



IGNORANTIA NOCET

Vimizim[®] (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A)

Analiza problemu decyzyjnego i Analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
BioMarin Pharmaceutical Sp. z o. o.

Warszawa, 27 maja 2015 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ kontrola jakości ⊗ kontrola merytoryczna ⊗ selekcja badań – konsensus między analitykami
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy ⊗ wybór komparatora i analiza systemu refundacji ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ opracowanie podsumowania i wniosków końcowych ⊗ opis ograniczeń i dyskusji ⊗ kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opis problemu zdrowotnego i interwencji ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ zdefiniowanie punktów końcowych ⊗ obliczenia ⊗ opracowywanie wyników i wniosków
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opis problemu zdrowotnego i interwencji
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opis problemu zdrowotnego i interwencji ⊗ zdefiniowanie punktów końcowych ⊗ charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted] i [Redacted].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Pharmaceutical, która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	20
3. Problem zdrowotny – mukopolisacharydoza typu IV A.....	22
3.1. Populacja docelowa	22
3.2. Definicja i klasyfikacja	22
3.3. Epidemiologia	23
3.4. Etiologia	23
3.5. Patomechanizm	24
3.6. Objawy.....	24
3.7. Rozpoznanie	25
3.8. Naturalny przebieg choroby, rokowanie i czynniki rokownicze.....	26
3.9. Leczenie	30
3.9.1. Powszechnie stosowana terapia – standardowe leczenie objawowe.....	31
3.9.2. Nowoczesne terapie.....	32
3.9.3. Terapie na etapie rozwoju	33
3.9.4. Wytyczne kliniczne leczenia MPS IV A.....	33
3.9.5. Rekomendacje finansowe	37
4. Interwencja – elosulfaza alfa.....	38
4.1. Działanie leku.....	39
4.2. Zarejestrowane wskazanie	39
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	39
5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej	40
5.1. Opis komparatora.....	41

6. Analiza systemu refundacji	45
7. Przegląd systematyczny	46
7.1. Źródła danych	46
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	46
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	47
7.3.1. Strategia wyszukiwania	47
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	48
7.3.3. Badania włączone	48
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	51
7.4.1. Strategia wyszukiwania	51
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	51
7.4.3. Badania włączone	54
7.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla naturalnego przebiegu choroby	58
7.5.1. Strategia wyszukiwania	58
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	59
7.5.3. Badania włączone	60
7.6. Ocena jakości badań.....	62
7.7. Analiza statystyczna.....	62
7.8. Badania kliniczne	65
7.9. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	66
7.10. Włączone badania pierwotne	68
7.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	68
7.10.2. Punkty końcowe	83
7.11. Ocena skuteczności ELS vs PLC	95
7.11.1. 6MWT	95
7.11.2. 3MSCT	97
7.11.3. Stężenie KS w moczu	98

7.11.4. Funkcjonowanie układu oddechowego	99
7.11.5. Ocena aktywności chorego w wykonywaniu czynności dnia codziennego	100
7.11.6. Parametry antropometryczne	104
7.11.7. Odpowiedź na leczenie	105
7.12. Podsumowanie oceny skuteczności	108
7.13. Ocena bezpieczeństwa ELS vs PLC	110
7.13.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	110
7.13.2. Zdarzenia niepożądane wg MedDRA	112
7.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg MedDRA	114
7.13.4. Reakcje anafilaktyczne	115
7.13.5. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją	116
7.14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	117
7.15. Ocena skuteczności ELS vs naturalny przebieg choroby	118
7.15.1. 6MWT	119
7.15.2. 3MSCT	120
7.15.3. Funkcjonowanie układu oddechowego	121
7.16. Podsumowanie oceny skuteczności	122
7.17. Dodatkowa ocena skuteczności	123
7.17.1. Badanie MOR-005 (kontynuacja do MOR-004)	124
7.17.2. Badanie MOR-002 i kontynuacja MOR-100	132
7.17.3. Badanie MOR-007	138
7.17.4. Podsumowanie dodatkowej oceny skuteczności	141
7.18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ELS	142
7.18.1. Zgony	142
7.18.2. Zdarzenia niepożądane	142
7.18.3. Zdarzenia niepożądane – populacja poniżej 5 r.ż.	145
7.18.4. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa	148

7.19. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	150
8. Ocena w skali GRADE	152
9. Ograniczenia	152
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	153
11. Dyskusja	159
12. Załączniki	164
12.1. Obliczenia własne autorów analizy	164
12.1.1. Skuteczność	165
12.1.1. Bezpieczeństwo	169
12.2. Dodatkowe dane z badania <i>MOR-005</i>	176
12.3. Wyniki badania ankietowego	186
12.3.1. Ekspert nr 1	186
12.3.2. Ekspert nr 2	194
12.3.3. Ekspert nr 3	202
12.4. Trwające lub planowane badania kliniczne (rejestr badań klinicznych)	210
12.5. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	213
12.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	215
12.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	217
12.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	218
12.9. Skale oceny jakości badań	218
13. Spis tabel	221
14. Spis rysunków	226
15. Bibliografia	228

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
µg	mikrogram
3MSCT	ang. <i>3 minute stair climb test</i> – test 3-minutowego wchodzenia po schodach
6MWT	ang. <i>6 minute walk test</i> – test 6-minutowego marszu
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
art.	artykuł
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
b/d	brak danych
BMN 110	elosulfaza alfa
C6S	ang. <i>chondroitin 6-sulfate</i> – siarczan-6-chondroityny
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> - Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
cm	centymetr
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – wspólne kryteria terminologiczne, dotyczące zdarzeń niepożądanych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ds.	do spraw
ELS	elosulfaza alfa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
eow	ang. <i>every other week</i> – co drugi tydzień
ERV	ang. <i>expiratory reserve volume</i> – wydechowa objętość zapasowa
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FET	ang. <i>forced expiratory time</i> – czas trwania natężonego wydechu
FEV ₁	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FIVC	ang. <i>forced inspiratory vital capacity</i> – różnica w objętości płuc pomiędzy maksymalnym wydechem i maksymalnym wdechem
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GAG	ang. <i>glycosaminoglycans</i> – glikoaminoglikany
GALNS	ang. <i>galactosamine-6-sulfatase</i> – enzym N-acetylogalaktozamina-6-sulfatazy

Skrót	Rozwinięcie
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – dobra praktyka kliniczna
godz.	godzina
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell therapy</i> – terapia krwiotwórczymi komórkami macierzystymi
IRV	ang. <i>inspiratory reserve volume</i> – wdechowa objętość zapasowa
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
j.m.	jednostka międzynarodowa
kg	kilogram
KS	ang. <i>keratan sulfate</i> – siarczan keratanu
kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe
l	litr
lit.	litera
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
m	metr
mg	miligram
m.in.	między innymi
min.	minuta
ml	mililitr
MPS	ang. <i>mucopolysaccharidosis</i> – mukopolisacharydoza
MPS HAQ	ang. <i>mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia chorych na MPS
MPS IV	ang. <i>mucopolysaccharidosis type IV</i> - mukopolisacharydoza typu IV
MPS IV A	ang. <i>mucopolysaccharidosis type IV A</i> - mukopolisacharydoza typu IV A
MPS IV B	ang. <i>mucopolysaccharidosis type IV B</i> - mukopolisacharydoza typu IV B
MVV	ang. <i>maximum voluntary ventilation</i> – maksymalna wentylacja dowolna
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
n/o	niemożliwe do obliczenia
np.	na przykład
nr	numer
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pkt.	punkt
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia, skorygowana jego jakością
r.	rok
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RV	ang. <i>residua volume</i> – objętość zalegająca
r. ż.	rok życia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
sek.	sekunda
SMQ	ang. <i>standardized MedDRA query</i> – standardowe zapytanie MedDRA
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tj.	to jest
TLC	ang. <i>total lungs capacity</i> – pojemność całkowita płuc
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TV	ang. <i>tidal volume</i> – objętość oddechowa
tydz.	tydzień
tyg.	tygodnie
tw	ang. <i>text word</i> – słowa w tekście

Skrót	Rozwinięcie
tzn.	to znaczy
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
wg	według
w/w	wyżej wymienionego

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.¹ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ² w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Vimizim® (elosulfaza alfa) stosowanego w leczeniu MPS IV A (mukopolisacharydoza typu IV A) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w (wyżej wymienionego) produktu leczniczego z powszechnie stosowaną praktyką kliniczną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia MPS IV A na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych, artykułów poglądowych, dotyczących leczenia chorych na zespół Morquio A, artykułu Konsultantki Krajowej (dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska) w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz opinii EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA) i FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) rekomendujących dopuszczenie do obrotu elosulfazy alfa w analizowanej grupie chorych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla elosulfazy alfa oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych, artykułów poglądowych, dotyczących leczenia chorych na zespół Morquio A, artykułu Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz opinii EMA i FDA rekomendujących dopuszczenie do obrotu elosulfazy alfa w analizowanej grupie chorych, wskazano, iż komparatorem dla leku Vimizim® w zdefiniowanej

¹ rok

² Minister Zdrowia

populacji docelowej jest standardowe leczenie objawowe (definiowane jako naturalny przebieg choroby), czyli jedyna dostępna obecnie w Polsce metoda terapii objawowej MPS IV A. Większość technologii medycznych stosowanych w ramach terapii nieenzymatycznej jest w Polsce finansowana ze środków publicznych. Wskazanie takiej alternatywy dla elosulfazy alfa jest zgodne z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. (artykuł) 25 pkt (punkt) 14 lit. (litera) c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dziennik Ustaw Numer 122, pozycja 696).

W badaniu klinicznym uwzględnionym w głównej części analizy, zastosowany komparator to placebo (PLC)³. Należy jednak zaznaczyć, że poziom opieki (wzmocniona opieka) w grupie PLC był wyższy niż ten zapewniany chorym nie stosującym ELS w praktyce klinicznej ponieważ obejmował między innymi cotygodniową ocenę stanu chorego, wizyty w klinice podczas podawania każdej infuzji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego (I etap) odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy, jednak ostatnie wyszukiwanie miało miejsce 20 sierpnia 2014 roku, w związku z czym wyniki tego przeglądu nie mogą stanowić podstawy oceny skuteczności i bezpieczeństwa ELS w analizowanej populacji. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego (II) etapu przeglądu systematycznego.

W II etapie przeglądu włączono następujące pierwotne badania eksperymentalne:

- ⊗ *MOR-004* – badanie randomizowane, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ELS względem PLC wśród osób w wieku co najmniej 5 lat, okres obserwacji w badaniu był ograniczony do 24 tygodni w celu nie przedłużania chorym braku dostępu do operacji, która była kryterium wykluczenia ze względu na fakt, iż jest ona potencjalnym czynnikiem zakłócającym;
- ⊗ *MOR-005* – przedłużenie badania *MOR-004* (w pierwszym etapie chorzy stosowali dawki ELS takie jak w badaniu *MOR-004*⁴, a chorzy z grupy PLC zmieniali terapię na ELS, w drugim etapie wszyscy chorzy stosowali zalecaną dawkę ELS);
- ⊗ *MOR-007* – badanie jednoramienne, przeprowadzone w grupie chorych poniżej 5. roku życia, którzy przyjmowali ELS co tydzień;

³ chorzy w tej grupie stosowali również standardową terapię (leczenie nieenzymatyczne), w związku z czym pozostaje to w dużej mierze w zgodzie z wybranym komparatorem

⁴ W jednej z grup dawka niższa niż zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vimizim®

- ⊗ *MOR-002* i jego przedłużenie *MOR-100* – badania jednoramienne, podczas badania *MOR-002* chorzy otrzymywali ELS w zwiększających się dawkach a następnie w badaniu *MOR-100* w dawce zgodnej z zalecaną, włączone do niniejszej analizy w celu oceny długookresowego przyjmowania ELS, w szczególności parametrów pulmonologicznych będących główną przyczyną zgonów u chorych na MPS IV A a wymagających długiego okresu obserwacji;
- ⊗ *MOR-008* – badanie randomizowane, z którego aktualnie dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa terapii, wykorzystane⁵ w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa.

Główną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa elosulfazy alfa oparto na wynikach z badania *MOR-004* oraz badania *MorCAP*, natomiast dodatkową na danych, pochodzących z pozostałych w/w badań. W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej, do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 3 dokumenty, opisujące ostrzeżenia i środki ostrożności, skierowane do pracowników służby zdrowia: *VPM 2013*, *FDA 2014* i *Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimizim®*.

Ze względu na fakt, iż w zidentyfikowanym w II etapie badaniu *MOR-004* ramię placebo nie w pełni odpowiada standardowej terapii bez elosulfazy alfa, ponieważ poziom opieki u chorych był wyższy niż otrzymaliby chorzy w warunkach praktyki klinicznej, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu wyszukiwania w celu identyfikacji badań pozwalających na wykonanie porównawczej analizy danych z badań *MOR-004/MOR-005* względem naturalnego przebiegu choroby:

W III etapie przeglądu systematycznego włączono następujące badania:

- ⊗ *MOR-004* wraz z jego kontynuacją *MOR-005* (dla ELS);
- ⊗ *MorCAP* dla naturalnego przebiegu choroby.

Ocena skuteczności

Na podstawie danych z badania *MOR-004*, udowodniono, że ELS jest terapią skuteczniejszą niż zastosowanie PLC.

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy, na podstawie opinii ekspertów i uwzględniania go również w badaniach dla innych MPS, wybrano test 6-minutowego marszu (6MWT), będący jedynym zwalidowanym punktem końcowym, dla którego można wykazać istotną statystycznie zmianę w okresie obserwacji krótszym niż rok. Wykazano istotną statystycznie poprawę

⁵ Dane z jednego ramienia

wyniku o 22,48 m (95% CI: 4,0; 40,9). Mając na uwadze opublikowane dane dotyczące zmiany 6MWT w innych chorobach oraz fakt, iż postępujące pogorszenie wytrzymałości oraz ogólnego funkcjonowania jest wpisane w naturalny przebieg choroby uzyskaną poprawę można uznać za istotną klinicznie. Siłę interwencji oceniono jako dużą. Ponadto wykazano, że efekt leczniczy w podgrupach jest zbliżony do tego efektu w całej analizowanej populacji.

Wykorzystując test 3-minutowego wchodzenia po schodach (3MSCT⁶), uzyskano dodatkowe dane o zmianach w obciążeniu chorobą i funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego. Wykazano numeryczną przewagę ELS nad PLC, jednak nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między badanymi grupami (MD=1,14; 95% ci; -2,14; 4,43). Na wyniki 3MSCT może mieć wpływ heterogeniczność zmian mięśniowo-szkieletowych u chorych w badaniu trzeciej fazy jak również problemy ze standaryzacją tego testu (np. z powodu różnic we wzroście chorych, dostępności poręczy, wysokości stopni w poszczególnych ośrodkach).

W badaniu oceniano również zmianę stężenia KS w moczu, na podstawie której można ocenić obiektywnie biologiczny efekt terapii. U chorych w grupie badanej wykazano znaczący, ponad 45% spadek KS w moczu w porównaniu ze spadkiem o 4% w grupie kontrolnej.

Kolejną grupą analizowanych punktów końcowych, były te oceniające funkcjonowanie układu oddechowego. Numeryczną przewagę ELS względem PLC wykazano też dla większości spośród parametrów. W oparciu doświadczenia w innych mukopolisacharydozach należy mieć jednak na uwadze, że do osiągnięcia istotności statystycznej zmiany tych parametrów, niezbędny jest dłuższy okres obserwacji.

W analizie oceniano również zmiany w aktywnościach chorego w wykonywaniu czynności dnia codziennego, na podstawie kwestionariusza MPS HAQ. W domenach kwestionariusza u chorych odnotowano poprawę w grupie ELS. W porównaniu z PLC wykazano poprawę w domenach mobilność i pomoc opiekuna, nie zaobserwowano jednak poprawy w domenie samoopieka. Wartym podkreślenia jest, że w grupie obejmującej chorych na MPS IV A nie leczonych wcześniej terapią enzymatyczną uczestniczącej w badaniu oceniającym obciążenie chorobą, chorzy wskazali, że wiele pytań dotyczących samoopieki nie było specyficznych dla ich choroby (Lavery 2014). Może to być przyczyną braku poprawy do domenie samoopieka, ponieważ kwestionariusz pierwotnie został zaprojektowany dla chorych z mukopolisacharydozą typu I, u których występuje pogorszenie stanu neurologicznego, które nie występuje u chorych na MPS IV A.

⁶ ang. 3 minute stair climb test

W ramach oceny aktywności dnia codziennego wykazano również, że w czasie trwania badania w grupie ELS żaden chory nie zaczął korzystać z wózka inwalidzkiego, natomiast w grupie kontrolnej 5 osób (8,5%) zaczęło poruszać się na wózku.

Poza tym leczenie za pomocą ELS prowadzi do poprawy wzrostu ocenianego za pomocą wskaźnika Z-score (odchylenie standardowe od normy) w porównaniu z PLC.

W badaniu *MOR-004* oceniano również odpowiedź na leczenie wykorzystując skumulowane dane dla ocenianych wyżej punktów końcowych. Ze względu na heterogeniczność manifestacji klinicznych choroby ocena jest szczególnie wartościowa, ponieważ daje możliwość oceny ogólnego efektu terapii a nie tylko pojedynczych zmiennych. W ramach analizy uwzględniającej 6MWT, 3MSCT i MVV wykazano, przewagę grupy badanej, gdy w ocenie uwzględniono co najmniej 2 (odpowiedź w grupie ELS 41,7% a w grupie PLC 16,0%) lub wszystkie powyższe parametry. Obrazuje to wpływ terapii na wiele układów i narządów. Dodatkowo wykonano analizę O'Brien (test nieparametryczny), która oceniała odpowiedź na leczenie wykorzystując różne konfiguracje następujących zmiennych: 6MWT, 3MSCT, MVV, MPS-HAQ oraz Z-score dla wzrostu. Dla każdej konfiguracji różnica była istotna statystycznie na korzyść ELS, przy czym wraz ze wzrostem liczby elementów w zbiorze różnica była większa. Należy odnotować, że w przypadku 3MSCT analizowanego oddzielnie wyniki były nieistotne, jednak gdy wyniki zostały uwzględnione w ramach analizy O'Brien, wyniki były już istotne. Wskazuje to, że choroba jest heterogeniczna pod względem manifestacji klinicznych i pojedynczy punkt końcowych jest niewystarczający do oceny korzyści z terapii. Wyniki analizy O'Brien pozostawały istotne statystycznie nawet bez uwzględnienia danych dla 6MWT oraz Z-score dla wzrostu. Wskazuje to, że wyniki dla elosulfazy alfa nie są uwarunkowane jedynie wpływem 6MWT oraz iż ze względu na heterogeniczność choroby w ocenianiu korzyści terapii należy brać pod uwagę wyniki dla różnych domen.

Analiza porównawcza ELS względem naturalnego przebiegu choroby wykazała znaczące korzyści kliniczne ze stosowania elosulfazy alfa. Jednocześnie dane z badania *MorCAP* wskazują, że chorzy nie otrzymujący ELS doświadczają stopniowego pogorszenia w zakresie wydolności i stanu sprawności. Ponadto w badaniu *MorCAP* wykazano, że zmiany 6MWT mogą być czułą miarą progresji choroby u chorych z chorobą Morquio A leczonych ambulatoryjnie.

Dodatkowa ocena skuteczności

W badaniu *MOR-005*, będącym przedłużeniem badania *MOR-004* wykazano, że stosowanie ELS jest związane ze stabilną, długotrwałą (łącznie dla obu badań okres obserwacji 72 tygodnie) poprawą parametrów oceniających wydolność funkcjonalną chorych takich jak

6MWT, 3MSCT [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo wykazano, że dzięki długotrwałemu stosowaniu ELS możliwe jest zmniejszenie odsetka i opóźnienie przeprowadzenia operacji ortopedycznych.

[REDACTED]

W analizie uwzględniono również wyniki badań *MOR-002* oraz *MOR-100*, które umożliwiły ocenę skuteczności terapii w okresie obserwacji przekraczającym 3 lata. [REDACTED]

[REDACTED] oraz 3MSCT) i funkcjonowania układu oddechowego jak również utrwaloną redukcję stężenia KS w moczu. Co więcej poprawy w zakresie parametrów pulmonologicznych są zgodne z tymi uzyskiwanymi u chorych na inne mukopolisacharyozy leczonych terapią enzymatyczną. Ocena poprawy funkcjonowania układu oddechowego jest szczególnie istotna mając na uwadze, iż zaburzenia układu oddechowego stanowią główną przyczynę zgonów u chorych na MPS IV A. Na podstawie uzyskanych danych można wnioskować o długookresowej poprawie w zakresie parametrów oddechowych.

W analizie wykorzystano również dane z badania *MOR-007* dla dzieci poniżej 5. roku życia. W badaniu tym zaobserwowano zwiększenie szybkości wzrostu, długości/wysokości ciała w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby.

Ocena bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie badania *MOR-004* wykazano, iż stosowanie ELS jest dobrze tolerowane a jego profil bezpieczeństwa jest zgodny z tym dla innych terapii enzymatycznych. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były reakcje związane z infuzją jednak można było je ograniczać poprzez odpowiednie dostosowywanie infuzji.

Podczas analizy zdarzeń niepożądanych ogółem (niezależnie od związku z lekiem) nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania tych zdarzeń po podaniu terapii enzymatycznej. Różnic między grupami nie stwierdzono także podczas analizy zdarzeń w rozróżnieniu na nasilenie: łagodne, umiarkowane i ciężkie. Jedynie w przypadku zdarzeń o nasileniu umiarkowanym, które były prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem,

stwierdzono zwiększoną częstość ich występowania wśród osób przyjmujących terapię enzymatyczną. Również w przypadku zdarzeń prawdopodobnie lub możliwe związanych z leczeniem bez względu na nasilenie nie odnotowano różnic między grupami. Udowodniono, że ELS nie zwiększa częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub możliwe związanych z leczeniem. Istotnym jest też odnotowanie, że większość ciężkich zdarzeń niepożądanych była związana z chorobą.

Ponadto, podczas trwania badania nie odnotowano zgonów.

W analizie zdarzeń niepożądanych w podziale wg klasyfikacji MedDRA stwierdzono, iż jest możliwe, że ELS powoduje zwiększenie częstości występowania takich zdarzeń jak: ból brzucha, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka oraz niektóre zdarzenia związane z infuzją (tj. wymioty, dreszcze i gorączka).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W celu pełnej oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono dane sumaryczne dane z 6 włączonych badań (*MOR-004, MOR-002, MOR-100, MOR-005, MOR-007, MOR-008*; dane dla 222 chorych stosujących ELS w zalecanej dawce w czasie do 101 tygodni) przedstawiające częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania ELS w zalecanej dawce. Wyniki uzyskane w niniejszej analizie można uznać za porównywalne z tymi obserwowanymi w przypadku terapii enzymatycznych. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądającym były reakcje związane z infuzją jednak można było je ograniczać poprzez odpowiednie dostosowywanie infuzji.

Wykazano, że co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 77% chorych. Największa liczba zdarzeń występowała w czasie pierwszych 12 tygodni terapii, a następnie częstość ich występowania stopniowo się obniżała. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17,6% chorych, a wskaźnik liczby zdarzeń przypadających na chorego w czasie roku był relatywnie stały dla wskazanych okresów obserwacji. Występowanie ciężkich działań niepożądanych odnotowano u 4,1% chorych.

Szczegółowa ocena odnotowanych zdarzeń wykazała, że najczęściej występowały wymioty (34,7% chorych), gorączka (34,2% chorych), ból głowy (33,8%) i kaszel (23,4% chorych).

U 3 (1,3%) chorych odnotowano wystąpienie ciężkiej reakcji nadwrażliwości, a u 12 (5,4%) chorych ciężkie reakcje związane z infuzją, jednak kolejne infuzje leku u tych chorych były dobrze tolerowane. Roczna częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem (na jednego chorego) wynosiła 1,06. Jest to wartość, którą można uznać za relatywnie niską.

Reakcje związane z infuzją leku wystąpiły ogółem u 71,2% chorych (liczba zdarzeń na chorego/rok wynosiła 12,76), zaznaczyć należy, że w trakcie trwania leczenia odnotowywano stopniowe zmniejszanie częstości występowania tych zaburzeń. W całej populacji otrzymującej ELS w dawce zgodnej z zalecaną tylko 0,82% chorych przerwało lub zakończyło terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas infuzji.

Należy jednak zaznaczyć, że kontrola reakcji anafilaktycznych i alergicznych o ciężkim nasileniu jest możliwa dzięki prewencyjnemu stosowaniu leków przeciwhistaminowych i/lub leków przeciwgorączkowych przed podaniem infuzji.

U dzieci poniżej 5. roku życia (badanie *MOR-007*) najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są wymioty, gorączka i kaszel. Większość zdarzeń, które wystąpiły w czasie tego badania, było o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, co wskazuje na to, że stosowanie ELS jest relatywnie dobrze tolerowane podobnie jak inne rodzaje terapii enzymatycznych.

W czasie trwania badań nie odnotowano występowania zgonów.

U wszystkich chorych, u których zastosowano elosulfazę alfa pojawiły się przeciwciała. Pomimo ich wystąpienia u chorych w badaniach klinicznych, obecność przeciwciał nie była skorelowana ze stężeniem KS w moczu, redukcją wytrzymałości chorych lub występowaniem reakcji nadwrażliwości.

Wnioski

Analiza skuteczności ELS względem PLC wykazała znamiennej statystycznie oraz istotną klinicznie przewagę ELS dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim był 6MWT, zarówno w populacji ogólnej jak również dla wszystkich zdefiniowanych podgrup. Wyniki wskazują również na korzyści płynące z zastosowania ELS dla większości drugo- i trzeciorzędowych punktów końcowych (włączając 3MWT, parametry oddechowe, parametry antropometryczne) co wskazuje na skuteczność terapii w odniesieniu do szerokiego spektrum możliwych manifestacji klinicznych choroby. Dodatkowo na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że stosowanie ELS może znacząco wpływać na poprawę jakości życia chorych oraz ich sprawności, ponieważ wykazano, że u chorych następuje poprawa w różnych aktywnościach dnia codziennego, odsetek chorych, u których konieczne było wykonanie operacji był niski a czas do jej wykonania dłuższy niż w przypadku nie stosowania ELS (stosowania w niższej dawce, lub późniejszego rozpoczęcia terapii). Dodatkowo w czasie trwania badania *MOR-004* u żadnego nowego chorego nie zaistniała konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego, co mając na uwadze wyniki badania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby ma bezpośredni związek z jakością życia chorych. Analiza O'Brien

wykazała ponadto wpływ terapii na wiele układów i narządów. Długookresowa skuteczność terapii (maksymalny okres obserwacji przekraczający 3 lata) została potwierdzona w badaniach jednoramiennych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Co więcej zestawienie danych z badań *MOR-004* i *MorCAP* wykazało, że chorzy nie stosujący ELS doświadczają stopniowego pogorszenia stanu sprawności oraz wytrzymałości podczas gdy, u chorych stosujących ELS odnotowywana jest stopniowa poprawa wyników.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie terapii enzymatycznej ELS może powodować zwiększenie częstości niektórych zdarzeń oraz może wywołać reakcje związane z infuzją takie jak reakcje anafilaktyczne czy alergie. Nie mniej jednak reakcje związane z podaniem leku są częste podczas stosowania różnych rodzajów terapii enzymatycznych u chorych na mukopolisacharydozy, a ich objawy można relatywnie łatwo kontrolować poprzez odpowiednią premedykację lub leczenie oraz dostosowywanie częstości infuzji. Mając na uwadze korzyści płynące ze zastosowania ELS i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa opinowanej technologii enzymatycznej, jeżeli jest ona stosowana zgodnie z zaleceniami, uwzględnionymi w publikacjach skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż mając na uwadze postępujący charakter choroby oraz jej znaczną heterogeniczność pod względem objawów, uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania elosulfazy alfa w praktyce klinicznej i należy ją uznać za pierwszą skuteczną i dostępną metodę leczenia chorych na zespół Morquio A.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Vimizim® (elosulfaza alfa) stosowanego w leczeniu MPS IV A (mukopolisacharydoza typu IV A) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in.⁷ wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

⁷ między innymi

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;

- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA i FDA.

