



Xenpozyme (olipudaza alfa)

we wskazaniu:

u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. *Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN)

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2021

Nr: 32/2023

Data ukończenia: 23.02.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
2 PRZEDMIOT ANALIZY	8
2.1 Informacje podstawowe	8
2.2 Szczegółowe warunki stosowania wg ChPL	9
2.2.1. Przeciwwskazania.....	9
2.2.2. Diagnostyka	9
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	10
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	10
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	10
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	17
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	19
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	19
3.4.2. 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	19
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	19
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	20
4.1 Szacowanie wielkości populacji	20
4.1.1. Wyniki oszacowań	20
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	20
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	22
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
5.2 Opis badań	22
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	28
5.4 Ocena jakości badań.....	30
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	30
5.4.2. Opis komparatora	31
5.4.3. Opis punktów końcowych	31
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania	32
5.4.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	32
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	32
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI	33
6.1 Ocena skuteczności klinicznej	33
6.1.1. Analiza skuteczności – wyniki RCT	33

6.1.2.	Analiza skuteczności w badaniach jednoramiennych.....	36
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	43
6.3	Podsumowanie siły interwencji	46
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	49
7.1	Dane wejściowe do modelu	49
7.2	Oszacowanie kosztów terapii	49
7.2.1.	Założenia	49
7.2.2.	Wyniki	50
7.3	Przegląd rekomendacji refundacyjnych i analiz HTA.....	51
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	55
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	55
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	55
8.3	Niepewność dodatkowych danych	55
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	55
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	55
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	56
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	57
9.1	Populacja docelowa	57
9.2	Wskaźniki oceny efektywności	57
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne	57
10	ZAŁĄCZNIKI	58
10.1	Załącznik 1 – Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego	58
10.2	Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji.....	59
10.3	Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	59
	SPIS TABEL	60
	SPIS RYSUNKÓW.....	62
	PIŚMIENNICTWO	63

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

Choroba Niemann-Picka (NPD) obejmuje grupę lizosomalnych zaburzeń spichrzeniowych dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Wspólną cechą zaburzeń jest niedobór i/lub bardzo niska aktywność hydrolazy lizosomalnej, kwaśnej sfingomielinazy. W literaturze opisano dwie grupy pacjentów, pierwsza charakteryzuje się niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASM; „typy A i B”, spowodowanym mutacjami w genie SMPD1), a druga jest spowodowana wadliwą funkcją transportu cholesterolu („typ C” spowodowany mutacjami w NPC1 w około 95% przypadków lub w genie NPC2).

Diagnoza stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych, w tym badania poziomu sfingomielinazy i lipidogramu. Diagnostyka może być przeprowadzona także na etapie prenatalnym poprzez analizę genetyczną materiału pozyskanego na drodze amniopunkcji.

Szacuje się, że około 1 na 10 milionów rodzi się z chorobą Niemann-Picka typu A i około 1 na 250 000 osób z chorobą Niemann-Picka typu B. [7] Częstość występowania niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (łącznie choroby Niemann-Picka (NPD typu A i B) szacuje się w Europie na 1/167 000–250 000 urodzeń.

Pacjenci z NPD typu A mają hepatosplenomegalię, trudności w połykaniu pokarmu, utratę wczesnych zdolności motorycznych w pierwszych kilku miesiącach życia. Występuje szybka, postępująca i głęboka utrata funkcji neurologicznych prowadząca do śmierci w wieku od 2 do 3 lat.

NPD typu B jest diagnozowana zwykle później, nawet w okresie dojrzewania i jest mniej dotkliwa niż NPD-A, z dobrym rokowaniem co do przeżycia do dorosłości (średnia długość życia 32,9 lat). Większość pacjentów ma hepatosplenomegalię, niski wzrost z opóźnionym dojrzewaniem szkieletu, śródmiąższową chorobę płuc. Większość pacjentów z NPD-B nie ma nieprawidłowości neurologicznych. U części pacjentów dochodzi do wydłużenia czasu przewodzenia nerwowego i stopniowej neurodegeneracji, objawiającej się ataksją mózdkową, oczopląsem, występowaniem objawów pozapiramidowych, niepełnosprawności intelektualnej, zaburzeń psychicznych i neuropatii obwodowej.

Osoby z NPD-A/B mają objawy pośrednie między NPD-A i NPD-B. Fenotyp osób z NPD-A/B jest bardzo zróżnicowany, chociaż zawsze występują pewne objawy ze strony OUN. Naturalny przebieg choroby powoduje skrócenie przewidywanej długości życia średnio o 68 lat w NPD typu A/B oraz 45 lat w przypadku NPD typu B.

Xenopozyme jest jedyną zarejestrowaną technologią lekową do leczenia niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. *Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza. Obecnie nie ma innych zatwierdzonych metod leczenia choroby. Dotychczasowe wytyczne zalecały leczenie objawowe.

Na podstawie odnalezionych informacji nie można oszacować obecnej populacji osób z w Polsce z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy typu A/B lub B. Przyjęte szacunki dla UE dotyczące częstości urodzeń osób z chorobą Niemann-Picka typu A i B powinny się przekładać się na-2 nowe przypadki rocznie w Polsce. Wg danych z 2017 r. Stowarzyszenie Chorych na Niemann-Picka miało zarejestrowanych około 40 dzieci wyłącznie z typem C choroby.

Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT (Wasserstein 2022) podwójnie zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo enzymatycznej terapii zastępczej olipudazą alfa w leczeniu dorosłych pacjentów z ASMD niezwiązanych z OUN i 3 badania jednoramienne w tym 2 badania obejmujące populację pacjentów poniżej 18 roku życia oraz 1 badanie dotyczące dorosłych. Włączone badania (RCT ASCENT oraz 3 próby jednoramienne) zostały przeprowadzone z udziałem 60 pacjentów z ASMD typu A/B lub B (40 dorosłych, 20 dzieci). Ogólnie przeprowadzono 5 badań klinicznych, w których wzięło udział 67 pacjentów z ASMD (47 dorosłych, 20 dzieci).

Badanie ASCEND (podwójnie zaślepienie RCT, kontrolowane placebo) zostało przeprowadzone z udziałem 36 dorosłych pacjentów z ASMD. Okres leczenia trwał 52 tyg. Po zakończeniu fazy zaślepienia pacjenci z grupy placebo mogli otrzymywać olipudazę alfa (przez 52 tyg.), a następnie zostali włączeni do długoterminowej obserwacji.[EPAR] W badaniu nie różnicowano typu ASMD, kryteria włączenia obejmowały typ A/B oraz B. Wielkość próby stanowi ograniczenie badania. Mediana wieku pacjentów wynosiła 30 lat (zakres: 18-66 lat). Średni wiek (SD) w chwili diagnozy ASMD wynosił 18 (18,4) lat. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ASCEND różniła się między ramionami badania: średni wiek (SD) w momencie rozpoznania choroby w grupie interwencji wyniósł 21,4 (20,3) a w ramieniu PLC 14,6 (16,1). Mediana w grupie

olipudazy alfa - 16,1, a w ramieniu placebo - 6,4, średni wiek pacjentów włączonych do badania w ramieniu interwencji (SD) wynosił 36,2 (12,7), a ramieniu placebo 35,5 (17,1). Najstarszy pacjent w grupie PLC miał 66 lat a w grupie interwencji 60 lat. W ramieniu PLC przeważały kobiety (72%), a do ramienia interwencji włączono taką samą liczbę kobiet i mężczyzn.

Pierwszorzędownym punktem końcowym były: procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej) od stanu wyjściowego do 52 tygodnia oraz procentowa zmiana objętości śledziony (w MRI) po 52 tyg.

W badaniu RCT zidentyfikowano niskie ryzyko błędów systematycznych w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen.

Badanie Thurberg 2020 przedstawia długoterminowe (42 miesiące) wyniki skuteczności olipudazy alfa u 5 dorosłych pacjentów z ASMD, którzy brali udział we wcześniejszym 26-tygodniowym badaniu fazy 1b.

Jakość badania Thurberg 2020 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania oraz brak przeprowadzonych analiz w podgrupach (ze względu na małą liczebność próby n=5).

Wyniki dla populacji pediatrycznej są dostępne wyłącznie z badań jednoramiennych (n=20, wyjściowa wartość DLCo znana była dla N=9, a po 2 latach dla N=14); Predefiniowanym celem badań była ocena bezpieczeństwa terapii. Wartości DLco, oceniano wyłącznie u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat, którzy byli w stanie wykonać test.

Badanie Diaz 2021 (ASCEND-Peds) - to wielośrodkowe, otwarte badanie fazy 1/2 z zastosowaniem dawki powtarzanej, oceniające bezpieczeństwo oraz tolerancję produktu leczniczego olipudazą alfa podawanego przez 64 tygodnie dzieciom i młodzieży w wieku < 18 lat z ASMD (typ A/B i B). Następnie wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie w otwartym, przedłużonym badaniu Diaz 2022 i otrzymywali produkt leczniczy olipudazą alfa przez okres do 5 lat.

Jakość badania Diaz 2021 i Diaz 2022 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Ograniczenie w obu badaniach obejmowały brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania.

Podsumowanie wyników badania RCT

Po 52 tygodniach leczenia odnotowano znamiennie statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej w zakresie:

- średniej procentowej zmiany wartości DLco od stanu wyjściowego;
- średniej procentowej zmiany objętości śledziony i wątroby (u wszystkich pacjentów leczonych olipudazą alfa obserwowano zmniejszenie objętości śledziony i wątroby);
- średniej procentowej zmiany liczby płytek krwi;
- średniej procentowej redukcji parametrów lipidów proaterogennych i średniego procentowego wzrostu parametrów lipidów przeciwaterogennych
- średniej procentowej zmiany objawów śródmiąższowych chorób płuc w TK
- średniej procentowej zmiany obrazu „mlecznego szła”.

EMA uznaje zaobserwowane w badaniu ASCEND różnice w zakresie redukcji objętości śledziony i wątroby za istotne klinicznie.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w ocenie *patient-reported outcomes* (PRO) w skalach BFI (Brief Fatigue Inventory), BPI (ang. Brief Pain Inventory), FACIT-D (Duszność).

Zawartość sfingomieliny w wątrobie, oceniana za pomocą badania histopatologicznego, zmniejszyła się średnio o 92,7 % po 52 tygodniach w grupie leczonej w porównaniu do placebo gdzie odnotowano wzrost o 10,9%.

Stężenie lizosfingomieliny, które jest znacznie podwyższone w osoczu pacjentów z ASMD, znamienne spadło po 52 tygodniach, odzwierciedlając zmniejszenie ilości sfingomieliny w tkankach.

Podsumowanie wyników badań jednoramiennych

Populacja dorosłych

U wszystkich 5 pacjentów w badaniu histopatologicznym zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie zawartości sfingomieliny w wątrobie, po 42 miesiącach leczenia. Różnica wynosiła $>99\%$ w stosunku do wartości wyjściowych.

Spadki stężenia lizosfingomieliny w osoczu u pacjentów kontynuujących leczenie były mniej wyraźne po 42 miesiącach niż w krótszym okresie obserwacji i utrzymywały się powyżej wartości obserwowanych u zdrowych ochotników (<10 ng/ml), co może być spowodowane trwającym klirensiem wątrobowym.

W odniesieniu do wyników profilu lipidowego, w ciągu 42 miesięcy leczenia olipudazą alfa obserwowano postępujące zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (4 z 5 pacjentów), LDL (4 z 5 pacjentów), VLDL (5 z 5 pacjentów), apoB-100 (4 z 5 pacjentów) i trójglicerydów (5 z 5 pacjentów). Jednocześnie przeciwatropogenne lipidy, HDL-C i apoA-I stopniowo wzrastały w ciągu 42 miesięcy leczenia u wszystkich pacjentów. Względny wzrost HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej wahał się od 60 do 200%, a wzrost apoA-I wahał się od 11 do 87% po 42 miesiącach w stosunku do poziomów wyjściowych. Poprawa odpowiadała spadkom stężenia sfingomieliny w wątrobie i osoczu w okresie obserwacji.

Populacja dzieci

Średnia objętość śledziona w całej populacji po roku leczenia zmniejszyła się o $-49,2 \pm 9,7\%$ ($p < 0,0001$). Zmiany objętości śledziona w okresie 52 tygodni były podobne w trzech grupach wiekowych (młodzieży, dzieci i młodszych dzieci), a średnie zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowych były istotne statystycznie dla każdej z tych grup. Po 24 miesiącach (Diaz 2022) wszyscy pacjenci osiągnęli objętość śledziona w zakresie łagodnej lub umiarkowanej splenomegalii, z wyjątkiem jednego, z wyjściową ciężką splenomegalią, u którego po 2 latach wynik splenomegalii był na granicy umiarkowanej. Średnia procentowa różnica objętości śledziona po 2 latach wyniosła $-60,9 \pm 1,8$ ($p < 0,0001$) i była podobna w analizowanych grupach wiekowych dzieci.

U wszystkich 10 pacjentów włączonych do badania Diaz 2021, którzy mieli wyjściowo ciężką hepatomegalię nastąpiła poprawa po 52 tygodniach leczenia do stopnia umiarkowanego. Średnia objętość wątroby w populacji ogólnej zmniejszyła się o $-40,6\%$ (SD 9,4) po 52 tyg. Zmiany objętości wątroby w czasie obserwacji były podobne w trzech grupach wiekowych (młodzieży, dzieci i młodszych dzieci), a średnie zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowych były istotne statystycznie dla każdej z tych grup. Po 24 miesiącach (Diaz 2022) średnia procentowa różnica objętości wątroby wyniosła $-49,0\%$ (SD 1,7), przy czym zmniejszanie wątroby w czasie było podobne we wszystkich grupach wiekowych.

Średnie poziomy aminotransferaz, które u pacjentów były wyjściowo podwyższone znormalizowały się podczas leczenia we wszystkich grupach wiekowych (Diaz 2021). W całej populacji średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej (\pm SD) w 52. tygodniu wynosiła $-51,9 \pm 15,2\%$ dla AST i $-59,4 \pm 21,9\%$ dla ALT.

Średnie stężenie bilirubiny całkowitej mieściło się w granicach prawidłowych na początku badania i przez cały czas trwania badania. W dwuletnim okresie obserwacji (Diaz 2022) średni (SD) procentowy spadek stężenia ALT wyniósł $64,4\%$ (16,6), AST $56,0\%$ (14,5) a bilirubiny całkowitej $45,3\%$ (18,2). Wszystkie różnice były istotne statystycznie.

Po 1 roku leczenia (Diaz 2021) poprawa średniej procentowej zmiany w % przewidywanej wartości DLco, oceniana u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat, którzy byli w stanie wykonać test, wyniosła 33% w stosunku do wartości wyjściowej, a po 2 latach $46,4\%$ (SD 4,1) (Diaz 2022). Średnie procentowe zmiany w czasie były podobne we wszystkich grupach wiekowych.

U wszystkich pacjentów w badaniu Diaz 2021 w wieku co najmniej 5 lat zdolnych do wykonywania badań czynnościowych płuc parametry FVC, FEV1 i TLC były poniżej normy na początku badania. Wyniki testów poprawiły się w 52 tygodniowym okresie obserwacji. Poprawa utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia (Diaz 2022).

W badaniu Diaz 2021 w 52. tygodniu zaobserwowano zmniejszenie obrazu „mlecznego szkła” i zmniejszenie wyniku ILD w TK, a poprawa ta utrzymywała się lub zwiększała po 24 miesiącach (Diaz 2022).

W 52-tygodniowym okresie leczenia zaobserwowano poprawę wyników poziomów lipidów (Diaz 2021), które utrzymywały się w normie w 24-miesięcznym okresie obserwacji (Diaz 2022).

Średnia wyjściowa liczba płytek krwi odzwierciedlała łagodną małopłytkowość. Procentowa poprawa parametrów w stosunku do wartości wyjściowej w 52. tygodniu leczenia była statystycznie istotna w całej populacji, grupie dzieci oraz w grupie niemowląt. W grupie młodzieży zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej nie była istotna statystycznie (Diaz 2021). W populacji ogólnej liczba płytek krwi utrzymywała się na podobnym poziomie po 24 miesiącach (Diaz 2022).

Wskaźnik wzrostu Z-score pacjentów włączonych do badania wyniósł od $-3,8$ do $-1,0$, a w 52. tyg. od $-3,4$ do $-0,6$. Średnia poprawa w 1-rocznym okresie obserwacji wyniosła: $0,56$ (Diaz 2021). Po 24 miesiącach średnia zmiana wskaźnika wzrostu Z-score w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła $1,2$. (Diaz 2022) Różnice były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z leczeniem olipudazą alfa w badaniu RCT były: ból głowy, mdłości, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśni oraz gorączka. Reakcje związane z infuzją (IARs) zwykle występowały w ciągu 12 do 72 godzin po infuzji i wskazywały na odpowiedź zapalną. Do najczęstszych IARs należały: ból głowy, bóle stawów i mdłości. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych między ramionami interwencji a PLC. W badaniach jednoramiennych z udziałem dzieci u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. 17% z nich uznano za związane z leczeniem, z czego 75% zidentyfikowano jako zdarzenie związane z infuzją. Do najczęstszych IAR należały: pokrzywka, gorączka i wymioty. W grupie młodzieży nie zgłoszono żadnych IAR. Ogółem 88% IAR było łagodnych, a 98% wystąpiło w ciągu 72 godzin od infuzji. Jedno poważne zdarzenie IAR było związane z reakcją anafilaktyczną u 17-miesięcznego pacjenta i wystąpiła podczas infuzji dawki 0,6 mg/kg m.c. (pacjent czasowo przerwał leczenie, a po wznowieniu leczenia osiągnął dawkę docelową). (Diaz 2021). W 2 roku leczenia olipudazą alfa nie pojawiły się żadne nowe problemy dotyczące bezpieczeństwa, a 99% wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem od pierwszej dawki do 24 miesiąca zgłoszono jako łagodne lub umiarkowane. Najczęstsze zdarzenia niepożądane które wystąpiły w 24-miesięcznym okresie obserwacji (Diaz 2022) to: gorączka, wymioty, pokrzywka, ból głowy z których większość stanowiły łagodne reakcje związane z infuzją (IAR). IAR zgłoszono u 13 pacjentów.

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej. W związku z brakiem takich danych Agencja odstąpiła od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Przeprowadzone przez Agencję wyliczenia wskazują, że koszt płatnika na 1 pacjenta, uwzględniający pełne dwa lata terapii w zależności od masy ciała pacjenta oraz dawkowania wyniesie: [REDACTED].

W wyniku przeglądu rekomendacji finansowych zidentyfikowano pozytywną opinię HAS 2022. Wskazuje się, że prognozowane wydatki na produkt leczniczy Xenpozyme (olipudaza alfa) przekraczają 20 milionów euro na rok (wpływ na wydatki uznaje się za istotny). W konsekwencji ww. lek będzie przedmiotem oceny farmakoekonomicznej.

IQWiG 2022 ocenił oszacowania kosztów terapii przedstawione przez podmiot odpowiedzialny jako wiarygodne. Koszty leku są tożsame z rocznymi kosztami terapii i są uzależnione od masy ciała pacjenta. Leczenie Xenpozyme jest długofalowe a koszty rocznej terapii na pacjenta wahają się [REDACTED].

Holenderska organizacja Zorginstituut Nederland (opinia w przygotowaniu) oszacowała wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia na maksymalnie 23 pacjentów rocznie. Roczne koszty leczenia wyniosą [REDACTED].

Opinie NICE oraz G-BA są w trakcie przygotowywania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Xenpozyme, Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 1 fiolka Xenpozyme, Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 5 fiolek Xenpozyme, Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 10 fiolek Xenpozyme, Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 25 fiolek
Substancja czynna	olipudaza alfa
Oceniane wskazanie	do stosowania u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ASMD, ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN). ICD-10 E75.24 (E75.241, E75.244)
Kryteria diagnostyczne	Potwierdzenie braku lub zmniejszonej aktywności sfingomielinazy za pomocą analiz biochemicznych lub molekularnych.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Dawkę produktu leczniczego Xenpozyme ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała u pacjenta ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. Body Mass Index) ≤ 30 lub optymalnej masy ciała u pacjenta z BMI > 30 . Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Xenpozyme wynosi 0,1 mg/kg mc. dla dorosłych, a następnie dawkę należy zwiększyć zgodnie ze schematem zwiększania dawki: I dawka (Dzień 1/Tydzień 0) 0,1 mg/kg mc., II dawka (Tydzień 2) 0,3 mg/kg mc., III dawka (Tydzień 4) 0,3 mg/kg mc., IV dawka (Tydzień 6) 0,6 mg/kg mc., V dawka (Tydzień 8) 0,6 mg/kg mc., VI dawka (Tydzień 10) 1 mg/kg mc., VII dawka (Tydzień 12) 2 mg/kg mc., VIII dawka (Tydzień 14) 3 mg/kg mc. (zalecana dawka podtrzymująca). Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Xenpozyme dla dzieci i młodzieży wynosi 0,03 mg/kg mc., a następnie dawkę należy zwiększyć zgodnie ze schematem zwiększania dawki: I dawka (Dzień 1/Tydzień 0) 0,03 mg/kg mc., II dawka (Tydzień 2) 0,1 mg/kg mc., III dawka (Tydzień 4) 0,3 mg/kg mc., IV dawka (Tydzień 6) 0,3 mg/kg mc., V dawka (Tydzień 8) 0,6 mg/kg mc., VI dawka (Tydzień 10) 0,6 mg/kg mc., VII dawka (Tydzień 12) 1 mg/kg mc., VIII dawka (Tydzień 14) 2 mg/kg mc., IX dawka (Tydzień 16) 3 mg/kg mc. (zalecana dawka podtrzymująca).
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Olipudaza alfa jest rekombinowaną ludzką kwaśną sfingomielinazą (wytwarzaną metodą rekombinacji DNA w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego), która zmniejsza nagromadzenie sfingomieliny (SM) w narządach u pacjentów z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD).
Grupa ATC	inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy, kod ATC: A16AB25
Status leku sierocego	Tak, 5.12.2016, EU/3/01/056
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	24.06.2022 EU/1/22/1659/001-004
Podmiot odpowiedzialny	Genzyme Europe B.V. Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Holandia

Źródło: ChPL Xenpozyme

2.2 Szczegółowe warunki stosowania wg ChPL

2.2.1. Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na olipudazę alfa lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych (L-metionina, disodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sacharoza)

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Potwierdzenie braku lub zmniejszonej aktywności sfingomielinazy za pomocą analiz biochemicznych lub molekularnych. W ciągu miesiąca przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xenpozyme należy oznaczyć aktywność aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]).

