nägemisteravus algtasemel oli halvem kui 20/60. Sarvkesta hägustumine ei muutunud uuringu jooksul märgatavalt.

Ohutus

Laronidaas oli hästi talutav ja enamikule patsientidest ohutu, ohutusprofiil sarnanes 26-nädalasele platseebokontrolliga uuringule.

Kõigil patsientidel esines vähemalt 1 kõrvaltoime: enamik neist olid siiski kerged ja neid seostati pigem põhihaiguse kui raviga.

Raviga seotud kõrvaltoimetest teatati 30-l (67%) patsiendil. Kõigist 682-st esinenud kõrvaltoimest 414 (61%) olid ühe patsiendi poolt teatatud infusiooniga seotud reaktsioonid (IAR-d).

Raviga seotud kõrvaltoimed, mis esinesid vähemalt 10%-il patsientidest olid: lööve (22%), artralgia (20%), peavalu (18%), nahaõhetus (16%), infusioonikoha reaktsioonid (13%), artropaatia (11%), kõhuvalu (11%), seljavalu (11%), palavik (13%), luuvalu (11%) ja iiveldus (11%).

Raviga seotud tõsisest kõrvaltoimetest (kokku 9) teatati 3-l (7%) patsiendil: 7 neist olid infusiooniga seotud reaktsioonid (IAR-d), ühel patsiendil seljavalu ja ühel veenihäire.

	<p>Enamik raviga seotud kõrvaltoimetest olid IAR-id, millest teatati 53% (24/45) patsientidest ja mis olid seotud 3,6% (271/7593) infusioonidega. Enamik IAR-dest olid kerged ja hõlmasid palavikku, kerget nahaõhetust ja/või löövet ning ei vajanud sekkumist ega infusiooniprotokollide muutmist. Enamik IAR-e esines esimese 6 kuu jooksul ja nende esinemine vähenes aja jooksul.</p> <p>71% IAR-idest esines ühel patsiendil, ükski neist ei olnud tõsine: need reaktsioonid koosnesid korduvatest palavikuepisoodidest ja lokaliseeritud lööbest veenipunktsiooni kohas ning algasid 39. infusioonil ning kordusid peaaegu kõigil patsiendi järgmistel infusioonidel. Tõsiseid IAR-e esines 7-1 korral, kahel patsiendil.</p> <p>Uuringu käigus suri üks patsient, laronidaasi raviga mitteseotud põhjustel.</p>
--	---

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Polgreen et al. [53] uuring oli 2-aastane avatud laronidaasi pilootuuring, kus osales 10 Hurleri sündroomiga patsienti vanuses 5-13 (keskmiselt 9,2±2,8), kellel oli edukast tüvirakkude siirdamisest möödunud vähemalt kaks aastat (HCT). Patsientidest 60% olid meessoost.
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Uuringus osalejatele manustati kord nädalas laronidaasi 0,58 mg/kg kohta intravenoosse infusioonina.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Ajalooline kontrollrühm 9-aasta pikkusest pikisuunalisest vaatlusuuringust: Pikkuse ja liigeste liikumisulatuse tulemusnäitajaid võrreldi varasema, 9-aastase vaatlusuuringu patsientidega, kellel oli Hurleri sündroom ja kellele oli tehtud tüvirakkude siirdamine ning kes olid sarnases vanuserühmas. Kontrollrühmas oli 23 patsienti keskmise vanusega 9,3±3,5, kellest 48% olid meessoost.
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring kestis 2 aastat.
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Talutavus ja ohutus (ravimi-vastased antikehad [ADA])
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Ravimivastaste antikehade (ADA, ingl. <i>anti-drug antibodies</i>) mõju tulemusnäitajatele</p> <p>Kolmel patsiendil (ID5, ID6 ja ID 10) tekkisid uuringu ajal kõrgeid antikehade tiitrid koos neutraliseerivate antikehadega (ADA+), koos 40-98% ulatuses ravimi omastamise pärssimisega, mis kestis terve uuringu jooksul.</p> <p>Kuna antikehade tootmine võib mõjutada funktsionaalseid tulemusi, analüüsiti tulemusnäitajaid seoses püsivalt kõrgete neutraliseerivate antikehade esinemisega (ADA+) või puudumisega (ADA-). Ainus</p>

kliiniliselt oluline tuvastatud ADA+ esinemise mõju oli 6M KT-s võrreldes ADA- patsientidega (-14 m; 95% CI: -28 kuni -1m; p = 0,038) (Joonis 7). Kui ADA+ patsiendid analüüsist eemaldati, paranes 6M KT tulemus ADA rühmas uuringu jooksul märkimisväärselt (82 m; 95% CI: 2-161 m; p = 0,045).

Joonis 7. 6M KT muutuse võrdlus ADA+ (punane) versus ADA- (must)

Üldine tulemuste hindamine

Lisatud on soojuskaart (*heat map*), mis näitab üldist ravivastuste saavutamist (**Joonis 8**). Roheline tähistab rohkemate positiivsete ravivastuste esinemist, punane rohkem negatiivsemate ravivastuste esinemist ja valge näitab puuduvaid andmeid. "+" näitab, et osalejal tekkisid uuringu ajal kõrged ravimivastased antikehad koos neutraliseerivate antikehadega. 6M KT hindamine põhines varem teatatud 6M KT muutusel pikaajalisel ravil laronidaasiga.

Joonis 8. Tulemuste soojuskaart (*heat map*) iga uuringus osalenud patsiendi kohta

6MWT: 6 minuti kõnnitest (6M KT); SDS: standardhälbe skoor.

Ohutus

Raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud.