3. Problem zdrowotny – mukopolisacharydoza typu IV A

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla elosulfazy alfa, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Vimizim®* [61], stanowią wszyscy chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Mukopolisacharydoza typu IV (MPS IV – ang. *mucopolysaccharidosis type IV*) jest rzadką autosomalną recesywną chorobą genetyczną, obejmującą wiele układów [26, 40].

Jest jedną z mukopolisacharydoz, które należą do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych [26, 36]. MPS IV jest chorobą systemową, dotyczącą wielu narządów i może prowadzić do uszkodzenia: serca i układu oddechowego kości, stawów. Znana jest także, jako Zespół Morquio A.

Istnieją dwa rodzaje MPS IV: MPS IV A i MPS IV B (ang. *mucopolysaccharidosis type IV B* – mukopolisacharydoza typ IV B). MPS IV A jest spowodowana defektem genu, który ma wpływ na wytwarzanie **enzymu N-acetylogalaktozaminy-6-sulfatazy (GALNS – ang. galactosamine-6-sulfatase)**, w efekcie czego gromadzone są **glikozoaminoglikany (GAG – ang. glycosaminoglycans)** w komórkach różnych tkanek i narządów [26, 40]. Natomiast MPS IV B jest spowodowana defektem genu, który ma wpływ na wytwarzanie enzymu beta-galaktozydazy [40].

enzym lizosomalny GALNS. Gen ten zlokalizowany jest na chromosomie 16q24, ponad 150 mutacji tego genu jest związanych z wystąpieniem zróżnicowanego poziomu białka GALNS, co wiąże się z powstaniem różnego fenotypu zespołu Morquio A (różnorodne objawy związane z różnymi fenotypami MPS IV A zostały opisane w podrozdziale 3.6) [46]. Najczęściej występującymi mutacjami są mutacje typu *missens* (zmiany sensu) [48].

3.5. Patomechanizm

Mutacje w genie GALNS są przyczyną powstawania MPS IV A. GALNS jest lizosomalnym enzymem odpowiedzialnym za katabolizm siarczanów keratanu oraz siarczanu-6-chondroityny (C6S, ang. *chondroitin 6-sulfate*). Na podstawie analiz molekularnych stwierdzono, iż w większości przypadków MPS IV A wywoływane jest przez zmianę konformacji GALNS. Brak zdolności katabolicznych GAG takich jak KS (ang. *keratan sulfate* – siarczan keratanu) i C6S prowadzi do ich akumulacji w lizosomach oraz późniejszych zaburzeń czynności narządów i komórek. W konsekwencji u chorych na zespół Morquio A występują postępujące powikłania: związane z sercem, płucami, komórkami kostnymi, rogówki, zastawek i inne specyficzne dla danych narządów [62].

3.6. Objawy

Objawy kliniczne MPS IV A pojawiają się najczęściej po pierwszym roku życia i związane są z niedoborem lub brakiem GALNS, który powoduje akumulację GAG w tkankach [23, 62]. Progresja choroby wraz z pojawiającymi się objawami znacznie obniża jakość życia. Prowadzi do stopniowego uszkodzenia narządów, co skutkuje złożonymi ogólnoustrojowymi objawami i potencjalnie może zagrażać życiu chorych (znacząca redukcja oczekiwanej długości życia - większość chorych umiera w drugiej lub trzeciej dekadzie życia). Do objawów i powikłań tej choroby należą:

- ⊕ zaburzenia w obrębie układu oddechowego: zaburzenia oddychania podczas snu, nawracające infekcje dróg oddechowych, zapadanie się górnych dróg oddechowych, niewydolność oddechowa i zgon [48]. Wyniki z badania przeprowadzonego w grupie 27 chorych na MPS IV A wskazują, że u 63% badanych chorych niewydolność układu oddechowego była główną przyczyną wystąpienia zgonu [20]. Inne publikacje potwierdzają dane, iż zaburzenia układu oddechowego są jedną z głównych przyczyn występowania zgonów u chorych na MPS IV A [6,9]. W związku z powyższym poprawa parametrów pulmonologicznych u chorych na MPS IV A może znacznie przedłużyć przeżycie tych chorych;

- ⊗ zmiany w obrębie układu krążenia: grubienie zastawki mitralnej i aortalnej, które prowadzi do niedomykalności zastawki, przerostu lewej komory serca, zwężenia zastawki i zgonu, są one drugą główną przyczyną zgonów u chorych na MPS IV A;
- ⊗ zmiany mięśniowo-szkieletowe (najczęstsze): niski wzrost, kompresja kręgosłupa szyjnego, deformacja kości/nieprawidłowy wzrost kości, hipoplazja zębów, nieprawidłowa budowa klatki piersiowej, kifoskolioza, zwiotczenie stawów;
- ⊗ zmiany związane z funkcjonowaniem rdzenia kręgowego: mielopatia szyjna, porażenie czterokończynowe i zgon – jednak poprawa opieki nad chorymi w zakresie funkcjonowania rdzenia kręgowego prowadzi do zmniejszenia częstości zgonów z związanych z zaburzeniami rdzenia kręgowego (*Lavery 2014, Hendriksz 2014*);
- ⊗ choroby reumatologiczne: nadmierna ruchomość stawów, degradacja tkanki łącznej, słaby uścisk dłoni, postępujące problemy z ubraniem się, higieną osobistą czy pisaniem;
- ⊗ zmiany w obrębie narządu wzroku: zmętnienie rogówki, katarakty, obniżenie ostrości widzenia;
- ⊗ zmiany związane z narządem słuchu: mieszany ubytek słuchu, progresywna utrata słuchu o ciężkim nasileniu w II dekadzie życia;
- ⊗ zmiany w tkankach wewnętrznych: powiększenie wątroby lub śledziona;
- ⊗ zmiany dentystryczne: próchnica, nieprawidłowo cienkie szkliwo, szeroko rozstawione zęby, wysokie ryzyko złamań zębów [48, 20].

Pomimo wielu zmian ze strony narządów, funkcje poznawcze są zachowane a inteligencja chorych nie odbiega od normy [48].

3.7. Rozpoznanie

Lekarze mogą rozważyć wykonanie testu na MPS IV A, jeżeli obecne są objawy choroby, których nie da się wytłumaczyć innymi przyczynami. Wszystkie badania diagnostyczne powinny być nadzorowane przez lekarza, zajmującego się lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi, ponieważ testy są skomplikowane i interpretacja ich wyników może być utrudniona [39].

Ocena stężenia GAG w moczu w przypadku diagnozy MPS IV A może być problematyczna (nie wzrasta znacząco u chorych na MPS IV A ponieważ formy siarczanu keratanu stanowią jedynie niewielką część GAG), w związku z czym rekomendowane jest wykonanie oceny

aktywności enzymu GALNS, nawet w przypadku, gdy wyniki analizy moczu wydają się być prawidłowe, a jednocześnie istnieje podejrzenie MPS IV A [46].

Jednoznaczna diagnoza wymaga zbadania aktywności enzymu (w przypadku MPS IV A enzymem tym jest GALNS) w leukocytach lub komórkach skóry (fibroblastach). U osób zdrowych aktywność enzymu jest prawidłowa, natomiast niskie stężenie enzymu lub jego brak świadczy o MPS IV [39]. W ramach oceny aktywności enzymu należy wykonać również dodatkowe analizy, w celu potwierdzenia integralności próbki i wykluczenia MPS IVB, niedoboru wielu sulfataz i mulopipidoz typu II lub III. W celu potwierdzenia diagnozy może być również wykorzystana analiza molekularna, jednak złotym standardem pozwalającym postawić diagnozę pozostaje ocena aktywności enzymatycznej [46].

Możliwe jest zdiagnozowanie MPS IVA już w życiu płodowym. W przypadku, gdy kobieta ciężarna chciałaby przeprowadzić taki test, powinna jak najszybciej poinformować o tym lekarza [39].

3.8. Naturalny przebieg choroby, rokowanie i czynniki rokownicze

W celu zoptymalizowania terapii oraz oceny jej skuteczności niezbędne jest poznanie naturalnego przebiegu choroby, oczekiwanej długości życia chorych oraz czynników będących najczęstszą przyczyną zgonów.

W celu kompleksowego przedstawienia jak zróżnicowana jest populacja chorych na MPS IV A oraz wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie chorych jak również oceny efektów klinicznych, przeprowadzono badanie dotyczące naturalnego przebiegu choroby (badanie *MorCAP* [9]).

W badaniu tym uczestniczyło 325 chorych na MPS IV A z 10 państw, co reprezentuje ponad 10% światowej populacji chorych na MPS IV A.

W badaniu uczestniczyły zarówno dzieci jak również dorośli chorzy, należy jednak zwrócić uwagę, że tylko około 21% chorych stanowiły osoby dorosłe (mniej niż 5% chorych było w wieku powyżej 40 lat), co może wskazywać na stosunkowo, krótką oczekiwaną długość życia u chorych.

Wnioskowanie to potwierdzają wyniki badania *Lavery 2014*, w którym oceniano przeżycie oraz przyczyny zgonów w grupie 27 chorych na MPS IV A, którzy zmarli w Wielkiej Brytanii w latach 1975-2010. Średnia długość życia wynosiła w tym badaniu $25,30 \pm 17,43$ lat. W badaniu tym przedstawiono również główne przyczyny zgonów u chorych na MPS IV A. Były nimi:

- ⊗ niewydolność układu oddechowego - 63% chorych;
- ⊗ niewydolność serca – 11% chorych;
- ⊗ pourazowa niewydolność narządów – 11% chorych;
- ⊗ powikłania po zabiegach – 11% chorych;
- ⊗ zawał mięśnia sercowego – 4% chorych [20].

W badaniu tym wskazano również, że oczekiwana długość życia u stopniowo ulega wydłużeniu. W latach 80-tych zgonu z powodu niewydolności oddechowej występowały średnio w wieku $17,42 \pm 9,54$ lat, natomiast około roku 2000 zgonu z tej przyczyny następowały średnio w wieku $30,74 \pm 10,84$ lat. Spośród różnych interwencji, poprawę w zakresie zabiegów chirurgii kręgosłupa, uznano za jedną z przyczyn poprawy oczekiwanej długości życia [20].

Zaburzenia funkcjonowania układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia występują bardzo często u chorych na MPS IV A. W badaniu *MorCAP* (*MOR-001*), ich występowanie odnotowywano u 58% chorych. Były to między innymi bezdech senny, restrykcyjne postaci niewydolności oddechowej, infekcje płuc i zatok [9]. Zaburzenia układu oddechowego spowodowane są bezpośrednio odkładaniem się GAG, jak również mogą być związane z innymi zaburzeniami takimi jak mielopatia szyjna, ograniczenia wielkości klatki piersiowej, zaburzenia wzrostu powodujące dysplazje szkieletowe. Połączony zespół różnych zaburzeń, prowadzi do ograniczenia wentylacji oraz rozwoju niewydolności oddechowej [15].

Zaburzenia układu krążenia są również często odnotowywane u chorych na MPS IV A i stanowią drugą po zaburzeniach układu oddechowego przyczynę zgonów. W badaniu *MorCAP* u chorych odnotowywano różnorodne zaburzenia funkcjonowania serca, u 34% chorych występowała niedomykalność zastawki trójdzielnej, 25% niedomykalność zastawki mitralnej, 19% niedomykalność zastawki aortalnej. Zwężenie zastawek nie występowało tak często jednak odnotowywano je w każdej z grup wiekowych [9].

Chorych na MPS IV A cechuje również niski wzrost, co jest skutkiem osłabionego wzrostu na skutek wczesnego zrośnięcia się płytek wzrostu. W badaniu *MorCAP* średni wzrost chorych wynosił 104,2 cm (długość ciała 106,6 cm), przy czym zaznaczyć, że uwzględniając jedynie osoby dorosłe wartość ta była niewiele wyższa i wynosiła odpowiednio 116 cm (114,8 cm) [9].

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe były najczęściej raportowanym zaburzeniami w badaniu *MorCAP*. Występowały one u ponad 90% chorych i należały do nich przede wszystkim: zaburzenia chodu, koślawość kolan, niski wzrost i/lub krótka szyja. Inne zaburzenia, których występowanie odnotowano u ponad 80% chorych to: wiotkość stawów ze sztywnością i/lub bólem. Z kolei przykurcze i podwichnięcia stawów występowały odpowiednio u 52% i 47% chorych. Często odnotowywano również występowanie zaburzeń rdzenia kręgowego takich

jak: tylnoboczne skrzywienie kręgosłupa u 85% chorych, dysplazja zrębu obrotnika u 65% chorych, lordoza lędźwiowa u 56% chorych, niestabilność kręgosłupa szyjnego u 49% chorych, choroba dyskowa kręgosłupa u 23% chorych. Kurza klatka piersiowa występowała u niemal wszystkich chorych (97%) [9]. MPS IV A jest chorobą postępującą – u ok. 70% chorych pojawiają się nietypowe cechy szkieletu w ciągu pierwszych 2-3 lat życia [26].

U chorych na MPS IV A uczestniczących w badaniu *MorCAP* odnotowywano również inne rodzaje zaburzeń. U 69% występowały problemy z uzębieniem, u 79% zaburzenia dotyczące oczu, u 77% zaburzenia słuchu (głównie upośledzenie słuchu, zapalenie ucha środkowego), u 26% hepatomegalia i zaburzenia endokrynologiczne, u 17% splenomegalia, u 15% zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego [9].

Wykonane zabiegi operacyjne w wywiadzie odnotowano u 71% chorych uczestniczących w badaniu *MorCAP*. Największe odsetki stanowiły nacięcie błony bębenkowej (25,5%), wycięcie migdałka gardłowego (22,2%), dekompresja rdzenia kręgowego (20,1%), osteotomia (18,5%) [9].

U chorych na MPS IV A wyżej wymienione rodzaje zaburzeń występują w zróżnicowanych konfiguracjach i z różnym nasileniem. U chorych na zespół Morquio A połączenie zaburzeń układu oddechowego, sercowo-naczyniowych, niskiej postury jak również zaburzeń mięśniowo-szkieletowych skutkuje nasilaniem się bólu i zmęczenia jak również postępującą utratą wydolności i zdolności funkcjonalnych [14].

W badaniu *MorCAP* przedstawiono dane odnośnie zmian 6MWT oraz funkcjonowania płuc dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata. W tym długookresowym badaniu wyniki po roku i po dwóch latach przedstawiono odpowiednio dla 184 i 78 chorych. Dystans przebyty w ramach 6MWT zmniejszał się średnio o $4,86 \pm 3,25$ metra w ciągu roku. W przypadku uwzględnienia chorych dopasowanych do tych uczestniczących w badaniu III fazy (wiek co najmniej 5 lat, wyjściowy wynik w 6MWT w zakresie od 30 do 325 metrów) pogorszenie wyniku 6MWT było jeszcze większe i wynosiło średnio $6,84 \pm 5,38$ w ciągu roku. Roczne zmiany dla FVC oraz MVV wynosiły $2,44 \pm 0,68\%$ oraz $1,01 \pm 2,38\%$ w całej uwzględnionej populacji oraz odpowiednio $2,39 \pm 0,75\%$ i $0,1 \pm 2,69\%$ w populacji dopasowanej do tej z badania III fazy. Późniejsze analizy wykazały, że długookresowe zmiany parametrów oddechowych są zależne od wieku: FVC i MVV wzrastają u chorych, którzy wyjściowo mieli nie więcej niż 14 lat ale obniżają się u starszych chorych [11].

Postępująca utrata wydolności, nasilający się ból oraz zmęczenie prowadzą do zwiększonej zależności chorych od wózków inwalidzkich. Skutkuje to stopniowym ograniczaniem możliwości wykonywania czynności dnia codziennego, takich jak uczęszczanie do szkoły,

pracy czy aktywności społecznych oraz wpływa na pogorszenie jakości życia zarówno samych chorych jak również ich opiekunów. Jakość życia chorych pogarszają dodatkowo częste infekcje, upośledzenie wzroku, słuchu, częste operacje, ból i zmęczenie. Należy mieć na uwadze, że chorzy zachowują normalną inteligencję a dorośli chorzy są zatrudnieni i starają się funkcjonować w społeczeństwie tak długo jak jest to możliwe [14].

W odniesieniu do możliwości wykonywania czynności dnia codziennego w badaniu *MorCAP* wykazano, że 41,2% chorych nie jest w stanie obciąć sobie paznokci, 31% zawiązać sznurówek, 19% otworzyć słoika lub pojemnika na żywność, 22% ubrać koszuli, 16% zapiąć/rozpiąć zamek, uczesać włosy, umyć się [9].

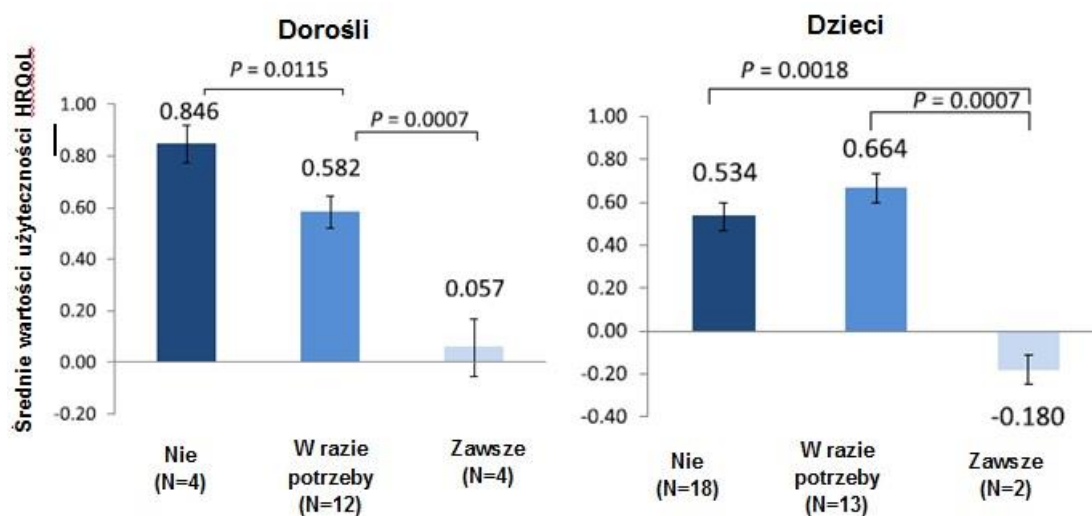
W badaniu tym 49% chorych korzystało z wózka inwalidzkiego (w tym 27% zawsze), 26% korzystało z urządzeń ortopedycznych (w tym 28% zawsze). Wśród chorych 19% nie było w stanie wchodzić po schodach, 18% nie mogło chodzić po nierównej powierzchni, 18% zejść z krawężnika a 15% chodzić nawet po równej powierzchni. Szacunkowe dane wskazują, iż roczne wyniki testu 6 minutowego marszu pogarszają się u chorych o ok. 5,2 m [9, 52].

Jakość życia i obciążenie chorobą u chorych na MPS IV A oceniano w badaniu *Hendriksz 2014b*. W badaniu tym uczestniczyło 27 dorosłych i 36 dzieci. Spośród osób dorosłych 85% korzystało z wózka inwalidzkiego [14].

Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki oceny jakości życia przez chorych w zależności od konieczności stosowania wózka inwalidzkiego. Wskazują one jednoznacznie na znaczące pogorszenie jakości życia, u chorych, którzy muszą z niego korzystać .

Rysunek 1

Jakość życia oceniana w skali EQ5D-5L u dzieci i dorosłych oceniana w zależności od konieczności stosowania wózka inwalidzkiego



Wynik 1 oznacza całkowite zdrowie, 0 zgon, wartości ujemne wskazują na uczucie gorsze niż śmierć. Wartości przedstawiono jako średnią i błąd standardowy

Źródło: publikacja *Hendriksz 2014b* [14]

Konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego ma również wpływ na obciążenie opiekunów dorosłych osób chorych na MPS IV A. Czas jaki muszą poświęcać opiekunowie osób, które zawsze korzystają z wózka inwalidzkiego był znacząco dłuższy niż w przypadku opiekunów osób, które nie stosowały go wcale lub tylko w razie potrzeby (Tabela 1) [14].

Tabela 1.
Zależność pomiędzy stosowaniem wózka inwalidzkiego a liczbą godzin opieki poświęcanej przez opiekunów

Stosowanie wózka inwalidzkiego	Liczba godzin opieki na dobę	
	Dni robocze	Weekend
Nie (N=2)	1,3	1,8
W razie potrzeby (N=5)	3,9	4,1
Zawsze (N=9)	13,8	14,3

Źródło: publikacja *Hendriksz 2014b* [14]

Istotnym jest również odnotowanie faktu, że ocena jakości życia przez chorych zatrudnionych była znamienne statystycznie wyższa niż chorych nie zatrudnionych, a jedynie 22% chorych na stałe stosujących wózek inwalidzki było zatrudnione [14].

W przypadku oceny efektów terapii chorych na MPS IV A należy zawsze mieć na uwadze złożoność i różnorodność objawów oraz postępujący charakter choroby stopniowo ograniczający samodzielność chorego a co za tym idzie znacząco obniżający jego jakość życia.

3.9. Leczenie

Opis leczenia został wykonany w oparciu o artykuły poglądowe dotyczące leczenia chorych na MPS IV A. Dodatkowo wykorzystano artykuł Konsultantki Krajowej (dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska) w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz opinie EMA i FDA rekomendujące dopuszczenie do obrotu elosulfazy alfa w analizowanej grupie chorych.

MPS IVA jest postępującą, wielonarządową, heterogeniczną chorobą. Obecnie stosowana praktyka kliniczna opiera się na terapii objawowej z zastosowaniem leczenia nieenzymatycznego (m.in. leków i zabiegów chirurgicznych), mającego na celu złagodzenie cierpienia chorych. Chorzy ze zdiagnozowaną MPS IV A wymagają specyficznego, systemowego i multidyscyplinarnego podejścia, często z udziałem lekarzy podstawowej opieki

zdrowotnej, ortopedów, kardiologów, pulmonologów i anestezjologów [62]. Wszystkie rodzaje terapii opisano poniżej.

3.9.1. Powszechnie stosowana terapia – standardowe leczenie objawowe

3.9.1.1. Zabiegi chirurgiczne

U chorych na MPS IV A przeprowadzane są zabiegi chirurgiczne, związane z układem krążenia (np. wstawianie zastawki aortalnej), układem oddechowym czy układem mięśniowo-szkieletowym [62]. Pierwsze zabiegi chirurgiczne są często wymagane u chorych na MPS IV A w wieku około 7 lat. Zabiegi te obejmują: adenoidektomię (usunięcie przerośniętego migdałka gardłowego), wycięcie migdałków podniebiennych i nacięcie błony bębenkowej w celu jej udrożnienia poprzez wstawienie w ten obszar rurki. Chorzy średnio w wieku 10 lat dodatkowo często wymagają przeprowadzenia rozległych operacji nóg, kolan, bioder czy szyi. Około połowa nastolatków chorych na zespół Morquio A musi korzystać z wózków inwalidzkich [42].

Operacje chorych na MPS IV A odznaczają się wysoką złożonością i trudnością ze względu na charakter choroby. Wiele czynników (w tym: zmniejszenie pojemności oddechowej, zaburzenia czynności układu krążenia, morfologia szkieletowa, niestabilność odcinka szyjnego kręgosłupa, złożona struktura dróg oddechowych) decyduje o znacznym ryzyku wystąpienia powikłań przeprowadzanych operacji u chorych na MPS IV A oraz sprawia, że chorzy ci wymagają stałego monitorowania. Wymienione wyżej czynniki utrudniają wykonanie operacji chirurgicznych oraz opiekę anestezjologiczną. Specjalistyczne procedury okołoperacyjne w trakcie znieczulenia, w tym intubacja i ekstubacja są niezbędne do przeprowadzenia operacji [48]. Pomimo trudności, wprowadzenie operacji (w szczególności tych dotyczących rdzenia kręgowego) do rutynowej praktyki jest bardzo istotne u chorych na MPS IV A i jak wspomniano wcześniej ich wykonywanie jest jednym z czynników, który przyczynił się do zwiększenia długości życia chorych.

Do najbardziej powszechnych procedur chirurgicznych u chorych na MPS IV A wskazanych w badaniu *MorCAP* dotyczącym naturalnego przebiegu choroby zalicza się: nacięcie błony bębenkowej w celu jej udrożnienia (25,5%), adenoidektomię (22,2%), dekompresję kręgosłupa (20,1%), osteotomię (18,5%), usztywnienie zabiegowe kręgosłupa poprzez fuzję (17,5%), wycięcie migdałków podniebiennych (10,8%), chirurgię nasady kości (9,2%) oraz chirurgię biodra (5,5%) [48].

U chorych na MPS IV A może występować dysplazja stawów biodrowych i zwichnięcie/przemieszczenie spowodowane uszkodzeniem kości. Większość chorych ostatecznie wymaga przeprowadzenia operacji bioder. W celu uzyskania najlepszych możliwych rezultatów, zaleca się przeprowadzenie tej operacji w wieku 5-7 lat. Zwichnięcie biodra technicznie bardzo utrudnia przeprowadzenie operacji, a jej rezultat jest trudny do przewidzenia. W przypadku nie przeprowadzenia operacji bioder, chory z powodu dysplazji stawów biodrowych narażony jest na wzrost nasilenia bólu oraz na zwichnięcie bioder, co w znacznym stopniu ogranicza zdolność poruszania się [40].

3.9.1.2. Farmakoterapia

U chorych na zespół Morquio A powszechnie stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne w przypadku wystąpienia bólu stawów, natomiast antybiotyki stosowane są w przypadku wystąpienia zakażeń płuc, zakażeń otolaryngologicznych lub w przypadku zapalenia ucha środkowego [40, 42, 48]. Należy stosować profilaktyczne leczenie za pomocą antybiotyków u chorych z bakteryjnym zapaleniem wsierdza, u których wymagane jest leczenie stomatologiczne (chorzy ze skłonnościami do wystąpienia próchnicy oraz wymagający drobiazgowej higieny) [62]. U chorych na MPS IV A stosuje się również leki na niewydolność serca (uszkodzenie zastawek) oraz na zmętnienie rogówki, jaskrę i zaćmę [26].

3.9.1.3. Tlenoterapia

Tlenoterapia stosowana jest u chorych na MPS IV A, u których wystąpił obturacyjny bezdech senny i upośledzenie funkcji oddechowych [48].

3.9.2. Nowoczesne terapie

3.9.2.1. Enzymatyczna terapia zastępcza

Według doniesień Konsultantki Krajowej (dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska) w dziedzinie pediatrii metabolicznej, spośród nowych metod leczenia klinicyści największe doświadczenie posiadają z enzymatyczną terapią zastępczą. Terapia ta jest coraz bardziej powszechna w leczeniu lizosomalnych chorób spichrzeniowych [37]. Stosowana jest przez całe życie i podawana jest w warunkach szpitalnych [62]. Natomiast już w lutym 2014 roku produkt leczniczy Vimizim® został zatwierdzony przez FDA w leczeniu chorych na MPS IV A [2]. Jednocześnie EMA wydała pozytywną opinię na temat tego produktu i zarekomendowała dopuszczenie go do obrotu [2]. Jest on pierwszą enzymatyczną terapią zastępczą, która może być stosowana w terapii zespołu Morquio A [2]. Produkt leczniczy Vimizim® poprawia wynik parametru 6MWT i łagodzi objawy choroby, poprawiając funkcje oddechowe

i antropometryczne [3]. Enzymatyczna terapia zastępcza może odnieść kliniczny efekt u chorych poprzez redukcję prozapalnych czynników, które mogą być wywołane przy nadmiernie wysokim stężeniu KS w moczu, w leczeniu zapalenia czy bólu stawów, umożliwiając tym samym zwiększenie aktywności fizycznej. Terapia ta może poprawić słuch, zahamować trwające infekcje lub zwężanie się dróg oddechowych [42].