2.2.1.2 Monitorowanie

Pacjentów należy dokładnie obserwować podczas infuzji i przez odpowiedni czas po jej zakończeniu, w oparciu o ocenę kliniczną. Pacjentów należy poinformować o potencjalnych objawach nadwrażliwości/reakcji anafilaktycznych i poinstruować, aby w przypadku pojawienia się tych objawów natychmiast zgłosili się do lekarza. Postępowanie z reakcjami związanymi z infuzją zależy od nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych i może obejmować tymczasowe przerwanie infuzji produktu leczniczego Xenpozyme, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) odpowiednie leczenie. Jeżeli wystąpi ciężka nadwrażliwość lub reakcja anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego Xenpozyme i rozpocząć odpowiednie leczenie.

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości na olipudazę alfa lub utrata odpowiedzi na leczenie, można rozważyć badanie stężenia IgE ADA.

Podczas zwiększania dawki lub po wznowieniu leczenia po pominięciu dawek należy oznaczyć aktywność aminotransferaz w ciągu 72 godzin przed kolejną zaplanowaną infuzją produktu leczniczego Xenpozyme. Jeśli przed infuzją aktywność aminotransferaz jest powyżej wartości wyjściowej i >2-krotnie przekracza górną granicę normy (GGN), można dostosować dawkę produktu leczniczego Xenpozyme (poprzez ponowne podanie poprzedniej dawki lub jej zmniejszenie) lub tymczasowo wstrzymać leczenie w zależności od stopnia podwyższenia aktywności transaminaz.

Po osiągnięciu zalecanej dawki można, w ramach rutynowego postępowania klinicznego w ASMD, wykonywać badanie aktywności aminotransferaz

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy **Xenpozyme** jest stosowany we wskazaniu u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej s핑omyeliny (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN). Niedobór ASM typu A/B lub B klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49). W Polsce w 2019 roku współczynnik chorobowości związany z ww. kategorią wynosił **4 834,4 / 100 tys. (zakres 4 361,9 - 5 364,5)**.

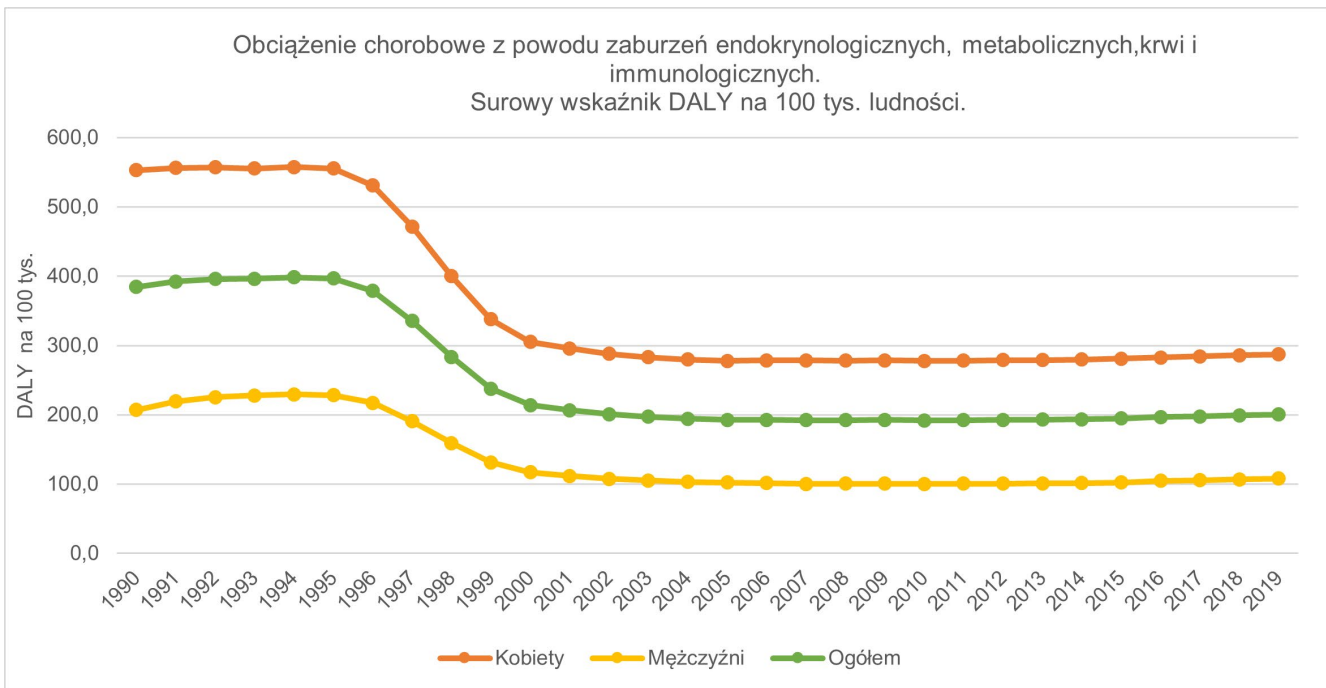
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: **200,6 (145,3 - 267,9)**;
 - Kobiety: **287,2 (205,1 - 386,8)**;
 - Mężczyźni: **108,3 (78,8 - 161,8)** ;

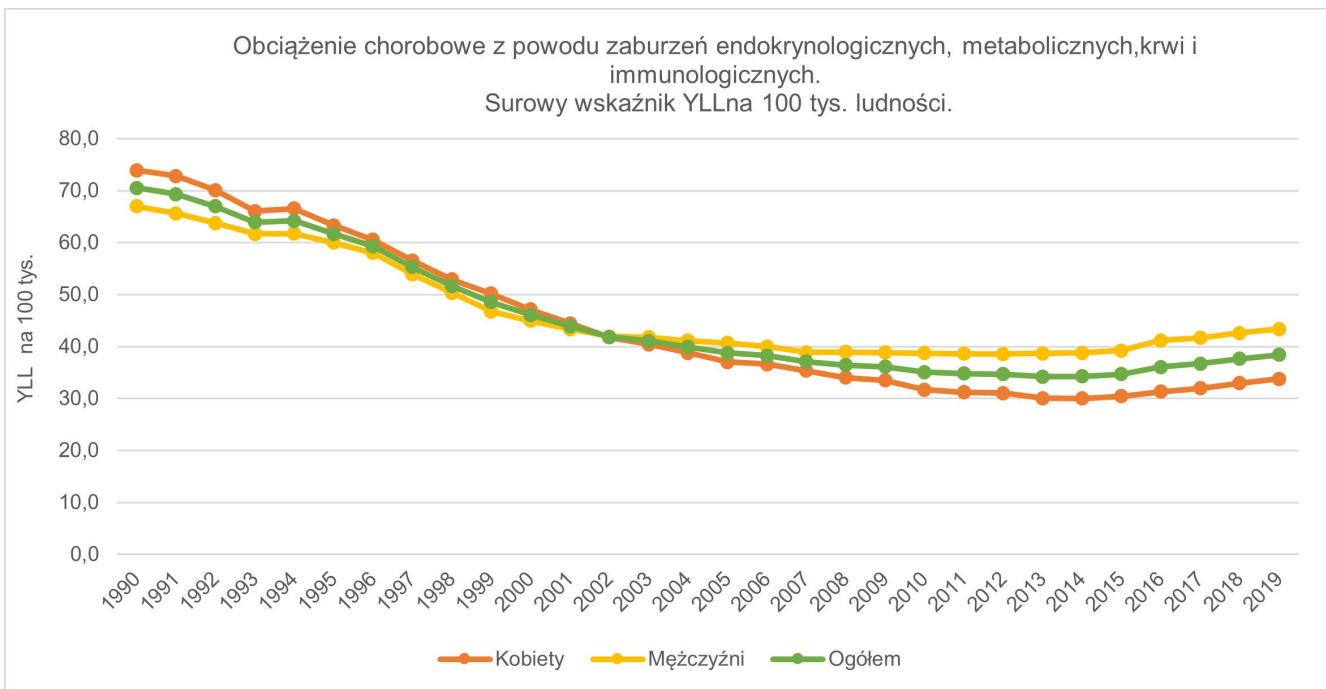
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost, YLL**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: **38,4 (29,5 - 70,4)** ;
 - Kobiety: **33,8 (25,8 - 60,1)**;
 - Mężczyźni: **43,4 (29,7 - 94,2)**;

Wykres trendu dla DALY i YLL.



Rysunek 1 Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



Rysunek 2 Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Obraz kliniczny choroby jest zróżnicowany w zależności od typu choroby Niemann-Picka. Objawy mogą ujawniać się od wczesnego dzieciństwa (TYP A/B), a nawet do okresu dojrzewania (TYP B). Typ B jest mniej dotkliwy z dobrym rokowaniem co do przeżycia do dorosłości. Typ A/B jest cięższą postacią choroby, fenotyp tych osób jest bardzo zróżnicowany, chociaż zawsze występują pewne objawy ze strony OUN. W każdym przypadku występuje postępujący hypersplenizm i stopniowe pogarszanie się czynności płuc. Proponowane wagi niesprawności dla różnych obrazów klinicznych choroby przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2 Wagi niesprawności

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Anemia łagodna	Pacjent czasami czuje się nieco zmęczony i osłabiony, ale nie ogranicza to wykonywania zwykłych, codziennych czynności	0,004 (0,001 – 0,008)
	Anemia umiarkowana	Pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie i osłabienie oraz brak tchu (zadyszkę) po wysiłku fizycznym, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności	0,052 (0,34 – 0,076)
	Anemia ostra	Pacjent odczuwa znaczne osłabienie i zmęczenie oraz brak tchu, ma trudności w wykonywaniu czynności wymagających wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji	0,149 (0,101 – 0,209)
	Plamica małopłytkowa	U Pacjenta łatwo dochodzi do powstania siniaków, czasami krwawi z dziąseł i nosa, czuje się osłabiony i ma pewne trudności z wykonywaniem codziennych czynności	0,159 (0,106 – 0,226)
	Niedoczynność tarczycy	Pacjent ma mało energii i jest mu zimno.	0,019 (0,01 – 0,032)
	Nadczynność tarczycy	Pacjent jest nerwowy, ma kołatania serca znacznie się poci i ma trudności ze snem	0,145 (0,096 – 0,202)
	Niewydolność serca, łagodna	Pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy przy umiarkowanych wysiłku fizycznym, tj. wchodzenie pod górę czy przejście ponad 400m na płaskim terenie; czuje komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku	0,041 (0,026 – 0,062)
	Niewydolność serca, umiarkowana	Pacjent nie może złapać tchu, łatwo się męczy nawet przy minimalnych wysiłku fizycznym tj. krótki spacer; czuje się komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniszego wysiłku.	0,072 (0,047 – 0,103)
	Niewydolność serca, ostra	Pacjent nie może złapać tchu i odczuwa zmęczenie nawet będąc w stanie odpoczynku; unika jakiegokolwiek aktywności fizycznej z obawy przed nasileniem problemów z oddychaniem	0,179 (0,122 – 0,251)
Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonanie codziennych czynności	0,049 (0,031 – 0,072)	

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 18.01.2023r.]

Tabela 3 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	6 691,4 (5 121,0 - 11 925,2)	8 074,2 (5 533,4 - 17 531,5)	14 765,6 (11 322,8 - 27 069,0)
DALY	56 944,2 (40 665,8 - 76 693,7)	20 144,0 (14 664,1 - 30 103,8)	77 088,2 (55 832,4 - 102 948,0)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 18.01.2023 r.]

Powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Definicja

Choroba Niemann-Picka (ang. Niemann-Pick disease NPD) obejmuje grupę lizosomalnych zaburzeń spichrzeniowych dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Wspólną cechą zaburzeń jest niedobór i/lub bardzo niska aktywność hydrolazy lizosomalnej, kwaśnej sfingomielinazy. W literaturze opisano dwie grupy pacjentów, pierwsza charakteryzuje się niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASM; „typy A i B”, spowodowanym mutacjami w genie SMPD1), a druga jest spowodowana wadliwą funkcją transportu cholesterolu („typ C” spowodowany mutacjami w NPC1 w około 95% przypadków lub w genie NPC2). Typ A charakteryzuje się wczesną hepatosplenomegalią i głębokimi objawami OUN, podczas gdy typ B to mniej dotkliwa postać o późniejszym początku, rzadko wykazuje objawy OUN. Pacjenci z typem C wykazują również organomegalię i neurodegenerację.

Kwaśna sfingomielinaza (ASM) jest fosfodiesterazą lizosomalną, która katalizuje hydrolizę sfingomieliny do ceramidu i fosfocholiny. Aktywność ASM jest niewystarczająca w chorobie Niemann-Picka typu A i B.[1]

W makrofagach odkładają się przede wszystkim sfingomielina, a także cholesterol i inne lipidy, nadając im charakterystyczny wygląd, który można stwierdzić w trakcie obserwacji mikroskopowych. Nadmierne nagromadzenie lipidów w komórkach ośrodkowego układu nerwowego, prowadzi do ich śmierci. Chorzy z typem B mają resztkową aktywność sfingomielinazy wystarczającą dla przebiegu reakcji odszczepienia ceramidu od fosfocholiny w stopniu bardzo ograniczonym.[2]

Obraz kliniczny i rokowanie

Wyróżniamy cztery typy choroby posiadające różny przebieg w zależności od wieku pacjenta, w którym się ona uaktywniła: typ A, B, C i D

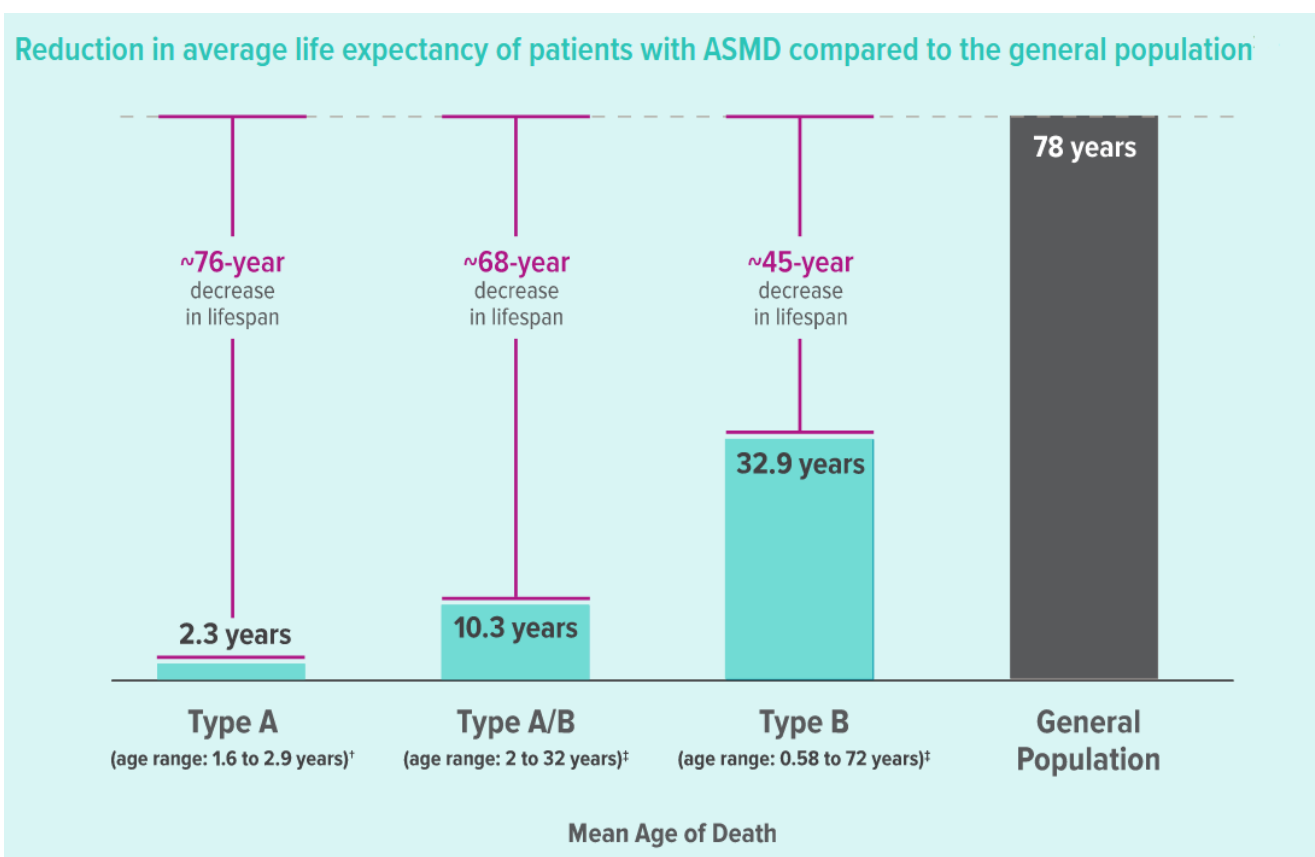
NPD typu A — choroba Niemann-Picka typu A to ostra postać neuropatyczna. Pacjenci dotknięci chorobą mają hepatosplenomegalię, trudności w połykaniu pokarmu, utratę wczesnych zdolności motorycznych w pierwszych kilku miesiącach życia. Występuje szybka, postępująca i głęboka utrata funkcji neurologicznych prowadząca do śmierci w wieku od 2 do 3 lat. Neuropatia obwodowa objawia się hipotonią i nieprawidłowymi odruchami. Przechowywanie sfingomieliny w makrofagach płucnych prowadzi do śródmiąższowej choroby płuc, częstych infekcji dróg oddechowych, a często do niewydolności oddechowej. U wszystkich osób dotkniętych chorobą na dnie oka widoczne są wiśniowoczerwone plamki, które jednak mogą nie być obserwowane na wczesnym etapie choroby.[3] U pacjentów w tej grupie poziom ASM wynosi mniej niż 5% normy.[4]

NPD typu B — choroba Niemann-Picka typu B jest diagnozowana zwykle później, nawet w okresie dojrzewania i jest mniej dotkliwa niż NPD-A, z dobrym rokowaniem co do przeżycia do dorosłości. NPD-B charakteryzuje się rozwojem hepatosplenomegalii w okresie niemowlęcym lub dziecięcym. Większość pacjentów dotkniętych chorobą ma trombocytopenię wtórną do hipersplenizmu. Inne ogólnoustrojowe objawy obejmują niski wzrost z opóźnionym dojrzewaniem szkieletu, śródmiąższową chorobę płuc, hiperlipidemię i nieprawidłowości oczne (plamka żółtawa i plamki wiśniowo-czerwone). Historia naturalna to postępujący hipersplenizm i stopniowe pogarszanie się czynności płuc.

Większość pacjentów z NPD-B nie ma żadnych nieprawidłowości neurologicznych. Jednak u części pacjentów, którzy przeżyli wczesne dzieciństwo, dochodzi do wydłużenia czasu przewodzenia nerwowego i stopniowej neurodegeneracji, objawiającej się ataksją mózdkową, oczopląsem, występowaniem objawów pozapiramidowych, niepełnosprawności intelektualnej, zaburzeń psychicznych i neuropatii obwodowej.[3] W typie B zachowane jest około 10% normalnego poziomu sfingomielinazy.[4]

Osoby z NPD-A/B mają objawy pośrednie między NPD-A i NPD-B. Fenotyp osób z NPD-A/B jest bardzo zróżnicowany, chociaż zawsze występują pewne objawy ze strony OUN.[5]

Typy C i D – choroby mogą objawić się we wczesnym wieku albo rozwinąć się w wieku dojrzewania lub w wieku dorosłym. Chorzy mają tylko umiarkowane powiększenie śledziony i wątroby, ale uszkodzenie mózgu może być obszerne i powodować niezdolność do spoglądania do góry i w dół, trudności w chodzeniu i przełykaniu oraz postępującą utratę wzroku i słuchu. Typy C i D są określane poprzez wadę, która przeszkadza w prawidłowym transporcie cholesterolu między komórkami mózgu[6]



Rysunek 3 Przewidywana długość życia pacjentów z chorobą Niemann-Picka

Źródło: <https://www.asmdfacts.com/hcp/disease-burden>

Epidemiologia

Szacuje się, że około 1 na 10 milionów ludzi rodzi się z chorobą Niemann-Picka typu A i około 1 na 250 000 osób z chorobą Niemann-Picka typu B.[7]

W Europie częstość występowania niedoboru kwaśnej sfgomielinazy (łącznie choroby Niemann-Picka (NPD) typu A i B) szacuje się na 1/167 000–250 000 urodzeń. NPD typu A (NPD-A) jest bardziej rozpowszechniona w populacji Żydów aszkenazyjskich, gdzie szacowany wskaźnik urodzeń szacuje się na 1/33 000.[8]

W Polsce działa Stowarzyszenie Chorych na Niemann-Picka zrzeszające dzieci i ich rodziny dotknięte chorobą Niemann-Picka. W 2017 r było zarejestrowanych około 40 dzieci wyłącznie z typem C choroby.