	<p>Talutavus</p> <p>Iganädalaste laronidaasi infusioonide ravisoostumus varieerus kõigil patsientidel vahemikus 79-100%, mediaan 99%.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>	<p>Teisesed tulemusnäitajad hõlmasid muutusi mitmes põhivaldkonnas võrreldes lähteandmetega.</p> <p>Pikkus ja kasvukiirus</p> <p>Antropomeetrilised mõõtmised (pikkus seistes, istudes ja käteulatus) viidi läbi kolmekordselt ja võeti keskmised algtasemel ja 24-kuu visiidil. Pikkuse standardhälbe skoorid (SDS, ingl. <i>standard deviation scores</i>) arvatati CDC kasvukaartide põhjal.</p> <p>10-st 7-l patsiendil arvatati aastane kasvukiirus algtasemel kasutades viimast tehtud mõõtmist kliinilises praktikas, kuid vähemalt 6 kuud enne algtaseme visiiti (3- patsiendil andmed puudusid).</p> <p>6M KT – kuue minuti kõnnitest.</p> <p>Füüsilist vormisolekut hinnati maksimaalse hapniku tarbimise (VO₂ hapnikulagi), maksimaalse südame löögisageduse (HR) ning väsimuseni kuluva aja järgi modifitseeritud Balke jooksulindi testil (ingl. <i>modified Balke Treadmill Test</i>). Seda testi soovitatakse kasutada halvas füüsilises vormis ja/või krooniliselt haigetel lastel või noorukitel. Lühidalt, patsiendid hakkasid kõndima kiirusel 2,0 miili tunnis, kusjuures tase tõusis 2% iga 2 minuti järel. Kogu testi vältel jälgiti elektrokardiogrammi, et teha kindlaks südame löögisagedus, rütmihäired või isheemilised muutused. Südame löögisagedust mõõdeti iga etapi lõpus (st. iga 2 minuti järel) ja registreeriti väsimuseni kuluv aeg (st. patsiendi palve lõpetada, hoolimata julgustusest jätkata).</p> <p>Liikumisulatus (ROM, ingl. <i>range of motion</i>)</p> <p>Õlaliigese, küünarliigese ja puusaliigse liikumisulatust mõõdeti goniomeetriga.</p> <p>Lihaskõhju mõõdeti dünamomeetriga. Käepigistuse tugevust mõõdeti käsidünamomeetriga (kolm korda mõlemal käel, esitatud on mõlema käe keskmised tulemused).</p> <p>Kardiaalsed näitajad</p> <p>Südame ultraheliuuringud (ehhokardiograafia) viidi läbi algtasemel ja 24. kuul. Anatoomia kindlakstegemiseks saadi kahemõõtmeline kujutis. Vasaku vatsakese dimensioone ja seinte paksust mõõdeti M-modulatsioonis (M-mode) ning arvatati lühenemise määr (SF, ingl. <i>shortening fraction</i>; normaalne > 27%) standardmetodoloogia alusel.</p> <p>Selleks, et võrrelda kambri dimensioone ja seinte paksusi ühel subjektil või erineva suurusega subjektide vahel, arvatati Z-skoorid keha pindala põhjal. Z skoor 0 tähistab normaalset või keskmist väärtust antud kehapindalal, Z-skoor vahemikus -2 kuni +2 on väärtused, mis jäävad 2 standardhälbe (SD) piiridesse normaalsest.</p>

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Pikkus ja kasvukiirus

Kasvukiiruse muutus määrati kindlaks arvutades algtaseme ja 24. kuu kasvukiiruste erinevus. Algtaseme kasvukiirus arvutati, kasutades viimast kliinilises praktikas mõõdetud näitajat enne uuringusse sisenemist (mediaan 322 päeva varem [vahemik 188–489 päeva]), mis oli kättesaadav kümnest osalejast kuuel. Üks naissoost osaleja jäeti rühmasisesest kasvuanalüüsist välja 14,5-aastase luu vanuse tõttu (st suletud kasvuplaadid). Kasvukiiruse muutus oli $-1,1 \pm 3,8$ cm/aastas (vahemik $-7,0$ cm/aastas kuni $+4,0$ cm/aastas).

Ei esinenud statistiliselt olulist erinevust ravitud patsientide aastases kasvukiiruses võrreldes välise kontrollrühmaga. Kuid kahel alla 8-aastaselt osalejalt paranes aastane kasvukiirus märkimisväärselt võrreldes 12 sama vanusega kontrollrühma patsiendiga ($2,4$ cm/aastas; 95% CI $0,8-3,9$ cm/aastas; $p=0,002$). Seda toetab fakt, et noorem vanust uuringusse sisenemisel seostati parema muutusega pikkuses (kohandatud vanuse ja soo põhjal) uuringu jooksul ($-0,17$ SDS/aastas; 95% CI $-0,34$ kuni $-0,01$ SDS/aastas; $p = 0,04$).

Füüsiline vorm ja 6M KT

Maksimaalne südame löögisagedus (HR) jooksulindi testil muutus 12-24 kuu jooksul keskmiselt $+23 \pm 18$ lööki minutis (vahemikus -7 kuni $+44$ lööki minutis).

Keskmine aja muutus väsimuseni oli $6,2 \pm 5,0$ min (vahemikus $-0,8$ kuni $17,2$ min).

6M KT keskmine paranemine 18-24 kuu jooksul oli 50 ± 92 m (vahemikus -104 kuni $+264$ m).

Kogu rühmas ei olnud olulist seost vanusega uuringusse sisenemisel ja 6M KT või jooksulindil veedetud aja muutustega.

Liikumisulatus

Kümnest osalejast neljal esines vasaku või parema õla liikumisulatus paranemine (määratletud kõigi liigeste puhul kui paranemine $>5^\circ$), kolmel paranes vasaku või parema küünarnuki liikumisulatus ning viiel paranes vasaku või parema puusa liikumisulatus.