3.9.3. Terapie na etapie rozwoju

3.9.3.1. Przeszczepianie komórek macierzystych

Multipotentne hematopoetyczne komórki wykorzystywane w HSCT (ang. *hematopoietic stem cell therapy* – terapia krwiotwórczymi komórkami macierzystymi) pochodzą ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub krwi pępowinowej od zdrowego dawcy, które w procesie transplantacji przenoszone są do biorcy – chorego z wrodzoną dysfunkcją komórek, która związana jest z procesem chorobowym. HSCT jest obarczona wysokim ryzykiem śmiertelności i chorobowości. Terapia ta jest przeznaczona głównie dla chorych na MPS I z fenotypem o ciężkim nasileniu [62] – znacznie rzadziej w innych postaciach MPS [28]. Zastosowanie HSCT w terapii MPS IV A jest w fazie badań. Ograniczone doświadczenia u chorych na MPS IV A nie wykazały poprawy w zakresie parametrów biochemicznych czy klinicznej manifestacji choroby oraz były związane ze zwiększoną częstością chorobowości i śmiertelności związanej z infekcjami, chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi i innymi komplikacjami [41, 29, 32].

3.9.3.2. Terapia genowa

Celem terapii genowej jest korekta wady genetycznej poprzez bezpośrednie wstawienie prawidłowego fragmentu DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy) do zmienionych mutacją komórek, aby zapoczątkować endogenną produkcję deficytowego enzymu przez te komórki [62].

Terapia genowa może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z HSCT, jednak jej wdrożenie wymaga jeszcze wielu badań klinicznych. W drugim przypadku autologiczny przeszczep szpiku kostnego lub krwiotwórcze komórki macierzyste są leczone terapią genową jeszcze przed przeprowadzeniem transplantacji. Terapia genowa może być obiecującą metodą, lecz wciąż wymaga jeszcze wielu optymalizacji dotyczących kontrolowania reakcji immunologicznych, wyboru odpowiedniego wektora, oraz najodpowiedniejszej drogi stosowania tej terapii [62].

3.9.4. Wytyczne kliniczne leczenia MPS IV A

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono dwa dokumenty opisujące aktualne wytyczne kliniczne leczenia MPS IV A:

- ⊕ Wytyczne międzynarodowej grupy specjalistów, posiadających doświadczenie w leczeniu MPS IV A, dotyczące oceny i terapii tej choroby [13];
- ⊕ Opinia kanadyjskich ekspertów w dziedzinie schorzeń metabolicznych i genetycznych [3].

Wytyczne te wskazują, że leczenie elosulfazą alfa należy wdrożyć u wszystkich chorych z potwierdzonym MPS IV A. Dodatkowo ze względu na złożoność choroby osoby z MPS IV A powinny być pod opieką wielu specjalistów, aby objawowo leczyć zaburzenia obejmujące różne układy, zapobiegać powikłaniom i poprawiać komfort życia tych chorych. Stosowanie HSCT nie jest zalecane ze względu na niewielkie doświadczenie we wspomnianej populacji i potrzebne jest więcej danych aby potwierdzić skuteczność tej metody w populacji docelowej. Szczegółowe dane, przedstawione w odnalezionych wytycznych, opisano w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w terapii MPS IV A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
Międzynarodowa grupa specjalistów, posiadających doświadczenie w leczeniu MPS IV A	Ogólne zalecenia	
	<p>Dostępne dowody naukowe wskazują na to, że elosulfaza alfa jest skuteczną metodą leczenia o korzystnym profilu bezpieczeństwa. Aby uzupełnić niedobór enzymu, należy wdrożyć leczenie elosulfazą alfa od razu po potwierdzeniu diagnozy MPS IV A. Zalecana dawka elosulfazy alfa wynosi 2 mg/kg/tydzień (podawana dożylnie przez ok. 4 godziny). Chorzy powinni otrzymywać na 30 – 60 minut przed każdą infuzją leki przeciwhistaminowe i ew. przeciwgorączkowe. Chorzy będący w grupie ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją mogą dodatkowo przyjmować przed infuzją takie leki jak: blokery receptora H2, montelukast sodu lub glikokortykosteroidy.</p> <p>Zróznicowane spectrum objawów MPS IV A wymaga multidyscyplinarnego podejścia, obejmującego szereg specjalistów, nadzorowanych przez lekarza, posiadającego doświadczenie w terapii chorych z MPS IV A.</p> <p>Test 6 minutowego marszu uważany jest za najbardziej odpowiedni test wytrzymałości dla chorych z zespołem Morquio A z powodu powszechnej dostępności oraz faktu, iż stanowi skumulowaną ocenę funkcjonowania układu mięśniowo-szkieletowego i układu krążenia.</p> <p>Doświadczenie w stosowaniu HSCT (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>, terapia krwiotwórczymi komórkami macierzystymi) jest ograniczone. W związku z tym HSCT nie jest zalecane w leczeniu chorych z MPS IV A. Potrzeba większej liczby danych, aby potwierdzić skuteczność tej metody we wspomnianej populacji.</p>	b/d
	Leczenie objawowe	
	<p><u>Objawy ze strony układu oddechowego</u></p> <p>Suplementację tlenem można rozważyć w przypadku, gdy saturacja tlenem spada poniżej 88 – 90%.</p> <p>Stosowanie terapii wspomagających, tj. regularne szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom, leki rozszerzające oskrzela czy leki stosowane w terapii zakażeń górnych dróg oddechowych, może być korzystne u chorych z MPS IV A. Wycięcie migdałków (podniebiennych i/lub gardłowych) jest często wymagane u chorych z zajętymi górnymi drogami oddechowymi. Zaburzeń oddychania podczas snu można skutecznie wyeliminować stosując stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych lub nieinwazyjne metody wspomagania oddychania (np. aparatem wytwarzającym dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych).</p> <p>Jeżeli metody wspomagające oddychanie są nieskuteczne lub u chorych występuje niedrożność oddychania w czasie czuwania, może być wymagane wykonanie tracheotomii. Jednakże ze względu na duże ryzyko wystąpienia powikłań podczas lub po wykonaniu tracheotomii zabieg ten powinien być przeprowadzany jedynie w ośrodkach, posiadających doświadczenie w terapii chorych z MPS IV A.</p> <p><u>Objawy sercowo – naczyniowe</u></p> <p>Należy unikać leczenia tachykardii u chorych z MPS IV A za pomocą β – blokerów, ponieważ przyspieszenie akcji serca może być potrzebne, aby skorygować małą objętość wyrzutową serca. Inhibitory konwertazy angiotensyny także powinny być stosowane z ostrożnością, gdyż mogą prowadzić do nieproporcjonalnego wzrostu częstości akcji serca, zwłaszcza u chorych z wyraźnymi zmianami ciśnienia krwi między pozycją leżącą i siedzącą.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<p>Wymianę zastawki można rozważyć u osób z chorobą zastawki aortalnej lub mitralnej o ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Objawy mięśniowo – szkieletowe</u></p> <p>Każdy chory z MPS IV A powinien zostać skierowany do chirurga ortopedy, posiadającego doświadczenie w leczeniu MPS.</p> <p>Podwichnięcie biodra (ang. <i>hip subluxation</i>) może być leczone, w zależności od wieku i ciężkości nasilenia deformacji, za pomocą osteotomii kości udowej lub miednicy, plastyki stropu panewki lub całkowitej endoprotezoplastyki stawu biodrowego.</p> <p>Korekcja kolana koślawego za pomocą kontrolowanego wzrostu (ang. <i>guided growth</i>), czyli metody chirurgicznej, umożliwiającej korektę patologicznych deformacji za pomocą ograniczania wzrostu z jednej strony i jednocześnie umożliwienia wzrostu po drugiej stronie boku kości, jest skuteczna u dorastających dzieci i może zapobiec problemom z kośćmi biodrowymi czy koślawości stóp w starszym wieku. Osteotomia lub endoprotezoplastyka kolan mogą być rozważone u starszych chorych. Koślawość stóp może być korygowana za pomocą ortotyki, jednakże może ona czasami wymagać przeprowadzenia operacji chirurgicznej (np. kontrolowanego wzrostu lub osteotomii).</p> <p>Wśród interwencji stosowanych w korekcji kompresji rdzenia kręgowego u chorych z MPS IV A znajduje się dekompresja i/lub fuzja rdzenia kręgowego. Operacje chirurgiczne, wymagające podania znieczulenia, powinny być przeprowadzane przez zespół, posiadający odpowiednie doświadczenie w tym kierunku.</p> <p>Ćwiczenia fizyczne i leczenie przeciwbólowe mogą być korzystne w terapii objawów mięśniowo – szkieletowych u części chorych. Wózek inwalidzki lub inne urządzenie pomagające w poruszaniu się mogą poprawiać mobilność i zmniejszyć ból. Jednakże należy starać się, by chory jak najdłużej pozostał mobilny, ponieważ jakość życia drastycznie spada wraz z potrzebą korzystania z wózka inwalidzkiego.</p> <p><u>Objawy neurologiczne</u></p> <p>Neurochirurg powinien wchodzić w skład zespołu leczącego chorych z MPS IV A, aby pomóc w ocenie ryzyka wystąpienia kompresji rdzenia kręgowego.</p> <p><u>Objawy ze strony narządu wzroku</u></p> <p>Chorzy z zaburzeniami widzenia mogą odnieść korzyści z korekcji refrakcji oczu lub z urządzeń wspomagających widzenie. Okulary z filtrami oraz kapelusze mogą być stosowane w przypadku nadmiernej wrażliwości na światło słoneczne. Zmętnienie rogówki czy zaćma mogą być leczone operacyjnie.</p> <p><u>Objawy audiologiczne</u></p> <p>Utrata słuchu w wyniku zatrzymania płynów w uchu środkowym może być leczona za pomocą tub wentylacyjnych. U chorych z progresją nerwowo-czuciową prowadzącą do utraty słuchu najbardziej odpowiednie wydaje się stosowanie aparatów słuchowych.</p> <p><u>Objawy w obrębie jamy brzusznej</u></p> <p>Przepukliny mogą być leczone operacyjnie, jednakże często występują nawroty.</p> <p><u>Zaburzenia stomatologiczne</u></p> <p>W ramach prewencji próchnicy chorzy z MPS IV A powinni przyjmować suplementy zawierające fluor. Uszczelnianie zębów można rozważyć u niektórych chorych.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
Opinia kandyjskich ekspertów	<p>Zespół Morquio A jest wielonarządową progresywną chorobą wpływającą na jakość życia chorych oraz ich rodzin. Leczenie wymaga zaangażowania multidyscyplinarnego zespołu (w szczególności obejmującego specjalistów z dziedziny genetyki i biochemii, chirurgii ortopedycznej, neurochirurgii, pulmonologii, otorynolaryngologii i oftalmologii). Elosulfaza alfa jest jednym lekiem, który nie jest ukierunkowany wyłącznie na leczenie objawowe zespołu Morquio A, w związku z czym nie ma dla niego alternatywnej terapii.</p> <p>U chorych na zespół Morquio A istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne ze względu na fakt, iż dostępne aktualnie leczenie objawowe ma marginalny wpływ na jakość życia chorych. Pomimo stosowania leczenia objawowego zazwyczaj chorzy wykazują progresję choroby w zakresie mobilności i wydolności co prowadzi do konieczności korzystania ze sprzętu ortopedycznego lub wózka inwalidzkiego. Ponadto progresja w zakresie układu krwionośnego i oddechowego jest związana z ryzykiem podczas znieczulenia do operacji a chorzy umierają zazwyczaj w drugiej lub trzeciej dekadzie życia.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczynane tak wcześnie jak to możliwe. Heterogeniczność choroby pod względem klinicznym w połączeniu ze zróżnicowanym momentem w przebiegu choroby, kiedy chorzy są diagnozowani sprawia, że leczenie przy zastosowaniu elosulfazy alfa powinno być spersonalizowane oraz należy określić mierzalne istotne klinicznie cele terapii (oceniane co 6 miesięcy). Cele terapeutyczne powinny uwzględniać obciążenie chorobą w momencie rozpoczynania terapii oraz przewidywane korzyści w zdefiniowanym okresie czasu.</p> <p>Cele terapeutyczne dla każdego chorego powinny być ustalane przez multidyscyplinarny zespół i powinny być zależne od tego w którym punkcie naturalnego przebiegu choroby umiejscowiono chorego. W związku z czym cele tera powinny być ustalane w oparciu i funkcjonalną stabilizację choroby i/lub zapobieganie występowaniu objawów. Oczekiwany czas do osiągnięcia wyznaczonych celów powinien wynosić od roku do dwóch a następnie należy wyznaczyć nowe lub kolejne cele terapeutyczne.</p>	b/d

Źródło: opracowanie własne

3.9.5. Rekomendacje finansowe

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono trzy dokumenty opisujące rekomendacje finansowe dla elosulfazy alfa:

- ⊗ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2014 dotycząca finansowania produktu Vimizim® w leczeniu chorych na MPS IV A [12];
- ⊗ Opinia *Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA* (G-BA, Wspólna Federalna Komisja Lekarzy, Kas Chorych i Szpitali) z roku 2014 dotycząca finansowania produktu Vimizim® w leczeniu chorych na MPS IV A [7];
- ⊗ Rekomendacja *The All Wales Medicines Startegy Group* (AWMSG, walijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2014 dotycząca finansowania produktu Vimizim® w leczeniu chorych na MPS IV A [38].

We Francji, w niedawnej ocenie klinicznej elosulfazy alfa pod kątem jej refundacji wydanej przez Komisję Przejrzystości HAS dodatkową korzyść terapeutyczną oceniono na 3 natomiast, istotność kliniczną jako "istotna". Niemiecka Wspólna Federalna Komisja Lekarzy, Kas Chorych i Szpitali w ostatnim czasie zakończyła ocenę kliniczną i oceniła elosulfazę alfa jako terapię o niedużej korzyści klinicznej (ang. *minor clinical benefit*). Należy odnotować, że obie oceny skupiły się wyłącznie na wynikach z głównego badania trzeciej fazy, nie uwzględniając kompleksowych danych z programu badawczego dla ELS, które w większości nie były jeszcze opublikowane w momencie oceny. W związku z powyższym wśród niemieckich władz nadal trwa dyskusja w tej sprawie. Rekomendacja AWMSG była negatywna z powodu nie złożenia wniosku o refundację przez podmiot odpowiedzialny

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
AWMSG 2014	Negatywna	Ze względu na brak odpowiedniego wniosku od podmiotu odpowiedzialnego, elosulfaza alfa (Vimizim®) nie może być rekomendowana w ramach Walijskiego NHS, w leczeniu MPS IV A.
HAS 2014	Pozytywna	Dodatkową korzyść terapeutyczną oceniono na 3 natomiast, istotność kliniczną jako "istotna".
GBA 2015	Pozytywna	W oparciu o dane z głównego badania trzeciej fazy - terapia o niedużej korzyści klinicznej. Nadal trwa dyskusja wśród władz.

Zródło: opracowanie własne

4. Interwencja – elosulfaza alfa

Produkt leczniczy Vimizim® dnia 20 lutego 2014 roku uzyskał pozytywną opinię Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, który zarekomendował przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej, a 28 kwietnia 2014 r. lek dopuszczono do obrotu [2]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma BioMarin Europe Limited. Produkt Vimizim® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Każdy ml koncentratu zawiera 1 mg elosulfazy alfa, która jest rekombinowaną formą ludzkiej N-acetylogalaktozoaminy-6-sulfatazy i jest produkowana za pomocą technologii rekombinacji DNA w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego [61].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) elosulfaza alfa należy do grupy farmakoterapeutycznej: przewód pokarmowy i metabolizm, pozostałe leki stosowane

w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, enzymy, elosulfaza alfa, kod ATC: A 16 AB 12 [61].

4.1. Działanie leku

Mukopolisacharydozy są lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi spowodowanymi niedoborem specyficznych enzymów, niezbędnych w procesie katabolizmu glikozaminoglikanów. Mukopolisacharydoza typu IV A charakteryzuje się brakiem lub znaczącym spadkiem aktywności N-acetylogalaktozaminyl-6-sulfatazy, w wyniku którego dochodzi do gromadzenia się substratów glikozaminoglikanów, siarczanu keratanu i 6-siarczanu chondroityny w całym organizmie. Akumulacja ta prowadzi do dysfunkcji komórek, tkanek i narządów. Zadaniem elosulfazy alfa jest dostarczenie egzogenego enzymu N-acetylogalaktozaminyl-6-sulfatazy, który umożliwia katabolizm glikozaminoglikanów, siarczanu keratanu i 6-siarczanu chondroityny [61].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Vimizim® jest wskazany w leczeniu wszystkich chorych (dzieci i dorosłych) na mukopolisacharydozę typu IV A [61].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Terapia produktem leczniczym Vimizim® powinna być nadzorowana przez doświadczonego lekarza, zajmującego się chorymi na mukopolisacharydozę typu IV A lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi. Podawanie leku powinno być przeprowadzane przez odpowiednio przeszkolonego pracownika medycznego, kompetentnego w zakresie kontroli nagłych przypadków, wymagających interwencji medycznej [61].

Dawkowanie

Zalecana dawka elosulfazy alfa wynosi 2 mg (miligram)/kg (kilogram) masy ciała i powinna być podawana raz w tygodniu. Całkowitą objętość infuzji należy dostarczyć w ciągu około 4 godzin.

Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości po kontakcie z elosulfazą alfa, chorzy powinni otrzymywać leki przeciwhistaminowe z lub bez leków przeciwgorączkowych na 30 do 60 minut przed rozpoczęciem infuzji [61].

Osoby starsze (co najmniej 65 lat)

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Vimizim® wśród osób w wieku co najmniej 65 lat. Nie należy zalecać modyfikacji dawki w tej grupie chorych. Nie wiadomo, czy osoby starsze inaczej odpowiadają na leczenie, niż młodszy chorzy [61].

Dzieci

Dawkowanie w populacji pediatrycznej jest identyczne do dawkowania w populacji osób dorosłych [61].

Podawanie

Produkt leczniczy Vimizim® przeznaczony jest do podawania wyłącznie we wlewie dożylnym.

Chorzy o masie ciała niższej niż 25 kg powinni otrzymywać objętość całkowitą 100 ml (mililitr) leku (w jednym wlewie). Po rozcieńczeniu w 100 ml początkowa dawka powinna wynosić 3 ml/godz. (godzina). W przypadku tolerancji leku dawka może być zwiększana co 15 min. (minuta) w następujący sposób: najpierw do 6 ml/godz., następnie co 15 min. o 6 ml/godz., aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 36 ml/godz. [61].

Chorzy ważący co najmniej 25 kg powinni otrzymywać objętość całkowitą 250 ml. Po rozcieńczeniu w 250 ml początkowa dawka powinna wynosić 6 ml/godz. W przypadku tolerancji leku dawka może być zwiększana co 15 min. w następujący sposób: najpierw do 12 ml/godz., następnie co 15 min. o 12 ml/godz., aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 72 ml/godz. [61].

5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej

Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie wytycznych klinicznych leczenia MPS IV A oraz odnalezionych artykułów poglądowych, dotyczących leczenia chorych na MPS IV A, artykułu Konsultantki Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz opinii EMA i FDA rekomendujących dopuszczenie do obrotu elosulfazy alfa w analizowanej grupie chorych. Stwierdzono, że terapia chorych na MPS IV A polega na leczeniu objawowym, takim jak operacje chirurgiczne, farmakoterapia czy tlenoterapia, co na potrzeby niniejszej analizy określono jako standardowa terapia bez elosulfazy alfa. Większość z terapii stosowanych doraźnie w leczeniu chorych na MPS IV A jest w Polsce finansowana ze środków publicznych.

Obecnie nie ma dostępnej alternatywnej skutecznej metody leczenia tej choroby. Prowadzone są badania nad nowoczesnymi metodami terapii MPS IV A, tj. leczenie enzymatyczne (czyli

elosulfaza alfa), przeszczepianie komórek macierzystych, czy terapia genowa. Dwie ostatnie nie są jednak jeszcze dostępne, natomiast elosulfaza alfa została dopuszczona do obrotu 28 kwietnia 2014 r. Elosulfaza alfa jest podstawową terapią zalecaną w wytycznych klinicznych, której stosowanie powinno być rozpoczęte u chorych ze zdiagnozowanym MPS IV A.

Agencja Oceny Technologii Medycznych [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [35] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dziennik Ustaw Numer 122, pozycja 696) [43] należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Zastępcza terapia enzymatyczna (elosulfaza alfa) jest nowoczesnym lekiem, jest pierwszą dostępną terapią o udowodnionej skuteczności. Ze względu na specyfikę choroby należy oczekiwać, że terapia enzymatyczna będzie stosowana jako terapia dodana do aktualnego leczenia.

W związku z powyższym stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla elosulfazy alfa w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy na zespół Morquio A), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną i finansowanym ze środków publicznych w Polsce jest **standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa (definiowane jako naturalny przebieg choroby)**.

5.1. Opis komparatora

Naturalny przebieg choroby złożone postępowanie, obejmujące zabiegi chirurgiczne, farmakoterapię oraz wszystkie powszechnie stosowane procedury mające na celu złagodzenie, profilaktykę oraz spowolnienie progresji choroby. Poniżej przedstawiono grupy technologii medycznych wraz z przykładami, które stosowane są u chorych na MPS IV A. Przedstawiono jedynie przykłady, należy mieć jednak na względzie, iż jest to terapia złożona i mogą się do niej zaliczać także inne leki lub procedury medyczne, dobierane indywidualnie do stanu chorego.

Niektórych procedur terapeutycznych, np. operacji ortopedycznych, nie można uniknąć, pomimo stosowania elosulfazy alfa. Można je jedynie odroczyć w czasie.

Przykładowe grupy technologii medycznych, które stanowią leczenie nieenzymatyczne:

- ⊕ zabiegi chirurgiczne, do najczęściej wykonywanych należą:

zabiegi związane z układem kostnym, np. (na przykład): dekompresja kręgosłupa, osteotomia, usztywnienie zabiegowe kręgosłupa poprzez fuzję, chirurgia nasady kości oraz chirurgia biodra;

zabiegi związane z innymi układami, np.: wstawienie zastawki aortalnej, nacięcie błony bębenkowej w celu jej udrożnienia, adenoidektomia lub wycięcie migdałków podniebiennych;

⊗ farmakoterapia:

- ⊗ **niesteroidowe leki przeciwzapalne**, stosowane głównie w bólu stawów (ich działanie polega na hamowaniu cyklooksygenazy prostaglandynowej), np.;

diklofenak sodowy (kod ATC: M 01 AB 05), dostępny w Polsce w postaci np. czopków doodbytniczych (Diclac® 50, Diclac® 100); we wskazaniu leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania; w dawce 50 lub 100 mg;

meloksykam (kod ATC: M 01 AC 06), dostępny w Polsce w postaci np. tabletek (Aglan® 15); we wskazaniu krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów oraz długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; w dawce np. 15 mg;

naproksen sodowy (kod ATC: M 01 AE 02), dostępny w Polsce w postaci np. tabletek powlekanych (Anapran®); we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie kości i stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, ostre stany zapalne narządu ruchu jak zapalenie kaletki maziowej, zapalenie pochewek ścięgnistych, ostry napad dny moczaniowej, bóle słabe do umiarkowanych różnego pochodzenia, ostre lub przewlekłe, w tym bóle pooperacyjne, pourazowe i inne; bóle mięśni, kości, stawów, bóle głowy, również migrenowe, bóle zębów, nerwobóle, bolesne miesiączkowanie, gorączka różnego pochodzenia; w dawce np. 275 i 550 mg;

- ⊗ **antybiotyki**, stosowane w przypadku zakażeń płuc, zakażeń otolaryngologicznych, zapalenia ucha środkowego lub profilaktycznie

u chorych z bakteryjnym zapaleniem wsierdza, u których wymagane jest leczenie stomatologiczne (chorzy ze skłonnościami do wystąpienia próchnicy oraz wymagający drobiazgowej higieny), np.:

amoksycylina (ATC: J 01 CA 04), dostępna w Polsce w postaci np. kapsulek twardych (Amotaks®); mechanizm działania polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej; wskazania: zakażenia spowodowane przez drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, tj.: zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych; zakażenia układu moczowego; zakażenia skóry i tkanek miękkich; zakażenia stomatologiczne; ostra, niepowikłana rzeżączka; zapobieganie zapaleniu wsierdza; wczesna postać boreliozy; eradykacja *Helicobacter pylori* jako element złożonej terapii wielolekowej.; w dawce np. 500 mg;

fenoksymetylopenicylina (ATC: J 01 CE 02), dostępna w Polsce w postaci np. zawiesiny doustnej (Ospen® 1000); działa bakteriobójczo głównie na tlenowe bakterie Gram-dodatnie, ponadto na beztlenowe bakterie Gram-dodatnie, słabiej na niektóre bakterie Gram-ujemne; wskazania: leczenie zakażeń uszu, nosa i gardła wywołanych m.in. przez paciorkowce (płonica, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie zatok, ostre zapalenie ucha środkowego, angina Vincenta), zakażeń dolnych dróg oddechowych (bakteryjne zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, w tym odoskrzelowe zapalenie płuc – jako kontynuacja leczenia preparatem podawanym pozajelitowo), zakażeń skóry i tkanek miękkich, takich jak róża, różycyca, ropne zapalenie skóry (m.in. liszajec, czyrączność), ropnie, ropowica. Zapobiegawczo: zapobieganie gorączce reumatycznej; w dawce np. 1 000 000 j.m. (jednostka międzynarodowa);

cefaleksyna (ATC: J 01 DB 01), dostępna w Polsce w postaci np. kapsulek; działa bakteriobójczo; wskazania: zakażenia dróg oddechowych wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* oraz paciorkowce β -hemolizujące grupy A. Zapalenie ucha środkowego wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, gronkowce, paciorkowce oraz *Moraxella catarrhalis*. Zakażenia kości i stawów wywołane przez gronkowce i (lub) *Proteus mirabilis*. Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez gronkowce i (lub) paciorkowce β -hemolizujące. Zakażenia dróg moczowo-płciowych, w tym ostre zapalenie gruczołu krokowego, wywołane przez *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella spp.* Zapalenie zatok przynosowych wywołane przez

pacjorkowce, pneumokoki (*Streptococcus pneumoniae*) i *Staphylococcus aureus* (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę); w dawce np. 250 i 500 mg;

• **leki stosowane na niewydolność serca, np.:**

digoksyna (ATC: C 01 AA 05), dostępna w Polsce w postaci np. tabletek (Digoxin WZF®); glikozyd nasercowy, zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego; wskazania: migotanie przedsionków z szybką czynnością komór, w przebiegu niewydolności mięśnia sercowego. Zaawansowana niewydolność mięśnia sercowego w skojarzeniu z innymi lekami. Leczenie niektórych nadkomorowych zaburzeń rytmu, szczególnie przewlekłego trzepotania i migotania przedsionków; w dawce np. 250 µg (mikrogram);

kaptopryl (ATC: C 09 AA 01), dostępny w Polsce w postaci np. tabletek (Captopril Jelfa®); inhibitor konwertazy angiotensyny; wskazania: nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca z osłabieniem czynności skurczowej komór, w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i, jeśli jest to właściwe z glikozydami naparstnicy i beta-adrenolitykami, bezobjawowe zaburzenia czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa ≤ 40%) po zawale mięśnia sercowego u chorych z ustabilizowanym stanem klinicznym, nefropatia cukrzycowa; w dawce np. 12,5 mg;

karwediol (ATC: C 07 AG 02), dostępny na terenie Polski w postaci np. tabletek (Atram® 6,25); działanie rozszerzające naczynia i przeciwutleniające; wskazanie: nadciśnienie tętnicze samoistne, przewlekła, stabilna dławica piersiowa, leczenie wspomagające umiarkowanej do ciężkiej, stabilnej, przewlekłej niewydolności serca; w dawce np. 6,25 mg;

• **leki stosowane w przypadku zmętnienia rogówki, jaskry, zaćmy, np.:**

chlorowodorek pilokarpiny (ATC: S 01 EB 01), dostępny na terenie Polski w postaci kropli do oczu (np. Pilocarpinum WZF® 2%); alkaloid o działaniu parasympatykomimetycznym; wskazanie: jaskra z otwartym lub wąskim kątem przesączania; w dawce 20 mg/ml;

jodek sodu i potasu (ATC: S 01 XA), dostępne na terenie Polski w postaci kropli do oczu (np. Vitreolent®); jodki mogą opóźniać zmętnienie soczewki oraz pogarszanie się ostrości wzroku, na skutek redukcji disiarczkowych wiązań białek soczewki oka do wolnych grup wodorosiarczkowych, co powoduje zmniejszenie ilości wiązań między cząsteczkami białek jak również

wiązań wewnątrzcząsteczkowych; wskazania: zmętnienia i wylewy krwi do ciała szklistego o różnej etiologii – wiek, nadciśnienie, cukrzyca, zmiany okołonaczyniowe, zmętnienia soczewki jako pierwszy objaw starczej zaćmy; w dawce 10 ml;

latanoprost (ATC: S 01 EE 01), dostępny na terenie Polski w postaci kropli do oczu (np. Xalatan®); analog prostaglandyny, zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe; wskazanie: obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta oraz nadciśnieniem wewnątrzgałkowym; wskazaniem do zastosowania leku u dzieci i młodzieży jest zwiększone ciśnienie śródgałkowe oraz jaskra wieku dziecięcego; w dawce 50 µg [31];

- ⊕ tlenoterapia – polega ona na korzystaniu przez chorego z urządzeń, które wzbogacają w tlen powietrze do oddychania. W warunkach domowych używane są np. koncentratory tlenowe, czyli urządzenia elektryczne, które zwiększają gęstość tlenu w powietrzu [25].

