

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS
KOOS TÄITMISJUHISTEGA**

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

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkuse ensüümasendusravi alfasebelipaasiga

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) <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) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Lüsoomaalse happe lipaasi puudulikkus (LAL-D) on ultraharvik haigus, mille infantiilset vormi diagnoositi Tartu Ülikooli Kliinikumi uurimuse kohaselt 1990-2017 aastatel vaid 1 juht. Lapse- ja täiskasvanueas ilmneva vormiga haigust võib Eestis esineda kuni 13 isikul.

LAL-D on autosomaalne retsessiivne lipiidide metabolismi häire, kus on lüsoomaalse happelise lipaasi (LAL) ensüümi aktiivsus kas oluliselt vähenenud või puudub. **Imikutel põhjustab LAL-D kiiresti progresseeruvat haigust, mida iseloomustab varajane kasvupeetus ja surm enne 12-kuuseks saamist.** Lastel ja täiskasvanutel esinev LAL-D on mõnevõrra kergema kuluga, kuid seda iseloomustab düslipideemia ja kiirenenud ateroskleroosi teke, samuti krooniline maksakahjustus, mis võib viia fibroosi, tsirroosi ja maksapuudulikkuse tekkeni. Mediaanaeg fibroosi/tsirroosi esinemiseni või maksasiirdamiseni on 3,1 aastat

LAL-D raviks kasutatakse lipiidide taset alandavaid ravimeid, vereloome tüvirakkude siirdamist ja maksa siirdamist, kuid need meetodid ei ravi haiguse algpõhjust.

KANUMA (alfasebelipaas) on esimene ensüümasendusravi, mis sihtmärgistab LAL-D algpõhjust, taastades piisav LAL ensüümi aktiivsus, mille tulemusel normaliseerub lipiidide ja kolesterooli metabolism, parandades elulemust ning laste kasvu ja arengut.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Pikaajaline ensüümasendusravi lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega igas vanuses patsientidel.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	<i>E75.5 - Muud lipiidisalvestuse häired</i>
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	

Lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkus (LAL-D, lysosomal acid lipase deficiency) on geneetiline haigus, mis põhjustab maksafunktsiooni kahjustust, vere kolesteroolisisalduse tõusu ja muid teatavat tüüpi rasvade (kolesterüülestrid ja triglütseriidid) kogunemisest tingitud tüsistusi. LAL-D on autosomaalne retsessiivne lipiidide metabolismi häire, millele on iseloomulik geenidefekt, mille tulemusena on lüsoomaalse happelise lipaasi (LAL) ensüümi aktiivsus märgatavalt vähenenud või hoopis kadunud.

LAL-D-sse haigestutakse imikueast kuni täiskasvanueani. LAL-D patsientide rahvusvahelise vaatlusandmete registri kohaselt on keskmine vanus haiguse kliinilise alguse ajal imikutel 0,2 aastat ja lastel/täiskasvanutel 6,0 aastat [1]. Imikutel tekkiv LAL-D vajab erakorralist ravi, sest haigus progresseerub kiiresti (nädalate jooksul) ja lõpeb tavaliselt esimese 6 elukuu jooksul surmaga. Lastel ja täiskasvanutel iseloomustab seda düslipideemia ja kiirenenud ateroskleroos, krooniline maksakahjustus, mis põhjustab fibroosi, tsirroosi ja maksapuudulikkust.

Klassifitseerimine

LAL-D on laia spektriga haigus, mida jagatakse kaheks alatüübiks vastavalt haiguse ilmingute algusaja ja progresseerumise järgi (Tabel 1). **Infantiilne LAL-D** (varasemalt tuntud ka kui Wolmani tõbi) on seotud puuduva või peaaegu puuduva LAL aktiivsusega (<1% normist) ja kõrge suremusega [2]. LAL-D-ga imikute sümptomite ilmnemise keskmine vanus on 1 kuu [3] ning haigus on kiiresti progresseeruv; iseloomulikud sümptomid on toodud Tabelis 1.

Lapseas/täiskasvanutel ilmneb LAL-D hiljem (varasemalt tuntud ka kui kolesterüülestri ladestumise haigus, CESD) ning on seotud LAL-i aktiivsuse vähenemisega (1–10% normaalsest) [2]. LAL-D diagnoosiga laste ja täiskasvanute sümptomid on sageli heterogeensemad (Tabel 1).

Tabel 1. LAL-D kliiniliste ilmingute kokkuvõte imikutel ja lastel/täiskasvanutel [2], [4], [5].

Patsiendirühm	LAL aktiivsus	Sümptomite ilmnemise keskmine vanus	Kliiniline pilt	Haiguse progressioon
Imikud	<1% normist	≤3 kuud	Oksendamine, kõhulahtisus Kasvupeetus, kahheksia Hepatosplenomegalia Maksapuudulikkus Neerupealiste kaltsifikatsioon	Enneaegne suremus (<12 kuu vanuses)
Lapsed/täiskasvanud	1%–12% normist	9 aastat	Kõhuvalu, koliit Soolestiku motoorika muutus Ebanormaalsed maksafunktsiooni testi tulemused Hepatosplenomegalia Düslipideemia Ateroskleroos	Krooniline haiguse progressioon (ateroskleroos ja maksapuudulikkus)

Sümptomid

LAL-D tulemusel kuhjuvad kolesterüülestrid ja triglütseriidid mitmesuguste rakupopulatsioonide, elundite ja organsüsteemide, sealhulgas hepatotsüütide ja makrofaagide lüsoosoomidesse. Maksas põhjustab see kuhjumine hepatomegalia, maksa rasvasisalduse suurenemist, kroonilisele maksakahjustusele viitavat transaminaaside sisalduse tõusu ja progresseerumist fibroosiks, tsirroosi ja lõppstaadiumis maksahaiguse tüsistusi. Põrnas põhjustab LAL-D splenomegalia, aneemia ja trombotsütopeeniat. Lipiidide kuhjumine sooleseina põhjustab imendumishäireid ja kasvupeetust. Sageli esineb düslipideemia koos madala tihedusega lipoproteiini (LDL-kolesterooli) ja triglütseriidide sisalduse tõusu ja kõrge tihedusega lipoproteiini (HDL-kolesterooli) sisalduse langusega, mida seostatakse maksa suurenenud rasvasisalduse ja transaminaaside aktiivsuse tõusuga. Lisaks maksahaigusele suureneb LAL-D patsientidel südame-veresoonkonna haiguste tekke ja ateroskleroosi kiirenemise risk.

Tabel 2. LAL-D kõrvalekallete võrdlus imikute ja laste/täiskasvanute vahel [2]–[4], [6]–[8].

Näitaja	Imikud	Lapsed/täiskasvanud
Kõrgenenud transaminaaside tase	+	+
Maksa fibroos/tsirroos	+	+
Maksahaiguse põhjustatud tõsised komplikatsioonid	+	+
Kõrgenenud LDL-kolesterool	+/-	+
Düslipideemia	+/-	+
Ateroskleroos	-	+/-
Kasvupeetus	+	+/-
Aneemia ja transfusiooni nõuded	+	+/-
Kiire progresseerumine koos mitmete tüsistustega, mis tavaliselt põhjustavad surma <6 kuu vanuselt	+	-

(+) Sage leid/esinemine enamikul patsientidest; (+/-) Esineb mõnel patsiendil; (-) Ei esine

Diagnoosimine

LAL-D on aladiagnoositud tõenäoliselt haiguse harulduse, piiratud teadlikkuse ja kliinilise pildi suure varieeruvuse tõttu, sarnanedes mitmele sagedamini diagnoositud seisundile [9]. Imikutel võib haigus tähelepanuta jääda ning LAL-D diagnoosida kui hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos, harvem leukeemia [10]. Lastel ja täiskasvanutel võib LAL-D kliiniliselt sarnaneda sagedamini diagnoositud haigustega nagu heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (HeFH), perekondlik kombineeritud hüperlipideemia (FCH), maksa mittealkohoolne rasvtõbi (NAFLD), metaboolne häire ja krüptogeenne tsirroos [4]. Seetõttu on vajalik kinnitav diagnoos, kasutades muuhulgas LAL ensüümi aktiivsuse analüüsi kuivanud vereplekist. LAL-D patsientide rahvusvahelise reaalajaregistri kohaselt on diagnoosimise keskmine vanus imikute ja laste/täiskasvanute seas vastavalt 0,2 ja 10,8 aastat [1].