Liikumisulatus muutus ei erinenud varasema uuringu kontrollidest ega olnud seotud vanusega uuringusse sisenemisel.

Lihaskõh

Käepigistuse tugevus muutus keskmiselt $+1,1 \pm 1,9$ kg (vahemikus $-0,7$ kuni $4,0$ kg). Domineeriva jalalihase tugevuses muutusi ei toimunud.

Südamefunktsioon

Kümnest patsiendist kaheksal olid nii algtaseme kui ka 24. kuu ehk ehkardiograafia andmed.

Kõigil oli vasaku vatsakese lõpp-diastoolne läbimõõt, tagaseina ja vaheseina paksus 2 standardhälbe (SD) piires normaalsest ning normaalne süstoolne südamefunktsioon, mida näitas lühenemise määra

	<p>(SF) keskmine 38%, vahemik 34–52%.</p> <p>Kambrite dimensioonide mõõtmed ning tagaseina ja vaheseina paksus jäid 2 standardhälbe piiridesse normaalsest kogu uuringu ulatuses, välja arvatud ühe patsiendi puhul, kelle vasaku vatsakese lõppdiastoolne läbimõõt suurenes +1,9-lt SD-lt +3,2-le SD-le ning vaheseina paksus 0,4-lt SD-lt 2,6-le SD-le. Südamefunktsioon püsis normaalsena 24. kuul kõigil 8-sal patsiendil (lühenemise määr SF algtasemel oli 38±6,2%; SF 24. kuul oli 37 ± 4%; p = 0,57).</p>
--	---

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Üle 5-aastased lapsed ja täiskasvanud:</p> <p>Peavalu, õhetus, iiveldus, kõhuvalu, lööve, artropaatia, artralgia, seljavalu, valu kätes ja jalgades, pürektsia, infusioonikoha reaktsioon*.</p> <p><i>*Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud infusioonireaktsioonid ja süstekoha reaktsioonid hõlmasid järgmisi nähtusid: paistetused, erüteem, turse, ebamugavustunne, urtikaaria, kahvatus, maakul ja kuumatunne.</i></p> <p>Alla 5 aastased lapsed:</p> <p>Tahhükardia, palavik, külmavärinad, vererõhu tõus, hapnikusaturatsiooni langus.</p>
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<p>Üle 5-aastased lapsed ja täiskasvanud:</p> <p>Anafülaktiline reaktsioon, rahutus, paresteesia, peeringlus, tahhükardia, hüpotensioon, kahvatus, perifeerne jahedus, respiratoorne distress, düspnoe, köha, oksendamine, diarröa, angioödeem, näopaistetused, urtikaaria, sügelus, külm higi, alopeetsia, hüperhidroos, lihas-skeleti valu, külmavärinad, kuumatunne, külmatunne, väsimus, gripisarnane haigus, süstekoha valu, kehatemperatuuri tõus, hapnikusaturatsiooni langus.</p>
Rasked kõrvaltoimed	Allergilisi reaktsioone, sh anafülaksia. Infusioonireaktsioonid.
Võimalikud tüsistused	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaksia), infusiooniga seotud reaktsioonid, immunogeensus
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<u>Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaksia)</u>	
Laronidaasiga ravi saanud patsientidel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksiast. Mõnel juhul oli tegemist eluohtlike reaktsioonidega, mis hõlmasid hingamispuudulikkust / respiratoorset distressi, striidorit, hingamisteede obstruktiivset häiret, hüpoksiat, hüpotensiooni,	

bradükardiat ja urtikaariat [2].

Laronidaasi manustamiseks peab olema käepärast ja kasutusvalmis sobiv meditsiiniline varustus toetavaks raviks, sh kardiopulmonaarse elustamise vahendid. Anafülaksia või muude raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel tuleb laronidaasi infusioon kohe katkestada. Ettevaatust tuleb rakendada, kui kaalutakse epinefriini kasutamist MPS I-ga patsientidel, sest neil patsientidel esineb sagedamini südame isheemiatõbe. Raske ülitundlikkusega patsientidel võib kaaluda laronidaasi suhtes desensibiliseerivat protseduuri. Otsustades ravimi korduva manustamise kasuks, tuleb rakendada äärmist ettevaatust ning käepärast peavad olema sobivad elustamisvahendid [2].

Kerge või mõõduka ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel võib vähendada infusiooni kiirust või infusiooni ajutiselt peatada. Niipea, kui patsient talub infusiooni, võib annust suurendada, et jõuda heakskiidetud annuseni [2].

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IAR)

Laronidaasiga ravitavatel patsientidel on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest (IAR, ingl. *infusion associated reactions*), mille all mõeldakse infusiooni ajal või infusioonipäeval tekkivaid kõrvaltoimeid [2].

Laronidaasi esmakordsel manustamisel või korduval manustamisel pärast ravi katkestamist on soovitatav manustada patsiendile eelravi preparaate (antihistamiinid ja/või antipüreetikumid) ligikaudu 60 minutit enne infusiooni alustamist, et minimeerida võimalike IAR-ide esinemist. Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda eelravi preparaatide manustamist enne järgnevat laronidaasi infusiooni. Kuna kogemusi ravi jätkamise kohta pärast pikemat pausi on vähe, tuleb rakendada ettevaatust, sest teoreetiliselt võib esineda suurem ülitundlikkuse risk pärast ravi katkestamist [2].

Eelneva raske kaasneva ülemiste hingamisteede haaratusega patsientidel on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest ning seetõttu tuleb jätkata eriti selliste patsientide tähelepanelikku jälgimist ja teostada laronidaasi infusiooni ainult nõuetekohases kliinilises keskkonnas, kus on käepärast kasutusvalmis elustamisvahendid meditsiinilise hädaolukorra juhuks [2].