6. Analiza systemu refundacji

Złożoność leczenia objawowego, które jest aktualnie standardową terapią stosowaną w leczeniu zespołu Morquio A, utrudnia dokładne określenie sposobu i poziomu finansowania wskazanego komparatora, dlatego określono je tylko ogólnie.

Zabiegi chirurgiczne oraz tlenoterapia finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach leczenia szpitalnego na mocy *Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* [].

Farmakoterapia stosowana w ramach standardowego leczenia objawowego prawdopodobnie w większości znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [27].

Podana w powyższym rozdziale (Rozdział 5.1) przykładowa farmakoterapia dostępna jest w Polsce w aptece na receptę, z odpłatnością 30%, 50% lub ryczałtową.

Natomiast opiniowana technologia medyczna (elosulfaza alfa) nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [27].

Wnioskowanym sposobem finansowania ELS jest *Program lekowy leczenia chorych na mukopolisacharydozę typu IV A*.

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed);
- ⊗ Embase (przez Ovid);
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: NIH (ang. *National Institutes of Health* – Narodowy Instytut Zdrowia).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*.

Strony internetowe EMA i FDA przeszukano także w celu odnalezienia dodatkowych danych dotyczących skuteczności elosulfazy alfa.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2 i 7.4.2.

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (m.in. elosulfaza, Vimizim). Nie zastosowano zapytań, dotyczących populacji, komparatorów, metodyki i punktów końcowych, zachowując dużą czułość strategii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do wspomnianego wyżej zapytania wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy do analizowanej interwencji zostały zastosowane w strategii wyszukiwania.

W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ab (ang. *abstract* – streszczenie), ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – tytuł oryginalny), tw (ang. *text word* – słowa w tekście), kw (ang. *key word* – słowa kluczowe) oraz tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w I etapie przeglądu nie uwzględniono danych z bazy CENTRAL (ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library), gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

W bazie CRD prowadzono czułe wyszukiwanie z użyciem nazw substancji czynnej (elosulfaza i jej synonimy) i handlowej interwencji badanej (Vimizim). We wspomnianej bazie użyto deskryptora *Any field*, nie ograniczając zakresu wyszukiwania.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranej bazy dodatkowej przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.7.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁰ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [35]), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A, MPS IV A);
- ⊕ **interwencja:** elosulfaza alfa podawana w infuzji dożylniej w dawce 2 mg/kg raz w tyg. (tygodniu) – dawkowanie zgodne z ChPL (*Charakterystyka Produktu Leczniczego*) Vimizim®;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na mukopolisacharydozę innego typu;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne, opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 55 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

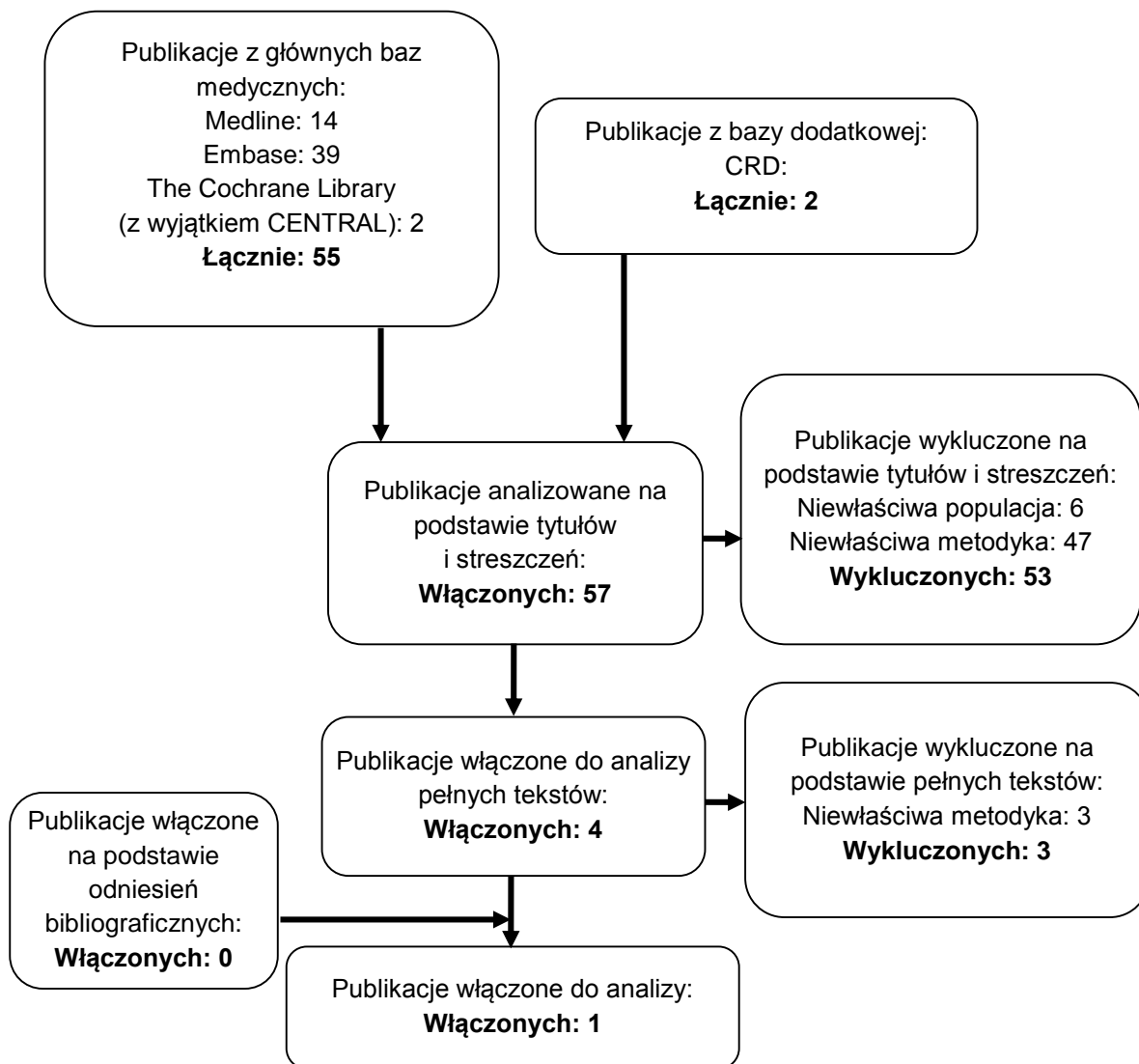
¹⁰ przeglądy spełniające kryteria Cook [4]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono 2 publikacje.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy (*Lyseng-Williamson 2014 [60]*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), jednak ostatnie przeszukanie baz w ramach przeglądu miało miejsce 20 sierpnia 2014 roku, w związku z czym przegląd nie jest aktualny i zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu analizy (wyszukiwanie badań pierwotnych).

Poszczególne etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.8.).

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w poniższym podrozdziale (Rozdział 7.4.2). Z bazy The Cochrane Library uwzględniono dane z bazy zawierającej pierwotne badania kliniczne (CENTRAL). Szczegółowy opis strategii przedstawiono w powyższym podrozdziale (Rozdział 7.3.1).

Na stronach FDA, EMA i URPLW MiPB zastosowano czułą strategię, wykorzystującą jedynie nazwy substancji czynnej (wraz z synonimami) i handlowej.

W rejestrze badań klinicznych NIH (www.clinicaltrials.gov) szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych na zespół Morquio A. Zastosowano zapytanie odnoszące się do nazwy substancji czynnej i handlowej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych, porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem, a w przypadku braku badań dla wybranego komparatora badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.7.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej:

- ⊗ **populacja:** chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A, MPS IV A);
- ⊗ **interwencja:** elosulfaza alfa podawana w infuzji dożylniej w dawce 2 mg/kg raz w tyg. (dawkowanie zgodne z ChPL Vimizim®)¹¹;
- ⊗ **komparator:**
 - ⊗ standardowe leczenie objawowe (naturalny przebieg choroby);
 - ⊗ dowolny w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio elosulfazę alfa z naturalnym przebiegiem choroby, w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego;
 - ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych.
- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa – wyjątek stanowiły punkty końcowe dotyczące oceny farmakokinetyki, farmakodynamiki i immunogenności oraz punkty końcowe dla których nie przedstawiono wystarczających danych do uwzględnienia w ocenie skuteczności lub bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:**
 - ⊗ badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych, w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;
 - ⊗ w przypadku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, włączano badania randomizowane w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

¹¹ do uzupełniającej analizy włączano również badania, w których dawka nie była w pełni zgodna z zalecaną (mogła być niższa jednak nie wyższa), jednak co najmniej przez część okresu obserwacji chorzy stosowali terapię z zalecanej dawce

Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na mukopolisacharydozę innego typu;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:**
 - ⊕ inny niż wyżej wymieniony;
 - ⊕ nie dotyczy w przypadku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego oraz badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:** nie dotyczy¹²;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne; opisy przypadków, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Podczas przeszukiwania rejestru badań klinicznych oraz stron internetowych EMA i FDA również zastosowano powyższe kryteria.

Zgodnie z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z Wytycznymi AOTMiT, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe (przeszukano strony internetowe EMA, FDA i URPLWMiPB). Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊕ **populacja:** chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A, MPS IV A);
- ⊕ **interwencja:** elosulfaza alfa podawana w infuzji dożylniej w dawce 2 mg/kg raz w tyg. (dawkowanie zgodne z ChPL Vimizim®);
- ⊕ **punkty końcowe:** dane dotyczące bezpieczeństwa;

¹² Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka, farmakodynamika i immunogenność) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

- ⊗ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;

Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na mukopolisacharydozę innego typu;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **punkty końcowe:** inne niż dane dotyczące bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – wyłącznie CENTRAL) odnaleziono 53 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 33 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 10 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono żadnej publikacji.

Podczas analizy pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 14 pozycji.

Włączono następujące badania eksperymentalne:

- ⊗ *MOR-004* – badanie randomizowane, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ELS względem PLC wśród osób w wieku co najmniej 5 lat (publikacje: *Hendriksz 2014a* [56], *FDA 2013* [52], *VPM 2013* [48], *BMRN 2012* [47] oraz *Hendriksz 2014c* [57], *EMA 2014a* [50]);
- ⊗ *MOR-005* – przedłużenie badania *MOR-004* (publikacja *FDA 2013* [52] oraz dodatkowe dane dostarczone przez Zamawiającego);
- ⊗ *MOR-007* – badanie jednoramienne, przeprowadzone w grupie chorych poniżej 5. roku życia (publikacja: *FDA 2013* [52] oraz abstrakty konferencyjne: *Jones 2013* [58] i *Haller 2013* [53], *Harmatz 2014* [54]), *Jones 2014* [59], *EMA 2014b* [49]);

- ⊗ *MOR-002* – badanie jednoramienne, podczas którego chorzy otrzymywali ELS w zwiększających się dawkach, włączone do niniejszej analizy w celu oceny długookresowego przyjmowania ELS (publikacja: *FDA 2013* [52] oraz dodatkowe dane dostarczone przez Zamawiającego);
- ⊗ *MOR-100* – przedłużenie badania *MOR-002*, włączone do niniejszej analizy w celu oceny długookresowego przyjmowania ELS (publikacja: *FDA 2013* [52] oraz dodatkowe dane dostarczone przez Zamawiającego);
- ⊗ *MOR-008* – badanie randomizowane dotyczące porównania dawek leków, w analizie możliwe uwzględnienie jedynie wyników dla jednej grupy chorych (publikacja: *FDA 2013* [52]).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej, do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 3 dokumenty, opisujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności, skierowane do pracowników służby zdrowia: *FDA 2014* [51], *VPM 2013* [48] i *ChPL Vimizim®* [61].

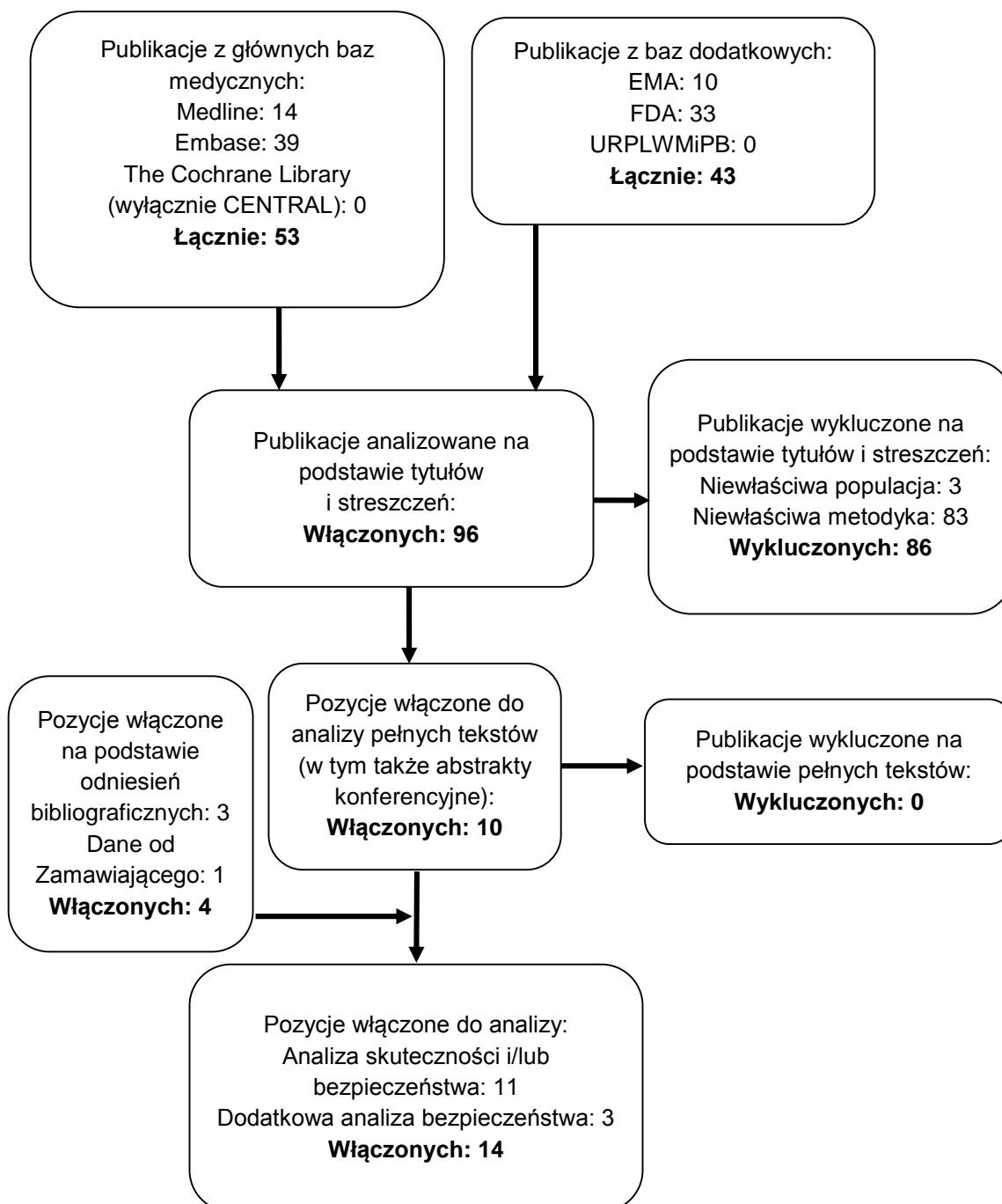
Analiza główna została wykonana w oparciu o dane z badania randomizowanego *MOR-004*, natomiast analizę dodatkową opracowano na podstawie przedłużenia badania randomizowanego *MOR-005*, badania jednoramiennego *MOR-002* razem z jego przedłużeniem *MOR-100*, *MOR-007* i *MOR-008* oraz na podstawie dokumentów donoszących o specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności podczas stosowania opiniowanej technologii medycznej.

Okresowy raport odnośnie oceny relacji korzyści do ryzyka dla elosulfazy alfa nie jest jeszcze dostępny.

W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 8 pozycji, opisujących 4 trwające i 1 planowane i 3 zakończone badanie kliniczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wszystkie wspomniane badania są sponsorowane przez firmę BioMarin Pharmaceutical. Są to badania eksperymentalne jednoramienne lub randomizowane oraz jeden rejestr. Celem wszystkich jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ELS w grupie chorych na zespół Morquio A (dorosłych i dzieci), w dawce 2 mg/kg/tydz. (tydzień), 2 mg/kg/2 tyg. lub 4 mg/kg/tydz. W publikacjach *FDA 2013* podano wstępne wyniki z badania *MOR-005* (przedłużenia badania *MOR-004*) oraz badania *MOR-007* i *MOR-008*. W najbliższym czasie można się spodziewać, że zostaną opublikowane wyniki ostateczne z tych i innych trwających badań. Opublikowanie tych badań (przedstawionych poniżej w załączniku, Rozdział 12.4), może w pewnym stopniu uzupełnić obecny stan wiedzy, dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania elosulfazy alfa w badanej populacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

7.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla naturalnego przebiegu choroby

7.5.1. Strategia wyszukiwania

W odnalezionym w drugim etapie przeglądu badaniu *MOR-004* ramię placebo nie jest w pełni reprezentatywne jako standardowa terapia bez elosulfazy alfa, ponieważ zapewnia chorym opiekę wyższą niż otrzymaliby w warunkach praktyki klinicznej, ze względu na fakt, że obejmuje ono cotygodniową ocenę stanu zdrowia, wizyty w klinice podczas każdorazowej infuzji leku. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu wyszukiwania, którego celem będzie identyfikacja badań pozwalających na porównawczą analizę danych z badania *MOR-004/MOR-005*¹³ względem naturalnego przebiegu choroby.

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do ocenianej populacji (zespół Morquio A) i interwencji badanej (naturalny przebieg choroby). Nie zastosowano zapytań dla komparatorów, metodyki i punktów końcowych, zachowując dużą czułość strategii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do wspomnianego wyżej zapytania wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy do analizowanej interwencji zostały zastosowane w strategii wyszukiwania.

W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ab (ang. *abstract* – streszczenie), ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – tytuł oryginalny), tw (ang. *text word* – słowa w tekście), kw (ang. *key word* – słowa kluczowe). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. Z bazy The Cochrane Library uwzględniono dane z bazy zawierającej pierwotne badania kliniczne (CENTRAL).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych opisujących naturalny przebieg MPS IV A.

¹³ Z ramach analizy wykorzystano z tych badań dla chorych stosujących ELS w zalecanej dawce przez cały okres trwania badania

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.6.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej:

- ⊗ **populacja:** chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A, MPS IV A);
- ⊗ **interwencja:** naturalny przebieg choroby;
- ⊗ **komparator:** nie dotyczy;
- ⊗ **punkty końcowe:** spójne z tymi ocenianymi w badaniach MOR-004/MOR-005 i umożliwiające porównanie elosulfazy alfa względem naturalnego przebiegu choroby;
- ⊗ **metodyka:**
 - ⊗ badania pierwotne: opublikowane w pełnym tekście, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych, w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;

Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na mukopolisacharydozę innego typu;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:**
 - ⊗ nie dotyczy;
- ⊗ **punkty końcowe:** inne niż oceniane w badaniach MOR-004/MOR-005;
- ⊗ **metodyka:** opracowania wtórne; opisy przypadków, abstrakty, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.5.3. Badania włączone

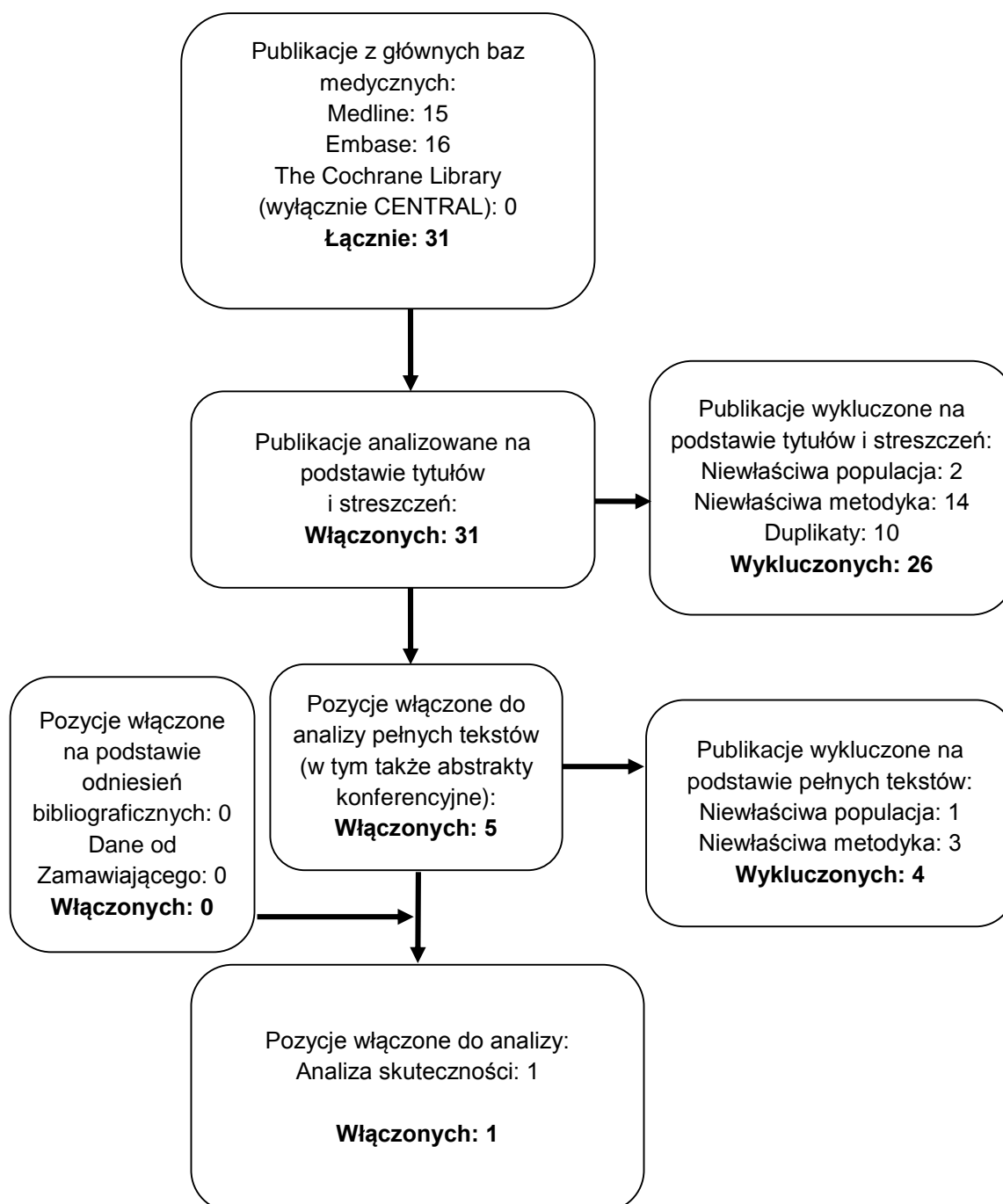
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – wyłącznie CENTRAL) odnaleziono 53 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Podczas analizy pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 pozycję.

Włączone badanie: *Harmatz 2015* [55] – długookresowa analiza wydolności i funkcjonowania układu oddechowego w ramach naturalnego przebiegu choroby u chorych na MPS IV A.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Rysunek 4.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

7.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostały ocenione za pomocą skali Cook [4] (wzór skali przedstawiono w załączniku 12.9).

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [17]. Wszystkie badania jednoramienne należałoby ocenić w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [34], jednak ze względu na fakt, że badania *MOR-005*, *MOR-007*, *MOR-008* nie zostały jeszcze zakończone, ocena ta w ich przypadku jest utrudniona. W związku z tym odstąpiono od oceny wspomnianych badań i w skali NICE oceniono tylko badania *MorCAP*, *MOR-002* i *MOR-100*. W załączniku 12.9 przedstawiono wzory skal (Tabela 77, Tabela 78).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [8] (wzór skali w tabeli w załączniku 12.9).

7.7. Analiza statystyczna

Jedynе badanie z grupą kontrolną (*MOR-004*) zostało zaprojektowane w sposób, który miał umożliwić wykazanie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim jest 6MWT. Dla innych analizowanych punktów końcowych, w oparciu o wyniki dla innych mukopolisacharydoz przewidywano, że okres obserwacji wymagany do uzyskania istotności statystycznej różnicy jest dłuższy. W ocenie pozostałych punktów końcowych przyjęto założenia zgodne z metodą *step-down* dla testowania zbioru hipotez z zadaną relacją hierarchii. Zgodnie z tym założeniem, że wyniki stężenia KS w moczu i innych trzeciorzędowych punktów końcowych mogą być uznane, za istotne statystycznie jedynie jeśli wynik 3MSCT był istotny. W związku z powyższym w głównej części analizy odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych i przedstawiono jedynie dostępne wyniki z badania.

Ze względów formalnych obliczenia wymagane w ramach wytycznych AOTMiT zamieszczono w załączniku do analizy.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.2, Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. potrzeba korzystania z wózka inwalidzkiego) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak

zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana 6MWT) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, odchylenie standardowe obliczano na jego podstawie zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 4.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Źródło: opracowanie własne

7.8. Badania kliniczne

Dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vimizim® zostało poprzedzone szeroko zakrojonym projektem badawczym, mającym na celu jak najbardziej kompleksową weryfikację wszystkich znaczących zmiennych mających znaczenie dla chorych na MPS IV A.