Epidemioloogia

LAL-D on üliharuldane haigus, mille täpset esinemissagedust ja levimuse määra on raske hinnata, kuna sümptomite laia spektri tõttu võib esineda vale- ja/või aladiagnoosimist. Orpha.net andmetel on LAL-D globaalne esinemissagedus 1 juht 177 000 elussünni kohta [11]. Eestis vastab see 1 haigusjuhule 13 aasta jooksul [12].

LAL-D levimus varieerub kirjanduse andmetel üsna suurel määral, kuid enamik uuringutest raporteerivad levimust <1 juht 100 000 elaniku kohta (Tabel 3). Kui arvestada, et Eesti rahvaarv 2022. aasta alguse seisuga oli 1,33 miljonit [13], siis võib Eestis olla kuni 13 LAL-D patsienti. Suure tõenäosusega on nende haigus veel diagnoosimata, eelkõige täiskasvanute seas.

Tabel 3. LAL-D levimus epidemioloogiliste ja geneetiliste uuringute järgi.

Uuring	Regioon	Levimus
Giugliani et al [14]	Brasiilia	0,011:100 000 [1:9 090 909]
Grabowski et al [5]	Tšehhi, Saksamaa, Iirimaa, Itaalia, Türgi	1:70 000 kuni 1:190 000
	USA	1:150 000 kuni 1:300 000
	USA	1:606 000
Meikle et al [15]	Austraalia	1:528 000 ^a
Muntoni et al [16]	Saksamaa	1:40 000
Poupetova et al [17]	Tšehhi	1:365 392 ^a
Hinnangud Stitzel et al [18] geneetilise analüüsi järgi	Euroopa	3,36:1 000 000 ^b

^a Levimus infantiilse algusega LAL-D puhul; ^b Levimus lapse/täiskasvanu algusega LAL-D puhul

Haiguskoormus

LAL-D-ga patsientide haiguse progresseerumine ja suremus varieeruvad suures osas haigusega seotud mutatsioonide olemuse tõttu. LAL-D-ga imikutel on haiguse progresseerumine tavaliselt kiirem ja raskem ning enamik neist sureb esimese 12 elukuu jooksul [2], [4], [19]. Ajalooliste andmete kohaselt on LAL-D-ga imikute (n=35) mediaanne elulemus 3,7 kuud [3]. Vereloometüvirakkude siirdamise ja/või maksa siirdamise saanud imikute elulemus on veidi kõrgem, ulatudes kuni 46,3 kuuni [3], [20]. LAL-D-ga imikute enneaegset suremust soodustavad peamised tegurid on tõsine imendumishäire, alatoitumus ja kasvupeetus, mis viivad nälgimise, maksapuudulikkuse ja surmani [2], [3], [21], [22].

Lapse- või täiskasvanueas avalduva LAL-D korral on haiguse progresseerumine tavaliselt aeglasem, ehkki märkimisväärse haigestumusega. Laste/täiskasvanute suremus varieerub sõltuvalt diagnoosimise ajast ja võimest esinevaid sümptomeid meditsiiniliselt hallata [2], [4]. Mediaanaeg

fibroosi/tsirroosi esinemiseni või maksasiirdamiseni on lapse/täiskasvanuea algusega LAL-D puhul 3,1 aastat [23].

Uuringud elukvaliteedist lapse/täiskasvanuea algusega LAL-D-ga patsientidel on näidanud üldelanikkonnaga võrreldavaid tulemusi, mis viitab sellele, et tavapärased elukvaliteedi skaalad (nt CLDQ, FACIT-F ja SF-36) ei pruugi LAL-D mõju elukvaliteedile piisavalt kajastada. Ka lastel kasutatav elukvaliteedi näitaja (PedsQL) on sarnane üldpopulatsiooni tasemega [24].

Ravi

Kuigi on avaldatud soovitusel LAL-D diagnoosiga patsientide jälgimiseks [25], puuduvad praegu selle ravi kirjeldavad konsensusjuhised.

LAL-D ravi esmane eesmärk on kõrvaldada haiguse algpõhjus, taastades füsioloogilise lipiidide metabolismi jaoks piisava LAL ensüümi aktiivsuse. LAL-D toetavad ravimeetodid, sealhulgas lipiidide taset alandavad ravimid, vereloome tüvirakkude siirdamine (HSCT), maksa siirdamine, toitumisalane tugi ja E-vitamiin ei suuda oluliselt muuta patsiendi näitajaid kuna ei tegele haiguse algpõhjustega [2], [4]. Lisaks kliinilistele kaalutlustele tekitab selliste LAL-D ravimeetodite kasutamine tervishoiusüsteemile märkimisväärse majandusliku koormuse [2], [4].

Ensüümasendusravi (ERT, *enzyme replacement therapy*) on praegu lüsoosomide säilitamise häirete eelistatud standardravi [26]. ERT KANUMA-ga on praegu ainus saadaolev LAL haigusspetsiifiline ravi, mis on näidustatud nii imikuea kui ka lapse/täiskasvanuea algusega LAL-D korral [27]–[29].

Katmata vajadus LAL-D ravis

LAL-D on haruldane, progresseeruv, mitut elundit haarav haigus, mis võib avalduda varases elueas, on aladiagnoositud ja põhjustab märkimisväärset haigestumust imikutel, lastel ja täiskasvanutel ning põhjustab kiiresti progresseeruva haigusena imikute enneaegset surma.

Seni kasutusel olevad toetavad ravimeetodid ei ole suunatud LAL-D algpõhjuste ravile ega ka haiguse mõjule mitmele organsüsteemile. Esineb ilmne vajadus ravi järele, mis toimiks LAL-D algpõhjuste vastu.

KANUMA® (alfasebelipaas) on rekombinantne inimese lüsoosomaalse happe lipaas (rhLAL), mis on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks igas vanuses LAL-D patsientidel. KANUMA ravi tulemusel väheneb rasva ja transaminaaside sisaldus maksas ning see võimaldab kolesterüülestrite ja triglütseriidide metabolismi lüsoosomis, mille tulemusel langeb LDL-kolesterooli, mitte-HDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisaldus ning tõuseb HDL-kolesterooli sisaldus. Ravi tulemusel paraneb laste ja noorte kasv.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Ravimitootja on teostanud kirjandusülevaate Kanuma kliinilistest uuringutest (Tabel 4). Taotluses on kajastatud II/III faasi uuringud LAL-CL08 ja LAL-CL03 (imikud) ning III faasi uuring LAL-CL02 (lapsed ja täiskasvanud). Ülejäänud uuringute näol on tegemist väiksemate I/II faasi uuringutega.

Tabel 4. Ülevaade Kanuma kliinilistest uuringutest

Uuringu nimi, kood	Esmane tulemusnäitaja	Uuringu disain	N
Imikud			
LAL-CL03 (VITAL) NCT01371825	Kanuma ohutus, taluvus, farmakokineetika ja -dünaamika	Faas II/III, mitmeaastane, mitmekeskuseline, ühe ravirühmaga, avatud sildiga, annuse suurendamise uuring	n=9
LAL-CL08 NCT02193867	Kanuma ohutus, taluvus, efektiivsus, farmakokineetika	Faas II, avatud sildiga, ühe ravirühmaga uuring	n=10
Lapsed ja täiskasvanud			
LAL-CL06 NCT02112994	Kanuma efektiivsus ja ohutus 144 nädala jooksul	Faas II ühe ravirühmaga avatud sildiga uuring	n=31
LAL-CL02 (ARISE) NCT01757184	Kanuma efektiivsus ja ohutus	Faas III, mitmekeskuseline, topelt-pime, platseebo-kontrollitud uuring, millele järgnes avatud sildiga pikendusuuring	n=66 (36 patsienti Kanuma rühmas ja 30 patsienti platseebo rühmas)
	Kanuma pikaajaline efektiivsus ja ohutus	Avatud sildiga pikendusuuringu laiendus	63 patsienti sisenes laiendusuuringusse, neist 47 lõpetas selle
Ainult täiskasvanud			
LAL-CL01 NCT01307098	Kanuma ohutus, taluvus ja farmakokineetika	Faas I/II, mitmekeskuseline, avatud sildiga, annuse suurendamise uuring	n=9
LAL-CL04 NCT01488097	Kanuma pikaajaline ohutus, taluvus ja efektiivsus	Faas II, ühe ravirühmaga, avatud sildiga, uuringu LAL-CL01 pikendusuuring	n=8
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel			
Uuringud imikute hulgas			
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	LAL-CL03 (VITAL) [20], [30] oli alfasebelipaasi mitmekeskuseline, avatud, ühe ravirühmaga II/III faasi uuring, kus osales 9 alla 8 kuu vanust patsienti, kellel oli kinnitatud enne 6 kuud avaldunud lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkuse diagnoos ja kasvupeetus. Patsientidel oli ka kiiresti progresseeruv maksahaigus ja raske hepatosplenomegalia. Patsientide mediaanvanus ravi alguses oli 3,0 kuud (vahemik 1,1 kuni 5,8 kuud).		
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Patsientidele manustati 2 esimesel nädalal alfasebelipaasi annuses 0,35 mg/kg üks kord nädalas ja seejärel 1 mg/kg üks kord nädalas. Olenevalt kliinilisest ravivastusest tõsteti 6 patsiendi annus tasemele 3 mg/kg üks kord nädalas juba 1 kuu või kuni 20 kuu möödumisel ravi alustamisest annusega 1 mg/kg. Vastavalt uuringuplaanis lubatule viidi neist 6-st patsiendist 2 patsienti järgmiseks üle suurendatud annusele 5 mg/kg üks kord nädalas.		