Rozpoznanie

Diagnoza stawiana jest na podstawie widocznych objawów (obrazu klinicznego) oraz wyników badań laboratoryjnych, w tym oznaczenie aktywności sfingomielinazy w leukocytach krwi obwodowej lub hodowli fibroblastów i lipidogram.

Ostateczne rozpoznanie NPD-A i NPD-B przeprowadza się poprzez wykrycie obu alleli chorobotwórczych w SMPD1 lub przez wykazanie niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ASMD),[3] a w przypadku NPD typu C w genach NPC 1, NPC 2.[9]

Diagnostyka może być przeprowadzona także na etapie prenatalnym poprzez analizę genetyczną materiału pozyskanego na drodze amniopunkcji.

Chcąc potwierdzić podejrzenie choroby Niemann-Picka, należy przeprowadzić badanie genetyczne na obecność mutacji w genach SMPD 1, w typie A i B, oraz NPC 1, NPC 2 w przypadku typu C. Inną metodą jest oznaczenie aktywności sfingomielinazy w leukocytach krwi obwodowej lub hodowli fibroblastów.

Leczenie

Obecnie nie ma „standardowego leczenia” choroby, stosuje się leczenie objawowe. Sporadycznie wykonuje się splenektomię z powodu trombocytopenii, ale wiadomo, że usunięcie śledziony zaostrza zajęcie płuc. Przeszczep wątroby jest rzadko wykonywany, a przeszczep szpiku kostnego wiąże się z dużą chorobowością i śmiertelnością. Leczenie paliatywne lekami hipolipemizującymi, antybiotykami i suplementacją tlenu (O2) przynosi ograniczone korzyści.[1]

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Porównanie wskazania rejestracyjnego (rejestracyjne kryteria kwalifikacji do leczenia) z kryteriami kwalifikacji badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu analizowanej technologii medycznej, tj. 4 badań klinicznych: badanie u pacjentów dorosłych ASCEND (RCT fazy 2/3), u dzieci ASCEND-Peds oraz przedłużone badanie u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (badania jednoramienne).

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<p>Badanie ASCEND (NCT02004691)</p> <ul style="list-style-type: none">• Wiek ≥ 18• potwierdzony niedobór kwaśnej sfingomielinazy (ASMD)• zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLco) $\leq 70\%$ przewidywanej wartości prawidłowej,• objętość śledziony ≥ 6 wielokrotności objętości prawidłowej (ang. multiples of normal, MN) mierzonej za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI)• wynik ≥ 5 według skali oceny splenomegalii (ang. splenomegaly related score SRS).	Produkt leczniczy Xenpozyme jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN).
<p>Badanie ASCEND-Peds (NCT02292654)</p> <ul style="list-style-type: none">• wiek < 18 lat• potwierdzony niedobór kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) – (typu B lub A/B)• objętość śledziony ≥ 5 MN• wskaźnik wzrostu Z-score ≤ -1	

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p><u>Badanie NCT02004704</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci uczestniczący we wcześniejszym badaniu klinicznym olipudazy alfa z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa • ujemny wynik testu ciążowego w moczu na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej beta (β HCG). • Abstynencja seksualna lub stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcji do 15 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku 	
Kryteria wykluczenia	
<p><u>Badanie ASCEND</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie badanego leku w okresie 30 dni przed włączeniem do badania • obecność poważnych chorób współistniejących: • choroby serca (np. klinicznie istotna arytmia, umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie płucne lub klinicznie istotna dysfunkcja zastawek, frakcja wyrzutowa lewej komory w badaniu echokardiograficznym $\leq 40\%$); • aktywne HPV typu B lub typu C • zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); • nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat (inny niż nieczerniakowy rak skóry) • inny poważny stan chorobowy, który może wykluczyć z udziału w badaniu. • liczba płytek krwi $< 60\ 000/\mu\text{l}$ na podstawie średniej z 2 próbek • INR $> 1,5$ 	
<p><u>Badanie ASCEND-Peds</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • otrzymanie badanego leku w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; • obecność poważnych chorób współistniejących: • HPV typu B lub C, wirusem HIV, • marskość wątroby, • choroba serca (np. klinicznie istotna arytmia, umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie płucne lub klinicznie istotna dysfunkcja zastawek, frakcja wyrzutowa lewej komory w badaniu echokardiograficznym $\leq 40\%$); • nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ≤ 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego), • ASMD typu A; • stan po przeszczepieniu narządu • liczba płytek krwi $< 60 \times 10^3/\mu\text{l}$ (średnia z 2 próbek przesiewowych w odst. do 24 godz.); • aminotransferazy (AIAT, AspAT) > 250 j.m./l • bilirubina całkowita $> 1,5$ mg/dl; • INR $> 1,5$. • przyjmowanie leków, które mogą zmniejszać aktywność olipudazy alfa (np. fluoksetyna, chlorpromazyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) 	<p>Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na olipudazę alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat</p>
<p><u>Badanie NCT02004704</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stan zdrowia uniemożliwiający kontynuację leczenia (w opinii lekarza) • przyjmowanie leków zmniejszających aktywność olipudazy alfa, np. fluoksetyna, chlorpromazyna; trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, dezypramina) 	

Badanie rejestracyjne	ChPL
Monitorowanie	
<p><u>Badanie ASCEND</u></p> <p>Ocena bezpieczeństwa obejmowała badania przedmiotowe, ocenę kardiologiczną, kliniczne badania laboratoryjne, stężenie biomarkerów bezpieczeństwa w osoczu oraz zgłaszanie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Badanie ASCEND PEDS</p> <p>Monitorowanie (hospitalizacja) pacjentów przez co najmniej 24 godziny po infuzji podczas zwiększania dawki. W badaniu stale monitorowano zdarzenia niepożądane, parametry życiowe, EKG, kliniczne badania laboratoryjne, w tym czynność wątroby, biomarkery bezpieczeństwa (w tym ceramid, białko C-reaktywne o wysokiej czułości, ferrytynę, kalcytoninę, interleukinę 6 [IL-6] i interleukinę 8 [IL-8]), prowadzono badania przedmiotowe i neurologiczne.</p>	<p>Pacjentów należy dokładnie obserwować podczas infuzji i przez odpowiedni czas po jej zakończeniu, w oparciu o ocenę kliniczną. Pacjentów należy poinformować o potencjalnych objawach nadwrażliwości/reakcji anafilaktycznych i poinstruować, aby w przypadku pojawienia się tych objawów natychmiast zgłosili się do lekarza. Postępowanie z reakcjami związanymi z infuzją zależy od nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych i może obejmować tymczasowe przerwanie infuzji produktu leczniczego Xenpozyme, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) odpowiednie leczenie. Jeżeli wystąpi ciężka nadwrażliwość lub reakcja anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego Xenpozyme i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości na olipudazę alfa lub utrata odpowiedzi na leczenie, można rozważyć badanie stężenia IgE ADA.</p> <p>Podczas zwiększania dawki lub po wznowieniu leczenia po pominięciu dawek należy oznaczyć aktywność aminotransferaz w ciągu 72 godzin przed kolejną zaplanowaną infuzją produktu leczniczego Xenpozyme. Jeśli przed infuzją aktywność aminotransferaz jest powyżej wartości wyjściowej i >2-krotnie przekracza górną granicę normy (GGN), można dostosować dawkę produktu leczniczego Xenpozyme (poprzez ponowne podanie poprzedniej dawki lub jej zmniejszenie) lub tymczasowo wstrzymać leczenie w zależności od stopnia podwyższenia aktywności transaminaz.</p> <p>Po osiągnięciu zalecanej dawki można, w ramach rutynowego postępowania klinicznego w ASMD, wykonywać badanie aktywności aminotransferaz</p>

Skróty: DLCO - zdolność dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide), SRS - skala oceny splenomegalii (ang. splenomegaly related score),

PODSUMOWANIE

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa (olipudaza alfa) w badaniu RCT została przeprowadzona jedynie w populacji dorosłych, a badanie obejmujące populację pediatryczną było niższej wiarygodności (badanie jednoramienne). W kryterium włączenia do badań był określony stopień splenomegalii ≥ 5 MN w przypadku dzieci i ≥ 6 MN w przypadku dorosłych. Zarejestrowanie wskazanie nie wyklucza stosowania leku u pacjentów, którzy spełniali kryteria wyłączenia badań rejestracyjnych (np. ciąża, zaburzenia czynności wątroby, ciężkie choroby serca).

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W dniu 16.01.2023 r., przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>,
- Trip Medical Database, https://www.tripdatabase.com,
- World Health Organization, <https://www.who.int/>

Odnaleziono 1 dokument dotyczący wytycznych praktyki klinicznej związanej z ASMD, który został opublikowany przed datą dopuszczenia do obrotu ocenianego leku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionym dokumencie International Group of ASMD Experts 2019 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Rekomendacje/wytyczne	Rekomendowane interwencje
<p>International Group of ASMD Experts 2019</p> <p>Global expert opinion Consensus on current practices for disease monitoring in patients across the spectrum of ASMD phenotypes</p> <p>Holandia</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus grupy ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Hepatomegalia związana z ASMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych • W końcowym stadium choroby: wykrywanie zmian wątrobowych, kontrolowanie obrzęków oraz wodobrzusza, zapobieganie krwawieniu spowodowanego żyłakami przełyku (stosowanie niselektywnych beta-blokerów z- lub bez endoskopowego podwiązania żyłaków; zgodnie z wytycznymi hepatologicznymi) oraz zapobieganie encefalopatii wątrobowej (np. redukcja poziomu amoniaku). • Profilaktycznie: szczepienia (przeciwko wirusowi wątroby typu A oraz B) oraz antybiotyki (w celu zapobiegania spontanicznemu bakteryjnemu zapaleniu otrzewnej). • Przeszczep wątroby (wykonany u kilku pacjentów z ASMD), decyzja o ewentualnym przeszczepie uzależniona musi być od występujących powikłań wynikających z marskości wątroby. <p><u>Splenomegalia związana z ASMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na możliwość pęknięcia śledziony (spowodowanego urazem), zaleca się ostrożność przy uprawianiu sportów kontaktowych. <p><u>Choroby płuc związane z ASMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podaż tlenu i/lub nieinwazyjna wentylacja (ciśnienie dodatnie) • Stosowanie leków rozszerzających oskrzela. • Szczepienia na grype, pneumokokowe zapalenie płuc oraz przeciwko Haemophilus influenzae typu B. • Unikanie wyrobów tytoniowych. <p><u>Zaburzenia pracy serca związane z ASMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki stosowanie w leczeniu niewydolności zastawek (zgodnie z wytycznymi). • Leczenie chirurgiczne w celu naprawy/wymiany zastawki (zastawek) serca. • Stentowanie/CABG w przypadku zwężenia i zablokowania tętnic wieńcowych <p><u>Dyslipidemia związana z ASMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wdrożenie odpowiedniej diety oraz (ewentualnie) implementacja leczenia statynami (zgodnie z wytycznymi, w trakcie terapii wymagane jest jednoczesne monitorowanie czynności wątroby). <p><u>Zaburzenia hematologiczne związane z ASMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku częstych/nasilonych krwotoków z nosa zalecane są interwencje takie jak tamponada czy kauteryzacja naczyń krwionośnych nosa. <p><u>Ból stawów i kończyn związany z ASMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktywność fizyczna w celu zapobiegania osteopenii. • W zależności od potrzeb – fizykoterapia. • Implementacja odpowiedniej diety oraz zmiana stylu życia (w celu zminimalizowania utraty masy kostnej) • Bilans kaloryczny pacjenta musi być odpowiednie dla jego rozwoju. <p><u>Objawy neurologiczne związane z ASMD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wsparcie w edukacji dla pacjenta. • Fizykoterapia. <p>Obecnie nie ma zatwierdzonych metod leczenia ASMD, chociaż enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) z olipudazą alfa (rekombinowaną ludzką kwaśną sfingomielinazą) jest w fazie badań klinicznych w leczeniu nieneurologicznych objawów ASMD. W związku z tym obecne postępowanie w ASMD jest ukierunkowane na zmniejszenie wpływu poszczególnych objawów za pomocą leczenia i modyfikacji stylu życia, które mają na celu zmniejszenie ewentualnych powikłań związanych z chorobą oraz poprawę jakości życia pacjentów. Opieka medyczna nad pacjentami z ASMD jest zazwyczaj świadczona przez specjalistów zajmujących się chorobami metabolicznymi. W skład zespołu opieki nad pacjentem mogą wchodzić lekarze pierwszego kontaktu i inni specjaliści (np. pediatrzy, kardiolodzy, pulmonolodzy, hepatolodzy i hematolodzy). Ponieważ w przewlekłych postaciach ASMD wątroba jest narządem, który w znacznym stopniu dotkniętym jest chorobą, hepatolodzy lub gastroenterolodzy mogą być pierwszymi specjalistami, którzy przyjmą pacjentów pediatrycznych z ASMD typu A lub A/B, podczas gdy u niektórych osób z ASMD typu B, rozpoznanie może zostać postawione dopiero po wystąpieniu choroby układu oddechowego w późnej dorosłości. Konsultacje i komunikacja między lekarzami zaangażowanymi w opiekę nad pacjentem z ASMD są bardzo ważne dla zapewnienia znajomości rutynowych ocen niezbędnych do zarządzania wieloukładowymi skutkami choroby.</p>

Wykaz skrótów: ASMD – niedobór kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency), ERT – enzymatyczna terapia zastępcza (ang. enzyme replacement therapy)

PODSUMOWANIE

Konsensus ekspercki (International Group of ASMD Experts 2019) zaleca leczenie objawów związanych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy. Wytyczne odnoszą się do postępowania w przypadku hepatomegalii, splenomegalii, chorób płucnych, zaburzeń pracy serca oraz zaburzeń hematologicznych, dyslipidemii, objawów neurologicznych czy wynikających z ASMD bólów stawów oraz kończyn. Obecnie nie ma zatwierdzonych metod leczenia ASMD, a enzymatyczna terapia zastępcza z olipudazą alfa (rekombinowaną ludzką kwaśną

sfingomielinazą) w momencie wydania rekomendacji była w fazie badań klinicznych w leczeniu nieneurologicznych objawów ASMD.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Xenpozyme nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR

Obecnie nie ma „standardowego leczenia” tej choroby, stosuje się leczenie objawowe. Sporadycznie wykonuje się splenektomię z powodu trombocytopenii, ale wiadomo, że usunięcie śledziony zaostrza zajęcie płuc. Przeszczep wątroby jest rzadko wykonywany, a przeszczep szpiku kostnego wiąże się z dużą chorobowością i śmiertelnością. Leczenie paliatywne lekami hipolipemizującymi, antybiotykami i suplementacją tlenu (O₂) przynosi ograniczone korzyści.

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych

Konsensus ekspercki (International Group of ASMD Experts 2019) zaleca leczenie objawów związanych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy. Obecnie nie ma zatwierdzonych metod leczenia ASMD, a enzymatyczna terapia zastępcza z olipudazą alfa (rekombinowaną ludzką kwaśną sfingomielinazą) w momencie wydania rekomendacji była w fazie badań klinicznych w leczeniu nieneurologicznych objawów ASMD.

- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego

W badaniu RCT komparatorem było placebo.

Obecnie w ramach listy refundacyjnej brak technologii lekowych finansowanych w ocenianym wskazaniu. Nie zidentyfikowano postępowań związanych z oceną wniosków o RDTL lub import docelowy. W ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych nie jest dostępny kompleksowy, interdyscyplinarny system leczenia.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W analizowanym wskazaniu nie ma dostępnych żadnych opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych. Stosuje się jedynie leczenie wspomagające, które ogranicza się do leczenia objawowego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań wtórnych.

PODSUMOWANIE:

Xenpozyme jest jedyną zarejestrowaną technologią lekową do leczenia objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza. Obecnie nie ma innych zatwierdzonych metod leczenia tej choroby. Dotychczasowe wytyczne zalecały leczenie objawowe.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Choroba Niemann-Picka (NPD) obejmuje grupę lizosomalnych zaburzeń spichrzeniowych dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Wspólną cechą zaburzeń jest niedobór i/lub bardzo niska aktywność hydrolazy lizosomalnej, kwaśnej sfingomielinazy. W literaturze opisano dwie takie grupy pacjentów, pierwsza charakteryzuje się niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASM; „typ A i B”, spowodowanym mutacjami w genie SMPD1), a druga jest spowodowana wadliwą funkcją transportu cholesterolu („typ C” spowodowany mutacjami w NPC1 w około 95% przypadków lub w genie NPC2). Diagnoza stawiana jest na podstawie widocznych objawów (obrazu

klinicznego) oraz wyników badań laboratoryjnych, w tym badania poziomu sfingomielinazy i lipidogramu. Diagnostyka może być przeprowadzona także na etapie prenatalnym poprzez analizę genetyczną materiału pozyskanego na drodze amniopunkcji.

Szacuje się, że około 1 na 10 milionów ludzi rodzi się z chorobą Niemann-Picka typu A i około 1 na 250 000 osób z chorobą Niemann-Picka typu B.[7] Częstość występowania niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (łącznie choroby Niemann-Picka (NPD) typu A i B) szacuje się w Europie na 1/167 000–250 000 urodzeń. [8]

Wg danych GBD w Polsce w 2019 roku współczynnik chorobowości związany z kategorią: Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne wynosił 4 834,4 / 100 tys. (zakres 4 361,9 - 5 364,5).

Pacjenci dotknięci chorobą Niemann-Picka typu A mają hepatosplenomegalię, trudności w polykaniu pokarmu, utratę wczesnych zdolności motorycznych w pierwszych kilku miesiącach życia. Występuje szybka, postępująca i głęboka utrata funkcji neurologicznych prowadząca do śmierci w wieku od 2 do 3 lat.

Choroba Niemann-Picka typu B jest diagnozowana zwykle później, nawet w okresie dojrzewania i jest mniej dotkliwa niż NPD-A, z dobrym rokowaniem co do przeżycia do dorosłości (średnia długość życia 32,9 lat). Większość pacjentów dotkniętych chorobą ma hepatosplenomegalię, niski wzrost z opóźnionym dojrzewaniem szkieletu, śródmiąższową chorobę płuc. Większość pacjentów z NPD-B nie ma żadnych nieprawidłowości neurologicznych. Jednak u części pacjentów, którzy przeżyli wczesne dzieciństwo, dochodzi do wydłużenia czasu przewodzenia nerwowego i stopniowej neurodegeneracji, objawiającej się ataksją mózdkową, oczopląsem, występowaniem objawów pozapiramidowych, niepełnosprawności intelektualnej, zaburzeń psychicznych i neuropatii obwodowej.

Osoby z NPD-A/B mają objawy pośrednie między NPD-A i NPD-B. Fenotyp osób z NPD-A/B jest bardzo zróżnicowany, chociaż zawsze występują pewne objawy ze strony OUN. Naturalny przebieg choroby powoduje skrócenie przewidywanej długości życia średnio o 68 lat w NPD typu A/B oraz 45 lat w przypadku NPD typu B.[10]

Xenopozyme jest jedyną zarejestrowaną technologią lekową do leczenia objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza. Obecnie nie ma innych zatwierdzonych metod leczenia tej choroby. Dotychczasowe wytyczne zalecały leczenie objawowe.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

Szacuje się, że około 1 na 10 milionów ludzi rodzi się z chorobą Niemann-Picka typu A i około 1 na 250 000 osób z chorobą Niemann-Picka typu B.[7]

W Europie częstość występowania niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (łącznie choroby Niemann-Picka (NPD) typu A i B) szacuje się na 1/167 000–250 000 urodzeń. NPD typu A (NPD-A) jest bardziej rozpowszechniona w populacji Żydów aszkenazyjskich, gdzie szacowany wskaźnik urodzeń szacuje się na 1/33 000.[8]

Do szacunków dla Polski przyjęto roczną liczbę urodzeń wg danych GUS (2021 – 331 511, 2020 – 355 309).

4.1.1. Wyniki oszacowań

Przewidywane wskaźniki urodzeń osób z chorobą Niemann-Picka typu B w UE szacuje się na 1 na 250 000, co w Polsce powinno przekładać się na 1 nowy przypadek rocznie.

Przewidywane wskaźniki urodzeń osób z chorobą Niemann-Picka typów A i B łącznie w UE szacuje się na 1 na 167 000- 250 000, co w Polsce powinno przekładać się na 2 nowe przypadki rocznie.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie odnalezionych informacji nie można oszacować obecnej populacji osób z w Polsce z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B.

Przyjęte szacunki dla UE dotyczące częstości urodzeń osób z chorobą Niemann-Picka typu A i B powinny się przekładać się na-2 nowe przypadki rocznie w Polsce.