W pierwszej kolejności przeprowadzono badanie dotyczące naturalnego przebiegu choroby (badanie **MorCAP**), w którym opisano dużą (N=325) populację chorych na MPS IV A. Badanie to miało na celu przedstawienie całościowej charakterystyki populacji pod względem rodzajów zaburzeń układowych, które występują u chorych, stosowanych zabiegów oraz leków jak również wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie. Najważniejsze wnioski z badania przedstawiono w rozdziale 3.8. Dodatkowo przeprowadzono dwa badania (u chorych nie stosujących ELS) dotyczące jakości życia chorych oraz rodziców/opiekunów.

W kolejnym etapie przeprowadzono badanie jednoramienne **MOR-002** dotyczące eskalacji dawki ELS. Badanie to jest zakończone, jednak chorzy w nim uczestniczący mieli możliwość kontynuacji terapii w ramach kolejnego badania: **MOR-100**, którego celem była ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Następnie rozpoczęto badanie randomizowane (**MOR-004**), w ramach którego porównywano skuteczność ELS względem PLC. Wybór komparatora był podyktowany brakiem alternatywnej aktywnej terapii. Ze względu na rygorystyczne kryteria włączenia do badania **MOR-004** np. randomizacja stratyfikowana względem 2 czynników: wyjściowy 6MWT (≤ 200 metrów and > 200 metrów) i minimalna liczba przebytych metrów wynosząca 30 metrów a maksymalna wynosząca 325 metrów, dzieci poniżej 5 roku życia nie były włączane do badania, ponieważ uznano, że mogą nie spełniać rygorystycznych kryteriów włączenia. Ponadto uznano, że wykonanie operacji w trakcie trwania badania jest znaczącym czynnikiem zakłócającym, w związku z czym w drodze konsensusu mając na uwadze badania dla innych badań dotyczących MPS ograniczono okres obserwacji do 24 tygodni, żeby nie blokować chorym dostępu do operacji przez dłuższy czas. Chorzy mogli kontynuować terapię uczestnicząc w badaniu **MOR-005**, w ramach którego wykonywanie operacji było dopuszczalne. Zakończenie badania **MOR-005** planowane jest na grudzień 2017 roku (dostępne są jednak wyniki dla pośredniego okresu obserwacji).

W ramach programu badawczego przeprowadzono również badanie jednoramienne **MOR-007** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ELS u chorych w wieku poniżej 5 roku życia. Badanie to nie zostało jeszcze zakończone, jednak dostępne są cząstkowe wyniki. Nie

uwzględnienie tej populacji chorych we wcześniejszym badaniu randomizowanym, było podyktowane względami formalnymi.

Zidentyfikowano również zakończone (przedwcześnie) badania: jednoramienne **MOR-006**, dotyczące populacji chorych z ograniczeniami ruchowymi oraz randomizowane badanie **MOR-008** dotyczące porównania bezpieczeństwa dwóch dawek ELS. Częstkowe wyniki badania MOR-006 nie są jeszcze dostępne, natomiast z badania MOR-008 dostępne są jedynie dane odnośnie bezpieczeństwa terapii.

Należy mieć na względzie, iż badanie MOR-004 nie jest w pełni reprezentatywne dla całej populacji docelowej, dlatego też wyniki z pozostałych badań stanowią cenne uzupełnienie danych dla bardzo zróżnicowanej populacji, a tym samym dają możliwość odniesienia wyników z badań na heterogeniczną populację docelową.

7.9. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do analizy włączono jeden przegląd systematyczny (*Lyseng-Williamson 2014 [60]*). Jego celem była ocena zastosowania elosulfazy alfa u chorych na MPS IV A.

W opinii autorów przeglądu ze względu na brak terapii skutkującej wyleczeniem, enzymatyczna terapia zastępcza GLANS przy zastosowaniu elosulfazy alfa stanowi znaczące osiągnięcie w leczeniu MPS IV A. Ze względu na fakt, iż jest to jedyna specyficzna dla tej choroby terapia umożliwiająca leczenie biologicznych przyczyn manifestacji choroby genetycznej leczenie powinno być wdrożone tak szybko jak to możliwe.

Celem terapii enzymatycznej przy zastosowaniu elosulfazy alfa jest przywrócenie aktywności GLANS a następnie zapobieganie akumulacji siarczanu karatanu i siarczanu chondroityny w lizosomalnych częściach komórki. W badaniach klinicznych obejmujących dzieci i dorosłych na MPS IV A, ELS podawana dożylnie zapewniała znaczącą i trwałą poprawę w zakresie stężenia KS w moczu. W 24-tygodniowym badaniu III fazy, dotyczącym porównania ELS z PLC u chorych na MPS IV A w wieku co najmniej 5 lat, ELS stosowana w dawce 2 mg/kg/tydzień znacząco poprawiła wydolność chorych. Nasilenie reakcji związanych z infuzją leku (główne zdarzenie rozważane w ramach analizy bezpieczeństwa) było zazwyczaj łagodne do umiarkowanego, a zdarzenia były samoograniczające się i poddające się leczeniu.

Tabela 5.
Charakterystyka włączonego przeglądu systematycznego

Publikacja	Kryteria Cook	Źródła danych	Cel przeglądu	Wnioski autorów
<i>Lyseng-Williamson 2014</i>	4/5 (brak krytycznej oceny włączonych publikacji)	MEDLINE (od 1946) i EMBASE (od 1996) [ostatnia aktualizacja wyszukiwania 20 sierpnia 2014 roku], referencje z opublikowanych materiałów, bazy danych z badaniami klinicznymi, strony internetowe. Zwrócono się o dodatkowe dane do producenta leku.	Ocena zastosowania elosulfazy alfa u chorych na MPS IV A	<p>Dożylna ELS jest jedyną aktualnie dostępną terapią w leczeniu MPS IV A, wpływającą na niedobór enzymu GLANS, który jest obecny u chorych z tą genetyczną chorobą. W kluczowym badaniu randomizowanym dotyczącym porównania ELS z PLC u chorych na MPS IV A w wieku co najmniej 5 lat, ELS stosowana w dawce 2 mg/kg/tydzień znacząco poprawiła wydolność chorych (średnia zmiana wyniku 6MWT wynosiła 22,5 m (95% CI: 4,0; 40,9).</p> <p>Zmiana w 3MSCT (drugorzędowy punkt końcowy) i jak również wyniki dla trzeciorzędowych punktów końcowych nie różniły się znacząco pomiędzy ELS i PLC (okres obserwacji 24 tygodnie).. Dla wielu trzeciorzędowych punktów końcowych wykazano małą lub średnią numeryczną przewagę ELS, nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, co było spowodowane prawdopodobnie krótkim okresem obserwacji lub naturalną progresją MPS IV A.</p> <p>Zgodnie z oczekiwaniami głównym punktem końcowym na który należy zwrócić uwagę w ocenie bezpieczeństwa terapii ELS są reakcje związane z podaniem leku. Ich nasilenie było zazwyczaj łagodne do umiarkowanego, a zdarzenia były samoograniczające się i poddające się leczeniu poprzez podanie przed infuzją odpowiednich leków (np. leki przeciwhistaminowe z lub bez leków przeciwgorączkowych), ścisły monitoring przed i po infuzji oraz modyfikację częstości infuzji. Podczas stosowania ELS potencjalnie mogą wystąpić ciężkie reakcje związane z infuzją, włączając zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne.</p> <p>W badaniach klinicznych reakcje związane z infuzją wymagające modyfikacji dawki leku i wzmożonej uwagi wystąpiły u około 1% chorych leczonych ELS. Pomimo, iż u wszystkich chorych w badaniach powstały przeciwciała przeciwka ELS, ich powstanie nie korelowało ze zmianami KS w moczu, redukcją wydolności lub pojawieniem się reakcji nadwrażliwości.</p>

Źródło: opracowanie własne

7.10. Włączone badania pierwotne

7.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy dla ELS włączono 6 badań, w tym: opublikowane badanie randomizowane (*MOR-004*), bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo elosulfazy alfa i standardowej terapii. Dodatkowo włączono kontynuację do tego badania (badanie *MOR-005*). W analizie uwzględniono również badania jednoramienne: *MOR-002* wraz z kontynuacją *MOR-100*, badanie *MOR-007* oraz *MOR-008*.

W badaniu *MOR-004* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 3 grup chorych (osoby otrzymujące ELS w dawce 2 mg/kg/tydz., osoby przyjmujące ELS w dawce 2 mg/kg/2 tyg. oraz osoby otrzymujące PLC). W badaniu tym wszyscy chorzy stosowali również różne rodzaje terapii nieenzymatycznej (z wykluczeniem operacji). W związku z powyższym należy uznać, że jest to badanie spełniające kryteria włączenia do analizy, gdyż dotyczy ono porównania ELS (stosowanej z terapią nieenzymatyczną) w porównaniu do PLC stosowanego z terapią nieenzymatyczną. Należy mieć jednak na uwadze, że opieka zapewniana chorym w ramach badania klinicznego w grupie PLC jest lepsza zazwyczaj, niż ta jaką otrzymywałby chory w ramach praktyki klinicznej, ze względu na częste monitorowanie przebiegu terapii. W dalszej części analizy dla określenia grupy badanej stosowany jest skrót ELS a grupy kontrolnej PLC. W czasie trwania badania nie było dozwolone stosowanie operacji, co nie jest zgodne z praktyką kliniczną, jednak wprowadzenie takiego kryterium wykluczenia jest związane z faktem, iż operacja jest znaczącym czynnikiem zakłócającym. W związku z powyższym należy uznać, że grupa PLC+standardowa terapia tylko w pewnym stopniu jest spójna z opieką zapewnianą chorym w warunkach praktyki klinicznej i bardziej odpowiednimi wynikami obrazującymi naturalny przebieg choroby są dane z badania obserwacyjnego *MorCAP* (opisane w dalszej części niniejszego rozdziału).

W niniejszej analizie oceniano tylko dwie z tych grup z badania *MOR-004*. Odstąpiono od analizy chorych, przyjmujących elosulfazę alfa raz na 2 tygodnie, ponieważ wg *Charakterystyki Produktu Leczniczego Vimizim®* nie jest to dawka, zalecana w badanej populacji. Badanie *MOR-005*, stanowiące kontynuację badania *MOR-004*, składało się z dwóch etapów. W pierwszej części chorzy leczeni ELS kontynuowali przypisaną terapię, a chorzy z grupy PLC byli randomizowani do dwóch grup jednej przyjmującej ELS do dwa tygodnie oraz drugiej przyjmującej ELS co tydzień. Następnie w drugiej części chorzy z wszystkich grup stosowali ELS co tydzień (schemat dawkowania w badaniu przedstawiono również na rysunku w rozdziale 7.17.1).

W rozdziale 7.17.1 przedstawiono wyłącznie dane dotyczące grupy chorych stosujących ELS w czasie badań *MOR-004* i *MOR-005* w rekomendowanej dawce. Wyniki dla innych podgrup zgodnie z kryteriami włączenia do analizy zostały uwzględnione, jednak ze względu na fakt, iż są dostępne bardziej odpowiednie dane zamieszczono je w załączniku. Badanie *MOR-007* jest badaniem jednoramiennym, w którym wszyscy chorzy przyjmowali ELS w dawce 2 mg/kg/tydz. Badanie *MOR-002* także jest badaniem jednoramiennym, w którym chorzy przyjmowali ELS w rosnących dawkach (dawka maksymalna 2 mg/kg/tydz.), a następnie w zmniejszonej dawce 1 mg/kg/tydz. Kontynuacją tego badania było badanie *MOR-100*, w którym chorzy kontynuowali terapię w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL (schemat dawkowania w badaniu przedstawiono również na rysunku w rozdziale 7.17.2.) Pomimo nie stosowania przez chorych ELS w zalecanej dawce przez cały czas trwania terapii, zdecydowano się na włączenie tych badań, ponieważ dostarczają one długookresowych danych (ponad 3 lata), co ma szczególne znaczenie w przypadku parametrów pulmonologicznych wymagających długiego okresu obserwacji. Uwzględnienie tych danych jest podejściem konserwatywnym ponieważ, chorzy przyjmowali dawkę nie wyższą niż 2 mg/kg/tydz.

Głównym celem badania *MOR-008* była ocena bezpieczeństwa stosowania ELS w dawce 2 mg/kg/tydz. i 4 mg/kg/tydz. przez 27 tygodni. Drugorzędowym celem była ocena wpływu tych dwóch dawek na zdolność wysiłkową chorych. Badanie to nie zostało jeszcze opublikowane a dane na jego temat są bardzo ograniczone. Nie są jeszcze dostępne cząstkowe dane dotyczące oceny skuteczności, w związku z czym wykorzystano jedynie wyniki do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (w ramach sumarycznych danych dla zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie stosowania ELS w zalecanej dawce).

Podejście do testowanej hipotezy w randomizowanym badaniu *MOR-004* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). W badaniu *MOR-005* nie oceniano testowanej hipotezy badawczej ponieważ nie jest to badanie z grupą kontrolną.

Badanie bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ELS względem PLC jest badaniem randomizowanym i podwójnie zaślepionym z podanymi opisami randomizacji i zaślepienia, wskazującymi na zastosowanie właściwych metod. Podano w nim informację o utracie chorych oraz okresie obserwacji. W związku z tym badanie to uzyskało maksymalną możliwą liczbę punktów w ocenie wg skali Jadad. Spośród badań, uwzględnionych w dodatkowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa elosulfazy alfa, tylko badania *MOR-002* i *MOR-100* zostały ocenione w skali NICE na 6 na 8 punktów. Badanie *MOR-008* nie zostało ocenione z powodu braku pełnej publikacji z opisem metodyki badania i utraty chorych. Ocena

metodyki badań *MOR-005* i *MOR-007* jest utrudniona ponieważ są to badania w toku, w związku z czym ocena nie została wykonana.

We wszystkich badaniach pierwotnych, włączonych do niniejszej analizy, oceniano chorych na MPS IV A. W badaniach *MOR-002*, *MOR-004* oraz przedłużeniach tych badań wzięły udział osoby w wieku co najmniej 5 lat, w badaniu *MOR-008* chorzy w wieku co najmniej 7 lat, natomiast w badaniu *MOR-007* dzieci poniżej 5. roku życia. W pierwszym ze wspomnianych badań mężczyźni stanowili 60% chorych, przeważała rasa biała i żółta (w sumie 90% chorych) – charakterystyka osób, które wzięły udział w przedłużeniu tego badania jest zbliżona. W badaniu *MOR-004* odsetek kobiet i mężczyzn był podobny, większość chorych było rasy białej, niecała połowa pochodziła z Europy. Charakterystyka osób, które wzięły udział w badaniu *MOR-005* jest zbliżona do charakterystyki osób, uczestniczących w badaniu *MOR-004*. Natomiast w badaniu *MOR-007* uczestniczyły dzieci, dla których średni wiek, w którym diagnozowano chorobę wynosił 1,7 lat (SD=1,1), a średni wiek w momencie rozpoczęcia badania 3,1 lat (zakres=0,8; 4,9).

Wszystkie badania, włączone do niniejszej analizy, były sponsorowane przez firmę BioMarin Pharmaceutical Inc. W badaniu *MOR-004*, jego przedłużeniu oraz badaniu *MOR-002* odnotowano niewielki odsetek utraconych osób. W dostępnej obecnie literaturze nie odnaleziono informacji o odsetku osób utraconych (lub o braku utraty chorych) podczas trwania badania *MOR-008*. W badaniach *MOR-100* i *MOR-007* nie utracono chorych.

Dodatkowo do analizy włączono badanie *MorCAP* opisujące naturalny przebieg MPS IV A. Jest to wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, w którym okres obserwacji wynosił maksymalnie 2 lata. Wyjściowe charakterystyki chorych były opisane dla chorych, którzy ukończyli 1 rok oceny oraz chorych, których wyniki były oceniane przez 2 lata. Podobną charakterystykę przedstawiono dla podgrupy chorych która spełniałaby kryteria włączenia/wykluczenia do badania trzeciej fazy dla elosulfazy alfa np. chorzy w wieku co najmniej 5 lat (wyjściowo), wynik 6MWT wynoszący od 30 do 325 metrów. Miało to na celu ocenę progresji choroby, u chorych w populacji zbliżonej do tej otrzymującej terapię enzymatyczną w badaniu klinicznym. Ograniczenia w zakresie wyjściowych wyników 6MWT zostały wprowadzone w głównym badaniu trzeciej fazy, w celu oceny chorych, którzy z największym prawdopodobieństwem wykażą poprawę w trakcie terapii, np. dolny limit pozwolił na wykluczenie chorych z ciężkim upośledzeniem zdolności chodu, natomiast górna granica umożliwiła wykluczenie chorych, u których przebyty dystans mieści się w granicach normy co miało zapobiec wystąpieniu efektu pułapowego. Średni czas trwania okresu obserwacji pomiędzy rozpoczęciem badania o 1. rokiem wynosił 444 dni, natomiast pomiędzy 1. a 2.

rokiem 352 dni. Roczne zmiany wyników były obliczane poprzez estymowanie danych dla 1 i 2 toku i interpolację.

Ogółem spośród 353 chorych dla których były dostępne dane wyjściowe, 184 ukończyło co najmniej roczny okres obserwacji, natomiast co najmniej dwuletni ukończyło 78 chorych. W podgrupie chorych w wieku co najmniej 5 lat (wyjściowo) i z wyjściowym wynikiem 6MWT wynoszącym od 30 do 325 m (chorzy dopasowani do tych z badania trzeciej fazy), 97 było obserwowanych przez co najmniej rok, a 40 przez co najmniej 2 lata. Zmniejszająca się liczba chorych w czasie była związana z wieloma przyczynami: finalne wizyty jeszcze nie nastąpiły w przypadku chorych późno włączanych do badania, 123 chorych zakończyło udział w badaniu *MorCAP* i rozpoczęło uczestnictwo w badaniach dotyczących zastosowania terapii enzymatycznej, chorzy opuścili wizytę lub zakończyli udział w badaniu z innych przyczyn.

Charakterystykę pierwotnych badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – dla ELS

	Badanie MOR-004 (zakończone i opublikowane)	Badanie MOR-005 - przedłużenie badania MOR-004 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-007 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-002 (ukończone [#] , brak publikacji w pełnym tekście)	Badanie MOR-100 - przedłużenie badania MOR-002 (zakończone [#] , brak publikacji)	MOR-008 (zakończone [#] , brak publikacji)
Interwencja	<p>Interwencje badane: ELS 2,0 mg/kg/tydz., ELS 2,0 mg/kg/2 tyg.*</p> <p>Interwencja badana była rozcieńczana solą fizjologiczną do objętości 250 ml i podawana dożylnie. Każda infuzja trwała ok. 4 godz.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC (placebo)</p> <p>Interwencja kontrolna była podawana w analogiczny sposób do interwencji badanej.</p> <p>Leczenie wspomagające: Leki przeciwhistaminowe były podawane 30-60 min. przed każdą infuzją leku. U chorych w grupie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (np. wcześniejsze wystąpienie tych zdarzeń lub alergii) możliwe było podanie uspokajających leków przeciwhistaminowych lub premedykacji w postaci innych dodatkowych</p>	<p>Etap I (zakończony)</p> <p>Interwencja badana 1: ELS 2,0 mg/kg/tydz.</p> <p>Interwencja badana 2: ELS 2,0 mg/kg/2 tyg.</p> <p>Etap II (trwający)</p> <p>Interwencja badana: ELS 2,0 mg/kg/tydz.</p> <p>Wszystkie interwencje były podawane dożylnie (każda infuzja trwała 4 godz.)</p>	<p>Interwencja badana: ELS 2,0 mg/kg/tydz.</p> <p>Interwencja była podawana dożylnie (każda infuzja trwała 4 godz.)</p>	<p>Interwencja badana:</p> <p>Badanie dawki: tydzień 1-12: ELS 0,1 mg/kg/tydz., tydzień 13-24: ELS 1,0 mg/kg/tydz., tydzień 25-36: ELS 2,0 mg/kg/tydz.,</p> <p>Okres kontynuacji leczenia: ELS 1,0 mg/kg/tydz. przez kolejne 36-48 tygodni.</p> <p>Interwencja była podawana dożylnie (każda infuzja trwała od 4 do 5 godzin) raz w tygodniu</p>	<p>Interwencja badana: ELS 2,0 mg/kg/tydz.</p> <p>Interwencja była podawana dożylnie (każda infuzja trwała 4 godz.)</p>	<p>Interwencje badane: ELS 2,0 mg/kg/tydz. ELS 4,0 mg/kg/tydz.* Każda infuzja trwała ok. 4 godz.</p>

	Badanie MOR-004 (zakończone i opublikowane)	Badanie MOR-005 - przedłużenie badania MOR-004 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-007 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-002 (ukończone[#], brak publikacji w pełnym tekście)	Badanie MOR-100 - przedłużenie badania MOR-002 (zakończone[#], brak publikacji)	MOR-008 (zakończone[#], brak publikacji)
	<p>leków, np. blokerów wodoru, antagonistów receptora leukotrienowego, steroidów i/lub leków przeciwgorączkowych.</p> <p>Wszyscy chorzy oprócz ELS i PLC przyjmowali dodatkowo standardową terapię.</p>					
Metodyka badania, w tym podejście do testowanej hipotezy	<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie; <i>superiority</i></p>	<p>Badanie MOR-005 składa się z 2 etapów. Pierwszy etap jest randomizowany, podwójnie zaślepienie i trwał aż do zakończenia pierwszej analizy wyników badania MOR-004. Etap drugi jest eksperymentalny, jednoramienny, otwarty.</p>	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, międzynarodowe</p>	<p>Badanie eksperymentalne jednoramienne, wieloośrodkowe otwarte, badanie dawki</p>	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte</p>	<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie; b/d (dla podejścia to testowanej hipotezy)</p>
Opis procedury przypisania osób badanych do technologii	<p>Randomizacja ze stratyfikacją wg 6MWT, wykonanego podczas badania przesiewowego (≤ 200 m (metr) oraz > 200 m) i grupy wiekowej (5-11 lat, 12-18 lat, ≥ 19 lat). Chorzy, badacze i personel byli zaślepieni, a więc nie wiedzieli, jakie leczenie przydzielono</p>	<p>Etap I Chorzy, którzy w trakcie badania MOR-004 przyjmowali PLC, zostali poddani ponownej randomizacji (bez stratyfikacji) i rozdzieleni do jednej z dwóch grup ELS. Pozostali chorzy przyjmowali dotychczas</p>	<p>b/d</p>	<p>b/d (brak danych)</p>	<p>b/d</p>	<p>Randomizacja</p>

	Badanie MOR-004 (zakończone i opublikowane)	Badanie MOR-005 - przedłużenie badania MOR-004 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-007 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-002 (ukończone#, brak publikacji w pełnym tekście)	Badanie MOR-100 - przedłużenie badania MOR-002 (zakończone#, brak publikacji)	MOR-008 (zakończone#, brak publikacji)
	poszczególnym chorym. PLC podawane było analogicznie do aktywnego leku. Grupa chorych przyjmująca ELS raz na 2 tygodnie była dodatkowo zamaskowana (co drugi tydzień chorzy przyjmowali PLC).	przydzieloną dawkę terapii aktywnej. Etap II Chorzy, którzy w trakcie etapu I przyjmowali ELS w dawce 2,0 mg/kg/2 tyg. zaczęli otrzymywać ten sam lek raz w tyg. Pozostali chorzy przyjmowali dotychczas przydzieloną dawkę terapii aktywnej.				
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	Etap I: IIA [^] Etap II: IVC	IVC	IV C	IV C	IIA
Ocena jakości badań	Ocena w skali Jadad: 5/5	Ocena w skali NICE: ocena jakości tych badań jest utrudniona ze względu na fakt, że badania nadal trwają, w związku z tym odstąpiono od oceny		Ocena w skali NICE: 6/8 ^{^^}		Ocena w skali Jadad jest utrudniona ze względu na fakt, że badania nadal trwają, w związku z tym odstąpiono od oceny
Okres obserwacji	24 tygodnie	48 tygodni [72 tygodnie łącznie z MOR-004: średnia dla osób przyjmujących ELS 2 mg/kg/tydz. w czasie badania MOR-004 i MOR-005 wynosiła <u>71,19 tyg. (SD=8,16)</u> , dla osób otrzymujących	Faza podstawowa badania planowana jest na 52 tyg. Następnie, wszyscy chorzy będą kontynuowali leczenie przez kolejne 156 tygodni (plus 1 tydzień, podczas którego	72-84 tygodni	Całkowity czas leczenia: 72-84 tygodni	Faza główna 27 tygodni Możliwość kontynuacji terapii przez kolejne 130 tygodni

	Badanie MOR-004 (zakończone i opublikowane)	Badanie MOR-005 - przedłużenie badania MOR-004 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-007 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-002 (ukończone [#] , brak publikacji w pełnym tekście)	Badanie MOR-100 - przedłużenie badania MOR-002 (zakończone [#] , brak publikacji)	MOR-008 (zakończone [#] , brak publikacji)
		PLC w czasie badania MOR-004, a w trakcie MOR-005 ELS 2 mg/kg/tydz. wynosiła średnio <u>71,92</u> (SD=7,15). Czas trwania badania zaplanowano do 240 tygodni.	nastąpi ocena końcowa) – w sumie badanie planowane jest na 209 tyg. W niniejszej analizie przedstawiono wstępne wyniki dla 26 i 52 tygodni, ponieważ aktualnie dostępne są dane dla tych okresów obserwacji.			
Liczba ośrodków	33 ośrodki w 17 krajach	Prawdopodobnie taka sama jak w badaniu MOR-004	b/d	b/d	b/d	b/d
Kryteria selekcji osób, podlegających rekrutacji do badania	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ chorzy na MPS IV A w wieku ≥ 5 lat. Diagnoza choroby bazująca na objawach, udokumentowanym niedoborze fibroblastów lub redukcji aktywności enzymu GALNS w leukocytach lub bazująca na teście genetycznym; ⊕ 6MWT na początku badania 30 – 325 m; ⊕ chęć do stosowania akceptowalnej 	<p>Spośród osób, które ukończyły badanie MOR-004:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 173 zdecydowały się na uczestnictwo w I etapie badania MOR-005 (59 osób, które w czasie badania MOR-004 otrzymywały ELS 2 mg/kg/2 tyg.; 56 osób, przyjmujących wspomniany lek raz w tygodniu i 58 osób, które otrzymywały wcześniej PLC i które rozdzielono w proporcji 1:1 do grup, 	Chorzy na MPS IV A w wieku < 5 lat W badaniu bierze udział 15 chorych.	b/d	Chorzy uczestniczący w badaniach, sponsorowanych przez firmę BioMarin Pharmaceutical Inc., innych niż MOR-004	Chorzy na MPS IV A w wieku ≥7 lat, zdolność do przejścia co najmniej 200 m w 6MWT

	Badanie MOR-004 (zakończone i opublikowane)	Badanie MOR-005 - przedłużenie badania MOR-004 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-007 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-002 (ukończone[#], brak publikacji w pełnym tekście)	Badanie MOR-100 - przedłużenie badania MOR-002 (zakończone[#], brak publikacji)	MOR-008 (zakończone[#], brak publikacji)
	<p>metody antykoncepcji podczas badania (w przypadku osób aktywnych seksualnie).</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wykonana transplantacja komórek macierzystych; ⊗ wcześniejsze leczenie elosulfazą alfa; ⊗ operacja w trakcie 3 m-cy przed badaniem lub planowana w jego trakcie; ⊗ ciąża lub karmienie piersią na początku badania lub planowanie ciąży (własnej lub partnerki); ⊗ stosowanie badanego preparatu lub urządzenia medycznego w czasie 30 dni przed lub w trakcie badania; ⊗ choroba towarzysząca, wykluczająca uczestnictwo w badaniu, zagrażająca 	<p>otrzymujących interwencję aktywną;</p> <p>⊗ 168 zdecydowało się na uczestnictwo w II etapie.</p>				