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Puudub																				
4.2.4 Uuringu pikkus	Tegemist on pikaajalise uuringuga, kus elusolevad patsiendid jätkasid ravimi manustamisega pärast uuringu lõppu. Viimased elulemuse andmed pärinevad uuringu 60. kuust.																				
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	12-kuuline elulemus																				
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Uuringus elas 9-st alfasebelipaasiga ravitud imikust 6 kauem kui 12 kuud (12-kuuline elulemus 67%, 95% CI: 29,9-92,5). Kolmest patsiendist, kes surid enne 12 kuud, sai 2 patsienti vaid ühe KANUMA annuse ja üks patsient 4 annust. Surmad hinnati kas raviga mitteseotuks või tõenäoliselt raviga mitteseotuks. Mediaanvanus surma ajal oli nende kolme patsiendi puhul 2,9 kuud (vahemik 2,8-4,3 kuud). Ravi jätkudes suri veel 1 patsient 15 kuu vanuses, põhjuseks südame äkksurm, mis hinnati tõenäoliselt raviga mitteseotuks.</p> <p>LAL-CL03 uuringu tulemusi võrreldi loomuliku haiguskuluga kasutades LAL-1-NH01 uuringu kontrollrühma andmeid – ükski patsient (n=0/21) ei elanud kauem kui 8 kuud (12-kuuline elulemus 0%, 95% CI: 0-16,1) [3].</p> <p><i>Tabel 5. Elulemus KANUMA uuringutes (LAL-CL03 ja LAL-CL08) võrreldes loomuliku haiguskuluga (LAL-1-NH01)[3], [20], [30]</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Uuring</th> <th>LAL-CL03</th> <th>LAL-CL08</th> <th>LAL-1-NH01</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Populatsioon</td> <td>LAL-D ja kasvupetusega imikud</td> <td>LAL-D ja kasvupetusega imikud</td> <td>LAL-D, kasvupetuse ja siirdamiseta imikud</td> </tr> <tr> <td>12-kuu elulemus</td> <td>6/9 (67%)</td> <td>8/10 (80%)</td> <td>0/21 (0%)</td> </tr> <tr> <td>24-kuu elulemus</td> <td>5/9 (56%)</td> <td>8/10 (80%)</td> <td>0/21 (0%)</td> </tr> <tr> <td>60-kuu elulemus</td> <td>5/9 (56%)</td> <td>8/10 (80%)</td> <td>0/21 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CL03 ja CL08 uuringute patsientide ühendatud Kaplan-Meieri hinnanguline 12-kuuline elulemus oli 79% ning 5-aastane elulemus oli 68%. Uuringu lõpus oli patsientide mediaanvanus 5,2 aastat (vahemik 4,8-5,6 aastat).</p>	Uuring	LAL-CL03	LAL-CL08	LAL-1-NH01	Populatsioon	LAL-D ja kasvupetusega imikud	LAL-D ja kasvupetusega imikud	LAL-D, kasvupetuse ja siirdamiseta imikud	12-kuu elulemus	6/9 (67%)	8/10 (80%)	0/21 (0%)	24-kuu elulemus	5/9 (56%)	8/10 (80%)	0/21 (0%)	60-kuu elulemus	5/9 (56%)	8/10 (80%)	0/21 (0%)
Uuring	LAL-CL03	LAL-CL08	LAL-1-NH01																		
Populatsioon	LAL-D ja kasvupetusega imikud	LAL-D ja kasvupetusega imikud	LAL-D, kasvupetuse ja siirdamiseta imikud																		
12-kuu elulemus	6/9 (67%)	8/10 (80%)	0/21 (0%)																		
24-kuu elulemus	5/9 (56%)	8/10 (80%)	0/21 (0%)																		
60-kuu elulemus	5/9 (56%)	8/10 (80%)	0/21 (0%)																		
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<ul style="list-style-type: none"> • Ohutus • Elulemus pärast 12. elukuud • Muutused kasvuparameetrites WFA (kaal vanuse järgi) ja LFA (pikkus vanuse järgi) • Maksakahjustuse markerid (ALAT, ASAT) • Maksafunktsioon (üldbilirubiin, GGT ja aluseline fosfataas, muutused maksa ja põrna suuruses ja mahus) • Hematoloogilised parameetrid (vereülekandevaba hemoglobiini normaliseerimine, TFHN). TFHN oli defineeritud kui kahel mõõtmisel (vähemalt 4 nädalat vahet) oli hemoglobiini tase üle vanusega kohandatud normi alampiiri (LLN) ning sel perioodil ega 2 nädalat esimest mõõtmist polnud patsient saanud vereülekannet 																				
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Maksapatoloogia paranemine																				

ALAT ja ASAT näidud paranesid juba ravi esimesel nädalal, kui ALAT languse mediaan oli algtasemest 23,0 U/l. Uuringu neljandaks nädalaks, kui enamuse patsiente sai alfasebelipaasi annuses 1 mg/kg, oli ALAT languse mediaan 33,0 U/l. ALAT näidud püsisid enam-vähem stabiilsena kuni uuringu lõpuni. Ka ASAT näitude langus püsis ajas. Uuringu lõpus, 240. nädalal, langes ALAT tase algväärtusest (145,0 U/l) kuni 26,5 U/l-ni, ASAT tase langes algväärtusest (125,0 U/l) kuni 44,5 U/l-ni.

Ajalooliste võrdlusandmete kohaselt haiguse kulgedes ALAT ja ASAT tasemed tõusid, olles surma hetkel vastavalt 110,5 U/l ja 238 U/l [3].

Maksafunktsiooni näitajad

GGT tasemed langesid märkimisväärselt ravi esimese kolme kuu jooksul ja seejärel stabiliseerusid. GGT languse mediaan oli võrreldes algväärtusega 40,0 U/l (0,67 µkat/l) uuringu 12. nädalal (n=5).

Maksa suurus/maht

Maksa mahtu hinnati viiel uuringus osalenud imikul. Neist neljal patsiendil täheldati paranemist maksa mahus. Maksamaht teatati normaalse kordajana (*multiples of normal*, MN), seejuures normaalne maksa maht oli defineeritud kui 2,5% kehamassist kg-des. Kui mediaan maksa maht oli algtasemel 3,4 MN, siis uuringu 120. nädalal ja ka uuringu lõpus (240. nädalal/ 60. kuul) oli see 1,6 MN.

Düslipideemia paranemine

Lipiidide biomarkerite tase paranes võrreldes algtasemega kõigil kuuel elusoleval patsiendil. LDL-kolesterooli (LDL-c) tase langes viiel ellu jäänud patsiendil ja normaliseerus 100% (n=2) patsientidest, kellel esines uuringu alguses kõrgeenenud LDL-c tase. Uuringu lõpus (60. kuu) oli LDL-c mediaan langenud 109,4 mg/dl-lt (algtase) 64,2 mg/dl-ni.