Wg danych z 20217 r. Stowarzyszenie Chorych na Niemann-Picka zrzeszające dzieci i ich rodziny dotknięte chorobą Niemann-Picka miało zarejestrowanych około 40 dzieci wyłącznie z typem C choroby.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Xenpozyme (olipudaza alfa) we wskazaniu: u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku nr 1 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6 Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	populacja dzieci i młodzieży z objawami niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Xenpozyme (olipudaza alfa)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT (Wasserstein 2022) podwójnie zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo enzymatycznej terapii zastępczej olipudazą alfa w leczeniu dorosłych pacjentów z ASMD niezwiązanych z OUN i 3 badania jednoramienne w tym 2 badania obejmujące populację pacjentów poniżej 18 roku życia oraz 1 badanie dotyczące dorosłych. Włączone badania (RCT ASCENT oraz 3 próby jednoramienne) zostały przeprowadzone z udziałem 60 pacjentów z ASMD typu A/B lub B (40 dorosłych, 20 dzieci). Ogólnie przeprowadzono 5 badań klinicznych, w których wzięło udział 67 pacjentów z ASMD (47 dorosłych, 20 dzieci).

Badanie ASCEND (podwójnie zaślepienie RCT, kontrolowane placebo) zostało przeprowadzone z udziałem 36 dorosłych pacjentów z ASMD. Okres leczenia trwał 52 tyg. Po zakończeniu fazy zaślepienia pacjenci z grupy placebo mogli otrzymywać olipudazę alfa (przez 52 tyg.), a następnie zostali włączeni do długoterminowej obserwacji.[EPAR] W badaniu nie różnicowano typu AMSD, kryteria włączenia obejmowały typ A/B oraz B. Wielkość próby stanowi ograniczenie badania. Mediana wieku pacjentów wynosiła 30 lat (zakres: 18-66 lat). Średni wiek (SD) w chwili diagnozy ASMD wynosił 18 (18,4) lat. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ASCEND różniła się między ramionami badania: średni wiek (SD) w momencie rozpoznania choroby w grupie interwencji wyniósł 21,4 (20,3) a w ramieniu PLC 14,6 (16,1). Mediana w grupie olipudazy alfa - 16,1, a w ramieniu placebo - 6,4, średni wiek pacjentów włączonych do badania w ramieniu interwencji (SD) wynosił 36,2 (12,7), a ramieniu placebo 35,5 (17,1). Najstarszy pacjent w grupie PLC miał 66 lat a w grupie interwencji 60 lat. W ramieniu PLC przeważały kobiety (72%), a do ramienia interwencji włączono taką samą liczbę kobiet i mężczyzn.

Badanie Thurberg 2020 przedstawia długoterminowe wyniki (42 miesiące) skuteczności olipidazy alfa u 5 dorosłych pacjentów z ASMD którzy brali udział we wcześniejszym 26-tygodniowym badaniu fazy 1b.

Badanie Diaz 2021 (ASCEND-Peds)- to wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 1/2 z zastosowaniem dawki powtarzanej, oceniające bezpieczeństwo oraz tolerancję produktu leczniczego olipudazą alfa podawanego przez 64 tygodnie dzieciom i młodzieży w wieku < 18 lat z ASMD (typ A/B i B). Następnie wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie w otwartym, przedłużonym badaniu Diaz 2022 i otrzymywali produkt leczniczy olipudazą alfa przez okres do > 5 lat.

Tabela 7 Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Wasserstein 2022 (ASCEND; NCT02004691)</p>	<p>RCT fazy 2/3, podwójnie zaślepione Wieloośrodkowe – 23 ośrodki w 13 krajach (Argentyna, Australia, Brazylia, Chile, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Hiszpania, Turcja, Wielka Brytania Stany Zjednoczone). Randomizacja 1:1</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa enzymatycznej terapii zastępczej olipudazą alfa w leczeniu objawów ASMD niezwiązanych z OUN</p> <p>Czas trwania badania: 18.12.2015 r. – 17.10.2019 r. Okres obserwacji: 52 tygodnie</p> <p>Po zakończeniu fazy zaślepionej pacjenci z grupy placebo mogli otrzymywać olipudazę alfa (przez 52 tyg.), a następnie zostali włączeni do długoterminowej obserwacji.</p>	<p>N=36 Ramię interwencji n=18 Ramię komparatora n=18</p> <p>Utrata pacjentów: 1 (z ramienia placebo)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 • potwierdzony niedobór kwaśnej sфингомиелиназы (ASMD) • zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLco) $\leq 70\%$ przewidywanej wartości prawidłowej, • objętość śledziona ≥ 6 wielokrotności objętości prawidłowej (ang. multiples of normal, MN) mierzonej za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) • wyn k ≥ 5 według skali oceny splenomegalii (ang. splenomegaly related score SRS). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie badanego leku w okresie 30 dni przed włączeniem do badania • obecność poważnych chorób współistniejących: <ul style="list-style-type: none"> ○ choroby serca (np. klinicznie istotna arytmia, umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie płucne lub klinicznie istotna dysfunkcja zastawek, frakcja wyrzutowa lewej komory w badaniu echokardiograficznym $\leq 40\%$); ○ aktywne HPV typu B lub typu C ○ zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); ○ nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat (inny niż nieczerniakowy rak skóry) 	<p><u>Interwencja:</u> olipudaza alfa podawana dożylnie 1x na 2 tygodnie., dawka początkowa 0,1 mg/kg masy ciała, ze zwiększaniem dawki do 3 mg/kg przez 52 tyg.</p> <p><u>Placebo:</u> sól fizjologiczna 1x na 2 tygodnie przez 52 tyg.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej) od stanu wyjściowego do 52 tygodnia • procentowa zmiana objętości śledziona (w MRI) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa zmiana objętości wątroby • procentowa zmiana liczby płytek krwi • wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang patient-reported outcomes PRO) za pomocą skal: <ul style="list-style-type: none"> ○ Brief Fatigue Inventory, ○ Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory), ○ kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekłe chorych FACIT-D (Duszność), <p><u>Dodatkowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa obrazu płuc (objawu „mlecznego szkła”) w HRCT • wyniki profilu lipidowego • ocena funkcji wątroby

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ○ inny poważny stan chorobowy, który może wykluczyć z udziału w badaniu. • liczba płytek krwi < 60 000/μl na podstawie średniej z 2 próbek • INR > 1,5 • aminotransferazy (ALT lub AspAT) >250 j.m./l lub bilirubinę całkowitą >1,5 mg/dl (z wyjątkiem zespołu Gilberta) • stan po przeszczepieniu narządu (np. szp ku kostnego lub wątroby) • przyjmowanie leków, które mogą zmniejszać aktywność olipudazy alfa (np. fluoksetyna, chloropromazyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina lub dezypramina). 		
<p>Thurberg 2020 (NCT02004704 – kontynuacja badania NCT01722526¹-dorośli)</p>	<p>Jednoramiennie, niezaślepienie</p> <p>Okres obserwacji: 42 miesiące</p> <p>Analiza śródkresowa</p> <p>Czas trwania badania: od XII 2013</p>	<p>N=5</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci uczestniczący w badaniu NCT01722526 fazy 1b, • Wiek od 18 do 65 lat • potwierdzony niedobór kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) • objętość śledziony ≥ 6 wielokrotności objętości prawidłowej (ang. multiples of normal, MN) • zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLco) mierzona na poziomie >20% i ≤ 80% przewidywanej wartości prawidłowej, • aminotransferazy (ALT, AspAT) ≤ 250 IU/L, • bilirubina całkowita ≤1,5 mg/L • INR ≤ 1,5 <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepieniu narządu • przyjmowanie leków zmniejszających aktywność olipudazy alfa, np. 	<p>Interwencja: olipudaza alfa podawana dożylnie 1x raz na 2 tygodnie, docelowa dawka podtrzymująca: 3 mg/kg mc</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsja wątroby analizowana pod kątem zwłóknienia i analizy sfingomieliny • Zmiany w profilach lipidowych • Zmiany stężenia lizosfingomieliny w osoczu

¹<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722526> - brak publikacji

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		fluoksetyna, chlorpromazyna; trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, dezypramina).		
Diaz 2022 (NCT02004704 – kontynuacja badania Ascend- Peds NCT02292654)	Jednoramiennie, niezaślepienie, wieloośrodkowe <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy	N=20 <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci uczestniczący w badaniu Ascend-Peds NCT02292654: wiek <18 lat potwierdzony niedobór kwaśnej sfgingomielinazy (ASMD) – (typu B lub A/B) objętość śledziona ≥ 5 MN wskaźnik wzrostu Z-score ≤ -1 <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> stan zdrowia uniemożliwiający kontynuację leczenia (w opinii lekarza) przyjmowanie leków, które mogą zmniejszać aktywność olipudazy alfa (np. fluoksetyna, chlorpromazyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina lub dezypramina). 	<u>Interwencja:</u> olipudaza alfa podawana dożylnie 1x na 2 tygodnie w dawce 3 mg/kg masy ciała	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej) Zmiana pojemności życiowej płuc (FVC) zmiana objętości śledziona (w MN i %) zmiana objętości wątroby (w MN i %) Zmiana wskaźnika wzrostu Z-score liczba płytek krwi
Diaz 2021 (Ascend-Peds NCT02292654)	Wieloośrodkowe (Brazylia, Francja, Niemcy, Włochy, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone), jednoramiennie badanie zwiększania dawki fazy 1/2 Data rozp. badania: 01.05.2015 Data zak. badania: 09.12.2019 Okres obserwacji: 64 tygodnie – analiza bezpieczeństwa 52 tyg. – analiza skuteczności Okres follow-up: 30-37 dni	Populacja: N=20, Kryteria włączenia : <ul style="list-style-type: none"> <18 lat; potwierdzony niedobór kwaśnej sfgingomielinazy (ASMD) objętość śledziona ≥ 5 MN; wskaźnik wzrostu Z-score ≤ -1 abstynencja seksualna lub stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcji. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> otrzymanie badanego leku w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; 	Interwencja: Olipudaza alfa – wlewy dożylnie 1x na 2 tygodnie, dawka początkowa 0,1 mg/kg masy ciała, ze zwiększaniem dawki do 3 mg/kg przez 64 tygodnie	Punkty końcowe <u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Stężenie ceramidów i lizosfingomieliny Objętość śledziona i wątroby procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej) poziom lipidów w osoczu

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • obecność poważnych chorób współistniejących: <ul style="list-style-type: none"> – HPV typu B lub C, wirusem HIV, – marskość wątroby, – choroba serca choroby serca (np. klinicznie istotna arytmia, umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie płucne lub klinicznie istotna dysfunkcja zastawek, frakcja wyrzutowa lewej komory w badaniu echokardiograficznym $\leq 40\%$); – nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ≤ 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego), • ASMD typu A; • stan po przeszczepieniu narządu • liczba płytek krwi $< 60 \times 10^3/\mu\text{l}$ (średnia z 2 próbek przesiewowych w odst. do 24 godz.); • aminotransferazy (AIAT, AspAT) > 250 j.m./l • bilirubina całkowita $> 1,5$ mg/dl; • INR $> 1,5$. • przyjmowanie leków, które mogą zmniejszać aktywność olipudazy alfa (np. fluoksetyna, chloropromazyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) 		

Wykaz skrótów: ALT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, DLco – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalized Ratio), MN – wielokrotność objętości prawidłowej (ang. multiples of normal), MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging); Z-score - jednostka standaryzowana, ilość odchyłeń standardowych od wartości oczekiwanej.

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 8 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NIE	Data Analysis of Adult and Pediatric Participants With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) on Early Access to Olipudase Alfa in France (OPERA) NCT05359276	-	Rekrutacja	-	10.06.2022	-	30.01.2025	55	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05359276	-
TAK	A Long-Term Study of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency NCT02004704	II	Aktywne, brak rekrutacji	-	04.12.2013	-	29.02.2024	25	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004704	-
TAK	Efficacy, Safety, Pharmacodynamic, and Pharmacokinetics Study of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASCEND) NCT02004691	II i III	Aktywne, brak rekrutacji	-	18.12.2015	-	10.2023	36	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004691	24.05.2022
TAK	Safety, Tolerability, PK, and Efficacy Evaluation of Repeat Ascending Doses of Olipudase Alfa in Pediatric Patients <18 Years of Age	I i II	Zakończone	-	01.05.2015	-	09.12.2019	20	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292654	01.01.2021

	With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASCEND-Peds) NCT02292654									
NIE	Compassionate Use Program for Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy for Patients With Chronic Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) NCT04877132	-	Zakończone	-	-	-	-	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04877132	-
NIE	Tolerability and Safety Study of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Acid Sphingomyelinase Deficiency Patients NCT01722526	Ib	Zakończone	-	03.2013	-	01.2014	5	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722526	-

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Xenpozyme (olipudaza alfa) (w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnaleziono 6 badań w tym 3 badania rejestracyjne ASCEND NCT02004691, Ascend-Peds NCT02292654, NCT02004704) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa Xenpozyme (olipudaza alfa) u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych. Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Tabela 9 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – Wasserstein 2022

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Tabela 10 Ocena jakości badania wg NICE - Thurberg 2020

Oceniana domena	Wynik oceny 6/8
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	NIE*

Tabela 11 Ocena jakości badania wg NICE - Diaz 2022

Oceniana domena	Wynik oceny 7/8
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

Tabela 12 Ocena jakości badania wg NICE - Diaz 2021

Oceniana domena	Wynik oceny 7/8
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK

Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

WNIOSKI:

Przeprowadzono ocenę jakości badania (ASCEND; NCT02004691) z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych oraz badań jednoramiennych Thurberg 2020 Diaz 2021, Diaz 2022 z wykorzystaniem narzędzia NICE. W badaniu RCT zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen. Zastrzeżenia dotyczyły różnic w charakterystyce wyjściowej populacji włączanej do ramienia interwencji oraz komparatora (w tym w zakresie wieku w momencie diagnozy) oraz brak informacji o analizie oszacowania efektu przypisania do interwencji.

Jakość badania rejestracyjnego Thurberg 2020 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania oraz brak przeprowadzonych analiz w podgrupach (ze względu na małą liczebność próby n=5). Jakość badania rejestracyjnego Diaz 2021 i 2022 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Ograniczenie w obu badaniach obejmowały brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania.

5.4.2. Opis komparatora

W ocenianym badaniu RCT jako komparator przyjęto placebo – roztwór soli fizjologicznej. Obecnie stosuje się leczenie objawowe. Sporadycznie wykonuje się splenektomię z powodu trombocytopenii, ale wiadomo, że usunięcie śledziony zaostrza zajęcie płuc. Przeszczep wątroby jest rzadko wykonywany, a przeszczep szpiku kostnego wiąże się z dużą chorobowością i śmiertelnością. Leczenie paliatywne lekami hipolipemizującymi, antybiotykami i suplementacją tlenu (O₂) przynosi ograniczone korzyści.²

Wytyczne International Group of ASMD Experts 2019 (które zostały wydane przed dopuszczeniem Xenpozyme do obrotu) zalecają leczenie objawów związanych z niedoborem ASMD. Rekomendacje odnoszą się do postępowania w przypadku hepatomegalii, splenomegalii, chorób płucnych, zaburzeń pracy serca oraz zaburzeń hematologicznych, dyslipidemii, objawów neurologicznych czy wynikających z ASMD bólów stawów oraz kończyn.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe w badaniach:

Surogatowe:

- Zmiana objętości śledziony i wątroby (w MRI i w %);
- Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PRO);
- Poprawa obrazu płuc w HRCT;
- Zmiana liczby płytek krwi;
- Wyniki profilu lipidowego;
- Funkcjonowanie wątroby (ALT, AST, Bilirubin);
- Zawartość sfingomieliny w wątrobie;
- Stężenie sfingomieliny w osoczu;
- Zmiana pojemności życiowej płuc (FVC);
- Zmiana wartości DLco;

W badaniach przeprowadzonych z udziałem dzieci dodatkowo oceniano:

² https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/xenpozyme-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

- Zmianę wskaźnika wzrostu Z-score.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Badanie ASCEND (podwójnie zaślepienie RCT, kontrolowane placebo) zostało przeprowadzone z udziałem 36 dorosłych pacjentów z ASMD. W badaniu nie różnicowano typu ASMD, kryteria włączenia obejmowały typ A/B oraz B. Wielkość próby stanowi ograniczenie badania.
- Włączone badania (RCT ASCENT oraz 3 próby jednoramienne) zostały przeprowadzone z udziałem 60 pacjentów z ASMD typu A/B lub B (40 dorosłych, 20 dzieci). Ogólnie przeprowadzono 5 badań klinicznych, w których wzięło udział 67 pacjentów z ASMD (47 dorosłych, 20 dzieci).
- Analiza wyników badania ASCEND – nITT (dane 36 pacjentów z 38 poddanych randomizacji);
- Wyniki z obserwacji długoterminowych (104 tygodnie) pacjentów włączonych do badania ASCEND dostępne dla 29/36 pacjentów; pomiędzy 156 a 208 tygodniem 11/36 pacjentów otrzymało leczenie, 4 pacjentów przyjmowało terapię olipudazą alfa dłużej niż 208 tygodni (EPAR).
- Wyniki dla populacji pediatrycznej dostępne wyłącznie z badań jednoramiennych (n=20 wyjściowa wartość DLCo znana była dla N=9, a po 2 latach dla N=14); Predefiniowanym celem badań była ocena bezpieczeństwa terapii. Wartości DLCo, oceniano wyłącznie u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat, którzy byli w stanie wykonać test.
- Do długoterminowego badania obserwacyjnego NCT02004704 włączono 5 dorosłych pacjentów z badania NCT01722526 i 20 dzieci z badania ASCEND PEDS (NCT02292654)
- Niepewność w zakresie profilu bezpieczeństwa terapii (ocena na podstawie danych 38 pacjentów);

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ASCEND różniła się między ramionami badania:

- Średni wiek (SD) w momencie rozpoznania choroby w grupie interwencji wyniósł 21,4 (20,3) a w ramieniu PLC 14,6 (16,1). Mediana w grupie olipudazy alfa - 16,1, a w ramieniu placebo - 6,4.
- Średni wiek pacjentów włączonych do badania w ramieniu interwencji (SD) wynosił 36,2 (12,7), a w ramieniu placebo 35,5 (17,1). Najstarszy pacjent w grupie PLC miał 66 lat a w grupie interwencji 60 lat.
- W ramieniu PLC przeważały kobiety (72%), a w ramieniu interwencji włączono taką samą liczbę kobiet i mężczyzn.

Średnia wyjściowa objętość śledziona była porównywalna między grupą interwencji i placebo i odzwierciedlała umiarkowaną do ciężkiej splenomegalii.

- W badaniu RCT do ramienia placebo włączono proporcjonalnie więcej kobiet niż mężczyzn, a choroba została rozpoznana średnio w młodszym wieku niż w ramieniu interwencji.
- W badaniach jednoramiennych ograniczenie stanowi niewielka liczebność próby. (5 dorosłych, 20 dzieci).

5.4.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W badaniu brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT podwójnie zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo enzymatycznej terapii zastępczej olipudazą alfa w leczeniu dorosłych pacjentów z ASMD niezwiązanych z OUN i 3 badania jednoramiienne w tym 2 badania obejmujące populację pacjentów poniżej 18 roku życia oraz 1 badanie dotyczące dorosłych.

Przeprowadzono ocenę jakości badania (ASCEND; NCT02004691) z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych oraz narzędzia NICE dla badań jednoramiennych Thurberg 2020 Diaz 2021, Diaz 2022. W badaniu RCT zidentyfikowano niskie ryzyko błędów systematycznych w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen. Zastrzeżenia dotyczyły różnic w charakterystyce wyjściowej populacji włączonej do ramienia interwencji oraz komparatora oraz brak informacji o analizie oszacowania efektu przypisania do interwencji. W badaniu RCT do ramienia placebo włączono proporcjonalnie więcej kobiet niż mężczyzn, a choroba

została rozpoznana średnio w młodszym wieku niż w ramieniu interwencji. Mediana wieku pacjentów wynosiła 30 lat, najstarszy pacjent z ramienia interwencji miał 60 lat, a w grupie PLC 66 lat.

Jakość badania Thurberg 2020 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania oraz brak przeprowadzonych analiz w podgrupach (ze względu na małą liczebność próby n=5). Jakość badania Diaz 2021 i Diaz 2022 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Ograniczenie w obu badaniach obejmowały brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne podsumowujące wyniki z badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. W tabelach zastosowano oznaczenie graficzne wyników według następującego schematu:

Tabela 13 Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

6.1.1. Analiza skuteczności – wyniki RCT

Badanie ASCEND obejmowało dorosłych pacjentów z ASMD typu A/B oraz B. Mediana wieku pacjentów wynosiła 30 lat (zakres: 18-66 lat). Średni wiek (SD) w chwili diagnozy ASMD wynosił 18 (18,4) lat. Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono poniżej.

Procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej) od stanu wyjściowego do 52 tygodnia

Średnia procentowa zmiana wartości DLco od stanu wyjściowego do 52 tygodnia, obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares, LS), była znamienne statystycznie wyższa w ramieniu interwencji (wzrost o 21,97%) względem grupy placebo (wzrost o 2,96%). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14 Procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej) od stanu wyjściowego do 52 tygodnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares, LS)

Okres obserwacji (tyg.)	Olipudase alfa N=17	PLC N=17	Różnica (SE)	Olipudase alfa/PLC
	% Mean (SE)	% Mean (SE)		wartość p
52 tyg	21.97% (3.34)	2.96 (3,38)	19,01 (4,76)	0,0004

Procentowa zmiana objętości śledziony (w MRI)

Średnia wyjściowa objętość śledziony była porównywalna między grupą otrzymującą olipudazę alfa i placebo (11,7 MN (SD 4,92) vs 11,21 MN (SD 3,84) i odzwierciedlała umiarkowaną do ciężkiej splenomegalię. Średnia procentowa zmiana wielkości śledziony obliczona metodą LS po 52 tygodniach leczenia była większa w ramieniu interwencji niż w grupie komparatora. (-39.45 (SE 2,43) vs 0,481 (SE2.50)) Różnica była istotna statystycznie. U

wszystkich pacjentów leczonych olipudazą alfa obserwowano zmniejszenie objętości śledziony. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15 Procentowa zmiana objętości śledziony (w MRI) obliczona metodą LS

Okres obserwacji (tyg.)	Olipudase alfa N=18	PLC N=18	Różnica (SE)	Olipudase alfa/PLC
	% Mean (SE)	% Mean (SE)		wartość p
52 tyg	-39,45 (2,43)	0,481 (2,50)	-39,93 (3,50)	<0,0001

Procentowa zmiana objętości wątroby

Na początku badania średnia objętość wątroby była porównywalna między grupą otrzymującą olipudazę alfa i placebo (1,44 MN (SD 0,32) vs 1,62 MN (SD 0,50)) i wskazywała na umiarkowaną hepatomegalię. Średnia procentowa zmiana objętości wątroby obliczona metodą LS po 52. tygodnia leczenia wykazała większą poprawę objętości wątroby w grupie otrzymującej olipudazę alfa niż w grupie placebo. (-28,06 (SE 2,49) vs -1,47 (SE 2,54)) U wszystkich pacjentów w grupie olipudazy alfa zaobserwowano zmniejszenie objętości wątroby. W większości pacjentów w grupie PLC nie zaobserwowano zmian. Różnica była istotna statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Procentowa zmiana objętości wątroby obliczona metodą LS

Okres obserwacji (tyg.)	Olipudase alfa N=18	PLC N=18	Różnica (SE)	Olipudase alfa/PLC
	% Mean (SE)	% Mean (SE)		wartość p
52 tyg	-28,06 (2,49)	-1,47 (2,54)	-26,60 (3,59)	<0,0001

Procentowa zmiana liczby płytek krwi

Średnia wyjściowa liczba płytek krwi wszystkich pacjentów wskazywała na łagodną trombocytopenię. Różnica średniej procentowej zmiany liczby płytek krwi obliczona metodą LS po 52 tygodniach leczenia między ramionami badania wyniosła 14,33 (SE 5,78) i była na korzyść interwencji. Różnica była istotna statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Procentowa zmiana liczby płytek krwi obliczona metodą LS

Okres obserwacji (tyg.)	Olipudase alfa N=18	PLC N=18	Różnica (SE)	Olipudase alfa/PLC
	% Mean (SE)	% Mean (SE)		wartość p
52 tyg	16,82 (3,96)	2,49 (4,19)	14,33 (5,78)	0,0185

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang patient-reported outcomes PRO)

za pomocą skal: Ocena ciężkości i wpływu zmęczenia BFI (Brief Fatigue Inventory), Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory), kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych FACIT-D (Duszność)

Wyniki wyjściowe oceny ciężkości i wpływu zmęczenia BFI (Brief Fatigue Inventory), Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory), odzwierciedlały wyniki, które poprawiły się w obu grupach ale bez istotnej statystycznie różnicy. Zmiany wyników w skali oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych FACIT-D (Duszność) nie różniły się istotnie w stosunku do wartości wyjściowych

Poprawa obrazu płuc w HRCT

Obserwowana w TK średnia procentowa zmiana objawów śródmiąższowych chorób płuc (ILD) w TK obliczona metodą LS po 52. tygodniach leczenia była większa w grupie otrzymującej olipudazę alfa niż w grupie placebo.

Podobne wyniki zaobserwowano dla objawów „mlecznego szła”. Różnica była istotna statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Procentowa zmiana objawów śródmiąższowych chorób płuc (ILD) obliczona metodą LS

Okres obserwacji (tyg.)	Olipudaza alfa N=18	PLC N=18	Różnica (SE) Olipudaza alfa/PLC	wartość p
	% Mean (SE)	% Mean (SE)		
52 tyg	-0,36 (0,15)	0,09 (0,16)	-0,45 (0,22)	0,0474

Tabela 19 Procentowa zmiana objawu „mlecznego szła” obliczona metodą LS

Okres obserwacji (tyg.)	Olipudaza alfa N=18	PLC N=18	Różnica (SE) Olipudaza alfa/PLC	wartość p
	% Mean (SE)	% Mean (SE)		
52 tyg	-0,49 (0,16)	0,18 (0,16)	-0,672 (0,22)	0,0056

Wyniki profilu lipidowego

Pacjenci leczeni olipudazą alfa mieli większą średnią procentową redukcję parametrów lipidów proaterogennych i większy procentowy wzrost w parametrach lipidów przeciwaterogennych po 52 tygodniach niż pacjenci w ramieniu placebo. Różnice były istotne statystycznie ($p < .001$).

Funkcjonowanie wątroby

Zawartość sfingomieliny w wątrobie

Zawartość sfingomieliny w wątrobie, oceniana za pomocą badania histopatologicznego, zmniejszyła się średnio o 92,7 % (SE: 5,8) po 52 tygodniach w grupie leczonej olipudazą alfa w porównaniu do placebo gdzie nastąpił wzrost o 10,9% (SE:7,8).

Ocena funkcjonowania wątroby

Średnie poziomy wyjściowe aminotransferaz były podwyższone w stosunku do prawidłowych zakresów, co jest zgodne z obrazem choroby. Średnia procentowa zmiana poziomu ALT w osoczu po 52 tyg. leczenia wynosiła -36,55% w ramieniu interwencji i -0,975% w ramieniu placebo. Wyniki były podobne dla AST i bilirubiny całkowitej. Różnica w poprawie parametrów wątrobowych pomiędzy ramionami badania była istotna statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20 Procentowa zmiana parametrów wątrobowych obliczona metodą LS

	Okres obserwacji (tyg.)	Olipudaza alfa N=18	PLC N= 18	Różnica (SE)	Olipudaza alfa/PLC
		% Mean (SE)	% Mean (SE)		wartość p
ALT	52 tyg	-36.55 (8.32)	-0.975 (8.68)	-35.58 (12.03)	0,006
AST		-31.60 (5.71)	2.00 (5.89)	-33.60 (8.20)	0,0003
Bilirubina		-26.70 (6.12)	-4.96 (6.58)	-21.74 (9.09)	0,0228

Stężenie sfingomieliny w osoczu

Stężenie lizosfingomieliny, które jest znacznie podwyższone w osoczu u pacjentów z ASMD, znacząco spadło po 52 tygodniach odzwierciedlając zmniejszenie ilości sfingomieliny w tkankach.

6.1.2. Analiza skuteczności w badaniach jednoramiennych

Populacja dorosłych

Badanie **Thurberg 2020** przedstawia długoterminowe wyniki skuteczności olipidazy alfa u 5 dorosłych pacjentów z ASMD którzy brali udział we wcześniejszym 26-tygodniowym badaniu fazy 1b. Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono poniżej.

Zawartość sfingomieliny w wątrobie

U wszystkich 5 pacjentów w badaniu histopatologicznym zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie zawartości sfingomieliny w wątrobie, po 42 miesiącach leczenia. Różnica ta wynosiła >99% w stosunku do wartości wyjściowych. ($p < 0,0001$)

Zmiany stężenia lizosfingomieliny w osoczu

Spadki stężenia lizosfingomieliny w osoczu u pacjentów kontynuujących leczenie były mniej wyraźne po 42 miesiącach niż krótszym czasie obserwacji i utrzymywały się powyżej wartości obserwowanych u zdrowych ochotników (<10 ng/ml), co może być spowodowane trwającym klirensem wątrobowym.

Wyniki profilu lipidowego

W ciągu 42 miesięcy leczenia olipudazą alfa obserwowano postępujące zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (4 z 5 pacjentów), LDL (4 z 5 pacjentów), VLDL (5 z 5 pacjentów), apoB-100 (4 z 5 pacjentów) i trójglicerydów (5 z 5 pacjentów).

Jednocześnie przeciwwaterogenne lipidy, HDL-C i apoA-I stopniowo wzrastały w ciągu 42 miesięcy leczenia u wszystkich pacjentów. Względny wzrost HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej wahał się od 60 do 200%, a wzrost apoA-I wahał się od 11 do 87% po 42 miesiącach w stosunku do poziomów. Poprawa odpowiadała spadkom stężenia sfingomieliny w wątrobie i osoczu w okresie obserwacji.

Populacja dzieci

Badanie **Diaz 2021** (ASCEND-Peds)- to wieloośrodkowe, badanie fazy 1/2 z zastosowaniem dawki powtarzanej, oceniające bezpieczeństwo oraz tolerancję produktu leczniczego olipudazą alfa podawanego przez 64 tygodnie dzieciom i młodzieży w wieku < 18 lat z ASMD (typ A/B i B). Dodatkowo w 52 tygodniu oceniono badane punkty końcowe oceny skuteczności związane z organomegalią, czynnością płuc i wątroby oraz wzrostem liniowym. Następnie wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie w badaniu **Diaz 2022** i otrzymywali produkt leczniczy olipudazą alfa przez okres do > 5 lat.

Zmiana objętości śledziony i wątroby (w MN i %)

Wszyscy pacjenci włączeni do badania **Diaz 2021** mieli wyjściowo umiarkowaną lub ciężką splenomegalię i hepatomegalię, a po 26 tygodniach leczenia zaobserwowano poprawę.

Zmiana objętości śledziony u poszczególnych pacjentów wahała się od -23% do -62%. U 11 spośród 12 pacjentów, u których na początku badania występowała ciężka splenomegalia po 52 tygodniach stan poprawił się do umiarkowanej splenomegalii. Średnia objętość śledziony w całej populacji po roku leczenia zmniejszyła się o $-49,2 \pm 9,7\%$ ($p < 0,0001$). Zmiany objętości śledziony w czasie w okresie 52 tygodni były podobne w trzech grupach wiekowych (młodzieży, dzieci i młodszych dzieci), a średnie zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowych były istotne statystycznie dla każdej z tych grup.

Po 24 miesiącach (**Diaz 2022**) wszyscy pacjenci osiągnęli objętość śledziony w zakresie łagodnej lub umiarkowanej splenomegalii, z wyjątkiem jednego, z wyjściową ciężką splenomegalią, u którego po 2 latach wynik splenomegalii był na granicy umiarkowanej. Średnia procentowa różnica objętości śledziony po 2 latach wyniosła $-60,9 \pm 1,8$ ($p < 0,0001$) i była podobna w różnych grupach wiekowych dzieci.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Procentowa zmiana objętości śledziona obliczona metodą LS

Populacja	Diaz 2021 (okres obserwacji 52 tygodnie)			Diaz 2022 (okres obserwacji 24 miesiące)		
	Wartość bazowa Mean±SD (%)	Wartość w okresie obserwacji Mean±SD (%)	Średnia zmiana % w stosunku do wartości wyjściowej	Wartość bazowa Mean±SD (%) N=19	Wartość w okresie obserwacji Mean±SD (%) N=19	Średnia zmiana % w stosunku do wartości wyjściowej
Populacja ogólna pediatryczna	19 ± 8,8	9,3 ± 3,9	-49,2 ± 9,7% p < 0,0001	19,0±8.8	7,2±3,3	-60,9±1,8 p<.0001
Młodzież (12- <18) lat)	-	-	-46,9% p<.0012	16.6±9.1	7,0±3,6	-57,4±2,1 P=0,0014
Dzieci (6 - <12 lat)	-	-	-46,0% p <0.0001	19.3±11.4	7,6±4,2	-58,6±3,3 p<.0001
Młodsze dzieci (<6 lat)	-	-	-54,6% p<.0001	19.9±4.9	6,6±1,4	-66,8±2,3 p<.0001

U wszystkich 10 pacjentów włączonych do badania **Diaz 2021**, którzy mieli wyjściowo ciężką hepatomegalię nastąpiła poprawa po 52 tygodniach leczenia do stopnia umiarkowanego. Zmiana objętości wątroby u poszczególnych pacjentów wahała się od -17% do -61%. Średnia objętość wątroby w populacji ogólnej zmniejszyła się o -40,6 % (SD 9,4) po 52 tyg. Zmiany objętości wątroby w czasie obserwacji były podobne w trzech grupach wiekowych (młodzieży, dzieci i młodszych dzieci), a średnie zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowych były istotne statystycznie dla każdej z tych grup.

Po 24 miesiącach (**Diaz 2022**) Średnia procentowa różnica objętości wątroby wyniosła -49,0% (SD 1,7), przy czym zmniejszanie wątroby w czasie było podobne we wszystkich grupach wiekowych.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22 Procentowa zmiana objętości wątroby obliczona metodą LS

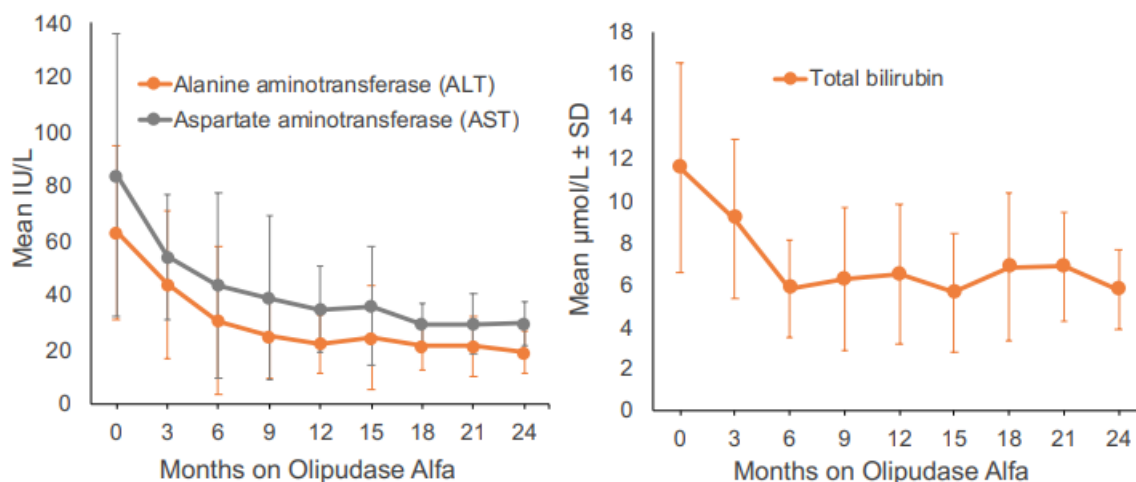
Populacja	Diaz 2021 (okres obserwacji 52 tyg)			Diaz 2022 (okres obserwacji 24 miesiące)		
	Wartość bazowa Mean±SD (%)	Wartość w okresie obserwacji Mean±SD (%)	Średnia zmiana % w stosunku do wartości wyjściowej	Wartość bazowa Mean±SD (%) N= 19	Wartość w okresie obserwacji Mean±SD (%) N=19	Średnia zmiana % w stosunku do wartości wyjściowej
Populacja ogólna pediatryczna	2,2 ± 0,7	1,5 ± 0,3	-40,6 ± 9,4% p<0.0001	2.7±0.7	1,3±0,2	-49,0±1,7 p<.0001
Młodzież (12- <18) lat)	-	-	p=0,0048	2.3±0.6	1,1±0,2	-49.8±1.8 p=0,0014
Dzieci (6 - <12 lat)	-	-	p<0,0001	2.7±0.8	1,4±0,2	-48,4±2,6 p<.0001
Młodsze dzieci (<6 lat)	-	-	p<0,0001	2.8±0.8	1,3±0,2	-49,4±3,7 P=0,0002

Ocena funkcjonowania wątroby

Średnie poziomy aminotransferaz, które u pacjentów były wyjściowo podwyższone znormalizowały się podczas leczenia we wszystkich grupach wiekowych (Diaz 2021). W całej populacji średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej (±SD) w 52. tygodniu wynosiła -51,9 ± 15,2% dla AST i -59,4 ± 21,9% dla ALT. Na początku badania aktywność AST i ALT była nieprawidłowa u 80% (16/20) pacjentów, natomiast w 52. tyg. leczenia nieprawidłową aktywność AST zaobserwowano u 2/19 pacjentów, a nieprawidłowe stężenie ALT u 2/20.

Średnie stężenie bilirubiny całkowitej mieściło się w granicach prawidłowych na początku badania i przez cały czas trwania badania (1 pacjent miał nieprawidłową wartość na początku badania, która unormowała się do 52. tyg.). W dwuletnim okresie obserwacji (**Diaz 2022**) średni (SD) procentowy spadek stężenia ALT wyniósł 64,4% (16,6), AST 56,0% (14,5) a bilirubiny całkowitej 45,3%(18,2). Wszystkie różnice były istotne statystycznie.

Wyniki parametrów wątrobowych po 24 miesiącach oraz ich zmiany w czasie przedstawiono poniżej



Rysunek 4 Zmiany wyników parametrów wątrobowych w czasie leczenia (Diaz 2022)

Procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej)

Po 1 roku leczenia (Diaz 2021) poprawa średniej procentowej zmiany w % przewidywanej wartości DLco, oceniana u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat, którzy byli w stanie wykonać test, wyniosła 33% w stosunku do wartości wyjściowej, a po 2 latach 46,4% (SD 4,1) (Diaz 2022). Średnie procentowe zmiany w czasie były podobne we wszystkich grupach wiekowych.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23 Procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej)

Populacja	Diaz 2021 (okres obserwacji 52 tyg)			Diaz 2022 (okres obserwacji 24 miesiące)		
	Wartość bazowa Mean \pm SD (%)	Wartość w okresie obserwacji Mean \pm SD (%)	Różnica	Wartość bazowa Mean \pm SD (%) N=9	Wartość w okresie obserwacji Mean \pm SD (%) N=14	Różnica
Populacja ogólna pediatryczna	54,8 \pm 14,2%	71,7 \pm 14,8%	33% p = 0,0053	54,8 \pm 14,2	82,8 \pm 27,5	46,6 \pm 25,5 <.0001
Młodzież (12- <18) lat)	-	-	p= 0,2161	53,4 \pm 23,4	76,3 \pm 20,1	45,4 \pm 12,8 p=0,1747
Dzieci (6 - <12 lat	-	-	p=0,01024	55,5 \pm 10,1	89,9 \pm 28,7	47,2 \pm 3,7 p=0,0002

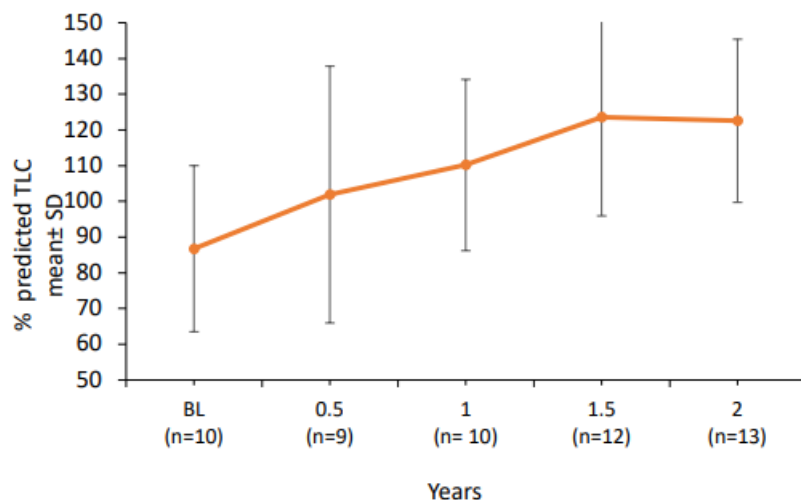
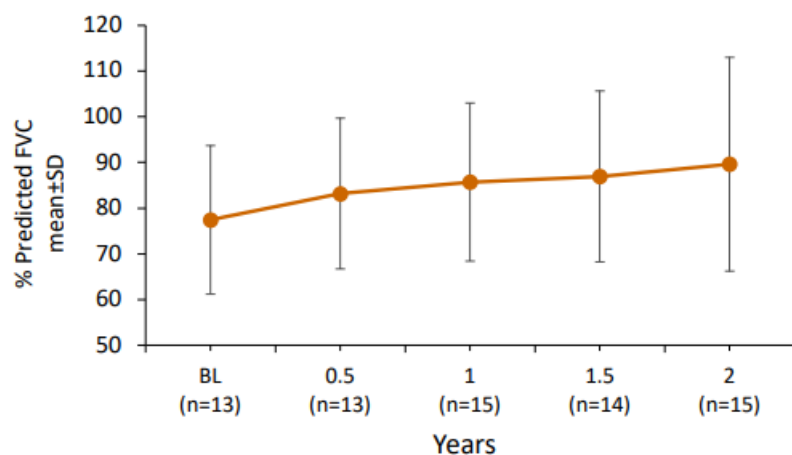
Zmiana pojemności życiowej płuc (FVC)

U wszystkich pacjentów w badaniu Diaz 2021 w wieku co najmniej 5 lat zdolnych do wykonywania badań czynnościowych płuc parametry FVC, FEV1 i TLC (Mean \pm SD%) były poniżej normy na początku badania i wynosiły odpowiednio 77,5 \pm 16,2%, 76,5 \pm 16,1% oraz 86,8 \pm 23,3%. Wyniki testów poprawiły się w 52. tygodniu do 85,7 \pm 17,3% (FVC), 81,7 \pm 14,0% (FEV1) oraz 110,2 \pm 24,0% (TLC).