Üksiku raske IAR-i korral tuleb infusioon peatada kuni sümptomite kadumiseni ning kaaluda tuleb sümptomaatilist ravi (nt antihistamiinide ja antipüreetikumide / põletikuvastaste ainetega). Pärast raskeid IAR-e tuleb kaaluda laronidaasi korduva manustamise kasu ja riski suhet. Infusiooni võib uuesti alustada, kui vähendada infusiooni kiirust $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ -ni, võrreldes infusiooni kiirusega reaktsiooni tekkimise ajal [2].

Konstateerides korduvalt ravimi manustamisega seotud mõõduka tugevusega IAR-e või üht rasket IAR-i, tuleb kaaluda eelravi (antihistamiinid ja antipüreetikumid / põletikuvastased ained ja/või kortikosteroidid), samuti infusiooni kiiruse vähendamist $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ -ni, võrreldes infusiooni kiirusega eelmise reaktsiooni tekkimise ajal [2].

Immunogeensus

Randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud III faasi kliinilise uuringu põhjal on peaaegu kõigil patsientidel oodata IgG antikehade teket laronidaasi suhtes, enamasti 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist.

Patsiente, kes saavad ravi laronidaasiga, tuleb hoolikalt jälgida ja registreerida kõik infusiooniga seotud reaktsioonid, hilisreaktsioonid ja võimalikud immunoloogilised reaktsioonid. Regulaarselt tuleb kontrollida ja registreerida antikehade staatust, sh IgG, IgE, ensüümi aktiivsuse või ensüümi tagasihaarde neutraliseerivad antikehad.

4.4. Tervishoiuteenus osutamise kogemus maailmapraktikas
-

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	Kood 8101 Kood 8102	Vereloome tüvirakkude autoloogne/allogeenne siirdamine
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 tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. <i>Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure</i> [10]	2011	Kõik patsiendid, kellele siirdamist ei tehta, võivad ERT-st laronidaasiga iga märkimisväärselt kasu saada. ERT on efektiivsem, kui seda alustatakse varakult, ja seega tuleks ERT-d alustada diagnoosimisel. ERT võib olla kasulik patsiendi kliinilise seisundi parandamisel enne HSCT teostamist.	Puudub
		Patsientidele vanuses <2,5 aastat, kellel on Hurleri sündroomi kliinilised tunnused ja sümptomid ja/või geneetiline analüüs, mis on teadaolevalt seotud ainult Hurleri sündroomiga, on HSCT eelistatud ravi. Paremad tulemused saadakse siis, kui HSCT tehakse varakult, seega tuleks HSCT teha nii kiiresti kui võimalik. Veel ei ole tõendeid selle kohta, kas HSCT on optimaalne ravi MPS I-H/S (Hurler-Scheie sündroomiga) ja MPS I-S ga (Scheie sündroomiga) patsientidele (patsiendid, kellel on diagnoositud esimesed olulised kliinilised tunnused ja	Puudub

		<p>sümptomid > 2,5 aastat ja genotüüp, mis ei näita MPS I-H-d).</p> <p>HSCT võib olla vähem kasulik lastel, kelle arengukoefitsent (DQ, ingl. <i>developmental quotient</i>) on <70. Kui madalam DQ on tingitud somaatilistest ilmingutest võib HSCT olla sobiv valik.</p>	
<p>2. <i>Guidance for the treatment of Mucopolysaccharidosis type I (MPS I)</i> [54]</p>	2020	<p>Kõigil kinnitatud MPS I diagnoosiga patsiendid, kellel ei ole vastunäidustusi ravi suhtes tuleks kaaluda ravi alustamist.</p> <p>Ravi ei alustata MPS I patsientidel, kes on liiga raskelt haiged, et saada kasu MPS-spetsiifilisest ravist või kellel on lisaks mõni muu eluohtlik haigus või muu haigus, kus prognoos tõenäoliselt ei paraneks MPS-spetsiifilise raviga.</p> <p>Esimese rea ravivõimalused on nii ERT kui ka HSCT.</p> <p>ERT soovitatakse 1. rea raviks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • täiskasvanutel ja lastel, kellele ei sobi ravi HSCT-ga • enne HSCT-d ja pärast HSCT-d kuni saavutatakse tüvirakkude omaksvõtmine 	Puudub
		<p>HSCT soovitatakse kasutada 1. rea raviks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alla 2,5 aastastel lastel, kellel on vähe või üldse mitte kognitiivseid häireid (arengukoefitsent DQ on >70) <p>Patsientidele, keda peetakse liiga raskelt haigeks, et saada kasu spetsiifilisest ravist (HSCT või ERT), või täiskasvanutele, kes otsustavad mitte ravida ERT-ga, pakutakse vajaduse korral toetavat ravi.</p>	Puudub
<p>3. <i>Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement</i> [7]</p>	2021	<p>MPS I praegused heakskiidetud ravivõimalused koosnevad HSCT-st, ERT-st või mõlema ravi kombinatsioonidest.</p> <p>Kuigi ERT-d ei soovitata kasutada Hurleri sündroomi ainsa ravina, võib ERT ja HSCT kombinatsioonil olla</p>	Puudub