Seevastu HDL-kolesterooli (HDL-c) tase oli kõigil patsientidel uuringu alguses madal (vahemik 0-10,1 mg/dl). Viiel patsiendil (83%) tõusis HDL-c tase KANUMA ravi ajal. Uuringu lõpus (60. kuu) oli HDL-c mediaan tõusnud 8,9 mg/dl-lt (algtase) 18,9 mg/dl-ni.

Triglütseriidide (TG) algtase varieerus vahemikus 31,0-218,0 mg/dl. Kõigil (100%) neljal patsiendil, kellel oli TG tase algselt üle ülemise normväärtuse (ULN), normaliseerus TG tase KANUMA ravi ajal. Uuringu lõpus (60.kuu) oli TG mediaan langenud 163,9 mg/dl-lt (algtase) 99,2 mg/dl-ni.

Üldkolesterooli (TC) algtase varieerus vahemikus 67,0-225,0 mg/dl. Kõigil (100%, n=2) kõrgeenenud TC tasemega patsientidel normaliseerus TC tase KANUMA ravi ajal. Uuringu lõpus (60.kuu) oli TC mediaan langenud 139,2 mg/dl-lt (algtase) 112,1 mg/dl-ni.

Vanusele vastav kaal ja pikkus (WFA ja LFA)

KANUMA ravi parandab oluliselt LAL-D patsientide kasvu, kiire toime ilmnes nelja nädala jooksul pärast ravi alustamist. Uuringusse sisenedes oli imikute WFA protsentiil 3% (n=8). WFA paranes kiiresti KANUMA-ravi alustamisel ja stabiliseerus pikaajalise raviga. Jälgimisperioodi jooksul (≥24 kuud) jõudis viiest ellujäänud patsiendist kaks WFA 75. sentiili lähedale või kõrgemale, kaks patsienti jõudsin 25. WFA sentiili lähedale või kõrgemale ja üks patsient püsis stabiilsena 5. WFA sentiili lähedal või üle selle.

KANUMA ravi saanud imikute kaalukasv paranes. Uuringu alguses oli 25% (n=8) imikutest alakaalulised. Pikaajalise jälgimisperioodi ajal (48 nädalat) polnud enam üksi (0%, n=4) patsientidest alakaaluline.

Need andmed on vastupidised ajalooliste andmetega LAL-D imikutel täheldatuga, kus WFA protsentiilid langesid võrreldes LAL-D eelse sissekandega (tavaliselt sünnikaal) LAL-D diagnoosimise kuupäevaks keskmiselt 26% võrra ja viimase kaalumõõtmise ajal enne imikute surma 31% võrra.

LFA algtaseme mediaan oli 1,8% (n=8). Kuigi visiitide ajal mõõdetud tulemused kõikusid suurel määral (uuringu alguses langesid algtasemest allapoole), täheldati üleüldist paranemist LFA tulemuses kolmel imikul. Algtaseme saavutas üks imik ja ühel patsiendil langes LFA algtasemest allapoole.

Uuringu 240. nädalal (uuringu lõpus) täheldati tõusu nii WFA kui LFA mediaan z-skoorides. Mediaan WFA z-skoorid tõusid -1,875-lt (algtase) -0,669-le, mediaan LFA z-skoorid tõusid -2,290 (algtase) -0,386-le.

Toitumus

Alatoitumus, sealhulgas kasvupeetus, kurnatus ja alakaal, määrati uuringu alguses (algtase) (n=8) ja vastavalt uuringu 2., 4., 12., 24. ja 48. nädalal. Kuigi aja jooksul täheldati kõikumisi kõigis mõõtmistes, vähenes WHO kasvupeetuse kriteeriumidele vastavate patsientide osakaal 50%-lt 25%-le ning kurnatus ja alakaalulisus vähenesid mõlemad 25%-lt 0%-le. Patsientide osakaal, kellel ei esinenud kasvupeetust, kurnatust ega alakaalu, tõusis 38%-lt (algtase) 75%-le uuringu 48. nädalal.

Ka KANUMA-ravi saanud imikute dieet ja toitumine paranesid aja jooksul. 12-kuulise ravi järel vähenes parenteraalse toitumise vajadus kõigil 6 ellujäänud patsiendil ja kahel patsiendil puudus selle vajadus üldse. Vanuses ≥ 24 kuud ei saanud üksi patsient parenteraalset toitmist; neli said keskmise ahelaga triglütseriidide toidusegu ja vähendatud rasvasisaldusega dieeti ning ühe patsiendi dieet oli piiranguteta.

Hematoloogilised parameetrid

Viis patsienti saavutasid ravi ajal enne esmase vaheanalüüsi aega TFHN-i kestusega vähemalt 4 nädalat.

Ohutus

Uuringus osalenud patsientidel (n=9) esines kõigil (100%) mõni kõrvaltoime (kokku teatati 461 kõrvaltoime esinemisest), neist kuuel (67%) patsiendil esines mõni ravimiga seotud kõrvaltoime. KANUMA raviga seotud kõrvaltoimetest olid kõige sagedasemad süstekoha reaktsioonid, mida esines 5 imikul (94% olid kerge või mõõduka raskusastmega). Tõsisemaid kõrvaltoimeid esines kõigil (100%) imikutel, millest enamus polnud seotud uuritava ravimiga. Uuringu jooksul esines 4 surmajuhtu, millest ükski polnud seotud uuritava ravimiga.

Neljal imikul tekkisid ravimi vastased antikehad (ADA).

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>LAL-CL08 [30] oli alfasebelipaasi mitmekeskuseline avatud II faasi uuring, kus osales 10 imikut vanuses ≤ 8 kuud, kellel oli kiiresti progresseeruva ja kiiret sekkumist vajava LAL-D kinnitatud diagnoos, sealhulgas (aga mitte ainult) märkimisväärne kõhu paisumine ja hepatomegalia, kasvupeetus, hüübimishäired, raske aneemia ja/või õel/vennal oli kiiresti progresseeruva kuluga LAL-D.</p> <p>Imikute mediaanvanus uuringu alguses oli 2,8 kuud, mediaanvanus alfasebelipaasi esimese infusiooni kuupäeval oli 3 kuud (vahemik 0,5 kuni 4 kuud).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Kõik 10 patsienti said algannuse 1 mg/kg üks kord nädalas. Üheksal patsiendil, kes olid pärast 4. nädalat elus, suurendati annust annuseni 3 mg/kg üks kord nädalas; kooskõlas uuringuplaaniga suurendati 7 patsiendi annust seejärel annuseni 5 mg/kg üks kord nädalas. Ühe patsiendi annust suurendati veel annuseni 7,5 mg/kg üks kord nädalas. Seejärel vähendati kahe patsiendi annuseid (pärast edukaid siirdamisprotseduure).</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Puudub
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Tegemist on pikaajalise uuringuga, kus elusolevad patsiendid jätkasid ravimi manustamisega pärast lõplikku analüüsi. Viimased elulemuse andmed pärinevad uuringu 60. kuust.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	Ohutus ja ravimi-vastaste antikehade teke (immunogeensus)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Kõrvaltoimeid esines kõigil (100%, n=10) uuringus osalenud imikutel. Ravimiga seotud kõrvaltoimeid esines 8 (80%) imikul. KANUMA raviga seotud kõrvaltoimetest oli kõige sagedasemad süstekoha reaktsioonid, esinedes 8 imikul. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines samuti kõigil (100%) patsientidel, kellest viiel (50%) esines mõni ravimiga seotud tõsine kõrvaltoime. Uuringu jooksul teatati kahest surmajuhtumist, millest kumbki polnud uuritava ravimiga seotud.</p> <p>Ravimi vastaseid antikehasid leiti 6-l (60%) imikul.</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<ul style="list-style-type: none"> • Elulemus • ASAT ja ALAT muutused • hemoglobiini taseme normaliseerumine • seerumi ferritiini tase • WFA ja LFA muutused
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Elulemuse kasu 12-kuuline elulemus oli 80% (8/10). 12-kuuline elulemus Kaplan-Meieri hinnangu kohaselt oli 90%, 3-aastane elulemus 80%. 60-kuuline elulemus oli 68% (sh LAL-CL03 kohort) [30]. Viimaste tulemuste kohaselt (2019. aasta) oli patsientide mediaanvanus uuringu lõpus 3,2 aastat (vahemik 2,3-3,4 aastat).</p> <p>Maksapatoloogia paranemine</p>

ALAT ja ASAT tasemed langesid uuringu jooksul. Uuringu 156. nädalaks (uuringu lõpp) oli ALAT mediaantase langenu 37,0 U/l-lt (algase) tasemeni 29,0 U/l. ASAT tase fluktuueerus rohkem, oluline vähenemine võrreldes algasemega (99,5 U/l) mõõdeti alles uuringu 144. nädalal (61,0 U/l). Uuringu 156. nädalal (uuringu lõpus) langes ASAT tase 44,0 U/l-ni.