Po 24 miesiącach średni procent przewidywanej wartości FVC (Mean±SD%) poprawił się do 89,6 ± 23,4% (od wartości wyjściowej 77,4 ± 16,3%), a TLC do 122,6 ± 22,8%.(od wartości wyjściowej 89,6 ± 23,4%). (Diaz 2022). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24 Zmiana pojemności życiowej płuc (FVC)

Wskaźnik	Diaz 2021 (okres obserwacji 52 tyg)		Diaz 2022 (okres obserwacji 24 miesiące)		
	Wartość bazowa Mean±SD (%)	Wartość w okresie obserwacji Mean±SD (%)	Wartość bazowa Mean±SD (%)	Wartość w okresie obserwacji Mean±SD (%)	średnia różnica LS ± SEM
FVC	77,5 ± 16,2%	85,7 ± 17,3%	77,4 ± 16,3%	89,6 ± 23,4%	22,6 ± 6,2%, p = 0,0081
FEV1	76,5 ± 16,1%	81,7 ± 14,0%	-	-	-
TLC	76,5 ± 16,1%	110,2 ± 24,0%	86,8 ± 23,3%	122,6 ± 22,8%	52,9 ± 7,1, p = 0,002



Rysunek 5 Wyniki testów czynnościowych płuc w czasie. (Diaz 2022)

Poprawa obrazu płuc

W badaniu Diaz 2021 wyjściowe średnie wyniki ILD \pm SD potwierdzały umiarkowaną chorobę śródmiąższową płuc, a nasilenie objawów „mlecznego szkła” u pacjentów było umiarkowane lub ciężkie. W 52. tygodniu zaobserwowano zmniejszenie objawu „mlecznego szkła” i zmniejszenie wyniku ILD, a poprawa ta utrzymywała się lub zwiększała po 24 miesiącach. (**Diaz 2022**)

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25 Zmiana objawów śródmiąższowych chorób płuc (ILD)

Diaz 2021 (okres obserwacji 52 tyg)			Diaz 2022 (okres obserwacji 2 lata)		
Populacja	Wartość bazowa Mean \pm SD (%)	Wartość w okresie obserwacji Mean \pm SD (%)	Wartość bazowa Mean \pm SD (%)	Wartość w okresie obserwacji Mean \pm SD (%)	Różnica
Populacja ogólna	-	-	2,49 \pm 0,74	1,87 \pm 0,83	0,70 \pm 0,63 p = 0,0001
Młodzież (12-<18) lat)	2,3 \pm 1,0	2,0 \pm 0,5	-	-	-
Dzieci (6 - <12 lat)	2,6 \pm 0,6	2,0 \pm 1,1	-	-	-
Młodsze dzieci (<6 lat)	2,5 \pm 0,8	1,9 \pm 1,3	-	-	-

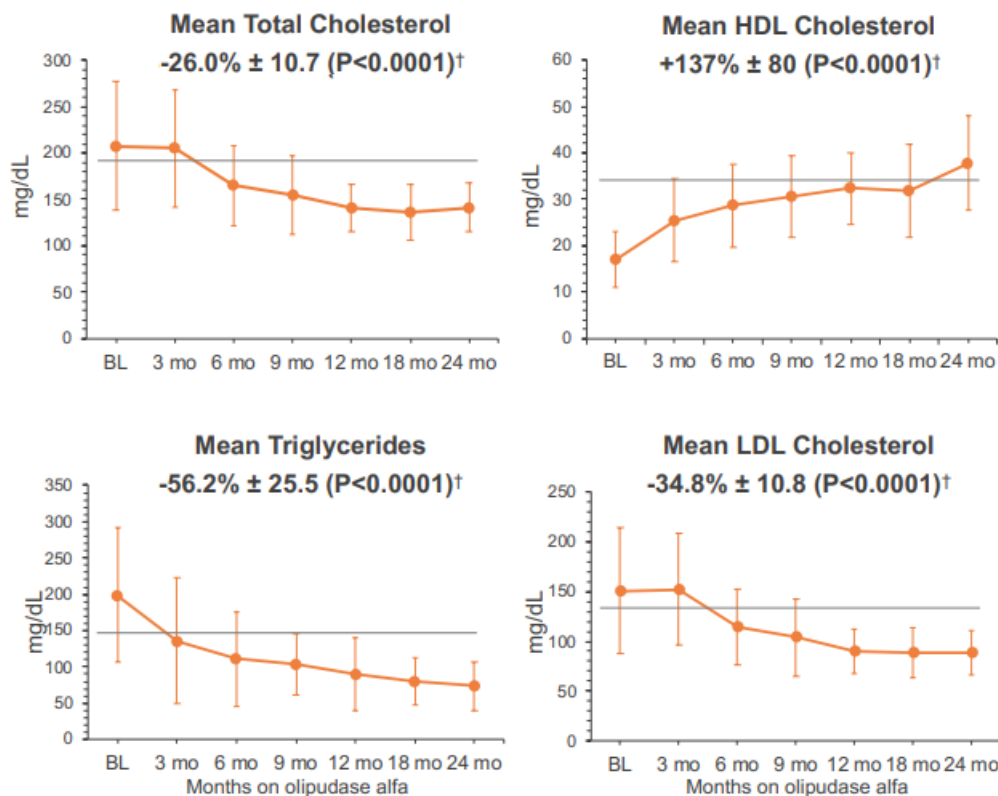
Tabela 26 Zmiana objawu „mlecznego szkła”

Diaz 2022 (okres obserwacji 2 lata)			
Punkt końcowy	Wartość bazowa Mean \pm SD (%)	Wartość w okresie obserwacji Mean \pm SD (%)	Różnica
Nasilenie objawu „mlecznego szkła”	0,79 \pm 0,75	0,31 \pm 0,77	0,44 p = 0,0012

Wyniki profilu lipidowego

Średnie wyjściowe wyniki profilu lipidowego różniły się w zależności od grupy wiekowej, ale w całej populacji były one nieprawidłowe. W 52-tygodniowym okresie leczenia zaobserwowano poprawę wyników poziomów lipidów (**Diaz 2021**), które utrzymywały się w normie w 24-miesięcznym okresie obserwacji (**Diaz 2022**).

Zmiany parametrów lipidowych przedstawiono na poniższym rysunku.



†All p values nominal

Rysunek 6 Procentowa zmiana parametrów wątrobowych po 24 miesiącach (Diaz 2022)

Liczba płytek krwi

Średnia wyjściowa liczba płytek krwi odzwierciedlała łagodną małopłytkowość [Diaz 2021]. Procentowa poprawa parametrów w stosunku do wartości wyjściowej w 52. tygodniu leczenia była statystycznie istotna w całej populacji, grupie dzieci oraz w grupie niemowląt. W grupie młodzieży zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej nie była istotna statystycznie. W populacji ogólnej liczba płytek krwi utrzymywała się na podobnym poziomie po 24 miesiącach (Diaz 2022). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27 Procentowa zmiana liczby płytek krwi

Populacja	Diaz 2021 (okres obserwacji 52 tyg)			Diaz 2022 (okres obserwacji 24 miesiące)		
	Wartość bazowa Mean±SD (%)	Wartość w okresie obserwacji Mean±SD (%)	Średnia zmiana % w stosunku do wartości wyjściowej Mean±SD (%)	Wartość bazowa Mean±SD (%)	Wartość w okresie obserwacji Mean±SD (%)	Średnia zmiana % w stosunku do wartości wyjściowej Mean±SD (%)
Populacja ogólna pediatryczna	137,74 ± 62,32 × 10 ⁹ /l	173,61 ± 60,46 × 10 ⁹ /L	34,03 ± 7,63%, p = 0,0003	137,7 ± 62,3 × 10 ⁹ /L	166,9 ± 64,9 × 10 ⁹ /L.	35,9 ± 32,4 × 10 ⁹ /L (p = 0,0014)
Młodzież (12- <18) lat)	98,93 ± 9,28, × 10 ⁹ /l	143,63 ± 46,63 × 10 ⁹ /L	45,01 ± 26,26% (p = 0,2286)	-	-	-
Dzieci (6 - <12 lat	148,82 ± 87,50 × 10 ⁹ /l	172,94 ± 65,42 × 10 ⁹ /L	30,67 ± 12,01%, p = 0,0378	-	-	-
Młodsze dzieci (<6 lat)	148,82 ± 87,50 × 10 ⁹ /l	194,58 ± 61,43 × 10 ⁹ /L	31,76 ± 8,09%, p = 0,0172	-	-	-

Zmiana wskaźnika wzrostu Z-score

Wskaźnik wzrostu Z-score pacjentów włączonych do badania wynosił od -3,8 do -1,0 (mediana: -2,0), a w 52. tyg. od -3,4 do -0,6 (mediana: -1,5). Średnia poprawa w 1 rocznym okresie obserwacji wyniosła: 0,56. (**Diaz 2021**). Po 24 miesiącach średnia zmiana wskaźnika wzrostu Z-score w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 1,2 (SD 0,1). (**Diaz 2022**). Różnice były istotne statystycznie.

Tabela 28 Średnia zmiana wskaźnika wzrostu Z-score

Diaz 2022 (okres obserwacji 24 miesiące)			
Populacja	Wartość bazowa Mean±SD (n=20)	Wartość w okresie obserwacji Mean±SD (n=16)	Średnia różnica Mean±SD (%)
Populacja ogólna pediatryczna	-2.1±0.8	-1.0±0.9	-1.2±0.1 <.0001
Młodzież (12-<18) lat)	-2.3±1.0	-1.4±1.2	-0.9±0.3 p=0.2028
Dzieci (6 - <12 lat	-2.2±1.0	-1.2±0.9	-1.0±0.1 p=0.0005
Młodsze dzieci (<6 lat)	-2.0±0.7	-0.6±0.6	-1.5±0.2 p=0.0016

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu RCT - Wasserstein 2022

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z leczeniem olipudazą alfa były: ból głowy (44,4%), mdłości (11.1%), ból brzucha (11.1%), bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej (11.1%), bóle mięśni (11.1%) oraz gorączka (11.1%).

Reakcje związane z infuzją (IARs) zwykle występowały w ciągu 12 do 72 godzin po infuzji i wskazywały na odpowiedź zapalną. Do najczęstszych IARs należały: ból głowy, bóle stawów i mdłości. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Zdarzenia niepożądane w badaniu RCT

Zdarzenia niepożądane	Olipudase alfa	PLC	RR	NNT (wartość p)
	N=18	N=18		
Zdarzenia niepożądane (TEAEs) n (%)	18 (100)	18 (100)	1 (1; 1)	NS
Najczęstsze zdarzenia niepożądane TEAEs, n (%)				
Ból głowy	12 (66.7)	8 (44.4)	1,5 (0,81; 2,76)	NS
Zapalenie nosogardła	8 (44.4)	6 (33.3)	1,33 (0,58; 3,07)	NS
Ból stawów	4 (22.2)	3 (16.7)	1,33 (0,35; 5,13)	NS
Zakażenia górnych dróg oddechowych	6 (33.3)	4 (22.2)	1,5 (0,51; 4,43)	NS
Kaszel	5 (27.8)	2 (11.1)	2,5 (0,56; 11,25)	NS
Ból mięśni	3 (16.7)	0	7 (0,39; 126,48)	NS
Ból gardła	3 (16.7)	1 (5.6)	3 (0,34; 26,19)	NS
Biegunka	3 (16.7)	2 (11.1)	1,5 (0,28; 7,93)	NS
Zaparcia	2 (11.1)	0	5 (0,26; 97,37)	NS
Niestrawność	2 (11.1)	0	5 (0,26; 97,37)	NS
Krwawienie z nosa	2 (11.1)	1 (5.6)	2 (0,2; 20,15)	NS
Przekrwienie oka	2 (11.1)	1 (5.6)	2 (0,2; 20,15)	NS
TEAEs potencjalnie związane z leczeniem n (%)				
Ogółem	12 (66.7)	6 (33.3)	2(0,96; 4,15)	NS
Ból głowy	8 (44.4)	3 (16.7)	2,67(0,84;8,46)	NS
Mdłości	2 (11.1)	3 (16.7)	0,67(0,13;3,53)	NS
Ból brzucha	2 (11.1)	0	5 (0,26; 97,37)	NS
Bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej	2 (11.1)	0	5 (0,26; 97,37)	NS
Bóle mięśni	2 (11.1)	0	5 (0,26; 97,37)	NS
Gorączka	2 (11.1)	0	5 (0,26; 97,37)	NS
Wymioty	1 (5.6)	2 (11.1)	0,5 (0,05; 5,04)	NS
Podwyższony poziom bilirubiny we krwi	1 (5.6)	2 (11.1)	0,5 (0,05; 5,04)	NS
Zmęczenie	1 (5.6)	2 (11.1)	0,5 (0,05; 5,04)	NS
Niedociśnienie	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (0,07; 14,79)	NS
Rumień	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (0,07; 14,79)	NS
Dyskomfort głowy	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Dreszcze	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Ból	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Ból węzłów chłonnych	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Zaburzenia I bido	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Ból w nadbrzuszu	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Zmiany skórne	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Pokrzywka	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Ból stawów	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Podwyższony poziom ALT	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Podwyższony poziom AST	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Wydłużony czas protrombinowy,	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Zwiększenie masy ciała	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Uczucie gorąca	0	2 (11.1)	0,2 (0,01; 3,89)	NS
Lęk	0	1 (5.6)	0,33 (0,01; 7,68)	NS

Nadciśnienie	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Zawroty głowy	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Bładość	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Pokrzywka w miejscu infuzji	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Świąd	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Wysypka rumieniowa	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Polymenorrhoea	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Biegunka	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Zdarzenia niepożądane związane z infuzją				
Zidentyfikowane przez lekarza	8 (44.4)	5 (27.8)	1,6 (0,65; 3,96)	NS
Ból głowy	5 (27.8)	2 (11.1)	2,5 (0,56;11,25)	NS
Mdłości	2 (11.1)	1 (5.6)	2 (0,2; 20,15)	NS
Ból stawów	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Dyskomfort głowy	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Wymioty	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (0,07; 14,79)	NS
Rumień	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (0,07; 14,79)	NS
Gorączka	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Niedociśnienie	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Zmiany skórne	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Pokrzywka	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Ból mięśni	1 (5.6)	0	3 (0,13; 69,09)	NS
Uczucie gorąca	0	2 (11.1)	0,2 (0,01; 3,89)	NS
Zawroty głowy	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Nadciśnienie	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Bładość	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Świąd	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Wysypka rumieniowa	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Pokrzywka w miejscu infuzji	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Lęk	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS
Zwiększenie bilirubiny we krwi	0	1 (5.6)	0,33 (0,01;7,68)	NS

Analiza bezpieczeństwa w badaniach jednoramiennych

Diaz 2021

U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. 17% z nich uznano za związane z leczeniem, z czego 75% zidentyfikowano jako zdarzenie związane z infuzją. Do najczęstszych IAR należały: pokrzywka, gorączka i wymioty. W grupie młodzieży nie zgłoszono żadnych IAR. Ogółem 88% IAR było łagodnych, a 98% wystąpiło w ciągu 72 godzin od infuzji. Jedno poważne zdarzenie IAR było związane z reakcją anafilaktyczną u 17-miesięcznego pacjenta i wystąpiła podczas infuzji dawki 0,6 mg/kg mc. (pacjent czasowo przerwał leczenie, a po wznowieniu leczenia osiągnął dawkę docelową). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u ≥ 3 pacjentów	Młodzież(12- <18 lat) N =4 (%)	Dzieci (6 -<12 lat) N =9 (%)	Młodsze dzieci (<6 lat) N=7 (%)	Populacja ogólna pediatriczna N=20 (%)
Gorączka	1 (25.0)	7 (77.8)	7 (100)	15 (75.0)
Kaszel	2 (50.0)	7 (77.8)	5 (71.4)	14 (70.0)
Wymioty	2 (50.0)	6 (66.7)	4 (57.1)	12 (60.0)
Zapalenie nosogardła	2 (50.0)	5 (55.6)	4 (57.1)	11 (55.0)
Biegunka	2 (50.0)	5 (55.6)	4 (57.1)	11 (55.0)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0	3 (33.3)	5 (71.4)	8 (40.0)
Mdłości	1 (25.0)	6 (66.7)	1 (14.3)	8 (40.0)
Ból głowy	2 (50)	5 (55.6)	1 (14.3)	8 (40.0)

Nieżyt żołądkowo-jelitowy	0	4 (44.4)	4 (57.1)	8 (40.0)
Katar	2 (50.0)	2 (22.2)	3 (42.9)	7 (35.0)
Kontuzja	0	3 (33.3)	3 (42.9)	6 (30.0)
Ból brzucha	0	5 (55.6)	1 (14.3)	6 (30.0)
Przekrwienie błony śluzowej nosa	0	3 (33.3)	3 (42.9)	6 (30.0)
Wysypka	0	3 (33.3)	3 (42.9)	6 (30.0)
Upadek	0	4 (44.4)	2 (28.6)	6 (30.0)
Zapalenie jamy ustnej	1 (25.0)	3 (33.3)	2 (28.6)	6 (30.0)
Ból w nadbrzuszu	1 (25.0)	4 (44.4)	0	5 (25.0)
Ból ucha	1 (25.0)	1 (11.1)	3 (42.9)	5 (25.0)
Zadrapanie	0	2 (22.2)	2 (28.6)	4 (20.0)
Pokrzywka	0	2 (22.2)	2 (28.6)	4 (20.0)
Krwawienie z nosa	0	3 (33.3)	1 (14.3)	4 (20.0)
Wyciek wydzieliny z nosa	1 (25.0)	1 (11.1)	2 (28.6)	4 (20.0)
Ból kończyny	0	3 (33.3)	1 (14.3)	4 (20.0)
Kontaktowe zapalenie skóry	0	3 (33.3)	1 (14.3)	4 (20.0)
Świąd skóry	1 (25.0)	3 (33.3)	0	4 (20.0)
Plamy na skórze	0	2 (22.2)	2 (28.6)	4 (20.0)
Wzrost białka C-reaktywnego	0	2 (22.2)	2 (28.6)	4 (20.0)
Złuszczenie skóry	0	3 (33.3)	0	3 (15.0)
Otarcia skóry	0	3 (33.3)	0	3 (15.0)
Grudki na skórze	0	3 (33.3)	0	3 (15.0)
Zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy	0	2 (22.2)	1 (14.3)	3 (15.0)
Egzema	0	2 (22.2)	1 (14.3)	3 (15.0)
Ból stawów	0	1 (11.1)	2 (28.6)	3 (15.0)
Zwiększenie bilirubiny we krwi	0	2 (22.2)	1 (14.3)	3 (15.0)
Zawroty głowy	1 (25.0)	2 (22.2)	0	3 (15.0)
Zapalenie spojówek	0	2 (22.2)	1 (14.3)	3 (15.0)
Zapalenie gardła	0	1 (11.1)	2 (28.6)	3 (15.0)
Podwyższony poziom fosfatazy zasadowej we krwi	0	1 (11.1)	2 (28.6)	3 (15.0)

Diaz 2022

W drugim roku leczenia olipudazą alfa nie pojawiły się żadne nowe problemy dotyczące bezpieczeństwa, a 99% (1070/1077) wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem od pierwszej dawki do 24 miesiąca zgłoszono jako łagodne (960/1077, 89%) lub umiarkowane (110 /1077, 10%).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane które wystąpiły w 24-miesięcznym okresie obserwacji (Diaz 2022) to: gorączka (40%), wymioty (35%), pokrzywka (30%), ból głowy (25%), z których większość stanowiły łagodne reakcje związane z infuzją (IAR). IAR zgłoszono u 13 pacjentów. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane	Pacjenci n (%) N=20
Gorączka	8 (40.0)
Wymioty	7 (35.0)
Pokrzywka	6 (30.0)
Ból głowy	5 (25.0)
Wzrost białka C-reaktywnego	4 (20.0)
Nudności	4 (20.0)
Wysypka	3 (15.0)

Zdarzenia niepożądane	Pacjenci n (%) N=20
Zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy	3 (15.0)
Ból brzucha	2 (10.0)
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	2 (10.0)
Rumień	2 (10.0)
Plamy na skórze	2 (10.0)

Skróty: IAR - łagodne reakcje związane z infuzją

Możliwe działania niepożądane (na podstawie ChPL)

Zgodnie z ChPL

Do ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xenpozyme należały: wystąpienie skurczów dodatkowych w związku z kardiomiopatią w wywiadzie u 1 (2,5%) dorosłego pacjenta oraz reakcja anafilaktyczna, pokrzywka, wysypka, nadwrażliwość i wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, każde u 1 (5%) pacjenta z grupy dzieci i młodzieży. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (31,7%), gorączka (25%), pokrzywka (21,7%), nudności (20%), wymioty (16,7%), ból brzucha (15%), ból mięśni (11,7%), świąd (10%) i podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (10%).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xenpozyme u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych był podobny, z wyjątkiem większej częstości występowania IARs związanych z nadwrażliwością u dzieci i młodzieży, w porównaniu z dorosłymi.