	Badanie MOR-004 (zakończone i opublikowane)	Badanie MOR-005 - przedłużenie badania MOR-004 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-007 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-002 (ukończone[#], brak publikacji w pełnym tekście)	Badanie MOR-100 - przedłużenie badania MOR-002 (zakończone[#], brak publikacji)	MOR-008 (zakończone[#], brak publikacji)
	<p>bezpieczeństwu danej osoby lub powodująca ograniczenia w stosowaniu się do protokołu badania.</p> <p>W efekcie do analizy ITT (ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) włączono 176 osób (ELS 2,0 mg/kg/tydz. 58 osób, ELS 2,0 mg/kg/2 tyg. 59 osób, PLC 59 osób). Populacja ITT była zmodyfikowana – zaliczono do niej wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 infuzję z zaplanowanej interwencji.</p>					
Charakterystyk a grupy osób badanych	<p>Większość chorych w analizowanych grupach stanowiły kobiety (54,2% w grupie PLC i 55,2% w grupie ELS 2,0 mg/kg/tydz.). W obydwu grupach dominowała rasa biała (74,6% w grupie PLC i 62,1% w grupie ELS 2,0 mg/kg/tydz.). Z Europy pochodziła prawie połowa badanych (45,8% w grupie</p>	<p>Prawdopodobnie zbliżona do charakterystyki osób z badania MOR-004.</p>	<p>Średni wiek, w którym diagnozowano chorobę wynosił 1,7 lat (SD=1,1), a średni wiek w momencie rozpoczęcia badania 3,1 lat (zakres=0,8; 4,9). Średnia masa ciała badanych była równa 13,1 kg</p>	<p>W badaniu wzięło udział 20 chorych z MPS IV A w wieku 5-18 lat, w analizowanym badaniu wzięło udział 12 mężczyzn (60%) i 8 kobiet (40%), dominowały rasy: żółta(45%) i biała (45%). Średni wiek chorych w grupie</p>	<p>W badaniu wzięło udział 17 chorych z MPS IV A, uczestniczących wcześniej w badaniu, MOR-002, charakterystyka zbliżona do osób z badania MOR-002</p>	<p>W badaniu wzięło udział 25 chorych (aktualnie) w tym 5 chorych stosowało ELS w zalecanej dawce.</p>

	Badanie MOR-004 (zakończone i opublikowane)	Badanie MOR-005 - przedłużenie badania MOR-004 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-007 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-002 (ukończone[#], brak publikacji w pełnym tekście)	Badanie MOR-100 - przedłużenie badania MOR-002 (zakończone[#], brak publikacji)	MOR-008 (zakończone[#], brak publikacji)
	<p>PLC i 43,1% w grupie ELS 2,0 mg/kg/tydz.). Średni wiek chorych w grupie PLC wynosił 15 lat (SD=11,30), a w grupie ELS 2,0 mg/kg/tydz. 13,1 lat (SD=8,1). Ponad połowa badanych chorych miała od 5 do 11 lat (50,8% w grupie PLC i 55,2% w grupie ELS 2,0 mg/kg/tydz.). Zdecydowana większość chorych znajdowała się poniżej 3. percentyla w kategorii wysokości ciała (91,5% w grupie PLC i 96,6% w grupie ELS 2,0 mg/kg/tydz.).</p>		<p>(SD=3,17), a średnia długość ciała 90,1 cm¹⁴ (SD=9,34).</p>	<p>wynosił 8 lat (SD=2,89). Średnia masa ciała badanych była równa 22,4 kg (SD=14,74), a średnia wysokość ciała 102,3 cm (SD=19,79)</p>		
Opis utraty chorych z badania	<p>Utracono łącznie 2 (1,1%) chorych: u 1 chorego (0,6%) nie potwierdzono diagnozy zespołu Morquio A (nie otrzymał on zaplanowanego leczenia); kolejny chory (0,6%) wycofał zgodę na udział</p>	<p>Etap I: utracono 1 chorego (0,6%), który wycofał zgodę na uczestnictwo w badaniu. Etap II: utracono 1 chorego (0,6%) z powodu problemów z dojazdem do miejsca podawania infuzji**</p>	b/d	<p>W 12 tygodniu utracono 2 chorych</p>	<p>Nie utracono chorych</p>	b/d

¹⁴ centymetr

	Badanie MOR-004 (zakończone i opublikowane)	Badanie MOR-005 - przedłużenie badania MOR-004 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-007 (trwające, brak publikacji)	Badanie MOR-002 (ukończone[#], brak publikacji w pełnym tekście)	Badanie MOR-100 - przedłużenie badania MOR-002 (zakończone[#], brak publikacji)	MOR-008 (zakończone[#], brak publikacji)
	w badaniu po pierwszej infuzji.					

<p>Punkty końcowe</p>	<p>Punkty końcowe, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia, oceniana za pomocą kwestionariusza MPS HAQ; ⊗ odpowiedź na leczenie, oceniana za pomocą 6MWT, 3MSCT i MVV; ⊗ 6MWT; ⊗ 3MSCT; ⊗ parametry oceniające funkcjonowanie układu oddechowego; ⊗ parametry antropometryczne; ⊗ stężenie KS w moczu; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie, ze względu na niewystarczającą ilość danych, uniemożliwiającą ocenę skuteczności leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena zmętnienia rogówki; ⊗ badanie radiograficzne lędźwiowego odcinka kręgosłupa (u osób do 20 roku życia także kończyn dolnych); 	<p>Punkty końcowe, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6MWT; ⊗ 3MSCT; ⊗ operacje ortopedyczne; ⊗ stężenie KS w moczu; ⊗ parametry oceniające funkcjonowanie układu oddechowego; ⊗ odpowiedź na leczenie ⊗ korzystanie z wózka inwalidzkiego ⊗ profil bezpieczeństwa. 	<p>Punkty końcowe, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ parametry antropometryczne; ⊗ stężenie KS w moczu; ⊗ profil bezpieczeństwa 	<p>Punkty końcowe, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6MWT; ⊗ 3MSCT; ⊗ stężenie KS w moczu; ⊗ parametry oceniające funkcjonowanie układu oddechowego; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie:</p> <p>MPS HAQ (ograniczone dane)</p>	<p>Punkty końcowe, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6MWT; ⊗ 3MSCT; ⊗ stężenie KS w moczu; ⊗ parametry oceniające funkcjonowanie układu oddechowego ⊗ profil bezpieczeństwa. 	<p>Punkty końcowe, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa
------------------------------	--	--	--	---	---	---

	Badanie <i>MOR-004</i> (zakończone i opublikowane)	Badanie <i>MOR-005</i> - przedłużenie badania <i>MOR-004</i> (trwające, brak publikacji)	Badanie <i>MOR-007</i> (trwające, brak publikacji)	Badanie <i>MOR-002</i> (ukończone [#] , brak publikacji w pełnym tekście)	Badanie <i>MOR-100</i> - przedłużenie badania <i>MOR-002</i> (zakończone [#] , brak publikacji)	<i>MOR-008</i> (zakończone [#] , brak publikacji)
	⊗ parametry biochemiczne.					
Sponsor	BioMarin Pharmaceutical Inc., częściowo także: National Center for Advancing, Translational Sciences, National Institutes of Health, UCSF-CTSI Grant Number UL1 TR000004 (Dr Harmatz), the Manchester NIHR/Wellcome Trust Clinical Research Facility (Dr Jones).	BioMarin Pharmaceutical Inc.	BioMarin Pharmaceutical Inc.	BioMarin Pharmaceutical Inc.	BioMarin Pharmaceutical Inc.	BioMarin Pharmaceutical Inc.

*osoby, które przyjmowały interwencję badaną w podanej dawce nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, ponieważ w ChPL Vimizim® podano informacje, że zaleca się podawanie ELS w dawce 2,0 mg/kg/tydz.;

**wg danych z 2013 r. (w tym czasie 3 osoby czekały na rozpoczęcie 2. fazy badania);

^należy zaznaczyć, że jest to jedynie kontynuacja leczenia w dwóch ramionach z badania z randomizacją przeprowadzoną w trzech ramionach;

^^charakterystykę badania przedstawiono na podstawie dostępnych publikacji. Po opublikowaniu publikacji w pełnym tekście może się okazać, że niektóre elementy charakterystyki ulegną zmianie, np. ocena jakości badań, która może się okazać korzystniejsza;

#zgodnie z opisem na stronie clinicaltrials.gov: badanie *MOR-002* ukończone (ang. *completed*), badania *MOR-100* (wraz z kontynuacją) i *MOR-008* zakończony (ang. *terminated*)

Źródło: opracowanie własne

Table 1.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – badanie MorCAP

	MorCap		
Interwencja	Interwencja badana: Brak interwencji, w badaniu oceniano naturalny przebieg choroby		
Metodyka badania, w tym podejście do testowanej hipotezy	Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, jednoramienne testowana hipoteza: n/d		
Opis procedury przypisania osób badanych do technologii	Zgodnie z kryteriami włączenia, dodatkowo dla podgrupy chorych spełniających kryteria włączenia/wykluczenia do badania MOR-004 dla ELS: wiek co najmniej 5 lat, wynik 6MWT wynoszący od 30 do 325 m		
Klasyfikacja AOTMiT	IVC		
Ocena jakości badań	Ocena w skali NICE: 7/8		
Okres obserwacji	2 lata		
Liczba ośrodków	b/d (10 państw)		
Kryteria selekcji osób, podlegających rekrutacji do badania	<p style="text-align: center;">Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z udokumentowaną zredukowaną aktywnością enzymu GLANS (względem wartości laboratoryjnych stanowiących normę) lub z genetycznie potwierdzoną diagnozą MPS IV A <p style="text-align: center;">Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy poddani uprzedni przeszczepieniu komórek krwiotwórczych lub z obecną chorobą lub stanem zdrowia uniemożliwiającym uczestnictwo w badaniu lub ze względu na obawy o bezpieczeństwo chorego 		
Charakterystyka grupy osób badanych – podgrupa dopasowana do badania MOR-004	Parameter	Roczny okres obserwacji	Dwuletni okres obserwacji
	N	97	40
	Płeć – kobiety [%]	57,7	47,5
	Średni wiek (SD) [lata]	16,3 (12,20)	17,0 (14,76)
	Średni wynik 6MWT (SD) [m]	201,8 (83,73)*	206,7 (81,32)*
	Średni wynik 3MSCT (SD) [stopnie/min]	30,7 (17,73)**	28,7 (16,08)**
	Średni wynik FVC (SD) [l]	1,2 (0,70)^	1,2 (0,60)^
	Średni wynik MVV (SD) [l/min]	32,9 (18,81)^	31,5 (14,50)^
Opis utraty chorych z badania	Całkowita liczba chorych utraconych z badania wraz z podaniem przyczyny: b/d 123 chorych (spośród 353) zakończyło udział w badaniu MorCAP i rozpoczęło uczestnictwo w badaniach dotyczących zastosowania terapii enzymatycznej, chorzy opuścili wizytę lub zakończyli udział w badaniu z innych przyczyn		
Punkty końcowe	<p style="text-align: center;">Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6MWT; ⊗ 3MSCT; ⊗ FVC; ⊗ MVV. 		

Sponsor	BioMarin Pharmaceutical Inc., częściowo również: National Center for Research Resources, 5M01 RR-01271
----------------	---

*obliczone dla N=77 (rok 1.), N=38 (rok 2.);

** obliczone dla N=72 (rok 1.), N=33 (rok 2.);

^ obliczone dla N=71 (rok 1.), N=32 (rok 2.);

^^ obliczone dla N=63 (rok 1.), N=29 (rok 2.);

Źródło: opracowanie własne

7.10.2. Punkty końcowe

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *MOR-004* wybrano 6MWT.

Choroby wielonarządowe takie jak MPS IV A poprzez wpływ na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, oddechowego jak również mięśniowo-szkieletowego mogą powodować ograniczenie mobilności oraz wydolności chorych wpływając na centralne parametry hemodynamiczne, krążenie obwodowe, wydolność oddechową, siłę mięśni oraz funkcjonowanie stawów. Test 6MWT jest często stosowany w celu oceny wydolności i funkcjonowania takiej grupy chorych, włączając tych chorych na MPS.

Wybór 6MWT został dokonany w oparciu o ocenę wszystkich terapii enzymatycznych wskazanych w leczeniu lizosomalnych chorób spichrzeniowych i jest to jedyny parametr, który umożliwia trafną ocenę poprawy stanu chorego w okresie obserwacji krótszym niż rok. Pomimo, że jest to zwalidowana miara w patologjach typu MPS, 6MWT nie daje możliwości oceny poprawy w zakresie innych parametrów. W związku z tym w celu oceny skuteczności terapii w tej wielonarządowej, heterogenicznej chorobie niezbędna jest ocena również innych parametrów.

6MWT był wybrany przez EMA i FDA jako najlepszy wyznacznik obciążenia chorobą u chorych na MPS IV A.

Drugorzędowe i trzeciorzędowe punkty końcowe zostały wybrane, ponieważ oceniano je w innych badaniach dotyczących innych MPS lub w oparciu o wyniki badania *MOR-002*, w którym przedstawiono wyniki dla punktów końcowych, co do których przypuszcza się, że mogą być znaczące dla chorych na MPS IV A.

Zastosowanie punktu końcowego jakim jest 3MSCT pozwoliło na uzyskanie dodatkowych informacji o obciążeniu chorobą i możliwościach funkcjonalnych chorego, ponieważ w przeciwieństwie do 6MWT, gdzie chory porusza się po płaskiej powierzchni, wchodzenie po schodach wymaga od chorego większego wysiłku od układu sercowo-naczyniowego. Test ten ma jednak ograniczenia ze względu na brak jego standaryzacji dla chorych z MPS IV A (np. różne rodzaje schodów użyte podczas testu – jedne z poręczami inne bez poręczami, schody o

różnej wysokości), którzy ze względu na zaburzenia mięśniowo-szkieletowe mają dużo większe problemy z wchodzeniem po schodach niż chorzy na inne MPS.

Uwzględnione punkty końcowe oceniają najpowszechniejsze i/lub będące najczęstszą przyczyną zgonów kategorii zaburzeń, co pozwala na ocenę ogólnych korzyści ze stosowania leku a jednocześnie stanowi podstawę do dalszych badań. Zastosowanie takich punktów końcowych jak 6MWT oraz 3MSCT pozwoliło ocenić zmianę o ograniczeniach fizycznych chorych, będąc jednocześnie istotną klinicznie miarą korzyści z terapii. Dodatkowo obiektywne dowody odnośnie biologicznego efektu terapii zapewniał pomiar stężenia KS w moczu. Wyniki kwestionariusza MPS HAQ zostały wykorzystane w celu oceny wydolności i sprawności funkcjonalnej chorych. Pozostałe punkty końcowe oceniające zmiany w zakresie układu krążenia, oddechowego jak również parametry antropometryczne pozwoliły ocenić wpływ terapii na różne kategorie zaburzeń.

W przypadku MPS IV A, która cechuje się złożonością objawów, ocena efektów zdrowotnych dotyczących różnych narządów ma szczególne znaczenie, gdyż objawy są ze sobą powiązane i kompleksowa poprawa będzie miała największe znaczenie kliniczne dla chorego.

W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo opiniowanej technologii medycznej, tj.:

- ⊕ punkty końcowe uwzględnione w porównaniu bezpośrednim ELS względem PLC – oceniane po 24 tygodniach badania lub estymowane na 24 tygodnie na podstawie badania *MOR-004*:
 - ⊕ 6MWT;
 - ⊕ 3MSCT;
 - ⊕ znormalizowane stężenie KS w moczu;
 - ⊕ parametry, określające funkcjonowanie układu oddechowego (FET, FEV₁, FIVC, FVC oraz MVV);
 - ⊕ poprawa aktywności chorego w wykonywaniu czynności dnia codziennego oceniane za pomocą kwestionariusza MPS HAQ;
 - ⊕ odpowiedź na leczenie;
 - ⊕ parametry antropometryczne (dynamika wzrostu, znormalizowana wysokość ciała);
 - ⊕ profil bezpieczeństwa;
- ⊕ punkty końcowe uwzględnione w badaniu *MOR-005* – oceniane po 24 lub 48 tygodniach (łącznie 72 tygodnie od rozpoczęcia badania *MOR-004*):
 - ⊕ 6MWT;

- ⊗ 3MSCT;
- ⊗ znormalizowane stężenie KS w moczu;
- ⊗ operacje ortopedyczne;
- ⊗ parametry oceniające funkcjonowanie układu oddechowego;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ korzystanie z wózka inwalidzkiego
- ⊗ profil bezpieczeństwa;
- ⊗ punkty końcowe uwzględnione w badaniach *MOR-002* i *MOR-100* – oceniane w czasie od 24 do 168 tygodni:
 - ⊗ 6MWT;
 - ⊗ 3MSCT;
 - ⊗ znormalizowane stężenie KS w moczu;
 - ⊗ parametry, określające funkcjonowanie układu oddechowego;
 - ⊗ parametry antropometryczne;
 - ⊗ profil bezpieczeństwa.
- ⊗ punkty końcowe uwzględnione w badaniu *MOR-007* – oceniane po 26 i 52 tygodniach:
 - ⊗ parametry antropometryczne (wysokość ciała, długość ciała¹⁵);
 - ⊗ znormalizowane stężenie KS w moczu;
 - ⊗ profil bezpieczeństwa.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zdecydowano o przedstawienie wyników odnośnie częstości występowania zgonów i jak również na podstawie danych z publikacji *FDA 2013* wyników odnośnie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas stosowania ELS w zalecanej dawce w uwzględnionych badaniach. Ponadto w analizie tej uwzględnione dane do badania *MOR-007* z publikacji *Haller 2013*, *FDA 2013* oraz *EMA 2014b*. Dane te dotyczą dzieci w wieku poniżej 5 lat, dla których nie są dostępne wyniki odnośnie bezpieczeństwa terapii z badania randomizowanego.

Punkty końcowe uwzględnione w pośrednim porównaniu wyników dla ELS i naturalnego przebiegu choroby:

- ⊗ 6MWT;
- ⊗ 3MSCT;
- ⊗ parametry, określające funkcjonowanie układu oddechowego (FVC oraz MVV).

¹⁵ długość ciała mierzona jest w pozycji leżącej (np. u chorego, który nie może stać o własnych siłach lub u niemowlęcia), wysokość mierzona jest w pozycji stojącej

Pozostałe punkty końcowe oceniane we włączonych do niniejszej analizy badaniach, takie jak farmakokinetyka, farmakodynamika, immunogenność czy punkty końcowe, dla których niewystarczająca ilość danych uniemożliwiła ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, nie zostały uwzględnione w analizie.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenionych w niniejszej analizie.

Tabela 7.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań MOR-002, MOR-004, MOR-005, MOR-007 i MOR-100

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
6MWT	MOR-004	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut [48]. <u>MOR-004 oraz MOR-005</u>	Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie.	W publikacji FDA 2013 [52] znaleziono informację sugerującą, że 6MWT jest znamienny klinicznie w analizowanym problemie zdrowotnym. Dlatego też, pomimo informacji, podanej w dokumencie VPM 2013 [48], że 6MWT jest surogatem, wspomniany punkt końcowy w opinii analityków jest istotny klinicznie. W badaniu MOR-004 na podstawie badania ankietowego wykonanego metodą Delphi i przeglądu systematycznego, za istotną klinicznie zmianę przyjęto minimum 15% zmianę w 6MWT. Natomiast w innych MPS zmiana ta szacowana jest na około 10% [52]. Ponadto badaniu dotyczącym dystrofii mięśniowej Duchenne'a (choroba z podobnym do MPS IV A upośledzeniem mobilności) wykazano, że w przypadku chorych ze znacznym upośledzeniem funkcjonowania nawet niewielkie zmiany w 6MWT mogą przekładać się na znaczącą poprawę jakości życia chorych [52].
	MOR-005	Test ten był przeprowadzany zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ang. <i>American Thoracic Society</i>). Pomiar 6MWT przeprowadzano dwukrotnie podczas 2 różnych dni w czasie badania przesiewowego, w 12. tyg., 24. tyg. oraz w czasie 1 tyg. od wcześniejszego zakończenia uczestnictwa w badaniu. Chorym, którzy byli fizycznie niezdolni do wykonania 6MWT, przypisywano wynik 0. Wynik 6MWT dla każdego punktu czasowego był średnią z dwóch pomiarów, wykonanych w danym punkcie czasowym. Personel został przeszkolony, aby zminimalizować rozbieżności w przeprowadzaniu testu. <u>MOR-002 oraz MOR-100</u>		
	MOR-002	Pomiar 6MWT przeprowadzono przy pomocy tego samego narzędzia i/lub protokołu, które zostały zastosowane w badaniach MOR-004 i MOR-005. W przypadku badania MOR-002 pomiar wykonano na początku badania, w 12, 24, 36 tyg. i 72 tyg. Natomiast w badaniu MOR-100 pomiarów dokonano na początku badania i co 12 tygodni, aż do 84. tygodnia. <u>MorCAP</u>		
	MOR-100	6MWT został przeprowadzony zgodnie z opublikowanymi wytycznymi		
	MorCAP			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
3MSCT	MOR-004	3MSCT liczba schodów pokonanych podczas 3 minut przez chorego [6]. Podobnie do 6MWT, test ten ocenia sprawność chorego [48]. Wchodzenie po schodach powoduje przedłużoną hiperwentylację płuc, większą produkcję mleczanu we krwi i większą duszność, niż chodzenie. W związku z tym 3MSCT może dostarczać więcej informacji o ciężkości choroby i funkcjonowaniu chorego, niż 6MWT [52]. <u>MOR-004 oraz MOR-005</u>	Im większa liczba schodów pokonana przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie.	Ocena tego punktu końcowego może dostarczyć dodatkowych informacji odnośnie obciążenia chorobą w zakresie funkcjonowania układu krążenia i oddechowego. W związku z tym mając na uwadze zróżnicowanie objawów u chorych można uznać ten punkt końcowy za istotny klinicznie. Podkreślić należy jednak, że chorzy z zespołem Morquio A z powodu komplikacji mięśniowo-szkieletowych mają problemy z wchodzeniem po schodach. Możliwe jest, iż aby wykazać istotną statystycznie różnicę w przypadku tego punktu końcowego niezbędny jest okres obserwacji. W badaniu MOR 004 za istotną klinicznie zmianę przyjęto minimum 20% zmianę w 3MSCT [52]. Podobnie jak w przypadku innych parametrów dla których określono istotną klinicznie zmianę, w trakcie oceny należy mieć na uwadze wyjściowe wartości uzyskiwane przez chorych i na ich podstawie oceniać zmianę.
	MOR-005	Pomiar 3MSCT przeprowadzano dwukrotnie podczas 2 różnych dni w czasie badania przesiewowego, w 12. tyg., 24. tyg. oraz w czasie 1 tyg. od wcześniejszego zakończenia uczestnictwa w badaniu. Chorym, którzy byli fizycznie niezdolni do wykonania 3MSCT, przypisywano wynik 0. Wynik 3MSCT dla każdego punktu czasowego był średnią z dwóch pomiarów, wykonanych w danym punkcie czasowym. Personel został przeszkolony, aby zminimalizować rozbieżności w przeprowadzaniu testu. <u>MOR-002 oraz MOR-100</u>		
	MOR-002	Pomiar 3MSCT przeprowadzono przy pomocy tego samego narzędzia i/lub protokołu, które zostały zastosowane w badaniach MOR-004 i MOR-005. W badaniu MOR-002 pomiar 3MSCT przeprowadzono na początku badania, w 12. tyg., 24. tyg., 36 tyg. oraz 72 tyg. Natomiast w badaniu MOR-100 pomiar 3MSCT przeprowadzono na początku badania i co 12. tygodni, aż do 84. tygodnia. <u>MorCAP</u>		
	MOR-100	3MSCT został przeprowadzony zgodnie z opublikowanymi wytycznymi		
	MorCAP			
Znormalizowane stężenie KS w moczu	MOR-004	Znormalizowane stężenie siarczanu keratanu w moczu (stężenie siarczanu keratanu w moczu/stężenie		Nie odnaleziono informacji dotyczącej istotności klinicznej znormalizowanego

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	MOR-005	kreatyniny w moczu) było badane w sposób ilościowy podczas analizy laboratoryjnej [6]. <i>MOR-004, MOR-005 oraz MOR-007</i>	Im niższe znormalizowane stężenie KS w moczu, tym skuteczniejsze leczenie.	stężenia KS w moczu w analizowanym problemie zdrowotnym. Uwzględnienie tego punktu końcowego pozwala przedstawić obiektywne dowody odnośnie biologicznego efektu terapii.
	MOR-007	Badane były pierwsze poranne próbki moczu z 2 różnych dni na początku badania oraz z pojedynczych dni w 2., 4. tyg., następnie w odstępach 4-tygodniowych i w ciągu pierwszego tyg. od wcześniejszego zakończenia badania. Używano testu LC-MS/MS do pomiaru disacharydów, będących pochodnymi KS. <i>MOR-002 oraz MOR-100</i>		
	MOR-002	W MOR-002 pomiary przeprowadzono na początku badania, w 12. tyg., 24. tyg., 36 tyg. oraz 72 tyg. W MOR-100 pomiar 3MSCT przeprowadzono na początku badania i co 12.tygodni, aż do 84. tygodnia.		
	MOR-100			
Parametry pulmonologiczne	MOR-004	Czynność układu oddechowego w badaniu MOR-004 oraz MOR-002 oceniono za pomocą następujących parametrów pulmonologicznych:	Im wartość parametrów pulmonologicznych jest bliżej normy, tym skuteczniejsze leczenie.	Zaburzenia układu oddechowego są jedną z głównych przyczyn występowania zgonów u chorych z MPS IV A [6, 9]. W związku z tym w opinii analityków parametry pulmonologiczne są istotne klinicznie. Należy zaznaczyć, że jak wynika z doświadczenia z badań dla innych MPS, poprawa w parametrach pulmonologicznych wymagają długiego okresu obserwacji [10].
	MOR-002	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ MVV – maksymalna wentylacja dowolna, czyli maksymalna objętość powietrza, która może zostać pobrana podczas wdechu i oddana podczas wydechu w trakcie 1 min. [l (litr)/min.]; ⊗ FVC (ang. <i>forced vital capacity</i>) – natężona pojemność życiowa, czyli objętość powietrza, która może zostać oddana podczas czynnego wydechu po wcześniejszym maksymalnym wdechu [l]; ⊗ FEV₁ (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>) – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, czyli objętość powietrza, która może zostać oddana podczas czynnego wydechu w czasie 1 sekundy po wcześniejszym maksymalnym wdechu [l]; ⊗ FIVC (ang. <i>forced inspiratory vital capacity</i>) – różnica w objętości płuc pomiędzy maksymalnym wydechem i maksymalnym wdechem [l]; 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>⊗ FET (ang. <i>forced expiratory time</i>) – czas trwania natężonego wydechu, czyli czas potrzebny do wykonania maksymalnego wydechu [sek. (sekunda)].</p> <p>Wartości prawidłowe dla FVC, FEV₁ zależą od pci, wieku, masy i wysokości ciała osoby. Powinny być większe bądź równe 80% wartości należnej [45].</p> <p>Dodatkowo w badaniu MOR-002 oceniono pojemność całkowitą płuc (TLC – ang. <i>total lungs capacity</i>), która jest sumą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ TV (ang. <i>tidal volume</i>) - objętości oddechowej, czyli objętości powietrza wdychanego (lub wydychanego) podczas pojedynczego, spokojnego oddechu; ⊗ IRV (ang. <i>inspiratory reserve volume</i>) - wdychowej objętości zapasowej, czyli największej objętości powietrza, która może być wciągnięta do płuc po zakończeniu spokojnego wdechu; ⊗ ERV (ang. <i>expiratory reserve volume</i>) - wydechowej objętości zapasowej, czyli największej objętości powietrza, która może być usunięta z płuc po zakończeniu spokojnego wydechu; ⊗ RV (ang. <i>residual volume</i>) - objętości zalegającej, czyli objętość powietrza zalegająca w płucach po maksymalnym wydechu [19]. 		
	MOR-100	Czynność układu oddechowego zbadano za pomocą MVV oraz FVC. Ich definicje podano powyżej.		
	MorCAP	Testy przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej		
Aktywności dnia codziennego oceniane za pomocą MPS HAQ	MOR-004	Ocena aktywności dnia codziennego chorych została wykonana za pomocą kwestionariusza MPS HAQ (ang. <i>mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire</i>), oceniającego <u>samoopiekę chorego</u>	Im niższy wynik w danej domenie kwestionariusza, tym skuteczniejsze leczenie.	Ocena zmiany aktywności chorego w wykonywaniu czynności dnia codziennego za pomocą kwestionariusza MPS HAQ jest