Tabel 6. Muutused ALAT/ASAT tasemes KANUMA uuringutes (LAL-CL03 ja LAL-CL08) võrreldes loomuliku haiguskuluga (LAL-1-NH01) [3], [30].

Analüüs	LAL-CL03	LAL-CL08	LAL-1-NH01
ALAT/ASAT algase, U/l	145,0 / 125,0	37,0 / 99,5	56,5 / 151,0
ALAT/ASAT 156. nädalal	NA	29,0 / 44,0	NA
ALAT/ASAT 240. nädalal	26,5 / 44,5	NA	NA

Maksa suurus/maht

Esines maksa mahu muutus võrreldes algasemega: 3,2 MN-lt 1,9 MN-ni uuringu 156. nädalal.

Düslipideemia paranemine

Mediaan LDL-kolesterooli algase oli 119 mg/ml, mis uuringu lõpuks oli langenu 76,6 mg/ml-ni. Mediaan HDL-kolesterooli algase oli 9,4 mg/ml, mis tõusis uuringu lõpuks 13,1 mg/ml-ni.

Raua sisalduse muutused

Seerumi ferritiini tase langes uuringu jooksul. Kui uuringu alguses oli mediaan seerumi ferritiini kontsentratsioon 1750,5 ng/ml, siis uuringu lõpuks (156. nädalal) oli see 62,1 ng/ml.

Hemoglobiini tase tõusis uuringu lõpuks 90,0 g/l-lt 113,0 g/l-ni.

Kaal ja pikkus vanuse järgi (WFA ja LFA)

Uuringu lõpus (156. nädalal) täheldati tõusu nii WFA kui LFA z-skoorides. Mediaan WFA z-skoor tõusis -2,515-lt (algase) 0,711-ni ja mediaan LFA z-skoor tõusis -1,900-lt (algase) 0,209-ni.

Uuringud laste ja täiskasvanute hulgas

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	LAL-CL02 (ARISE) [31], [32] oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime, faas III uuring, kuhu kaasati 66 LAL-D-ga patsienti vanuses ≥ 4 aastat, neist 36 oli ravirühmas ja 30 platseebo rühmas. Topeltpimedada faasi kestus oli 20 nädalat, sellele järgnes avatud sildiga faas (130 nädalat). Lisaks sellele tehti avatud sildiga jätku-uuring, mis kestis 104 nädalat. Randomiseerimise ajal oli patsientide mediaanvanus 13 aastat (vahemik 4,7-59 aastat).
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	KANUMA (alfasebelipaas) i.v. 1 mg/kg manustatuna üks kord igal teisel nädalal. Annuse tõstmine 3 mg/kg-ni oli lubatud avatud sildiga faasis kui maksa biomarkerite tasemed ei paranenud või kui lastel esines kasvupeetus.

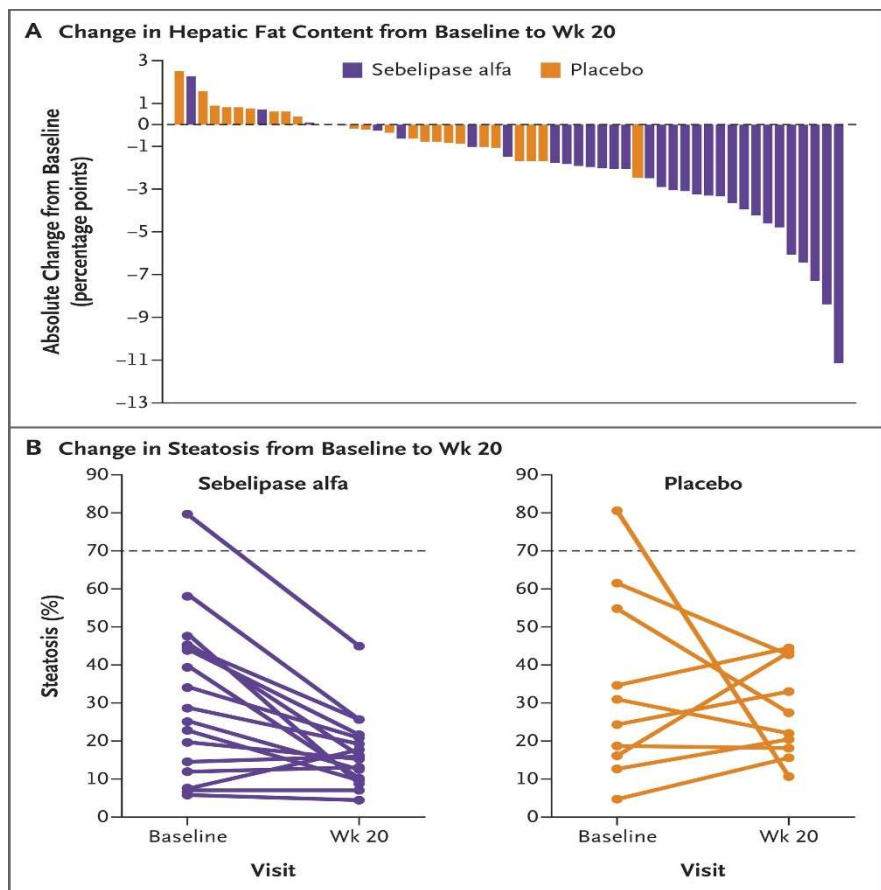
	Samuti oli lubatud annuse alandamine 0,35 mg/kg-ni ravimi kehva taluvuse tõttu.																
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebot kasutati võrdlusrühmas vaid uuringu esimese 20 nädala jooksul (topeltpime faas).																
4.2.4 Uuringu pikkus	254 nädalat (umbes 5 aastat)																
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	ALAT normaalse taseme saavutanud patsientide hulk (põhineb vanuse ja soo-spetsiifilistel ALAT väärtustel, mis jäävad alla normaalse näidu [ULN])																
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>KANUMA ravirühmas saavutas 20-nädalase topeltpimedate uuringu ajal normaalse ALAT taseme oluliselt rohkem patsiente kui platseebo rühmas: 31% vs 7% (p=0,03).</p> <p>Avatud sildiga faasis täheldati samuti ALAT taseme kiiret langust patsientidel, kes uuringu alguses kuulusid platseebo rühma. Uuringu lõpus (pärast 5-aastast ravi) oli patsientide ALAT taseme normaliseerumise määr 47%. ALAT taseme mediaan langes algselt 87,0 U/l-lt 38,0 U/l-ni uuringu lõpus.</p> <p><i>Tabel 7. ALAT normaliseerumise tulemused</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ALAT normaliseerumine</th> <th>KANUMA</th> <th>Platseebo</th> <th>Erinevus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Topeltpime faas (20 nädalat)</td> <td>11/36 (31%)</td> <td>2/30 (7%)</td> <td>24% (p=0,0271)</td> </tr> <tr> <td>Avatud sildiga faas (100 nädalat)</td> <td>28/62 (45%)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Uuringu lõpp (5 aastat)</td> <td>31/66 (47%)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table>	ALAT normaliseerumine	KANUMA	Platseebo	Erinevus	Topeltpime faas (20 nädalat)	11/36 (31%)	2/30 (7%)	24% (p=0,0271)	Avatud sildiga faas (100 nädalat)	28/62 (45%)	NA	NA	Uuringu lõpp (5 aastat)	31/66 (47%)	NA	NA
ALAT normaliseerumine	KANUMA	Platseebo	Erinevus														
Topeltpime faas (20 nädalat)	11/36 (31%)	2/30 (7%)	24% (p=0,0271)														
Avatud sildiga faas (100 nädalat)	28/62 (45%)	NA	NA														
Uuringu lõpp (5 aastat)	31/66 (47%)	NA	NA														
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<ul style="list-style-type: none"> • ASAT normaliseerumine • Langus maksa rasvasisalduses • Maksa mahu vähenemine • Langus LDL-c tasemes • Langus mitte-LDL-c tasemes • Tõus TG väärtuses • Tõus HDL-c tasemes • Ohutus 																
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>ASAT normaliseerumine</p> <p>Topeltpimedas faasis normaliseerus ASAT tase KANUMA rühmas oluliselt suuremal hulgal patsientidel kui platseebo rühmas: 42% vs 3% (p<0,001).</p> <p>Avatud sildiga faasis täheldati samuti ASAT taseme kiiret langust patsientidel, kes uuringu alguses kuulusid platseebo rühma. Pärast 5-aastast avatud sildiga ravi oli patsientide ASAT taseme normaliseerumise määr 66%. ASAT taseme mediaan langes algselt 69,8 U/l-lt 32,0 U/l-ni uuringu lõpus.</p> <p><i>Tabel 8. ASAT normaliseerumise tulemused</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ASAT normaliseerumine</th> <th>KANUMA</th> <th>Platseebo</th> <th>Erinevus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	ASAT normaliseerumine	KANUMA	Platseebo	Erinevus												
ASAT normaliseerumine	KANUMA	Platseebo	Erinevus														