Komunikaty bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych technologii lekowej Xenpozyme (olipudaza alfa) w dniu 06.02.2023 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL, EMA, FDA. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

PODSUMOWANIE

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z leczeniem olipudazą alfa w badaniu RCT były: ból głowy, mdłości, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśni oraz gorączka. Reakcje związane z infuzją (IARs) zwykle występowały w ciągu 12 do 72 godzin po infuzji i wskazywały na odpowiedź zapalną. Do najczęstszych IARs należały: ból głowy, bóle stawów i mdłości. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych między ramionami interwencji a PLC. W badaniach jednoramiennych dotyczących dzieci u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. 17% z nich uznano za związane z leczeniem, z czego 75% zidentyfikowano jako zdarzenie związane z infuzją. Do najczęstszych IAR należały: pokrzywka, gorączka i wymioty. W grupie młodzieży nie zgłoszono żadnych IAR. Ogółem 88% IAR było łagodnych, a 98% wystąpiło w ciągu 72 godzin od infuzji. Jedno poważne zdarzenie IAR było związane z reakcją anafilaktyczną u 17-miesięcznego pacjenta i wystąpiła podczas infuzji dawki 0,6 mg/kg mc. (pacjent czasowo przerwał leczenie, a po wznowieniu leczenia osiągnął dawkę docelową). (Diaz 2021). W drugim roku leczenia olipudazą alfa nie pojawiły się żadne nowe problemy dotyczące bezpieczeństwa, a 99% wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem od pierwszej dawki do 24 miesiąca zgłoszono jako łagodne lub umiarkowane. Najczęstsze zdarzenia niepożądane które wystąpiły w 24-miesięcznym okresie obserwacji (Diaz 2022) to: gorączka, wymioty, pokrzywka, ból głowy z których większość stanowiły łagodne reakcje związane z infuzją (IAR). IAR zgłoszono u 13 pacjentów.

Jak przedstawiono w ChPL profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xenpozyme u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych był podobny, z wyjątkiem większej częstości występowania IARs związanych z nadwrażliwością u dzieci i młodzieży, w porównaniu z dorosłymi.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie wyników badania RCT

Badanie **Wasserstein 2022** (ASCEND) obejmowało dorosłych pacjentów z ASMD typu A/B oraz B. Mediana wieku pacjentów wynosiła 30 lat (zakres dla placebo: 18- 66 lat, a dla interwencji 18-60 lat). Średni wiek (SD) w chwili diagnozy ASMD wynosił 18 (SD 18,4) lat.(w grupie placebo: 14.6 ± 16.1, w grupie interwencji 21.4 ± 20.3).

Średnia procentowa zmiana wartości DLco od stanu wyjściowego do 52 tygodnia była istotnie większa w ramieniu interwencji niż grupie placebo.

Średnia procentowa zmiana objętości śledziony i wątroby obliczona metodą LS po 52 tygodniach leczenia była istotnie większa w ramieniu interwencji niż w grupie komparatora. U wszystkich pacjentów leczonych olipudazą alfa obserwowano zmniejszenie objętości śledziony i wątroby.

Średni procentowy wzrost liczby płytek krwi po 52 tygodniach leczenia był istotnie większy w grupie interwencji niż komparatora.

Zmiany wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang patient-reported outcomes PRO) w skalach Ocena ciężkości i wpływu zmęczenia BFI (Brief Fatigue Inventory), Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory) – wyniki poprawiły się w obu grupach ale bez istotnej statystycznie różnicy, w kwestionariuszu oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych FACIT-D (Duszność) wyniki nie różniły się istotnie w stosunku do wartości wyjściowych.

Obserwowana w TK średnia procentowa zmiana objawów śródmiąższowych chorób płuc (ILD) obliczona metodą LS po 5 tygodniach leczenia była większa w grupie otrzymującej olipudazę alfa niż w grupie placebo. Podobne wyniki zaobserwowano dla zmiany objawów „mlecznego szła”. Różnica była istotna statystycznie.

W odniesieniu do wyników profilu lipidowego pacjenci leczeni olipudazą alfa mieli istotnie większą średnią procentową redukcję parametrów lipidów proaterogennych i większy procentowy wzrost w parametrach lipidów przeciwaterogennych po 52 tygodniach niż pacjenci w ramieniu placebo.

Zawartość sfingomieliny w wątrobie, oceniana za pomocą badania histopatologicznego, zmniejszyła się średnio o 92,7 % po 52 tygodniach w grupie leczonej Olipudaza alfa w porównaniu do placebo gdzie nastąpił wzrost o 10,9%.

Średnie poziomy wyjściowe aminotferaz były podwyższone w stosunku do prawidłowych zakresów. Średnia procentowa zmiana poziomu ALT w osoczu po 52 tyg. leczenia wynosiła -36,55% w ramieniu interwencji i -0,975% w ramieniu placebo. Wyniki były podobne dla AST i bilirubiny całkowitej. Różnica w poprawie parametrów wątrobowych pomiędzy ramionami badania była istotna statystycznie.

Stężenie lizosfingomieliny, które jest znacznie podwyższone w osoczu u pacjentów z ASMD, znacząco spadło po 52 tygodniach odzwierciedlając zmniejszenie ilości sfingomieliny w tkankach.

EMA uznaje zaobserwowane w badaniu ASCEND różnice w zakresie redukcji objętości śledziony i wątroby za istotne klinicznie.

Podsumowanie wyników badań jednoramiennych

Populacja dorosłych

Badanie Thurberg 2020 przedstawia długoterminowe wyniki skuteczności olipidazy alfa u 5 dorosłych pacjentów z ASMD którzy brali udział we wcześniejszym 26-tygodniowym badaniu fazy 1b.

U wszystkich 5 pacjentów w badaniu histopatologicznym zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie zawartości sfingomieliny w wątrobie, po 42 miesiącach leczenia. Różnica ta wynosiła >99% w stosunku do wartości wyjściowych.

Spadki stężenia lizosfingomieliny w osoczu u pacjentów kontynuujących leczenie były mniej wyraźne po 42 miesiącach niż krótszym czasie obserwacji i utrzymywały się powyżej wartości obserwowanych u zdrowych ochotników (<10 ng/ml), co może być spowodowane trwającym klirenssem wątrobowym.

W odniesieniu do wyników profilu lipidowego, w ciągu 42 miesięcy leczenia olipudazą alfa obserwowano postępujące zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (4 z 5 pacjentów), LDL (4 z 5 pacjentów), VLDL (5 z 5 pacjentów), apoB-100 (4 z 5 pacjentów) i trójglicerydów (5 z 5 pacjentów). Jednocześnie przeciwaterogenne lipidy, HDL-C i apoA-I stopniowo wzrastały w ciągu 42 miesięcy leczenia u wszystkich pacjentów. Względny wzrost HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej wahał się od 60 do 200%, a wzrost apoA-I wahał się od 11 do 87% po 42 miesiącach w stosunku do poziomów. Poprawa odpowiadała spadkom stężenia sfingomieliny w wątrobie i osoczu w okresie obserwacji.

Populacja dzieci

Badanie Diaz 2021 (ASCEND-Peds)- to wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 1/2 z zastosowaniem dawki powtarzanej, oceniające bezpieczeństwo oraz tolerancję produktu leczniczego olipudazą alfa podawanego przez 64 tygodnie dzieciom i młodzieży w wieku < 18 lat z ASMD (typ A/B i B). Dodatkowo w 52 tygodniu oceniono badane punkty końcowe oceny skuteczności związane z organomegalią, czynnością płuc i wątroby oraz wzrostem liniowym. Następnie wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie w otwartym, przedłużonym badaniu Diaz 2022 i otrzymywali produkt leczniczy olipudazą alfa przez okres do > 5 lat.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania Diaz 2021 mieli wyjściowo umiarkowaną lub ciężką splenomegalię i hepatomegalię, a po 26 tygodniach leczenia zaobserwowano poprawę.

Średnia objętość śledziony w całej populacji po roku leczenia zmniejszyła się o -49,2 ± 9,7% (p < 0,0001). Zmiany objętości śledziony w czasie w okresie 52 tygodni były podobne w trzech grupach wiekowych (młodzieży, dzieci

i młodszych dzieci), a średnie zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowych były istotne statystycznie dla każdej z tych grup. Po 24 miesiącach (Diaz 2022) wszyscy pacjenci osiągnęli objętość śledziony w zakresie łagodnej lub umiarkowanej splenomegalii, z wyjątkiem jednego, z wyjściową ciężką splenomegalią, u którego po 2 latach wynik splenomegalii był na granicy umiarkowanej. Średnia procentowa różnica objętości śledziony po 2 latach wyniosła -60.9 ± 1.8 ($p < 0,0001$) i była podobna w różnych grupach wiekowych dzieci.

U wszystkich 10 pacjentów włączonych do badania Diaz 2021, którzy mieli wyjściowo ciężką hepatomegalię nastąpiła poprawa po 52 tygodniach leczenia do stopnia umiarkowanego. Średnia objętość wątroby w populacji ogólnej zmniejszyła się o $-40,6\%$ (SD 9,4) po 52 tyg. Zmiany objętości wątroby w czasie obserwacji były podobne w trzech grupach wiekowych (młodzieży, dzieci i młodszych dzieci), a średnie zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowych były istotne statystycznie dla każdej z tych grup. Po 24 miesiącach (Diaz 2022) średnia procentowa różnica objętości wątroby wyniosła $-49,0\%$ (SD 1,7), przy czym zmniejszanie wątroby w czasie było podobne we wszystkich grupach wiekowych.

Średnie poziomy aminotransferaz, które u pacjentów były wyjściowo podwyższone znormalizowały się podczas leczenia we wszystkich grupach wiekowych (Diaz 2021). W całej populacji średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej (\pm SD) w 52. tygodniu wynosiła $-51,9 \pm 15,2\%$ dla AST i $-59,4 \pm 21,9\%$ dla ALT.

Średnie stężenie bilirubiny całkowitej mieściło się w granicach prawidłowych na początku badania i przez cały czas trwania badania. W dwuletnim okresie obserwacji (Diaz 2022) średni (SD) procentowy spadek stężenia ALT wyniósł $64,4\%$ (16,6), AST $56,0\%$ (14,5) a bilirubiny całkowitej $45,3\%$ (18,2). Wszystkie różnice były istotne statystycznie.

Po 1 roku leczenia (Diaz 2021) poprawa średniej procentowej zmiany w % przewidywanej wartości DLco, oceniana u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat, którzy byli w stanie wykonać test, wyniosła 33% w stosunku do wartości wyjściowej, a po 2 latach $46,4\%$ (SD 4,1) (Diaz 2022). Średnie procentowe zmiany w czasie były podobne we wszystkich grupach wiekowych.

U wszystkich pacjentów w badaniu Diaz 2021 w wieku co najmniej 5 lat zdolnych do wykonywania badań czynnościowych płuc parametry FVC, FEV1 i TLC były poniżej normy na początku badania. Wyniki testów poprawiły się w 52 tygodniowym okresie obserwacji. Poprawa utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia (Diaz 2022).

W badaniu Diaz 2021 w 52. tygodniu zaobserwowano zmniejszenie objawu „mlecznego szkła” i zmniejszenie wyniku ILD w TK. a poprawa ta utrzymywała się lub zwiększała po 24 miesiącach.(Diaz 2022)

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

W 52-tygodniowym okresie leczenia zaobserwowano poprawę wyników poziomów lipidów (Diaz 2021), które utrzymywały się w normie w 24-miesięcznym okresie obserwacji (Diaz 2022).

Średnia wyjściowa liczba płytek krwi odzwierciedlała łagodną małopłytkowość. Procentowa poprawa parametrów w stosunku do wartości wyjściowej w 52. tygodniu leczenia była statystycznie istotna w całej populacji, grupie dzieci oraz w grupie niemowląt. W grupie młodzieży zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej nie była istotna statystycznie (Diaz 2021). W populacji ogólnej liczba płytek krwi utrzymywała się na podobnym poziomie po 24 miesiącach (Diaz 2022).

Wskaźnik wzrostu Z-score pacjentów włączonych do badania wyniósł od $-3,8$ do $-1,0$, a w 52. tyg. od $-3,4$ do $-0,6$. Średnia poprawa w 1-rocznym okresie obserwacji wyniosła: $0,56$.(Diaz 2021). Po 24 miesiącach średnia zmiana wskaźnika wzrostu Z-score w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła $1,2$. (Diaz 2022) Różnice były istotne statystycznie.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej Xenpozyme (olipudaza alfa) we wskazaniu: u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 23.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku nr 3 Strategii wyszukiwania. W ramach przeszukania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

7.1 Dane wejściowe do modelu

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. W związku z brakiem takich danych Agencja odstąpiła od wykonania modelu farmakoeconomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

Opakowanie (1 fiolka) zawiera proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg. Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: " u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ASMD, ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN)."

Dawkę produktu leczniczego Xenpozyme ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała u pacjenta ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. Body Mass Index) ≤ 30 lub optymalnej masy ciała u pacjenta z BMI > 30 zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 32 Schemat ustalania dawki Xenpozyme

Okres	Schemat zwiększania dawki u dorosłych (≥ 18 lat) [mg/kg m.c.] BMI ≤ 30	Schemat zwiększania dawki u dzieci i młodzieży (od 0 do < 18 lat) [mg/kg m.c.] BMI ≤ 30	Pacjenci z BMI > 30
Pierwsza dawka (Dzień 1 /Tydzień 0)	0,1	0,03	Masa ciała (kg) stosowana do obliczenia dawki = $30 \times (\text{wzrost w m}^2)$
Druga dawka (Tydzień 2)	0,3	0,1	
Trzecia dawka (Tydzień 4)	0,3	0,3	
Czwarta dawka (Tydzień 6)	0,6	0,3	
Piąta dawka (Tydzień 8)	0,6	0,6	
Szósta dawka (Tydzień 10)	1	0,6	
Siódma dawka (Tydzień 12)	2	1	
Ósma dawka (Tydzień 14)	3	2	
Dziewiąta dawka (Tydzień 16)	3	3	
dawka podtrzymująca	3	3	

Przyjęto założenie, iż do wyliczeń kosztu terapii należy wziąć pod uwagę jedynie koszt leku Xenpozyme i nie uwzględniono innych kosztów dodatkowych.

Koszt leku Xenpozyme obliczono w oparciu o cenę leku dostępną w bazie EURIPID, do obliczeń przyjęto najniższą cenę za 1 mg substancji czynnej obliczoną jako iloraz ceny hurtowej brutto za 1 fiolkę oraz ilości substancji czynnej w fiolce. Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 09.01.2023 dane o cenie leku były

dostępne tylko dla Wielkiej Brytanii i Cypru. Do przeliczeń przyjęto średni kurs NBP na dzień 09.01.2023 GBP 5,3515 EUR 4,697.

Tabela 33 . Dane dotyczące kosztów leku na podstawie danych z bazy EURIPID (w zł)

Kraj	Cena w zł	Cena hurtowa brutto	Cena za 1 fiołkę	Cena za 1 mg
Wielka Brytania				
Cypr				

Dane dotyczące kosztów leczenia lekiem Xenpozyme w dwuletnim horyzoncie czasowym w podziale na 3 subpopulacje:

- dorośli z BMI ≤30,
- dzieci i młodzież < 18 r. życia z BMI ≤30,
- osoby z BMI > 30.

7.2.2. Wyniki

W tabelach poniżej przedstawiono koszt leczenia lekiem Xenpozyme obejmujący okres ustalenia dawki oraz kontynuację leczenia dawką podtrzymującą do końca 24 miesiąca.

Tabela 34 Dane dotyczące kosztów leczenia lekiem Xenpozyme dorosłych (przyjęta masa ciała 70kg) w 2 letnim horyzoncie czasowym.

Okres	DAWKA [mg]	CYKL [DNI]	LICZBA PODAŃ W CYKLU	Koszt 1 mg substancji	KOSZT cyklu [zł]	LICZBA CYKLI w analizowanym horyzoncie czasowym	DAWKA w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	KOSZT terapii w analizowanym horyzoncie czasowym [zł]
0 tydzień								
2. tydzień								
4. tydzień								
6. tydzień								
8. tydzień								
10. tydzień								
12. tydzień								
14. tydzień i kolejne								
SUMA								

Tabela 35 Dane dotyczące kosztów leczenia lekiem Xenpozyme dzieci (przyjęta masa ciała 35 kg) w 2 letnim horyzoncie czasowym.

Okres	DAWKA [mg]	CYKL [DNI]	LICZBA PODAŃ W CYKLU	Koszt 1 mg substancji	KOSZT cyklu [zł]	LICZBA CYKLI w analizowanym horyzoncie czasowym	DAWKA w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	KOSZT terapii w analizowanym horyzoncie czasowym [zł]
0 tydzień								
2. tydzień								
4. tydzień								

6. tydzień								
8. tydzień								
10. tydzień								
12. tydzień								
14. tydzień								
16. tydzień i kolejne								
SUMA								

Tabela 36 Dane dotyczące kosztów leczenia lekiem Xenpozyme pacjentów z BMI >30 (przyjęta masa ciała 86,7 kg) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Okres	DAWKA [mg]	CYKL [DNI]	LICZBA PODAŃ W CYKLU	Koszt 1 mg substancji	KOSZT cyklu [zł]	LICZBA CYKLI w analizowanym horyzoncie czasowym	DAWKA w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	KOSZT terapii w analizowanym horyzoncie czasowym [zł]
0 tydzień								
2. tydzień								
4. tydzień								
6. tydzień								
8. tydzień								
10. tydzień								
12. tydzień								
14. tydzień i kolejne								
SUMA								

PODSUMOWANIE

Przeprowadzone przez Agencję wyliczenia wskazują, że koszt płatnika na 1 pacjenta, uwzględniający pełne dwa lata terapii w zależności od masy ciała pacjenta oraz dawkowania wyniesie:

[Redacted cost information]

7.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych i analiz HTA

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Xenpozyme (olipudaza alfa) we wskazaniu: u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ASMD, ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>

- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.01.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Xenpozyme, olipudase alfa. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 dokumenty francuskiej organizacji HAS, 1 dokument oceniający wiarygodność kosztów terapii przedstawionych przez wnioskodawcę oraz 3 dokumenty informujące o toczących się procesach oceny produktu leczniczego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37 Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Xenpozyme.

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
HAS 2022 (Haute Autorité de Santé) Francja	Decyzja nr 2022.0083/DC/SEM z dnia 17 marca 2022 r.[11] dotycząca <u>zezwolenia na wczesny dostęp</u> do produktu leczniczego Xenpozyme w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej w nieneurologicznych objawach niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) typu B i A/B u dzieci i dorosłych.	Pozytywna opinia ws. zezwolenia na wczesny dostęp do Xenpozyme (olipudaza alfa). (wpisanie na listę leków refundowanych i/lub wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych)	<ul style="list-style-type: none"> • Niedobór kwaśnej sfingomielinazy jest rzadką chorobą, której częstość występowania szacuje się na około 1/230 000 urodzeń dla typu B i ki ku przypadków opisanych głównie w Europie Środkowej dla typu A/B. Jest to lizosomalna choroba spichrzeniowa dziedziczona autosomalnie recesywnie. Głównymi przyczynami wczesnej śmiertelności z powodu niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) typu B i A/B są niewydolność oddechowa, niewydolność wątroby, skazy krwotoczne i pęknięcie śledziony. • W świetle aktualnej wiedzy medycznej nie ma odpowiedniego leczenia dla ww. wskazania ponieważ żaden inny produkt leczniczy o podobnym działaniu nie jest dopuszczony do obrotu a ponieważ choroba jest rzadka, poważna i wyniszczająca, nie można odkładać decyzji o wdrożeniu leczenia. • Produkt leczniczy Xenpozyme jest innowacyjny w rozważanym wskazaniu, ponieważ wypełnia lukę niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz stanowi nową metodę leczenia pacjentów z ASMD. W badaniach rejestracyjnych wykazano skuteczność olipudazy alfa w porównaniu z placebo, szczególnie pod względem zmienności objętości śledziony i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLco). Profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny w populacji dzieci oraz osób dorosłych.
	Decyzja nr 2022.0293/DC/SEM z dnia 8 września 2022 r.[12] dotycząca określenia <u>wpływu produktu</u> Xenpozyme (olipudaza alfa) <u>na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym</u>	Istotny wpływ na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym – skierowano do dalszej oceny.	Biorąc pod uwagę, że deklarowany obrót produktem Xenpozyme (olipudaza alfa) przekracza 20 milionów euro na rok, HAS zdecydował, że produkt leczniczy może mieć istotny wpływ na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym. W konsekwencji będzie przedmiotem oceny medyczno-ekonomicznej przez Komisję Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego. Decyzja zostanie opublikowana w Oficjalnym Biuletynie Haute Autorité de Santé.
IQWiG 2022[13] (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) Niemcy Ocena dokumentacji z 22 grudnia 2022 r.	Olipudaza alfa stosowana u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym	Koszty leku Olipudaza alfa oraz rocznej terapii przedstawione przez podmiot odpowiedzialny są wiarygodne. Podmiot odpowiedzialny wskazuje, że leczenie powinno odbywać się w warunkach ambulatoryjnych. Firma nie oszacowała żadnych kosztów dodatkowych ponieważ obecnie nie zidentyfikowano kosztów dodatkowych wynikających z ustawowego	IQWiG dokonał oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji firmy farmaceutycznej), która stanowi składową ogólną procedurę wczesnej oceny korzyści z leków sierocych. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) przeprowadza procedurę opiniowania. Zakres dodatkowego świadczenia ocenia G-BA. Ponadto, dopóki obrót danego leku w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (niem. gesetzlichen Krankenversicherung, GKV) wynosi maksymalnie 50 mln EUR w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych, nie trzeba przedstawiać dowodów korzyści medycznych lub dodatkowych korzyści medycznych w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą dla leków sierocych.