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>(jedzenie/picie, ubieranie się, kąpiel, pielęgnację, mycie zębów, korzystanie z toalety), jego <u>mobilność</u> (zręczność, ruchliwość, wchodzenie po schodach, zdolności motoryczne) oraz <u>stopień wymaganej pomocy</u> od opiekuna w wykonywaniu powyższych czynności. Negatywne odpowiedzi na pytania w kwestionariuszu po zastosowaniu leczenia (np. nie mam problemu z wiązaniem sznurowadeł) oznaczały poprawę jakości życia [52].</p> <p>W ramach oceny jakości życia oceniano także konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego.</p>		<p>istotnym klinicznie punktem końcowym w analizowanym problemie zdrowotnym. Codzienne aktywność chorych na MPS IV A, są bardzo ograniczone, dlatego też ich poprawa w ich zakresie może mieć znaczący wpływ na ocenę jakości życia przez chorych (szczegółowy opis w rozdziale 3.8).</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że kwestionariusz ten nie jest zwalidowany w MPS IV A i część pytań w domenie samoopieka nie jest specyficzna ani odpowiednia dla chorych na MPS IV A. Nie odnaleziono jednak informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.</p>
Odpowiedź na leczenie	MOR-004	<p>Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie 3 głównych parametrów dot. skuteczności: 6MWT, 3MSCT i MVV. Chorych klasyfikowano do grupy osób, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w przypadku odnotowania: co najmniej 15% poprawy 6MWT, 20% poprawy 3MSCT lub 20% poprawy MVV po 24 tyg. w stosunku do wartości na początku badania. Wartości te zostały przyjęte za progowe na podstawie przeglądu systematycznego dostępnej literatury i badania ankietowego wykonanego metodą Delphi, wśród ekspertów zajmujących się terapią MPS IV A [52].</p> <p>Ponadto, obliczano złożony wskaźnik odpowiedzi na leczenie, który składa się ze średnich zmian, które nastąpiły w ciągu 24 tygodni względem wartości początkowych, znormalizowanego 6MWT, 3MSCT i MVV. Każdy z wyników dla tych parametrów został znormalizowany jako z-score przy pomocy obliczonej średniej i odchylenia standardowego dla wszystkich dostępnych wartości początkowych, które posłużyły jako wartości referencyjne. Złożony wskaźnik skuteczności obliczono za pomocą średniej ważonej z-score dla każdego z wspomnianych trzech parametrów.</p>	Wystąpienie odpowiedzi na leczenie świadczy o jego skuteczności.	Istotność kliniczną 6MWT, MVV, 3MSCT i MPS-HAQ opisano powyżej.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W ramach odpowiedzi na leczenie wykonano również analizę O'Brien, będącej testem nieparametrycznym, w którym wykorzystano następujące zmienne: 6MWT, 3MSCT, MMV, MPS-HAQ oraz Z-score dla wzrostu.</p>		
<p>Parametry antropometryczne</p>	<p>MOR-004</p>	<p>W trakcie badania oceniano następujące parametry antropometryczne: znormalizowaną wysokość ciała i dynamikę wzrostu chorych.</p> <p>Znormalizowaną wysokość ciała obliczano za pomocą wykresów Centrum Kontroli Chorób. Analizę ograniczono do mężczyzn w wieku do 18 lat i kobiet do 15 lat (tj. osoby w okresie wzrostu). Znormalizowana wysokość ciała jest miarą rozbieżności pojedynczego wyniku doświadczalnego od najbardziej prawdopodobnego, czyli wartości średniej. Wyraża ona liczbę SD od średniej, tzn. gdy znormalizowana wysokość ciała wynosi 0, oznacza to, że jest ona równa średniej dla danej populacji, gdy wynosi 1, to wynosi ona 1 SD powyżej średniej, a gdy -1, to 1 SD poniżej średniej. Znormalizowana wysokość ciała poniżej średniej świadczy o zaburzonym wzroście chorego.</p> <p>Dynamikę wzrostu badano porównując szybkość wzrostu przed rozpoczęciem badania z szybkością w jego trakcie. Badano ją u chorych, u których wykonano pomiar tego parametru w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania. Dla każdego chorego obliczano szybkość wzrostu przed rozpoczęciem badania w następujący sposób: znormalizowana wysokość ciała na początku badania – znormalizowana wysokość ciała wykonana najbliżej początku badania, ale nie dawniej, niż 2 lata przed jego rozpoczęciem, w danej jednostce czasu [52].</p>	<p>Ujemna znormalizowana wysokość ciała świadczy o nieprawidłowym wzroście chorego i tym samym nieskuteczności leczenia.</p> <p>Dodatnia wartość dynamiki wzrostu świadczy o szybszym wzroście w trakcie badania, a tym samym skuteczności leczenia.</p>	<p>Zmianę w zakresie parametrów antropometrycznych należy uznać za istotny klinicznie punkt końcowy, głównie ze względu na fakt, iż niska postura znacząco wpływa na jakość życia chorych i jednocześnie są związane z występowaniem innych zaburzeń (np. układu oddechowego), w związku z czym poprawa w zakresie np. dynamiki wzrostu chorych może bezpośrednio wpływać na parametry istotne dla chorego.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę parametrów antropometrycznych w analizowanym problemie zdrowotnym można uznać za istotną klinicznie.</p>
	<p>MOR-007</p>	<p>W trakcie badania oceniano następujące parametry antropometryczne: wysokość ciała, długość ciała, znormalizowana wysokość ciała, wysokość kolanowa, masa ciała. Ze względu na brak dostępności części</p>	<p>Zachowany przyrost wysokości i długości ciała</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wyników, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki tylko dla zmiany pierwszych dwóch parametrów [52].	świadczy o skuteczności leczenia.	
Operacje ortopedyczne	MOR-005	Oceniano częstość występowania operacji ortopedycznych w trakcie badania.	Potrzeba wykonania operacji ortopedycznej świadczyła o mniejszej skuteczności leczenia.	Jednym z głównych celów przeprowadzania wspomnianych operacji jest poprawa jakości życia [18]. W związku z tym jest to punkt końcowy, wpływający na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest jakość życia.
Profil bezpieczeństwa	MOR-004	<p>Według Cochrane Handbook [16] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badaniem lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>W badaniu MOR-004 stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) oparto prawdopodobnie na podstawie kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, wspólne</p>	Wzrost częstości zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Analiza profilu bezpieczeństwa jest istotna klinicznie.
	MOR-005			
	MOR-007			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych); definiowano je jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu definiowano, jako zdarzenia nie powodujące ograniczeń w codziennej aktywności; ⊕ o umiarkowanym nasileniu – powodujące niewielkie ograniczenia; ⊕ o ciężkim nasileniu – powodujące niezdolność do wykonywania codziennych aktywności. <p>Zdarzenia niepożądane związane z infuzją – każde zdarzenie niepożądane, które wystąpiło od momentu rozpoczęcia infuzji do 1 dnia po jej zakończeniu, niezależnie od oceny badacza dotyczącej związku z podawanym lekiem. W obrębie tych zdarzeń wyodrębniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas podawania infuzji (od momentu rozpoczęcia do zakończenia infuzji).</p> <p>Potencjalne reakcje anafilaktyczne identyfikowano za pomocą szerokich algorytmicznych zapytań MedDRA.</p> <p>Częstość występowania zgonów analizowano w ramach profilu bezpieczeństwa.</p>		

Źródło: opracowanie własne

7.11. Ocena skuteczności ELS vs PLC

W niniejszym rozdziale porównano skuteczność ELS vs PLC w oparciu o wyniki porównania bezpośredniego, przedstawionego w badaniu *MOR-004*, na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊗ 6MWT;
- ⊗ 3MSCT;
- ⊗ stężenie KS w moczu;
- ⊗ parametry określające funkcjonowanie układu oddechowego (FET, FEV₁, FIVC, FVC oraz MVV);
- ⊗ ocena aktywności dnia codziennego, oceniana za pomocą kwestionariusza MPS HAQ;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ parametry antropometryczne (dynamika wzrostu, znormalizowana wysokość ciała).

Wyniki przedstawiono dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji (24 tygodnie).

Podany w publikacjach efekt leczniczy definiowany jest, jako różnica zmian po 24 tygodniach terapii między grupą przyjmującą ELS a PLC.

Ze względu na specyfikę analizy statystycznej badania *MOR-004* (opis w rozdziale 7.7), w głównej części analizy zdecydowano o odstępieniu od wykonywania obliczeń własnych i przedstawienia wyłącznie odpowiednio analizowanych danych z publikacji do badania *MOR-004*.

Opis wyników analizy skuteczności znajduje się w poniższych rozdziałach.

Ze względów formalnych obliczenia wymagane w ramach wytycznych AOTMiT zamieszczono w załączniku do analizy (rozdział 12.1), należy mieć jednak na uwadze, że najbardziej zasadnym wydaje się wnioskowanie w oparciu o wyniki z badania, dla których obliczone różnice pomiędzy grupami zostały dostosowane względem odpowiednich dla danego punktu końcowego wartości wyjściowych.

7.11.1. 6MWT

W badaniu *MOR-004* wykazano znamiennej statystycznie różnicę w zmianie 6MWT pomiędzy chorymi w grupie ELS oraz chorymi w grupie PLC na korzyść interwencji badanej. W badaniu podano informację, że średnia różnica zmian między grupami dla analizowanego punktu końcowego była istotna klinicznie.

Tabela 8.
6MWT na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI) dla zmiany	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
6MWT [m]							
<i>MOR-004 (FDA 2013, Hendriksz 2014a)</i>	Wartości początkowe	203,9 (76,32)	58	211,9 (69,88)	59	22,48 (4,0; 40,9)***	TAK p=0,0174
	Wartości końcowe	243,3 (83,53)	57*	225,4 (83,22)	59		
	Zmiana[#]	36,5 (58,49)**	57	13,5 (50,63)	59		

*1 chorego utracono po wykonaniu pierwszej infuzji;

**na podstawie zmiany oraz wartości początkowych obliczono, że średni 6MWT poprawił się o 17,9%. Autorzy badania podają jednak, iż u chorych otrzymujących ELS po 24 tygodniach nastąpiła poprawa wyniku 6MWT o średnio 23,9% w stosunku do wartości na początku badania;

***dla wartości opartych na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości 6MWT na początku badania oraz do grup wiekowych. Ponadto w publikacji podano wynik: dla wartości zaobserwowanych MD=23,0 (95% CI: 2,9; 43,1). Różnica średnich została obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów, wynik podano dla N=57 (rozbieżność danych: w publikacji podano także informację, że wyniki przedstawiono dla populacji ITT); dane estymowane na 24 tygodnie.

[#]u chorych, u których obserwowano zdarzenia niepożądane związane z infuzją odnotowywano poprawę parametru 6MWT średnio o 2 m mniejszą w przypadku ELS i 1 m mniejszą w przypadku PLC w porównaniu do chorych, u których nie odnotowano takich zdarzeń. U chorych, u których obserwowano reakcje anafilaktyczne odnotowywano poprawę parametru 6MWT średnio o 1 m większą w przypadku ELS i 5 m większą w przypadku PLC w porównaniu do chorych, u których nie odnotowano takich zdarzeń. U chorych, u których obserwowano reakcję anafilaktyczną, odnotowywano poprawę parametru 6MWT średnio o 26 m większą w przypadku ELS w porównaniu do chorych, u których nie odnotowano takich zdarzeń [52];

Źródło: opracowanie własne

Analiza w podgrupach wykazała, że efekt leczniczy badany za pomocą zmiany w 6MWT w podgrupach był podobny do efektu leczniczego w całej badanej populacji, niezależnie od wieku, płci, grupy etnicznej, regionu geograficznego, czy 6MWT na początku badania. Konsekwentnie wskazywał na korzyść ELS, choć widoczny był trend pokazujący większy efekt leczniczy wśród chorych z wartością 6MWT na początku badania ≤ 200 m (tabela poniżej).

Tabela 9.
Analiza interakcji między grupami dla zmiany w 6MWT na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy Podgrupa	ELS	PLC	Efekt leczniczy MD (95% CI)*	Różnica między efektami leczniczymi	IS dla interakcji między grupami	
		N	N				
6MWT (zmiana) [m]							
<i>MOR-004 (Hendriksz 2014a, FDA 2013)</i>	Płeć	Mężczyźni	26	27	27,27 (-0,34; 54,89)	-8,89 (-46,21; 28,43)	p=0,6388
		Kobiety	32	32	18,39 (-6,75; 43,52)		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy Podgrupa		ELS	PLC	Efekt leczniczy MD (95% CI)*	Różnica między efektami leczniczymi	IS dla interakcji między grupami
			N	N			
	6MWT na początku badania [m]	>200	35	36	10,84 (-12,76; 34,44)	-29,54 (-67,18; 8,10)	p=0,1232
		≤200	23	23	40,38 (11,00; 69,76)		
	Region	Ameryka Płn.	15	16	42,63 (5,88; 79,37)	Europa – Ameryka Płn.: -19,11 (66,09, 27,86) Inny – Ameryka Płn.: -37,95 (-88,40; 12,50)	Europa – Ameryka Płn.: p=0,4228 Inny – Ameryka Płn.: p=0,1393
		Europa	25	27	23,51 (-4,59; 51,61)		
		Inny	18	16	4,67 (-29,64; 38,98)		
	Grupa etniczna	Biała	36	44	31,45 (9,30; 53,61)	20,22 (-60,06; 19,61)	p=0,3176
		Inna	22	15	11,23 (-21,91; 44,37)		
	Wiek [lata]	5-11	32	30	13,76 (-11,54; 39,07)	wiek 12-18 – wiek 5-11: 34,46 (-9,36; 78,29)	wiek 12-18 – wiek 5-11: p=0,1224
		12-18	16	15	48,22 (12,44; 84,01)		
		≥19	10	14	10,43 (-30,94; 51,80)		

*różnica opartych na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości na początku badania;
Źródło: opracowanie własne

7.11.2. 3MSCT

6MWT i 3MSCT służą ocenie wytrzymałości chorych. 3MSCT może dostarczać więcej informacji o funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego i oddechowego i funkcjonowaniu chorego niż 6MWT. Jak opisano powyżej w 6MWT, wykazano istotną statystycznie różnicę między badanymi grupami, z kolei nie odnotowano takiej różnicy w 3MSCT (zauważalna jest niewielka przewaga terapii enzymatycznej). Nie jest znana przyczyna braku korelacji wyników z 3MSCT oraz 6MWT. Ocena wytrzymałości chorych w 3MSCT nie została jeszcze w pełni poznana i nie jest często stosowana w badaniach klinicznych. Dodatkowo chorzy na MPS IV A mają problemy z wchodzeniem po schodach, problemy te są spowodowane zmianami w układzie kostnym.

Ponadto wykazanie istotnej statystycznie poprawy w zakresie tego punktu końcowego wymaga więcej niż 24 tygodniowego okresu obserwacji.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Parametr 3MSCT na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI) dla zmiany	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
3MSCT [schody/min.]							
<i>MOR-004</i> (<i>Hendriksz 2014a</i> , <i>FDA 2013</i>)	Wartości początkowe	29,6 (16,44)	58	30,0 (14,05)	59	1,14 (-2,14; 4,43)**	NIE p=0,494
	Wartości końcowe	34,9 (18,39)	57*	33,6 (18,36)	59		
	Zmiana	4,8 (8,06)	57	3,6 (8,51)	59		

*1 chorego utracono po wykonaniu pierwszej infuzji;

**dla wartości dostosowanych o wartości początkowe dla wieku, 6MWT i 3MSCT; dodatkowo w publikacji *FDA 2013* podano: dla wartości zaobserwowanych MD=1,1 (95% CI: -1,9; 4,2). Różnica średnich została obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów, wynik podano dla N=57 (rozbieżność danych: w publikacji podano także informację, że wyniki przedstawiono dla populacji ITT); dane estymowane na 24 tygodnie;

Źródło: opracowanie własne

7.11.3. Stężenie KS w moczu

Nie odnaleziono informacji dotyczącej istotności klinicznej znormalizowanego stężenia KS w moczu w analizowanym problemie zdrowotnym.

U chorych z MPS oznacza się ilościowo mukopolisacharydy w moczu oraz określa się ich rodzaj. W moczu osób zdrowych wydalany jest wyłącznie siarczan chondroityny, w przypadku MPS I (choroba Hurler) i MPS V (choroba Scheie) oraz MPS II (choroba Huntera) wydalany jest dodatkowo siarczan dermatanu i heparanu, w przypadku MPS III (choroba Sanfilippo) wszystkich typów (A, B, C i D) – siarczan heparanu, w przypadku MPS IV (analizowane wskazanie) wydalany jest siarczan keratanu, zaś w przypadku MPS VI (choroba Maroteaux-Lamy) siarczan dermatanu.

Zgodnie z hierarchicznymi założeniami analizy statystycznej w badaniu *MOR-004* wnioskowanie o istotności statystycznej dla zmiany stężenia KS w moczu może być dokonane jedynie w przypadku wykazania istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami dla 3MSCT (analogiczna zasada dotyczy kolejnych trzeciorzędowych punktów końcowych). W związku z powyższym dla zmiany stężenia KS i pozostałych uwzględnionych punktów końcowych głównej części badania *MOR-004* przedstawiono jedynie opisowo wyniki dla grupy badanej i kontrolnej. W załączniku do publikacji *Hendriksz 2014a* oraz publikacji *FDA 2013* przedstawiono również p-wartość dla uzyskanych wyników, w związku z czym przedstawiona została ona w niniejszej analizie, jednak należy mieć na uwadze, że ma ona charakter

poglądowy, wskazujący na wielkość zmiany i zgodnie z założeniami analizy statystycznej nie powinna stanowić podstawy oceny.

W badaniu MOR-004 po 24 tygodniach terapii wykazano, że stężenie KS w moczu w grupie badanej zmniejszyło się po 45% a w grupie kontrolnej jedynie o 4,4%. Co oznacza, że ELS efektywnie wpływa na katabolizm KS i tym samym zmniejsza jego obecność w moczu.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Stężenie KS w moczu na podstawie badania MOR-004 – w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI) dla zmiany	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Stężenie KS w moczu [µg/mg]							
MOR-004 (FDA 2013, Hendriksz 2014a)	Wartości początkowe	26,9 (14,11)	58	25,7 (15,09)	58	-40,7 (-49,0; -32,4)*	TAK p<0,0001
	Wartości końcowe	14,2 (8,38)	54	24,3 (13,45)	56		
	Zmiana [%]	-45,1 (19,89)	54	-4,4 (27,03)	55		

*dla wartości: opartych na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości na początku badania; dodatkowo w publikacji FDA 2013: dla wartości zaobserwowanych MD=-40,7 (95% CI: -49,7; -31,6), . Różnica średnich została obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów, wynik podano dla N=54 (rozbieżność danych: w publikacji podano także informację, że wyniki przedstawiono dla populacji ITT).

Źródło: opracowanie własne

7.11.4. Funkcjonowanie układu oddechowego

Zaburzenia układu oddechowego są główną przyczyną występowania zgonów u chorych z MPS IV A. W związku z tym w opinii analityków parametry pulmonologiczne są istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Zgodnie z danymi w literaturze dla innych MPS zmiany parametrów pulmonologicznych następują stosunkowo wolno i w celu wykazania istotności statystycznej różnicy dla tych parametrów wymagany okres obserwacji wynosi co najmniej 2 lata.

Dla wszystkich ocenianych parametrów wykazano korzystny wpływ zastosowania ELS. W przypadku MMV odnotowana różnica wynosiła 10,3%. Ogólnie zaobserwowane zmiany były niewielkie jednak jak wspomniano wcześniej, aby zaobserwować znaczące zmiany w zakresie parametrów pulmonologicznych wymagany jest dłuższy okres obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.

Parametry określające funkcjonowanie układu oddechowego, na podstawie badania MOR-004 – dane estymowane na 24 tygodnie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Parametry określające funkcjonowanie układu oddechowego (zmiana) [%]							
MOR-004 (Hendriksz 2014a, FDA 2013, VPM 2013, BMRN 2012)	FET	b/d	58	b/d	59	42,50 (-14,91; 99,91)*	NIE
	FEV ₁	b/d	58	b/d	59	1,85** (-5,52; 9,17)*	NIE p=0,613 [^]
	FVC	b/d	58	b/d	59	-2,59 (-65,66; 60,48)*	NIE
	FVC	b/d	58	b/d	59	3,26 (-3,13; 9,64)*	NIE p=0,304 [^]
	MVV ^{###}	14,40 (36,86) ^{###}	58	4,19 (35,95) ^{###}	59	10,31 (-1,79; 22,42) [#]	NIE p=0,094

*różnica opartych na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości na początku badania, obliczona została za pomocą metody najmniejszych kwadratów;

**wartość podana w publikacji VPM 2013, w publikacji FDA 2013 podano MD=1,82, nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności;

różnica oparta na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości na początku badania. średnia zmiana MVV w grupie ELS wynosiła dla nich 10,8%, dla N=49 i 2,4% dla N=50 chorych w grupie PLC

###według autorów publikacji VPM 2013 po 24 tygodniach chorzy otrzymujący ELS osiągnęli średnio 12,4% wyższe wyniki parametru MVV w porównaniu do wartości początkowych;

###dane odczytane z wykresu;

[^]wartość podana w publikacji Hendriksz 2014a.

Źródło: opracowanie własne

7.11.5. Ocena aktywności chorego w wykonywaniu czynności dnia codziennego

Ocena aktywności chorego w wykonywaniu czynności dnia codziennego oceniana za pomocą kwestionariusza MPS HAQ jest istotnym klinicznie punktem końcowym w analizowanym problemie zdrowotnym. Domeny kwestionariusza składają się z pytań dotyczących ocenianego obszaru, negatywna odpowiedź na pytanie świadczy o poprawie w danym zakresie.

Domena „samoopieka” w kwestionariuszu MPS HAQ obejmuje pytania, dotyczące jedzenia, picia, mycia się, pielęgnacji oraz korzystania z toalety. Domena „mobilność” ocenia zręczność, ruchliwość, korzystanie ze schodów oraz zdolności motoryczne. Natomiast domena „pomoc opiekuna” ocenia, w jakim stopniu konieczne jest wsparcie w realizacji wszystkich czynności, uwzględnionych w domenie „samoopieka” oraz „mobilność” [24].

Negatywna zmiana w dane domenie kwestionariusza wskazuje, że nastąpiła poprawa.

U chorych leczonych ELS odnotowano poprawę dla wszystkich domen kwestionariusz, podobne wyniki uzyskano w grupie kontrolnej. W opinii autorów publikacji *FDA 2013* kwestionariusz ten może cechować się nie wystarczającą czułością do wykazania ogólnych zmian u chorych z tak zróżnicowanym, wielkonarządowym schorzeniem.

Tabela 13.

Ocena aktywności chorego w wykonywaniu czynności dnia codziennego oceniana za pomocą kwestionariusza MPS HAQ na podstawie badania *MOR-004* w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI)	IS ¹⁶
		Średnia (SD)	N ¹⁷	Średnia (SD)	N		
MPS HAQ (zmiana) [pkt.]							
<i>MOR-004</i> (<i>FDA 2013</i> , <i>Hendriksz 2014a</i>)	Domena: mobilność	-0,7 (12,0)	57	-0,5 (13,83)	59	-0,3 (-0,8; 0,3)	NIE p=0,3355
	Domena: samoopieka	-0,3 (6,79)	57	-0,4 (9,14)	59	0,1 (-0,3; 0,5)	NIE p=0,7367
	Domena: pomoc opiekuna	-2,3 (53,0)	57	-1,1 (44,1)	58	-0,9 (-2,8; 1,1)	NIE p=0,3390

*różnica oparta na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości na początku badania) Dodatkowo, na rysunkach w publikacji *FDA 2013* odnaleziono inne wartości dla niniejszych punktów końcowych, najprawdopodobniej zostały one pomyłkowo przedstawione i zdecydowano się na podanie wartości, które podane były łącznie z p-wartością; dane estymowane na 24 tygodnie

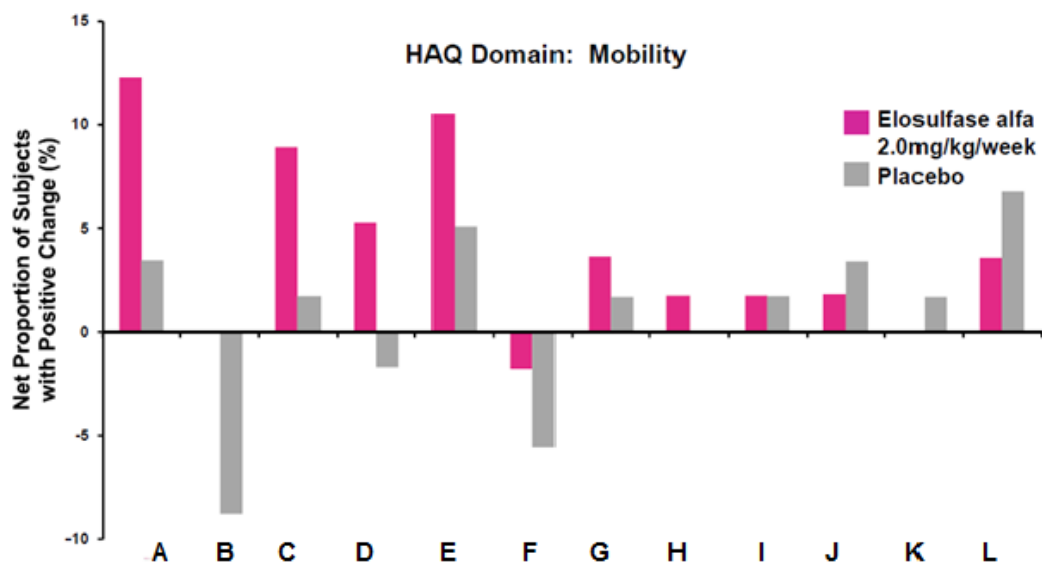
Źródło: opracowanie własne

Na poniższym rysunku przedstawiono informację odnośnie procentowych zmian w wybranych wynikach dla MPS-HAQ. Odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa względem wartości wyjściowych był wyższy w grupie ELS niż w grupie PLC dla 34 z 52 zmiennych, wyższy w grupie PLC dla 12 zmiennych i zbliżony w przypadku 6 zmiennych.