Topeltpime faas (20 nädalat)	15/36 (42%)	1/30 (3%)	39% (p=0,0003)
Avatud sildiga faas (100 nädalat)	39/57 (68%)	NA	NA
Uuringu lõpp (5 aastat)	43/65 (66%)	NA	NA

Maksa rasvasisaldus

KANUMA ravi saanud patsientidel langes maksa rasvasisaldus oluliselt rohkem kui platseebo rühma patsientidel: 32% vs 4% (p<0,0001). Pärast 144-nädalast ravi vähenes keskmine rasvasisaldus alates viimasest avatud sildiga faasi visiidist (6,4%, n=65) kuni viimase visiidini uuringu lõpus (6,0%, n=39).

26 patsiendi kohta oli saadaval ka võrreldavad maksabiospsiad uuringu algusest ja topelt-pimedada faasi lõpust (20. nädalal). Maksa rasvade histopatoloogia (steatoos) paranemist, mis on määratletud kui rasvasisalduse morfomeetrilise hindamise $\geq 5\%$ vähenemine algtasemest kuni topeltpimedada perioodi lõpuni, teatati suuremal osal KANUMA-ravi saanud patsientidest (62%) võrreldes platseeborühmaga (40%). Kuigi erinevus oli 22% KANUMA kasuks, ei olnud tulemus statistiliselt oluline (p=0,42).



Maksa maht

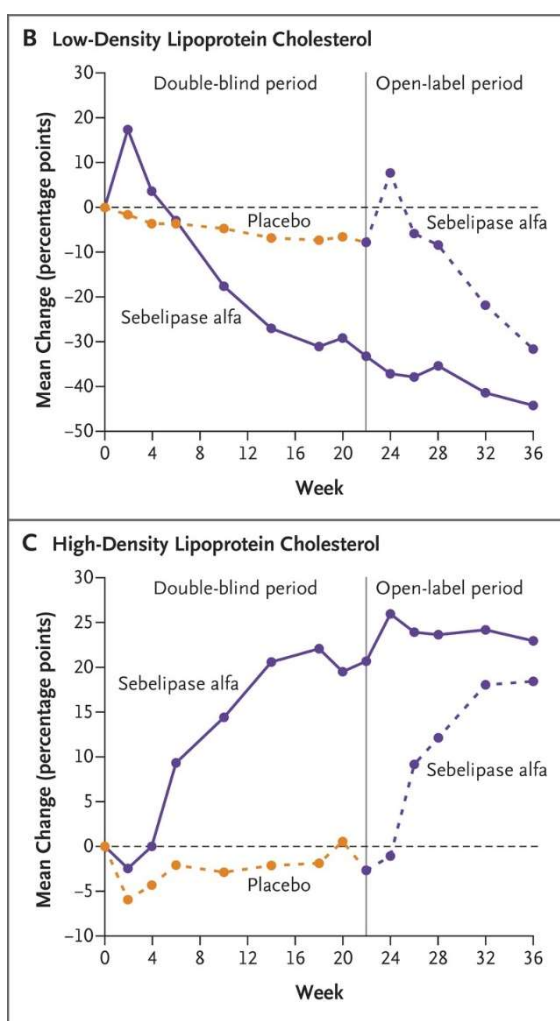
KANUMA ravi saanud patsientide maksa maht vähenes uuringu 20. nädalaks rohkem kui platseebo rühma patsientidel: 10,3% vs 2,7%.

Avatud sildiga faasi lõpus oli maksa mahu mediaanväärtus sama kui viimase visiidi ajal avatud sildiga faasi lõpus: 1,1.

Düslipideemia paranemine

Uuringu alguses olid seerumi lipiidi tasemed kõrgenenud: 38-l patsiendil 66-st oli LDL-c tase ≥ 190 mg/dl. KANUMA-ravi langetas LDL-c taset võrreldes algväärtusega oluliselt rohkem kui platseebo (langus 28% vs 6%; $p < 0,001$). KANUMA-ravi langetas ka mitte-HDL-c taset (langus 28% vs 7%, $p < 0,001$) ja triglütseriidide (TG) taset (langus 25% vs 11%; $p = 0,04$) oluliselt rohkem kui platseebo.

HDL-c tase tõusis KANUMA rühmas oluliselt rohkem kui platseebo rühmas (19,6% vs 0,3%; $p < 0,001$). Patsientidel, kes läksid platseebolt üle avatud sildiga KANUMA-ravile, esines sarnane langus LDL-c tasemes ja tõus HDL-c tasemes.



Patsientidel, keda raviti topeltperioodi faasi ajal KANUMA-ga, püsis langus LDL-c ja mitte-HDL-c tasemetes ka avatud sildiga faasis.

Uuringu lõpus langesid LDL-c, mitte-HDL-c ja triglütseriidide mediaanväärtused võrreldes algtasemega (197, 225 ja 142 mg/dl) vastavalt

	<p>142, 172 ja 125 mg/dl-ni, samas kui HDL-c mediaan tõusis 32 mg/dl-lt 39 mg/dl-ni.</p> <p>Ohutus Kõrvaltoimete esinemisest teatas topeltipimeda faasi jooksul 31 patsienti (86%). Enamasti (n=26) oli tegemist raviga mitte seotud kõrvaltoimetega. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines kahel (6%) patsiendil.</p> <p>Pikendusuuringu jooksul esines kõrvaltoimeid 64 (97%) patsiendil, enamik neist olid kerge või mõõduka raskusastmega. Tõsiseid kõrvaltoimeid avatud sildiga uuringufaaside ajal 11 patsiendil, kellest ainult ühel hinnati see ravimiga seotud kõrvaltoimeks (infusiooniga seotud toime).</p> <p>Uuringu jooksul ei esinenud ühtegi surmajuhtu.</p> <p>Immunogeensus Kogu uuringuperioodi jooksul esines ravimi-vastaseid antikehi 6-l (9%) patsiendil, neist kahel esines neutraliseerivaid antikehi. Ükski patsient, kellel esinesid neutraliseerivad antikehad, ei vajanud annuse tõstmist.</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>Imikutel: Ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon, lauturse, tahhükardia, respiratoorne distress, oksendamine, kõhulahtisus, lööve, makulopapuloosne lööve, palavik, hüpertermia, ravimispetsiifiliste antikehade olemasolu, kehatemperatuuri tõus, hapnikuga küllastatuse vähenemine, vererõhu tõus, südame löögisageduse suurenemine, hingamissageduse suurenemine.</p> <p>Lastel ja täiskasvanutel: Ülitundlikkus, pearinglus, kõhuvalu, kõhulahtisus, väsimus, palavik.</p>
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<p>Lastel ja täiskasvanutel: Anafülaktiline reaktsioon, tahhükardia, hüperemia, hüpotensioon, düspnoe, kõhu paisumine, lööve, papuloosne lööve, ebamugavustunne rindkeres, infusioonikoha reaktsioon, kehatemperatuuri tõus.</p>
Rasket kõrvaltoimed	Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia
Võimalikud tüsistused	-
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p><u>Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia</u> Alfasebelipaasiga ravitud patsientidel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksia. Seepärast peab olema alfasebelipaasi manustamisel kättesaadav sobiv meditsiiniline abi. Rasket reaktsioonide tekkimisel tuleb alfasebelipaasi infusioon kohe katkestada ja tuleb alustada sobivat ravi. Pärast rasket reaktsiooni tuleb kaaluda alfasebelipaasi uuesti manustamisega seotud riske ja kasu.</p>	

Pärast esimest alfasebelipaasi infusiooni, samuti pärast kõiki esimesi infusioone pärast annuse suurendamist, tuleb patsiente ühe tunni kestel jälgida anafülaksia või raske ülitundlikkusreaktsiooni nähtude või sümptomite suhtes.