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
		ubezpieczenia zdrowotnego.	<p>Terapia oparta na Xenpozymie jest długofalowa a dawkowanie leku zależy od masy ciała pacjenta.</p> <p>Przedstawiono koszty ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego dla ocenianego leku na pacjenta na rok:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Koszty leku/roczne koszty terapii:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dzieci poniżej 6 lat: 203 695,78 EUR do 407 391,56 EUR, - Dzieci od 6 do 12 lat: 407 391,56 EUR do 712 935,23 EUR, - Nastolatki od 12 do 18 lat: 814 783,12 EUR do 1 120 326,79 EUR - Dorosli: 1 222 174,68 EUR <u>Koszty dodatkowych wymaganych świadczeń z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego:</u> nie policzalne, <u>Koszty pozostałych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego:</u> 0 EUR,
<p>G-BA[14] (Gemeinsamer Bundesausschuss) Niemcy Rozpoczęcie postępowania 1 października 2022 r.</p>	Olipudaza alfa stosowana w leczeniu niedoboru kwaśnej sfingomieliny (ASMD) typu A/B lub B.	Opinia w trakcie przygotowywania. Przewidywana data publikacji: połowa marca 2023 r.	Procedura oceny korzyści dla substancji czynnej olipudazy alfa we wskazaniu: niedobór kwaśnej sfingomieliny (ASMD) typu A/B lub B.
<p>NICE[15] (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania Rozpoczęcie postępowania 17 marca 2022 r. [ID 3913/GID-TA10788]</p>	Olipudaza alfa stosowana w leczeniu niedoboru kwaśnej sfingomieliny (choroba Niemann-Picka typu A/B i B)	Opinia w trakcie przygotowywania. Przewidywana data publikacji: 24 lipca 2023 r.	Ocena korzyści i kosztów stosowania leku olipudaza alfa w leczeniu niedoboru kwaśnej sfingomieliny (choroba Niemann-Picka typu A/B i B) na zlecenie NHS England.
<p>Zorginstituut Nederland [16] Holandia Rozpoczęcie postępowania 11 listopad 2022 r.</p>	Olipudaza alfa (Xenpozyme) we wskazaniu: Choroba Niemann-Picka	Opinia w trakcie przygotowywania. Przewidywana data publikacji: I połowa 2023 r. Lek został umieszczony na liście kandydatów do oceny przez Zorginstituut Nederland	<p>Zorginstituut decyduje, które leki lub zabiegi o wysokiej cenie i istotnym wpływie na budżet są umieszczane na liście kandydatów do oceny. Wpis na listę dotyczy leków lub zabiegów, których koszty leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta mogą być bardzo wysokie. Dotyczy to leków lub zabiegów, które są stosowane głównie w szpitalach specjalistycznej opieki medycznej.</p> <p>W tym okresie Zorginstituut dokonuje oceny, czy leku powinien być refundowany z pakietu podstawowego. (ocena kosztów leku i korzyści z leczenia dla pacjenta). Ministerstwo ostatecznie decyduje, czy lek znajduje się w podstawowym pakiecie zdrowotnym i negocjuje cenę z producentem.</p> <p>Zorginstituut szacuje, że maksymalnie 23 pacjentów rocznie będzie kwalifikować się do przewlekłego leczenia Xenpozymie. Roczne koszty leczenia szacuje się na około 450 000 EUR na pacjenta.</p>

WNIOSKI:

W rekomendacji pozytywnej HAS 2022 dotyczącej zezwolenia na wczesny dostęp dla Xenpozymie zwraca się głównie uwagę na innowacyjność leku, który wypełnia lukę niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz stanowi nową metodę leczenia pacjentów z ASMD. W dokumencie dotyczącym wpływu produktu leczniczego na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym wykazano, że deklarowany obrót produktem Xenpozymie (olipudaza alfa) przekracza 20 milionów euro na rok a jego wpływ na ww. wydatki jest istotny. W konsekwencji ww. lek będzie przedmiotem oceny farmakoekonomicznej przez Komisję Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego.

IQWiG 2022 ocenił koszty przedstawione przez podmiot odpowiedzialny jako wiarygodne. Koszty leku są tożsame z rocznymi kosztami terapii i są uzależnione od masy ciała pacjenta. Leczenie Xenpozymie jest długofalowe a koszty rocznej terapii na pacjenta wahają się od 203 695,78 EUR (co odpowiada 975 703 PLN)[17] - w przypadku dzieci poniżej 6 lat do 1 222 174,68 EUR (co odpowiada 5 854 217 PLN) - w przypadku osób dorosłych.

Holenderska organizacja Zorginstituut Nederland nie wydała jeszcze opinii czy lek Xenpozyme powinien być refundowany z pakietu podstawowego. Oszacowała natomiast, że maksymalnie 23 pacjentów rocznie będzie kwalifikować się do leczenia a roczne koszty leczenia wyniosą około 450 000 EUR (co odpowiada 2 155 500 PLN) na pacjenta.

Opinie NICE oraz G-BA są w trakcie przygotowywania.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej. W związku z brakiem takich danych Agencja odstąpiła od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Przeprowadzone przez Agencję wyliczenia wskazują, że koszt płatnika na 1 pacjenta, uwzględniający pełne dwa lata terapii w zależności od masy ciała pacjenta oraz dawkowania wyniesie:



8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie ASCEND (podwójnie zaślepienie RCT, kontrolowane placebo) zostało przeprowadzone z udziałem 36 wyłącznie dorosłych pacjentów z ASMD. W badaniu nie różnicowano typu ASMD, kryteria włączenia obejmowały typ A/B oraz B. Wielkość próby stanowi ograniczenie badania;
- Włączone badania (RCT ASCENT oraz 3 próby jednoramienne) zostały przeprowadzone z udziałem 60 pacjentów z ASMD typu A/B lub B (40 dorosłych, 20 dzieci). Ogólnie przeprowadzono 5 badań klinicznych, w których wzięło udział 67 pacjentów z ASMD (47 dorosłych, 20 dzieci);
- Analiza wyników badania ASCEND – nITT (dane 36 pacjentów z 38 poddanych randomizacji);
- Wyniki z obserwacji długoterminowych (104 tygodnie) pacjentów włączonych do badania ASCEND dostępne dla 29/36 pacjentów; pomiędzy 156 a 208 tygodniem 11/36 pacjentów otrzymało leczenie, 4 pacjentów przyjmowało terapię olipudazą alfa dłużej niż 208 tygodni (EPAR);
- Wyniki dla populacji pediatrycznej dostępne wyłącznie z badań jednoramiennych (n=20 wyjściowa wartość DLCo znana była dla N=9, a po 2 latach dla N=14); Predefiniowanym celem badań była ocena bezpieczeństwa terapii. Wartości DLCo, oceniano wyłącznie u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat, którzy byli w stanie wykonać test;
- Do długoterminowego badania obserwacyjnego NCT02004704 włączono 5 dorosłych pacjentów z badania NCT01722526 i 20 dzieci z badania ASCEND PEDS (NCT02292654);
- Niepewność w zakresie profilu bezpieczeństwa terapii (ocena na podstawie danych 38 pacjentów);

W badaniu RCT zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen. Zastrzeżenia dotyczyły różnic w charakterystyce wyjściowej populacji włączonej do ramienia interwencji oraz komparatora oraz brak informacji o analizie oszacowania efektu przypisania do interwencji.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów różniła się między ramionami badania :

- Średni wiek pacjentów włączonych do badania w ramieniu interwencji (SD) wynosił 36,2 (12,7), a w ramieniu placebo 35,5 (17,1). Najstarszy pacjent w grupie PLC miał 66 lat a w grupie interwencji 60 lat.
- W ramieniu PLC przeważały kobiety (72%), a w ramieniu interwencji włączono taką samą liczbę kobiet i mężczyzn.
- Średni wiek (SD) w momencie rozpoznania choroby w grupie interwencji wyniósł 21,4(20,3) a w ramieniu PLC 14,6 (16,1). Mediana w grupie olipudazy alfa - 16,1, a w ramieniu placebo - 6,4.
- W badaniach jednoramiennych ograniczenie stanowi niewielka liczebność próby.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Badania rejestracyjne nie były prowadzone w warunkach polskich. Badanie RCT było wieloośrodkowe i zostało przeprowadzone w 23 ośrodkach w 13 krajach z całego świata.

8.3 Niepewność dodatkowych danych

Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie. Ocenę oparto głównie o dane z badań w oparciu o które przeprowadzono rejestrację.

8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

W badaniu brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Pacjenci z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN)

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

Punkty końcowe definiowane jako klinicznie istotne:

- Zmiana objętości śledziony i wątroby (w MRI i w %)
- Poprawa obrazu płuc w HRCT
- Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang patient-reported outcomes PRO) - Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory), Kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych FACIT-D (Duszność)

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Zmniejszenie objętości wątroby i śledziony u pacjentów leczonych olipudazą alfa.

W badaniu RCT po 52 tyg. leczenia w ramieniu interwencji objętość śledziony zmniejszyła się o 39,45% (SE 2,43), a wątroba o 28,06% (SE 2,49). W populacji pediatrycznej (badania jednoramienne) po 52 tyg. leczenia objętość śledziony zmniejszyła się o 49,2± 9,7% a po 24 miesiącach o 60,9 ± 1,8% w stosunku do wartości wyjściowej, natomiast średnia procentowa różnica objętości wątroby od wartości wyjściowej. wyniosła 40,6 ± 9,4% po 52 tyg. oraz 49,0± 1,7% po 24 miesiącach.

- zmniejszenie objawu „mlecznego szkła” i zmniejszenie wyniku ILD

W badaniu RCT u pacjentów zaobserwowano procentową zmianę objawów śródmiąższowych płuc (ILD) o -0,36 (SE 0,15) po 52 tyg. leczenia olipudazą alfa oraz procentową zmianę objawu „mlecznego szkła” o -0,49 (SE 0,16). W przypadku populacji pediatrycznej po 2 latach leczenia zaobserwowana zmiana objawów śródmiąższowych płuc ILD wyniosła -0,70±0,63, a objaw „mlecznego szkła” zmniejszył się o 0,44.

- W badaniu RCT nie udowodniono korzyści zdrowotnych leczenia olipudazą alfa w wynikach zgłaszanych przez pacjentów w kwestionariuszach Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory), Kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych FACIT-D (Duszność)

10 ZAŁĄCZNIKI

10.1 Załącznik 1 – Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"olipudase alfa" [Title/Abstract]	20
2	"olipudase alfa" [Supplementary Concept]	13
3	xenpozyme [Title/Abstract]	2
4	((xenpozyme [Title/Abstract]) OR ("olipudase alfa" [Supplementary Concept])) OR ("olipudase alfa" [Title/Abstract])	20
5	"Acid sphingomyelinase deficiency" [Title/Abstract]	117
6	ASMD [Title/Abstract]	101
7	(ASMD [Title/Abstract]) OR ("Acid sphingomyelinase deficiency" [Title/Abstract])	164
8	((((xenpozyme [Title/Abstract]) OR ("olipudase alfa" [Supplementary Concept])) OR ("olipudase alfa" [Title/Abstract])) AND ((ASMD [Title/Abstract]) OR ("Acid sphingomyelinase deficiency" [Title/Abstract])))	17

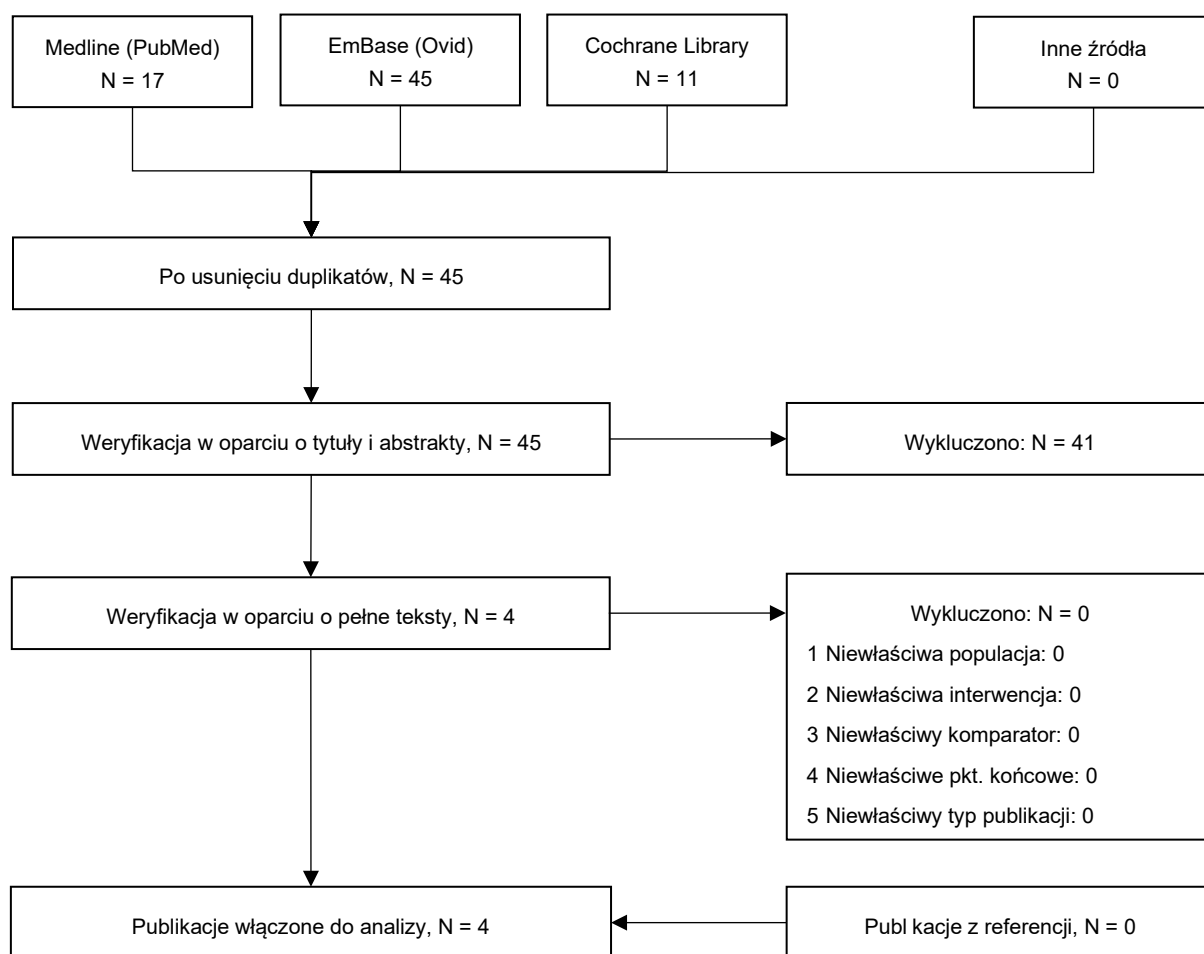
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp "olipudase alfa"/ (55)	55
2	"olipudase alfa".ab,kw,ti. (43)	43
3	xenpozyme.ab,kw,ti. (1)	1
4	1 or 2 or 3 (60)	60
5	"Acid sphingomyelinase deficiency".ab,kw,ti. (210)	210
6	ASMD.ab,kw,ti. (203)	203
7	5 or 6 (285)	285
8	4 and 7 (45)	45

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("olipudase alfa"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#2	(xenpozyme):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	#1 or #2	11
#4	("Acid sphingomyelinase deficiency"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#5	(ASMD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
#6	#4 or #5	19
#7	#3 and #6	11

10.2 Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla preparatu Xenpozyne (olipudase alfa)

10.3 Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 41. Wyszukiwanie PubMed dnia 10.02.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Xenpozyme	21
#2	„olipudase alfa”	21
#3	cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree**") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA)	1,403,385
#4	("Xenpozyme") OR („olipudase alfa”)	21
#5	((“Xenpozyme”) OR („olipudase alfa”))AND ((cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree**") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR	0

SPIS TABEL

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	8
Tabela 2 Wagi niesprawności	12
Tabela 3 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi.....	12
Tabela 4. Kryteria populacji docelowej.....	15
Tabela 5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	18
Tabela 6 Kryteria włączenia publikacji do analizy	22
Tabela 7 Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego	24
Tabela 8 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	28
Tabela 9 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – Wasserstein 2022	30
Tabela 10 Ocena jakości badania wg NICE - Thurberg 2020	30
Tabela 11 Ocena jakości badania wg NICE - Diaz 2022	30
Tabela 12 Ocena jakości badania wg NICE - Diaz 2021	30
Tabela 13 Istotność wyniku badania pierwotnego	33
Tabela 14 Procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej) od stanu wyjściowego do 52 tygodnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares, LS).....	33
Tabela 15 Procentowa zmiana objętości śledziony (w MRI) obliczona metodą LS.....	34
Tabela 16 Procentowa zmiana objętości wątroby obliczona metodą LS.....	34
Tabela 17 Procentowa zmiana liczby płytek krwi obliczona metodą LS.....	34
Tabela 18 Procentowa zmiana objawów śródmiąższowych chorób płuc (ILD) obliczona metodą LS	35
Tabela 19 Procentowa zmiana objawu „mlecznego szkła” obliczona metodą LS	35
Tabela 20 Procentowa zmiana parametrów wątrobowych obliczona metodą LS	35
Tabela 21 Procentowa zmiana objętości śledziony obliczona metodą LS	37
Tabela 22 Procentowa zmiana objętości wątroby obliczona metodą LS.....	37
Tabela 23 Procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej).....	38
Tabela 24 Zmiana pojemności życiowej płuc (FVC).....	39
Tabela 25 Zmiana objawów śródmiąższowych chorób płuc (ILD).....	40
Tabela 26 Zmiana objawu „mlecznego szkła”.....	40
Tabela 27 Procentowa zmiana liczby płytek krwi.....	41
Tabela 28 Średnia zmiana wskaźnika wzrostu Z-score.....	42
Tabela 29 Zdarzenia niepożądane w badaniu RCT	43
Tabela 30 Zdarzenia niepożądane.....	44
Tabela 31 Zdarzenia niepożądane.....	45
Tabela 32 Schemat ustalania dawki Xenpozyme	49
Tabela 33 . Dane dotyczące kosztów leku na podstawie danych z bazy EURIPID (w zł).....	50

Tabela 34 Dane dotyczące kosztów leczenia lekiem Xenpozyme dorosłych(przyjęta masa ciała 70kg) w 2 letnim horyzoncie czasowym.	50
Tabela 35 Dane dotyczące kosztów leczenia lekiem Xenpozyme dzieci (przyjęta masa ciała 35 kg) w 2 letnim horyzoncie czasowym.	50
Tabela 36 Dane dotyczące kosztów leczenia lekiem Xenpozyme pacjentów z BMI >30 (przyjęta masa ciała 86,7kg) w 2-letnim horyzoncie czasowym.	51
Tabela 37 Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Xenpozyme.	52
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.).....	58
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.).....	58
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 09.01.2023 r.).....	58
Tabela 41. Wyszukiwanie PubMed dnia 10.02.2023 r.....	59

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019	11
Rysunek 2 Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019	11
Rysunek 3 Przewidywana długość życia pacjentów z chorobą Niemann-Picka	14
Rysunek 4 Zmiany wyników parametrów wątrobowych w czasie leczenia (Diaz 2022).....	38
Rysunek 5 Wyniki testów czynnościowych płuc w czasie. (Diaz 2022).....	39
Rysunek 6 Procentowa zmiana parametrów wątrobowych po 24 miesiącach (Diaz 2022)	41
Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla preparatu Xempozyne (olipudase alfa) ...	59

PIŚMIENNICTWO

- 1 https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/xenpozyme-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
- 2 Bandorowicz-Pikuła J. „Patogeneza lipidowych chorób spichrzeniowych”, s.158-167, 2011.
(<http://www.postepybiochemii.pl/>)
- 3 https://www.uptodate.com/contents/overview-of-niemann-pick-disease?search=Acid%20Sphingomyelinase%20Deficiency&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (dostęp: 10.01.2023).
- 4 <https://www.medme.pl/choroby/choroba-niemanna-picka,80.html>
- 5 Wasserstein MP, Schuchman EH, „Acid Sphingomyelinase Deficiency”,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/>
- 6 <https://chorobyrzadkie.pl/choroba-niemanna-picka/>
- 7 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10788/documents/draft-scope-post-referral>
- 8 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=11105
- 9 <https://swiatlekarza.pl/choroby-rzadkie-wybrane-jednostki/>
- 10 <https://www.asmdfacts.com/hcp/disease-burden>
- 11 Decyzja HAS (Haute Autorité de Santé) z 17 marca 2022 r. dotycząca zezwolenia na wczesny dostęp dla leku Xenpozyme (https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/xenpozyme_ap53_dc_et_avisct.pdf)
- 12 Decyzja HAS (Haute Autorité de Santé) z 8 września 2022 r. dotycząca określenia wpływu produktu Xenpozyme na wydatki związane z ubezpieczeniem zdrowotnym (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/dc_2022_0293_sem_eco_effi_xempozyme_cd_20220908_vd.pdf)
- 13 Raport IQWiG z oceny dokumentacji złożonej przez podmiot odpowiedzialny z 22 grudnia 2022 r.
(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6132/2022-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Olipudase%20alfa-D-869.pdf)
- 14 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/882/>
- 15 <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10788>
- 16 <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>
- 17 Średni kurs NBP na dzień 13.02.2023 1 EUR = 4,79 PLN
(<https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>)