		<p>eeliseid eraldiseisvate raviviiside ees.</p> <p>Kergema fenotüübiga patsiente (Hurler-Scheie ja Scheie) ravitakse sageli ainult ERT-ga.</p> <p>Siirdamiseelne ERT näib avaldavat kasulikku mõju patsiendi kliinilisele seisundile. Pidev ERT siirdamisjärgselt vähendab haiguse jääkkoormust.</p>	
		<p>Allogeenset HSCT-d peetakse Hurleri sündroomi ravi kuldstandardiks ja see võib leevendada mitmeid haigussümptomeid ja pikendada patsiendi eluiga, eriti kui seda tehakse enne 2-aastaseks saamist ja enne kognitiivsete häirete teket.</p> <p>Parimate tulemuste saavutamise HSCT-ga ravitud patsientidel sõltub mitmesugustest teguritest, sealhulgas retsiipiendi vanusest, olemasolevatest haigusnähtudest, hästi sobiva doonori olemasolust, doonori staatusest (haiguse kandja või mõjutamata) ja HSCT koeallikast.</p>	Puudub

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Ilma ravita kogevad MPS I-ga inimesed kardiorespiratoorse süsteemi ning luu- ja lihaskonna ilmingute pöördumatut halvenemist, millele Hurleri sündroomiga isikutel lisandub ka progresseeruv neurodegeneratiivne haigus koos kognitiivsete häiretega [5]. Ravi laronidaasi või HSCT-ga võib takistada ebanormaalsete funktsioonide ja somaatiliste tüsistuste teket või halvenemist, kuid **ei saa juba olemasolevaid sümptomeid tagasi pöörata, mistõttu tuleb ravi alustada võimalikult varakult, et saavutada maksimaalne toime** [7].

Laronidaas on esimene ja ainus farmakoloogiline ravi, mis on suunatud MPS I algpõhjustele, asendades puuduvat α -L-iduronidaasi ensüümi. Laronidaas on ainus pikaajaline ravi MPS I patsientide mitteneuroloogiliste nähtude ravimisel, mis on näidanud püsivat kliinilist kasu kardiovaskulaarsete, kopsu, maksa ja motoorsete tulemusnäitajate osas, omades samal ajal ka soodsat ohutusprofiili ning arvestatavat elukvaliteedi kasu.

Kliinilised uuringud on näidanud, et laronidaasi ravi parandas oluliselt kopsufunktsioone: pärast 26-nädalast ravi paranes patsientide eeldatav normaalne FVC protsent keskmiselt 5,6 protsendipunkti võrra võrreldes platseeborühmaga (mediaan 3,0; $p=0,009$) ning FVC protsent paranes või jäi stabiilseks ka uuringu jätkuperioodil.

Laronidaasi ravi parandas ka patsientide füüsilist vormi: kõndimisvõimet ning liigeste liikumisulatust. Pärast 26-nädalast ravi laronidaasiga paranes kõndimisvõime 6M KT-s keskmiselt 38,1 meetri võrra võrreldes platseeborühmaga ($p=0,066$). Pärast 3,5-aastast ravi näitas 6M KT paranemist või stabiliseerumist 78%-il patsientidest. Õlaliigese painutuse liikumisulatust paranes oluliselt enamikul patsientidel, keskmiselt 17,4° võrra algtasemest. Patsientidel, kellel oli kõige

raskem algtaseme kahjustus, oli õlaliigese painutuse liikumisulatuse suurenemine kõige märgatavam ($r=-0,77$; $p < 0,001$).

Uuringu jooksul vähenes maksaruumala laronidaasi rühmas 18,9% ning suurenes 1,3% platseebo rühmas, rühmadevaheline erinevus oli 20% ($p=0,001$). Maksaruumala normaliseerus 92%-il patsientidest, kellel oli algtasemel hepatomegalia ja lõpliku hindamise andmed kättesaadavad.

Unehäiretega patsientidel vähenes ka apnoe juhtumite arv. CHAQ/HAQ puude indeksi skoor muutus 26-nädalase raviperioodi jooksul vähe, kui 3,5 aastase raviperioodi jooksul puude indeks vähenes järk-järgult keskmiselt 0,31 punkti võrra, näidates kliiniliselt olulist paranemist.

Glükosaminoglükaanide (GAG-ide) tase uriinis, mida põhjustab vähenenud või puuduv α -L-iduronidaasi aktiivsus, vähenes 26- ravinädala jooksul laronidaasi rühmas keskmiselt 54,1%, samas kui platseeborühmas esines GAG-ide taseme tõus uriinis 47,3% ($p=0,001$). Pikaajaline jätku-uuring näitas, GAG-ide tase uriinis vähenes esimese 12 ravinädala jooksul kiiresti (60-70% langust enamikul patsientidest) ja seejärel saavutas platoo. Viimasel hindamisel oli 15% saavutanud vanuse normaalväärtused ja 72%-il olid väärtused, mis jäid normi ülemisest piirist kaks korda kõrgemale.

Ka Wraith 2005. aasta uuringus, kuhu kaasati kümme patsienti, kirjeldati laronidaasi GAG ravivastuse püsimist kuni 5 aastat [55]. Pärast viit aastat ravi laronidaasiga jäi GAG-ide tase uriinis normaalse ja peaaegu normaalse piiridesse kõigil ravi järgivatel patsientidel. Individuaalse GAG taseme tõus oli seotud vahelejäänud infusioonide või ravi mitte järgmisega, mitte antikehade tasemega. Leiti, et uriini GAG tase on annusele reageeriv, tõustes keskmiselt 6% pärast ühte vahelejäänud infusiooni ja 12% pärast kahte järjestikust vahelejäänud infusiooni.

Laronidaas oli hästi talutav ja enamikule patsientidest ohutu. Kliinilised uuringud näitasid, et laronidaasi 26-nädalase raviperioodi jooksul tõsiseid kõrvaltoimeid ega surmajuhtumeid ei esinenud. Samuti ei katkestatud ravi kõrvaltoimete tõttu. Jätku-uuringu 3,5-aastase perioodi jooksul leiti, et ohutusprofiil sarnanes 26-nädalasele uuringule. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid (IAR-id), mis enamasti olid kerged ning enamik IAR-e esines esimese 6 kuu jooksul ja nende esinemine vähenes aja jooksul.