Ülitundlikkusreaktsioonide korral rakendatavad meetmed võivad hõlmata infusiooni ajutist katkestamist, infusioonikiiruse vähendamist ja/või ravi antihistamiinide, antipüreetikumide ja/või kortikosteroididega. Infusiooni ajal allergilise reaktsiooni saanud patsientidele uuesti ravimit manustades tuleb olla ettevaatlik. Katkestamise korral võib infusiooni aeglasemalt uuesti alustada ja vastavalt talutavusele kiirust suurendada. Eelravi antipüreetikumide ja/või antihistamiinikumidega võib aidata ära hoida edasisi reaktsioone juhtudel, kus vajati sümptomaatilist ravi.

Raskete infusioonireaktsioonide korral ja toime puudumisel või kadumisel tuleb patsientidele teha analüüsid võimalike antikehade avastamiseks.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse 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. Soodusravim	Statiinid (atorvastatiin, simvastatiin, rosuvastatiin ± esetimiib)	50% soodusmäär
2. Tervishoiuteenus	Kood 8101 Kood 8102	Vereloome tüvirakkude autoloogne/allogeenne siirdamine*
3. Tervishoiuteenus	Kood 0J2124	Maksa siirdamine*

*LAL-D-ga seotud sümptomite ja tüsistuste koormuse vähendamiseks kasutatavad toetavad ravimeetodid (sh vereloome tüvirakkude siirdamine [HSCT] ja maksa siirdamine) leiavad vähe kasutust, sest need ei mõjuta oluliselt LAL-i kulgu. Eduka siirdamise puhul võib patsiendi kliiniline seisund ajutiselt stabiliseeruda, kuid need meetodid ei suuda patsientide lõpptulemust oluliselt mõjutada, sest muud haiguse tüsistused (maksavälised) võivad püsida.

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. Ravijuhised puuduvad				
2.				

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

KANUMA-ravi saanud kiiresti progresseeruva LAL-D-ga imikutel oli 12-kuu elulemusmäär 79%, võrreldes 0%-ga ajaloolises kontrollrühmas. KANUMA elulemuskasu püsis 60 kuud (elusolevate patsientide osakaal 68%) (LAL-CL03 ja LAL-CL08).

KANUMA ravi parandab LAL-D patsientide peamiseid biokeemilisi markereid, maksaga seotud kahjustusi ja laste puhul kasvu, võimaldades neil elada normaalsemat elu (LAL-CL03, LAL-CL08, LAL-CL02). Maksakahjustuse markerite (ALAT ja ASAT) paranemist seostatakse haiguse progressiooni peatumisega ning paranenud elukvaliteediga. Kõrgenenud kolesterooli taseme langetamine on oluline kardiovaskulaarse tervise jaoks. KANUMA-ravi saavutas kõigil patsientidel (imikud ja lapsed/täiskasvanud) seerumi transaminaaside taseme paranemise ja normaliseerumise ning seerumi lipiidide profiilide paranemise; lisaks on näidatud, et need tulemused püsivad kuni 5 aastat (LAL-CL03, LAL-CL08, LAL-CL02).

Lastel ja täiskasvanutel vähendab KANUMA maksa rasvasisaldust ja maksa mahtu oluliselt rohkem kui platseebo ($p < 0,001$ rasvasisalduse puhul) (LAL-CL02). Pikaajaline ravi KANUMA-ga näitab biopsia andmete põhjal potentsiaali peatada või tagasi pöörata maksafibroosi (steatoos paranes 62%-l patsientidest) (LAL-CL02).

KANUMA oli kliinilistes uuringutes osalenud patsientide seas üldiselt hästi talutav ja enamik kõrvaltoimeid olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ning uurijate hinnangul ei olnud need ravimiga seotud (LAL-CL03, LAL-CL08, LAL-CL02).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Ravi KANUMA'ga peab toimuma tervishoiutöötaja järelevalve all, kes on kogenud LAL-D-ga, muude ainevahetushäiretega või krooniliste maksahaigustega patsientide ravis. KANUMA't peab manustama väljaõppinud tervishoiutöötaja, kes suudab pakkuda erakorralist meditsiiniabi.

KANUMA't manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord nädalas (imikutel) või üks kord kahe nädala järel (lastel ja täiskasvanutel). Annuse suurendamist tuleb kaaluda suboptimaalse ravivastuse kliiniliste ja biokeemiliste kriteeriumite alusel.

Infusiooni kogumaht tuleb manustada ligikaudu 2 tunni jooksul. Pärast patsiendi ravitaluvuse kindlaksmääramist võib kaaluda 1-tunniseid infusioone. Annuse tõstmisel võidakse infusiooni kestust pikendada. Pärast esimest alfabeelipaasi infusiooni, samuti pärast kõiki esimesi infusioone pärast annuse suurendamist, tuleb patsiente ühe tunni kestel jälgida anafülaksia või raske ülitundlikkusreaktsiooni nähtude või sümptomite suhtes.

KANUMA't tuleb enne kasutamist lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega, järgides aseptika nõudeid. Selleks tuleb määrata vajaminevate viaalide arv patsiendi kehakaalu ja talle määratud annuse järgi (1-5 mg/kg). Soovitatav on lasta KANUMA

viaalidel enne lahendamist soojeneda temperatuurini 15 °C...25 °C, et vältida alfasebelipaasi valguosakeste moodustumist lahuses. Hoida valguse eest kaitstult. Lahust tuleb ettevaatlikult segada, mitte loksutada.

Lahjendatud lahus tuleb manustada patsientidele, kasutades madala valgusiduvusega infusioonisüsteemi, mis on varustatud süsteemisese, madala valgusiduvusega 0,2 µm filtriga, mille pindala on soovitatavalt suurem kui 4,5 cm², et vältida filtri ummistumist.

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	Gastroenteroloogia, 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 KANUMA'ga peab toimuma tervishoiutöötaja järelevalve all, kes on ainevahetushäiretega või krooniliste maksahaigustega patsientide ravis. KANUMA't 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	4 manustamiskorda 1 arvel
--	---------------------------

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1	13	13
2. aasta	1	13	13
3. aasta	1	13	13
4. aasta	1	13	13

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Tiivoja jt tegid ülevaate 1990-2017 aastatel Tartu Ülikooli Kliinikumi kliinilise geneetika keskses diagnoositud pärilikest ainevahetushaigustest [12]. Wolmani tõbi ehk infantiilne LAL-D diagnoositi selle 28-aastase perioodi jooksul 1 isikul. See on kooskõlas Orpha.net hinnanguga, et LAL-D-d esineb ca 1 juht 177 000 elussünni kohta, mis vastab Eestis oludes 1 juhule 13 aasta jooksul.

Lapse/täiskasvanueas LAL-D patsiente võiks kirjanduses raporteeritud levimuse alusel olla Eestis kuni 13 isikut [16], [18], kuid suure tõenäosusega on nad diagnoosimata või valediagnoosiga.

Hetkel ei ole taotlejale teadaolevalt Eestis LAL-D diagnoosiga ravi vajavat last, kuid kui see diagnoos tuleb, on kriitiline võimalikult kiiresti ravi alustamine, eriti kui tegu on infantiilse LAL-D-ga, mis progresseerub kiiresti ja ilma ravita surevad lapsed mõne kuu jooksul.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Gastroenteroloogia, sisemeditsiin, endokrinoloogia	
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Gastroenteroloogia, pediatría, sisemeditsiin, endokrinoloogia	
Tallinna Lastehaigla SA	Gastroenteroloogia, sisemeditsiin, endokrinoloogia, pediatría	
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Gastroenteroloogia, sisemeditsiin, endokrinoloogia, pediatría	
AS Lääne-Tallinna Keskhaigla	Gastroenteroloogia, sisemeditsiin, endokrinoloogia, pediatría	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	3035 – 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 ravijuhtudega?	Ultraharvik haigus – keskmiselt 1 juht 13 aasta jooksul.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	-
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	-
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse 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 ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitatakse koos farmakoökonomilise analüüsiga.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse eraldi.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Taotlejale teadaolevalt ei ole rahvusvahelisi kulutõhusushinnanguid avaldatud.		

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta 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
<p>[1] M. Francis <i>et al.</i>, „A216 CLINICAL MANIFESTATIONS OF LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY (LAL-D): THE INTERNATIONAL LAL-D REGISTRY“, <i>Journal of the Canadian Association of Gastroenterology</i>, kd 4, nr Supplement_1, lk 248–249, märts 2021, doi: 10.1093/jcag/gwab002.214.</p> <p>[2] D. L. Bernstein, H. Hülkova, M. G. Bialer, ja R. J. Desnick, „Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease“, <i>J Hepatol</i>, kd 58, nr 6, lk 1230–1243, juuni 2013, doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.014.</p> <p>[3] S. A. Jones <i>et al.</i>, „Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants“, <i>Genet Med</i>, kd 18, nr 5, lk 452–458, mai 2016, doi: 10.1038/gim.2015.108.</p> <p>[4] Ž. Reiner <i>et al.</i>, „Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction“, <i>Atherosclerosis</i>, kd 235, nr 1, lk 21–30, juuli 2014, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.</p> <p>[5] G. Grabowski, L. Charmas, ja H. Du, „Lysosomal acid lipase deficiencies: The Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum“, <i>The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases</i>, D. Valle, A. L. Beaudet, ja B. Vogelstein, Toim New York: McGraw-Hill, 2013.</p>

- [6] A. L. Beaudet, G. D. Ferry, B. L. Nichols, ja H. S. Rosenberg, „Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies“, *J Pediatr*, kd 90, nr 6, lk 910–914, juuni 1977, doi: 10.1016/s0022-3476(77)80557-x.
- [7] B. Zhang ja A. F. Porto, „Cholesteryl ester storage disease: protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency“, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, kd 56, nr 6, lk 682–685, juuni 2013, doi: 10.1097/MPG.0b013e31828b36ac.
- [8] M. Elleder *et al.*, „Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer“, *J Hepatol*, kd 32, nr 3, lk 528–534, märts 2000, doi: 10.1016/s0168-8278(00)80407-9.
- [9] F. Nascimbeni *et al.*, „AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement“, *Dig Liver Dis*, kd 52, nr 4, lk 359–367, apr 2020, doi: 10.1016/j.dld.2019.12.005.
- [10] E. Santos Silva *et al.*, „Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa“, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, kd 42, nr 5, lk e77–e82, okt 2018, doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.012.
- [11] B. Burton, „Orphanet: Lysosomal acid lipase deficiency“, *Orphanet*, aprill 2020. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=275761 (vaadatud 18. oktoober 2022).
- [12] E. Tiivoja, K. Muru, P. Kool, K. Reinson, K. Rähn, ja K. Õunap, „Pärilike ainevahetushaiguste diagnoosimise kokkuvõte ajavahemikul 1990–2017 TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus“, *Eesti Arst*, kd 99, nr 9, lk 537–545.
- [13] Statistikaamet, „RV0212: RAHVASTIK | Aasta, Vanus, Näitaja ning Sugu. Statistika andmebaas“, *RV0212: Rahvastik aasta alguses ja aastakeskmise rahvaarv soo ja vanuse järgi*, mai 2022. https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV0212/table/tableViewLayout2 (vaadatud 18. oktoober 2022).
- [14] R. Giugliani, A. Federhen, K. Michelin-Tirelli, M. Riegel, ja M. Burin, „Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory“, *Genet Mol Biol*, kd 40, nr 1, lk 31–39, märts 2017, doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0268.
- [15] P. J. Meikle, J. J. Hopwood, A. E. Clague, ja W. F. Carey, „Prevalence of Lysosomal Storage Disorders“, *JAMA*, kd 281, nr 3, lk 249–254, jaan 1999, doi: 10.1001/jama.281.3.249.
- [16] S. Muntoni *et al.*, „Prevalence of Cholesteryl Ester Storage Disease“, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, kd 27, nr 8, lk 1866–1868, aug 2007, doi: 10.1161/ATVBAHA.107.146639.
- [17] H. Poupetová, J. Ledvinová, L. Berná, L. Dvoráková, V. Kozich, ja M. Elleder, „The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations“, *J Inherit Metab Dis*, kd 33, nr 4, lk 387–396, aug 2010, doi: 10.1007/s10545-010-9093-7.
- [18] Stitzel No *et al.*, „Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia“, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, kd 33, nr 12, dets 2013, doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302426.
- [19] S. A. Jones *et al.*, „Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data“, *Molecular Genetics and Metabolism*, kd 117, nr 2, lk S63, veebr 2016, doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.308.
- [20] S. A. Jones *et al.*, „Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study“, *Orphanet J Rare Dis*, kd 12, nr 1, lk 25, veebr 2017, doi: 10.1186/s13023-017-0587-3.

- [21] A. C. Crocker, G. F. Vawter, E. B. Neuhauser, ja A. Rosowsky, „WOLMAN’S DISEASE: THREE NEW PATIENTS WITH A RECENTLY DESCRIBED LIPIDOSIS“, *Pediatrics*, kd 35, lk 627–640, apr 1965.
- [22] W. C. Marshall, B. G. Ockenden, A. S. Fosbrooke, ja J. N. Cumings, „Wolman’s disease. A rare lipidosis with adrenal calcification.“, *Arch Dis Child*, kd 44, nr 235, lk 331–341, juuni 1969.
- [23] B. K. Burton, N. Silliman, ja S. Marulkar, „Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency“, *Curr Med Res Opin*, kd 33, nr 7, lk 1211–1214, juuli 2017, doi: 10.1080/03007995.2017.1309371.
- [24] T. Demaret *et al.*, „Sebelipase alfa enzyme replacement therapy in Wolman disease: a nationwide cohort with up to ten years of follow-up“, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, kd 16, nr 1, lk 507, dets 2021, doi: 10.1186/s13023-021-02134-3.
- [25] R. Kohli, V. Ratziu, M. I. Fiel, E. Waldmann, D. P. Wilson, ja M. Balwani, „Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group“, *Mol Genet Metab*, kd 129, nr 2, lk 59–66, veebr 2020, doi: 10.1016/j.ymgme.2019.11.004.
- [26] A. Sun, „Lysosomal storage disease overview“, *Ann Transl Med*, kd 6, nr 24, lk 476, dets 2018, doi: 10.21037/atm.2018.11.39.
- [27] D. J. Rader, „Lysosomal Acid Lipase Deficiency — A New Therapy for a Genetic Lipid Disease“, *New England Journal of Medicine*, kd 373, nr 11, lk 1071–1073, sept 2015, doi: 10.1056/NEJMe1509055.
- [28] M. Shapiro, „RARE GENETIC DISORDERS ALTERING LIPOPROTEINS“, 2000. Vaadatud: 18. oktoober 2022. [Online]. Available at: https://www.researchgate.net/publication/295010771_RARE_GENETIC_DISORDERS_ALTERING_LIPOPROTEINS
- [29] B. K. Burton *et al.*, „Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency“, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, kd 61, nr 6, lk 619–625, dets 2015, doi: 10.1097/MPG.0000000000000935.
- [30] S. Vijay *et al.*, „Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies“, *Orphanet J Rare Dis*, kd 16, nr 1, lk 13, jaan 2021, doi: 10.1186/s13023-020-01577-4.
- [31] B. K. Burton, F. Feillet, K. N. Furuya, S. Marulkar, ja M. Balwani, „Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study“, *J Hepatol*, kd 76, nr 3, lk 577–587, märts 2022, doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.026.
- [32] B. K. Burton *et al.*, „A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency“, *New England Journal of Medicine*, kd 373, nr 11, lk 1010–1020, sept 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1501365.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Hanno Püttsepp (allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	

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)".