Pärast tüvirakkude siirdamist näis, et ravi laronidaasiga parandas alla 8-aastaste laste kasvu ja paranesid ka 6M KT-i tulemused patsientidel, kellel polnud tekkinud ravimivastaseid antikehi. Uuringu valimi väiksuse tõttu on vaja enne lõplike järelduste tegemist täiendavaid uuringuid.

Kliiniliste uuringute tulemused näitavad, et laronidaas on efektiivne nii MPS I kergemate fenotüüpide/vormide kui ka raske vormi puhul. Kuigi raske vormi standardravi on HSCT, siis soovitatakse ka ravijuhistes kasutada ERT-d ja HSCT-d pigem kombinatsioonis [7].

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Ravi laronidaasiga peab jälgima arst, kes on kogenud MPS I või teiste kaasasündinud ainevahetushaigustega patsientide ravi. laronidaasi manustamine peab toimuma asjakohastes kliinilistes tingimustes, kus on olemas kasutusvalmis elustamiseseadmed võimalike hädaolukordade puhuks.

Laronidaasi tuleb manustada intravenoosse infusioonina. Soovitav laronidaasi annus on 100 Ü/kg kehakaalu kohta, üks kord nädalas. Kui haige talub, võib algiirust 2 Ü/kg/h suurendada iga 15 minuti järel kuni maksimaalkiiruseni 43 Ü/kg/h. Kogu vajalik maht tuleb manustada 3...4 tunni jooksul.

Infusioonilahuse kontsentraat tuleb aseptiliselt lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega. Mikrobioloogilisest aspektist lähtudes tuleks ravimit tarvitada kohe. Juhul kui lahust kohe ei tarvitata, on lubatud säilitusaeg kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C tingimusel, et lahuse valmistamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Infusioonilahuse ettevalmistus

- Määrake individuaalselt, patsiendi kehakaalust lähtudes, lahjendamiseks vajalike viaalide arv. Võtke vajaminevad viaalid 20 minutit enne manustamist külmikust, et nad saavutaksid toatemperatuuri (alla 30°C).
- Enne lahjendamist kontrollige visuaalselt igas viaalis olevat lahust lahustumatute osakeste ja värvuse suhtes. Lahus ei tohi sisaldada silmaga nähtavaid osakesi ning selle värvus peab olema selgest kuni kergelt kütlevani ja värvitust kuni helekollaseni. Ärge kasutage lahustumata osakeste ja värvimuutusega viaale.
- Määrake individuaalselt, patsiendi kehakaalust lähtudes, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuse maht (100 ml, kui kehakaal on 20 kg või alla selle; 250 ml, kui kehakaal on üle 20 kg). Eemaldage infusioonikotist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust koguses, mis võrdub lisatava laronidaasi kogumahuga.
- Tõmmake laronidaasi viaalidest välja vajalik kogus ravimit ja viige see kokku.
- Lisage kokkuviidud laronidaasi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusele.
- Segage infusioonilahust ettevaatlikult.
- Enne kasutamist kontrollige, et lahus ei sisalda lahustumatuid osakesi. Kasutada tohib ainult selget ja värvitut lahust, mis ei sisalda nähtavaid aineosakesi.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Päevaravis
7.3 Raviarve eriala	Sisemeditsiin, pediaatria, endokrinoloogia
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 laronidaasiga peab jälgima arst, kes on kogenud MPS I või teiste kaasasündinud ainevahetushaigustega patsientide ravis. Laronidaasi manustamine peab toimuma asjakohastes kliinilistes tingimustes, kus on olemas kasutusvalmis elustamiseseadmed võimalike hädaolukordade puhuks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Üks patsient on Aldurazyme'i kasutanud Lastefondi kaudu.
--	--

8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2024
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	1 isik
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ravikogemus tulemuste hindamiseks Eestis ei ole veel piisav, ent senised tulemused näitavad, et laronidaas aeglustab haiguse progressiooni ja võimaldab rahulikumat planeerida transplantatsiooni. Senine ravi taluvus on hea ning kõrvaltoimete profiil ohutu.

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	Teenuse vajadus on individuaalne, kuna sõltub kehakaalust.		
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	1	104-728	104-728
2. aasta	1	104-728	104-728
3. aasta	1	104-728	104-728
4. aasta	1	104-728	104-728
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<p>Aastatel 1985-2006 ei diagnoositud Eestis ühtegi MPS I juhtumit [36]. Hilisemas retrospektiivses uuringus, kus tehti ülevaade 1990-2017 aastatel Tartu Ülikooli Kliinikumis kliinilise geneetika keskuses diagnoositud pärilikest ainevahetushaigustest leiti, et MPS I esines ühel patsiendil [1].</p> <p>MPS I on üliharuldane haigus, hinnanguline esinemissagedus on 1 juht 100,000 elussünni kohta, mis Eestis oludes vastab 1 juhule 9 aasta jooksul. Taotlejale teadaolevalt vajab hetkel Eestis ravi üks MPS I diagnoosiga laps.</p> <p>Laronidaasi soovitatav annus on 100 Ü/kg kehakaalu kohta, üks kord nädalas. Täpset viaalide arvu on keerukas prognoosida, kuna see sõltub sellest, mis vanuses patsient diagnoositakse ning kuidas muutub patsiendi kehakaal ravi jooksul.</p> <p>MPS I diagnoosimine on sageli oluliselt hilinevad, eriti Hurler-Scheie või Scheie fenotüüpidega patsientidel. MPS I registri andmetel (2018. aasta märtsi seisuga) on keskmine diagnostiline viivitus Hurleri sündroomi puhul 0,6 aastat, Hurler-Scheie puhul 3,0 aastat ja Scheie puhul 7,1 aastat [14].</p> <p>Prognoosi jaoks esitame neli stsenaariumit, mis esindavad nelja teoreetilist patsienti. Esimesed kolm patsienti esindavad kolme erinevat MPS I fenotüüpi ning nende vanus diagnoosil ja ravi alustamisel on eeldatud võrdseks MPS I registris raporteeritud keskmise diagnostilise viivitusega vastava fenotüübi korral. Neljas patsient on teoreetiline täiskasvanueas diagnoositud patsient kehakaaluga 70 kg.</p>			

Tabel 2. Näidis-stsenaariumid laronidaasi vialide kasutamisest 4-aasta jooksul vastavalt patsiendi vanusele ja kehakaalule diagnoosi ajal

	MPS fenotüüp	Vanus diagnoosil (põhinedes keskmisele diagnostilisele viivitusele [14])	Kehakaal* ravi alustamisel	Laronidaasi vialide vajadus aastas			
				1. a	2. a	3. a	4. a
Näide 1	Hurleri sündroom	0,6 aastat	7,6-8,3 kg	104	156	156	208
Näide 2	Hurler-Scheie	3,0 aastat	13,9-14,3 kg	156	208	208	260
Näide 3	Scheie	7,1 aastat	22,6-23,1 kg	260	312	312	364
Näide 4	-	20 aastat	70 kg	728	728	728	728

*Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) kaalustandardid poistel ja tüdrukutel vanuses 0-10 aastat.

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
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	sisemeditsiin, endokrinoloogia	
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	pediaatria, sisemeditsiin, endokrinoloogia	
Tallinna Lastehaigla SA	sisemeditsiin, endokrinoloogia, pediatraia	
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	sisemeditsiin, endokrinoloogia, pediatraia	
AS Lääne-Tallinna Keskhaigla	sisemeditsiin, endokrinoloogia, pediatraia	

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	
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhudega?	Harvikaigus – keskmiselt 1 juht 9 aasta jooksul.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega	-

<u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	-
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetusle kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	-
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus		
Müügiloahoidja esitab hinnapakumise eraldi.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Müügiloahoidja esitab analüüsi eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes.		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
CADTH	2005	Ravimikomitee soovib laronidaasi mitte soodustada. Ravimi kulud varieeruvad sõltuvalt patsiendi kehakaalust vahemikus 100 000 dollarist kuni 900 000 dollarini. Arvestades uuringus osalenud patsientide keskmist kaalu (40kg), on laronidaasi maksumus 434 720 dollarit patsiendi kohta aastas [56].
SMC	2004	Komitee soovib laronidaasi mitte soodustada. Puudub info, mis tõestaks ravimi kulutõhusust [57].
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Valmisolek puudub.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Madal - ravi toimub kogunud tervishoiutöötaja järelvalve all.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Madal - ravi toimub kogunud tervishoiutöötaja järelvalve all.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
-	

13. Kasutatud kirjandus

1. Tiivoja E, Reinson K, Muru K, Rähn K, Muhu K, Muring L, et al. The prevalence of inherited metabolic disorders in Estonian population over 30 years: A significant increase during study period. *JIMD Rep.* 2022;63: 604–613. doi:10.1002/jmd2.12325
2. Aldurazyme. Ravimi omaduste kokkuvõte. EMA; Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/aldurazyme-epar-product-information_et.pdf
3. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011;50 Suppl 5: v4-12. doi:10.1093/rheumatology/ker394
4. Muenzer J, Neufeld EF. The Mucopolysaccharidoses. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* David L Valle, Stylianos Antonarakis, Andrea Ballabio, Arthur L Beaudet, Grant A Mitchell. 2014. Available: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225544161>
5. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009;123: 19–29. doi:10.1542/peds.2008-0416
6. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3: 24. doi:10.1186/1750-1172-3-24
7. Hampe CS, Wesley J, Lund TC, Orchard PJ, Polgreen LE, Eisengart JB, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules.* 2021;11: 189. doi:10.3390/biom11020189
8. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009;123: 229–240. doi:10.1542/peds.2007-3847
9. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J*

Pediatr. 2004;144: 581–588. doi:10.1016/j.jpeds.2004.01.046

10. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6: 55. doi:10.1186/1750-1172-6-55
11. Arn P, Wraith JE, Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr.* 2009;154: 859-864.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2008.12.024
12. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10: e1. doi:10.1017/S1462399408000550
13. de Ru MH, Teunissen QG, van der Lee JH, Beck M, Bodamer OA, Clarke LA, et al. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7: 22. doi:10.1186/1750-1172-7-22
14. Global annual regulatory report. MPS I Registry; 2018.
15. Mucopolysaccharidosis I (MPS I) Registry. In: ClinicalTrials.gov ID NCT00144794 [Internet]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00144794?id=NCT00144794&rank=1>
16. Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Keenan HA, Munoz-Rojas MV, et al. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet.* 2019;96: 281–289. doi:10.1111/cge.13583
17. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JTR, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: Design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab.* 2007;91: 37–47. doi:10.1016/j.ymgme.2007.01.011
18. Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011;50 Suppl 5: v34-40. doi:10.1093/rheumatology/ker392
19. Clarke LA. Mucopolysaccharidosis Type I. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>
20. Matalon R, Matalon KM. Mucopolysaccharidoses. In: Aminoff MJ, Daroff RB, editors. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. New York: Academic Press; 2003. pp. 237–241. doi:10.1016/B0-12-226870-9/01991-2
21. Thomas JA, Beck M, Clarke JTR, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis.* 2010;33: 421–427. doi:10.1007/s10545-010-9113-7
22. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;8: 67–73. doi:10.1016/j.ymgmr.2016.07.006

23. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2005;94: 872–877. doi:10.1111/j.1651-2227.2005.tb02004.x
24. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171: 911–919. doi:10.1007/s00431-011-1644-x
25. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2014;16: 759–765. doi:10.1038/gim.2014.25
26. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, Link B, Pastores GM, Elorduy MR, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009;7: 18. doi:10.1186/1546-0096-7-18
27. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem*. 2001;47: 2098–2102.
28. Lehman TJA, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011;50 Suppl 5: v41-48. doi:10.1093/rheumatology/ker390
29. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121: 227–240. doi:10.1016/j.ymgme.2017.05.016
30. Federhen A, de Cássia Cascaes Batista C, Burin M, Leistner-Segal S, Matte U, Rafaelli C, et al. MPS I and MPS II: Minimal estimated incidence in Brazil and comparison to the rest of the world. *Mol Genet Metab*. 2015;114: S43. doi:10.1016/j.ymgme.2014.12.082
31. Hult M, Darin N, von Döbeln U, Månsson J-E. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2014;103: 1258–1263. doi:10.1111/apa.12807
32. Murphy AM, Lambert D, Treacy EP, O'Meara A, Lynch SA. Incidence and prevalence of mucopolysaccharidosis type 1 in the Irish republic. *Arch Dis Child*. 2009;94: 52–54. doi:10.1136/adsc.2007.135772
33. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3: 24. doi:10.1186/1750-1172-3-24
34. Malm G, Lund AM, Månsson J-E, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2008;97: 1577–1581. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00965.x
35. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28: 1011–1017. doi:10.1007/s10545-005-0112-z
36. Krabbi K, Joost K, Zordania R, Talvik I, Rein R, Huijmans JGM, et al. The Live-Birth Prevalence of Mucopolysaccharidoses in Estonia. *Genet Test Mol Biomark*. 2012;16: 846–849.

doi:10.1089/gtmb.2011.0307

37. Cox GF, Wraith J. Cause of death in MPS I registry patients. *Am Soc Hum Genet Meet.* 2009.
38. Hendriksz CJ, Berger KI, Lampe C, Kircher SG, Orchard PJ, Southall R, et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11: 119. doi:10.1186/s13023-016-0503-2
39. Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa GV, Bruni S, Wraith E, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24: 196–202.
40. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol.* 2010;47: 59–69. doi:10.1053/j.seminhematol.2009.10.008
41. Kuiper G-A, Meijer OLM, Langereis EJ, Wijburg FA. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13: 2. doi:10.1186/s13023-017-0733-y
42. Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics.* 2010;125: e183-187. doi:10.1542/peds.2009-1728
43. Laraway S, Breen C, Mercer J, Jones S, Wraith JE. Does early use of enzyme replacement therapy alter the natural history of mucopolysaccharidosis I? Experience in three siblings. *Mol Genet Metab.* 2013;109: 315–316. doi:10.1016/j.ymgme.2013.04.023
44. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal Manifestations of Hurler Syndrome: Long-Term Follow-Up After Bone Marrow Transplantation. *J Pediatr Orthop.* 2004;24: 97.
45. Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2008;14: 485–498. doi:10.1016/j.bbmt.2008.01.009
46. Malm G, Gustafsson B, Berglund G, Lindström M, Naess K, Borgström B, et al. Outcome in six children with mucopolysaccharidosis type IH, Hurler syndrome, after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2008;97: 1108–1112. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00811.x
47. van der Linden MH, Kruyt MC, Sackers RJB, de Koning TJ, Öner FC, Castelein RM. Orthopaedic management of Hurler's disease after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34: 657–669. doi:10.1007/s10545-011-9304-x
48. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood.* 2015;125: 2164–2172. doi:10.1182/blood-2014-11-608075
49. Schmidt M, Breyer S, Löbel U, Yarar S, Stücker R, Ullrich K, et al. Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11: 93. doi:10.1186/s13023-016-0470-7

50. Aldenhoven M, van den Broek BTA, Wynn RF, O'Meara A, Veys P, Rovelli A, et al. Quality of life of Hurler syndrome patients after successful hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2017;1: 2236–2242. doi:10.1182/bloodadvances.2017011387
51. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, Ruggeri A, Defor T, Wynn R, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood.* 2013;121: 3981–3987. doi:10.1182/blood-2012-09-455238
52. Cox GF, Harris W, Harkins K, Wedehase B, Lavery C, Durkin N. 32. International patient survey demonstrates treatment satisfaction for mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab.* 2009;96: S19. doi:10.1016/j.ymgme.2008.11.033
53. Polgreen LE, Lund TC, Braunlin E, Tolar J, Miller BS, Fung E, et al. Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Res.* 2020;87: 104–111. doi:10.1038/s41390-019-0541-2
54. Murphy E, Cleary M. Guidance for the treatment of Mucopolysaccharidosis type I (MPS I). BIMDG; 2020. Available: https://bimdg.org.uk/store/lcd//MPS1Guide_LSDSS_Jan2020_340418_11032020.pdf
55. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6: 489–506. doi:10.1517/14656566.6.3.489
56. Aldurazyme CEDAC FINAL Recommendation. CEDAC; 2005. Available: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Aldurazyme_2005July14.pdf
57. Laronidase (Aldurazyme®). In: Scottish Medicines Consortium [Internet]. [cited 2 Oct 2024]. Available: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/laronidase-aldurazyme-resubmission-10004/>

Taotluse esitamise kuupäev	12.11.2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	Nelli Ponomarjova <i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	