¹⁶ istotność statystyczna

¹⁷ liczba chorych w grupie

Rysunek 5.
Odsetek chorych uzyskujących poprawę - MPS-HAQ, domena mobilność po 24 tygodniach

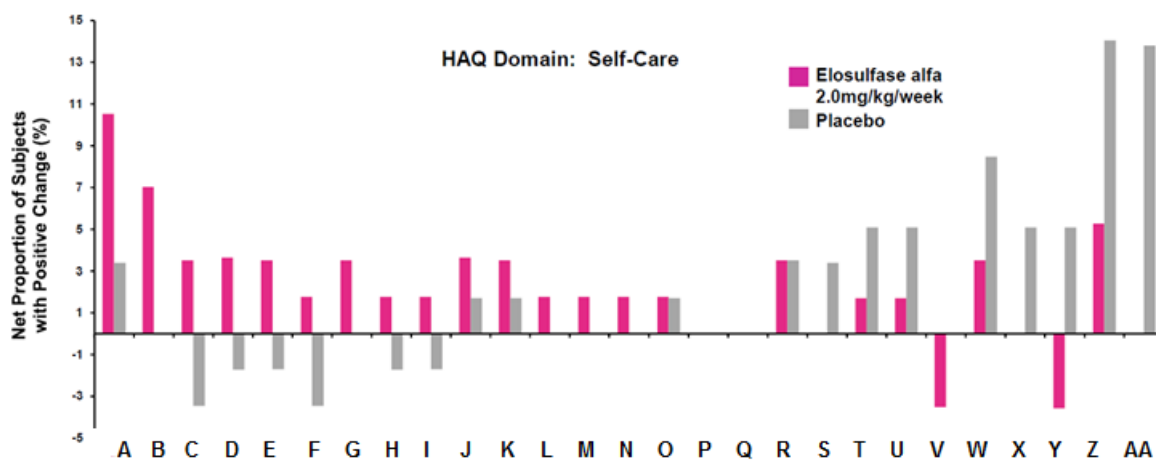


- A. otwieranie/zamykanie drzwi samochodu bez pomocy
- B. używanie wózka inwalidzkiego
- C. korzystanie z pasów bezpieczeństwa lub fotelika samochodowego
- D. wsiadanie i wysiadanie z przedniego siedzenia w samochodzie
- E. chodzenie po alejkach supermarketu

- F. urządzeń wspomagających chód
- G. chodzenie po nierównym terenie
- H. wejście po schodach bez półpietra
- I. wchodzenie i schodzenie z piętra
- J. chodzenie po podwyższonym terenie
- K. podnoszenie przedmiotów z podłogi podczas siedzenia
- L. wchodzenie i schodzenie z krawężników

Źródło: badanie Hendriksz 2014c

Rysunek 6.
Odsetek chorych uzyskujących poprawę - MPS-HAQ, domena samoopieka po 24 tygodniach



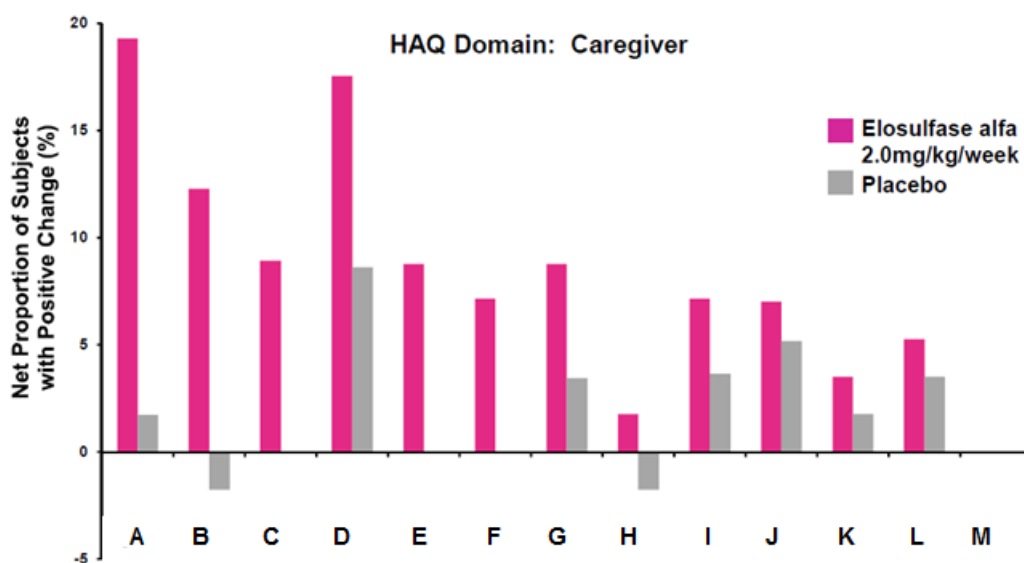
- A. wciskanie i wyciskanie dużych przycisków

- B. dokładne wytarcie się po wypróżnieniu

- | | |
|--|--|
| C. radzenie sobie z ubraniami przed i po korzystaniu z toalety | P. jedzenie za pomocą palców |
| D. przygotowanie szczoteczki z pastą do zębów | Q. jedzenie za pomocą łyżki |
| E. zakładanie koszulki, sukienki lub swetra | R. dokładne rozczesanie włosów za pomocą szczotki lub grzebienia |
| F. korzystanie z toalety / splukiwanie toalety | S. nalewanie płynów z kartonu lub dzbanka |
| G. zakładanie koszuli zapinanej z przodu, bez spinek | T. schowanie koszulki w spodnie przy pomocy ręki |
| H. siadanie i wstawanie z toalety bez pomocy | U. zakładanie skarpet |
| I. odkręcanie i zakręcanie kranu | V. zakładanie nasuwanych butów |
| J. używanie noża do rozsmarowania masła na chlebie lub krojenia żywności | W. dokładne mycie i wysuszenie górnej połowy ciała |
| K. zasuwanie i rozsuwanie zamka błyskawicznego | X. dokładne mycie i wysuszenie dolnej połowy ciała |
| L. używanie widelca do nakłuwania żywności | Y. otwieranie słoika lub zakręcanego pojemnika na jedzenie |
| M. picie z otwartego naczynia przy pomocy jednej ręki | Z. obcinanie paznokci obcinaczem |
| N. mycie zębów, nawet jeżeli niedokładnie | AA. wiązanie sznurowadeł |
| O. zakładanie spodni z elastyczną talią | |

Źródło: badanie *Hendriksz 2014c*

Rysunek 7.
Odsetek chorych uzyskujących poprawę - MPS-HAQ, domena pomoc opiekuna po 24 tygodniach



- | | |
|---|---|
| A. zakładanie bielizny, skarpet, butów | I. wchodzenie i wychodzenie z wanny dla dorosłych |
| B. korzystanie z toalety, splukiwanie wody | J. pokonanie 50 stóp dystansu w pomieszczeniu |
| C. jedzenie, picie podczas regularnych posiłków | K. wchodzenie i schodzenie po schodach bez półpiętra |
| D. zakładanie koszulek, swetrów, zapinanie zamków błyskawicznych | L. pokonanie 150 stóp dystansu na zewnątrz |
| E. kąpanie się lub branie prysznica | M. wstawanie i kładzenie się do łóżka, zmiana pozycji |
| F. siadanie, wstawanie z krzesła lub innych mebli | |
| G. wsiadanie i wysiadanie z samochodu/vana, zapięcie pasów bezpieczeństwa | |
| H. mycie zębów lub czesanie włosów | |

Źródło: badanie *Hendriksz 2014c*

W publikacji *FDA 2013* przedstawiono również szczegółowe dane dotyczące potrzeby korzystania z wózka inwalidzkiego przez chorych. Wykazano, że w czasie trwania badania w grupie ELS żaden chory nie zaczął korzystać z wózka inwalidzkiego, natomiast w grupie kontrolnej 5 osób (8,5%) zaczęło poruszać się na wózku. Wzrost odsetka w grupie PLC był oczekiwany, ze względu na postępujący charakter choroby. Brak podobnego wzrostu w grupie badanej może być istotnym klinicznie wyznacznikiem skuteczności terapii, gdyż jak wykazano w badaniu dotyczącym naturalnego przebiegu choroby, konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego jest czynnikiem wpływającym na znaczne pogorszenie jakości życia chorych [14].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.

Częstość występowania potrzeby korzystania z wózka inwalidzkiego na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC	
		n ¹⁸ (%)	N*	n (%)	N*
Potrzeba korzystania z wózka inwalidzkiego					
<i>MOR-004</i> (<i>FDA 2013</i>)	Wartości początkowe	31 (53,4)	58	24 (40,7)	59
	Wartości końcowe	31 (53,4)	58	29 (49,2)	59
	Zmiana**	0 (0,0)	58	5 (8,5)	59

*przyjęto wartości dla populacji ITT;

**liczba nowych chorych, którzy rozpoczęli korzystanie z wózka inwalidzkiego w czasie trwania badania
Źródło: opracowanie własne

7.11.6. Parametry antropometryczne

Parametry antropometryczne również należy uznać za istotne klinicznie punkty końcowe, nie określono jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

Analiza tego punktu końcowego została ograniczona do osób będących jeszcze w okresie wzrostu, czyli do mężczyzn do 18. roku życia i kobiet do 15. roku życia.

Znormalizowana wysokość ciała jest miernikiem dywergencji indywidualnego wyniku od najbardziej prawdopodobnego wyniku – średniej dla grupy danych. Jej jednostką jest liczba odchyłeń standardowych od wartości średniej: gdy zmiana znormalizowanej wysokości ciała jest równa 0 oznacza to, iż wysokość ciała jest równa średniej dla danej grupy, gdy wynosi 1 –

¹⁸ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

jest na poziomie 1 odchylenia standardowego powyżej, a gdy -1 – na poziomie 1 odchylenia standardowego poniżej średniej dla danej grupy.

Dynamika wzrostu w trakcie badania była porównywana z dynamiką przed jego rozpoczęciem. Zmiana w dynamice wzrostu była mierzona także za pomocą odchyłeń standardowych, których interpretacja jest analogiczna do interpretacji przedstawionej powyżej.

W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wyniki. Sugerują one, że terapia przy zastosowaniu ELS może spowolnić progresję odchylenia dynamiki wzrostu i wysokości ciała od wartości stanowiących normę u chorych znajdujących się w okresie wzrostu. Stosunkowo, krótki okres obserwacji sprawia jednak, że wnioskowanie o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami dla tych parametrów jest utrudnione.

Tabela 15.
Parametry antropometryczne na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy Populacja	ELS		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Dynamika wzrostu (zmiana) [liczba SD od średniej wartości]							
MOR-004 (FDA 2013, Hendriksz 2014a)	Mężczyźni do 18. roku życia i kobiety do 15. roku życia	0,5 (1,06)	44	0,2 (1,14)	40	0,39 (-0,08; 0,87)*	NIE p=0,1032
Znormalizowana wysokość ciała (zmiana) [liczba SD od średniej wartości]							
MOR-004 (FDA 2013, Hendriksz 2014a)	Mężczyźni do 18. roku życia i kobiety do 15. roku życia	0,0 (0,40)	44	-0,2 (0,38)	40	0,14 (-0,03; 0,31)*	NIE p=0,1149

*różnica oparta na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości na początku badania, obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów

Źródło: opracowanie własne

7.11.7. Odpowiedź na leczenie

Przed rozpoczęciem badania MOR-004 przy pomocy przeglądu systematycznego oraz konsultacji z wiodącymi ekspertami, specjalizującymi się w terapii MPS IV A (poprzez badanie ankietowe wykonane metodą Delphi), zdefiniowano minimalne istotne zmiany dla 6MWT (jest to klinicznie istotny punkt końcowy), 3MSCT (prawdopodobnie nie jest to klinicznie istotny punkt końcowy) i MVV (nie odnaleziono danych, dotyczących istotności klinicznej tego punktu końcowego), które można uznać za istotne klinicznie (odpowiednio co najmniej 15%, 20% i 20%). Istotna klinicznie zmiana równoważna była z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie. Należy mieć jednak na uwadze, że zgodnie z opinią ekspertów wartości wyznaczone jako istotne klinicznie zawsze należy rozpatrywać mając na uwadze wyjściowe dane dla

określonego punktu końcowego u indywidualnego chorego. Należy uwzględnić również, że zmiana 6MWT w grupie ELS wynosiła 36,5 m co wskazuje że efekt terapeutyczny jest istotny klinicznie.

W badaniu *MOR-004* dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie, ocenianej jako poprawa 6MWT, 3MSCT oraz MVV wykazano numeryczną przewagę ELS. Dodatkowa analiza wykazała również przewagę interwencji w przypadku uwzględnienia co najmniej 2 oraz co najmniej 3 spośród wymienionych punktów kocowych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *MOR-004* w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		IS
		n (%)	N	n (%)	N	
Odpowiedź na leczenie						
<i>MOR-004</i> (FDA 2013, Hendriksz 2014c)	≥ 15% poprawa 6MWT	22* (45,6)	48	15* (30,5)	50	NIE p=0,06
	≥ 20% poprawa 3MSCT	22* (45,6)	48	13* (25,4)	50	TAK p=0,023
	≥ 20% poprawa MVV	14* (28,6)	48	6* (12,0)	50	NIE p=0,058
	≥1 z powyższych parametrów	30 (62,5)	48	25 (50,0)	50	b/d
	≥2 z powyższych parametrów	20 (41,7)	48	8 (16,0)	50	b/d
	Wszystkie powyższe parametry	5 (10,4)	48	0 (0,0)	50	b/d

*wartości obliczono na podstawie N i %, podanych w badaniu;

Źródło: opracowanie własne

Złożony wskaźnik skuteczności składa się z średniej zmian, które nastąpiły w ciągu 24 tygodni względem wartości początkowych, znormalizowanego 6MWT, 3MSCT i MVV. Każdy z wyników dla tych parametrów został znormalizowany jako z-score przy pomocy obliczonej średniej i odchylenia standardowego dla wszystkich dostępnych wartości początkowych, które posłużyły jako wartości referencyjne. Złożony wskaźnik skuteczności obliczono za pomocą średniej ważonej z-score dla każdego z wspomnianych trzech parametrów.

Dodatni złożony wskaźnik skuteczności, obliczony na podstawie wyników z badania *MOR-004*, świadczy o większej skuteczności leczenia ELS w porównaniu do PLC. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 17.
Złożony wskaźnik odpowiedzi na leczenie na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
MOR-004 (Hendriksz 2014a)	Złożony wskaźnik odpowiedzi na leczenie (zmiana) [liczba SD od średniej dla wartości początkowych]	b/d	58	b/d	59	0,1 (-0,0; 0,3)	NIE (p=0,053)

Zródło: opracowanie własne

Dodatkowo w publikacji *Hendriksz 2014c* wyniki odnośnie odpowiedzi na leczenie przeanalizowano za pomocą testu O'Brien. Test ten jest dobrze znaną metodą statystyczną pozwalającą na nieparametryczną ocenę wielu punktów końcowych. Jest on mniej wrażliwy na zmienne odstające i zaburzenia rozkładu normalnego niż testy parametryczne. Chorym przydzielano rangi dla każdego ocenianego parametru złożonego punktu końcowego, a wynik dla danego chorego był sumą rang.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla różnych konfiguracji w których oceniano złożony punkt końcowy. W każdym przypadku różnica była istotna statystycznie na korzyść ELS, przy czym wraz ze wzrostem liczby elementów w zbiorze różnica była większa.

Ze względu na fakt, że wzrost nie będzie zmieniał się u dorosłych chorych, przeprowadzono również analizę O'Brien dla populacji będącej w okresie wzrostu (mężczyźni w wieku nie więcej niż 18 lat, i kobiety w wieku nie więcej niż 15 lat). Wyniki tej analizy były spójne z tymi dla całej populacji (w publikacji nie przedstawiono danych liczbowych).

Tabela 18.
Wyniki analizy rang O'Brien dla złożonego punktu końcowego na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Uwzględnione parametry					Różnica (SE)*	IS
6MWT	3MSCT	MVV	MPS-HAQ	Z-score dla wzrostu		
Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	18 (6,4)	TAK p=0,006
Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	17 (7,0)	TAK p=0,020
Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	15 (5,5)	TAK p=0,008
Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	13 (5,6)	TAK p=0,026
Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	15 (4,8)	TAK p=0,002

Uwzględnione parametry					Różnica (SE)*	IS
6MWT	3MSCT	MVV	MPS-HAQ	Z-score dla wzrostu		
Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	13 (4,9)	TAK p=0,007

*wskazuje na efekt terapii i została obliczona w oparciu o średnie rangi dla komponentów a nie sumy rang w związku z czym estymatory są porównywalne pomiędzy złożonymi punktami końcowymi z różną liczbą komponentów;

Źródło: opracowanie własne

7.12. Podsumowanie oceny skuteczności

Udowodniono, że ELS korzystniej niż PLC wpływa na wytrzymałość chorych. Wykazano poprawę wyniku w 6MWT (różnica istotna statystycznie). Mając na uwadze opublikowane dane dotyczące zmiany 6MWT w innych chorobach oraz fakt, iż postępujące pogorszenie wydolności wysiłkowej oraz ogólnego funkcjonowania jest wpisane w naturalny przebieg choroby uzyskaną poprawę można uznać za istotną klinicznie. Siłę interwencji oceniono jako dużą oraz stwierdzono, że efekt leczniczy w podgrupach jest zbliżony do tego efektu w całej analizowanej populacji.

Ocenę wydolności chorych wykonano również za pomocą drugiego narzędzia (3MSCT), które może dostarczyć więcej informacji o ciężkości choroby i funkcjonowaniu chorego. Wykazano numeryczną przewagę ELS nad PLC, jednak nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między badanymi grupami, co może być związane z brakiem standaryzacji wspomnianego testu w analizowanej populacji oraz faktem, że chorzy na zespół Morquio A mają wyjątkowe trudności z wchodzeniem po schodach. Ponadto wykazanie istotnej statystycznie poprawy w zakresie tego punktu końcowego wymaga dłuższego niż 24 tygodniowy okres obserwacji.

U chorych stosujących ELS wykazano również znaczący, ponad 45% spadek KS w moczu w porównaniu ze spadkiem o 4% w grupie kontrolnej.

Numeryczną przewagę ELS względem PLC wykazano też dla większości spośród parametrów oceniających funkcjonowanie układu oddechowego. Należy zaznaczyć, że w oparciu o doświadczenia w leczeniu chorych na inne mukopolisacharydozy, do osiągnięcia istotności statystycznej zmiany tych parametrów, okres obserwacji powinien być dłuższy.

W analizie oceniano również zmiany w aktywności chorego w wykonywaniu czynności dnia codziennego (kwestionariusz MPS HAQ). W porównaniu z PLC poprawę odnotowano w przypadku domeny mobilność i pomoc opiekuna, poprawy takiej nie odnotowano w domenie samoopieka, ponieważ w większość pytań w tej sekcji nie była istotna dla chorych ani

specyficzna dla ich choroby (ponieważ kwestionariusz oryginalnie zaprojektowano dla chorych z MPS I, którzy mają zaburzenia poznawcze). Poprawę w grupie ELS odnotowano we wszystkich innych domenach kwestionariusza.

W ramach oceny aktywności dnia codziennego wykazano również, że w czasie trwania badania w grupie ELS żaden chory nie zaczął korzystać z wózka inwalidzkiego, natomiast w grupie kontrolnej 5 osób (8,5%) zaczęło poruszać się na wózku.

W badaniu *MOR-004* oceniano również odpowiedź na leczenie wykorzystując skumulowane dane dla ocenianych wyżej punktów końcowych. W przypadku MPS IV A, ze względu na zróżnicowanie objawów taka ocena jest szczególnie wartościowa, ponieważ daje możliwość oceny ogólnego efektu terapii a nie tylko pojedynczych zmiennych. W ramach analizy uwzględniającej 6MWT, 3MSCT i MVV wykazano, znaczną przewagę grupy badanej gdy w ocenie uwzględniono co najmniej 1, co najmniej 2 lub wszystkie powyższe parametry. Dodatkowo wykonano analizę O'Brien, która przy zastosowaniu testu nieparametrycznego (mniej wrażliwy na zmienne odstające i zaburzenia rozkładu normalnego) oceniała odpowiedź na leczenie wykorzystując różne konfiguracje następujących zmiennych: 6MWT, 3MSCT, MVV, MPS-HAQ oraz Z-score dla wzrostu. W każdym przypadku różnica była istotna statystycznie na korzyść ELS, przy czym wraz ze wzrostem liczby elementów w zbiorze różnica była większa.

Poza tym leczenie za pomocą ELS wiąże się ze znacząco mniejszym odchyleniem od normy w zakresie znormalizowanej wysokości ciała w porównaniu z PLC.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że podwójna ocena 6MWT, brakujące dane, występowanie zmiennych odstających lub interakcji w którymkolwiek z punktów pomiaru nie miało wpływu na wyniki analizy. Ponadto dla kluczowych zmiennych (w szczególności 6MWT) odnotowano bardzo nieliczne braki danych, a 99% chorych ukończyło udział w badaniu.

7.13. Ocena bezpieczeństwa ELS vs PLC

Ocena profilu bezpieczeństwa ELS względem PLC została wykonana na podstawie porównania bezpośredniego (badanie *MOR-004*) względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane wg MedDRA;
- ciężkie zdarzenia niepożądane wg MedDRA;
- reakcje anafilaktyczne;
- zdarzenia niepożądane związane z infuzją.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zdarzenia niepożądane ogółem – z wyszczególnieniem stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane w podziale wg klasyfikacji MedDRA (w oddzielnym podrozdziale przedstawiono zdarzenia ciężkie). Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie infuzji, a także reakcje anafilaktyczne przez autorów badania zostały wydzielone od pozostałych zdarzeń niepożądanych, aby ocenić potencjalne zdarzenia związane z infuzją badanego leku oraz wpływ leczenia na występowanie zdarzeń indeksowanych jako reakcje anafilaktyczne lub obrzęki naczynioruchowe. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją definiowane były, jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po rozpoczęciu podawania infuzji i w ciągu 1 dnia od jej ukończenia, niezależnie od oceny badacza dotyczącej związku z podawanym podczas badania leczeniem.

Podobnie jak w przypadku analizy skuteczności odstąpiono od wykonywania własnych obliczeń statystycznych w głównej części analizy, w celu zachowania względów formalnych obliczenia zamieszczono w załączniku (rozdział 12.1).

Opis wyników analizy bezpieczeństwa przedstawiono poniżej.

7.13.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *MOR-004* u większości badanych chorych odnotowano wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, zarówno w grupie otrzymującej ELS, jak i w grupie przyjmującej PLC. Istotnym jest, że nasilenie zdarzeń niepożądanych było w większości przypadków łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane z podawanym lekiem dotyczyły 72,4% chorych w grupie badanej i 61% w grupie kontrolnej. Podobnie jak w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem tylko niewielki odsetek chorych doświadczał zdarzeń o ciężkim nasileniu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 15,5% chorych w grupie badanej i 3,4% w grupie kontrolnej. Należy jednak zaznaczyć, że w grupie badanej większość z nich była prawdopodobnie związana z infuzją, procedurą podawania leku lub z zespołem Morquio A, a tylko 2 zdarzenia wg badacza mogły być związane z podawanym lekiem.

W czasie 24 tygodni nie odnotowano zgonów wśród analizowanych osób.

Szczegółowe dane, dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni**

Badanie (publikacja)	Nasilenie*	ELS		PLC		
		n (%)	N	n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane						
<i>MOR-004 (Hendriksz 2014a, FDA 2013)</i>	Ogółem	56 (96,6)	58	57 (96,6)	59	
	Łagodne nasilenie	28 (48,3)	58	36 (61,0)	59	
	Umiarkowane nasilenie	26 (44,8)	58	20 (33,9)	59	
	Ciężkie nasilenie	2 (3,4)	58	1 (1,7)	59	
	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane z podawanym lekiem					
	Ogółem	42 (72,4)	58	36 (61,0)	59	
	Łagodne nasilenie	24 (41,4)	58	32 (54,2)	59	
	Umiarkowane nasilenie	16 (27,6)	58	4 (6,8)	59	
	Ciężkie nasilenie	2 (3,4)	58	0 (0,0)	59	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane					
	Ogółem	9 (15,5)***	58	2 (3,4)	59	
	Łagodne nasilenie	2 (3,4)	58	0 (0,0)	59	
	Umiarkowane nasilenie	6 (10,3)	58	1 (1,7)	59	
	Ciężkie nasilenie	1 (1,7)	58	1 (1,7)	59	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane z podawanym lekiem					
	Ogółem	2 (3,4)	58	0 (0,0)	59	
	Łagodne nasilenie	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59	
	Umiarkowane nasilenie	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	
	Ciężkie nasilenie	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	
	Zgony					
n/d	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59		

*o łagodnym nasileniu – brak ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności, o umiarkowanym nasileniu – częściowe ograniczenie w wykonywaniu codziennych czynności, o ciężkim nasileniu – niezdolność do wykonywania codziennych czynności;

**wszystkie zdarzenia niepożądane wystąpiły podczas leczenia. Osoby, u których wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie niepożądane, były liczone tylko raz (pod uwagę brano największe nasilenie);

***większość z nich była prawdopodobnie związana z infuzją, procedurą podawania leku lub z zespołem Morquio A. Tylko 2 zdarzenia wg badacza mogły być związane z podawanym lekiem;

Źródło: opracowanie własne

7.13.2. Zdarzenia niepożądane wg MedDRA

Spośród zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych przyjmujących ELS, do najczęstszych należały: wymioty, gorączka i ból głowy (obydwie grupy), oraz kaszel w grupie chorych otrzymujących PLC. W odniesieniu do częstości występowania bólu brzucha i dreszczy wykazano znamienne przewagę (niższy odsetek chorych) PLC. Ponadto u chorych stosujących ELS istotnie częściej występowały nudności, wymioty i gorączka. Nie jest jasne jaki tym zdarzeń przedstawiono w publikacji *VMP 2013*, istnieje możliwość że wyniki w niej przedstawione w większym stopniu odnoszą się do zdarzeń możliwie związanych z terapią, co uzasadniałoby niższe odsetki chorych.

Autorzy badania wskazują, że najczęstsze zdarzenia niepożądane były o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych*, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych przyjmujących ELS na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC	
		n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
MOR-004 (EMA 2014a)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (ogółem)	39 (67,2)	58	39 (66,1)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (17,2)	58	9 (15,3)	59
	Zapalenie ucha środkowego	9 (15,5)	58	4 (6,8)	59
Zaburzenia układu nerwowego					
MOR-004 (FDA 2013)	Ból głowy***	24 (41,4)	58	21 (35,6)	59
MOR-004 (VPM 2013)		15 (25,9)	58	9 (15,3)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Kompresja rdzenia kręgowego	0 (0,0)	58**	2 (3,4)	59**
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	7 (12,1)	58	3 (5,1)	59
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
MOR-004 (FDA 2013)	Duszność	7 (12,1)	58	3 (5,1)	59
	Kaszel	16 (27,6)	58	21 (35,6)	59
	Zapalenie nosogardzieli	10 (17,2)	58	9 (15,3)	59

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC	
		n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit					
MOR-004 (EMA 2014a)	Zaburzenia żołądka i jelit (ogółem)	37 (63,8)	58	41 (69,5)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Biegunka	12 (20,7)	58	7 (11,9)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Ból brzucha***	14 (24,1)	58	5 (8,5)	59
MOR-004 (VPM 2013)		12 (20,7)	58	1 (1,7)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Ból jamy ustnej i gardła	12 (20,7)	58	7 (11,9)	59
	Ból w nadbrzuszu	9 (15,5)	58	5 (8,5)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Nudności***	18 (31,0)	58	12 (20,3)	59
MOR-004 (VPM 2013)		14 (24,1)	58	4 (6,8)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Wymioty***	26 (44,8)	58	21 (35,6)	59
MOR-004 (VPM 2013)		18 (31,0)	58	4 (6,8)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Zapalenie żołądka i jelit	7 (12,1)	58	4 (6,8)	59
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
MOR-004 (FDA 2013)	Wysypka	6 (10,3)	58	5 (8,5)	59
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
MOR-004 (FDA 2013)	Ból kończyn	9 (15,5)	58	9 (15,3)	59
	Ból pleców	7 (12,1)	58	6 (10,2)	59
	Ból stawów	10 (17,2)	58	17 (28,8)	59
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
MOR-004 (EMA 2014a)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem)	38 (65,5)	58	37 (62,7)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Dreszcze	6 (10,3)	58	1 (1,7)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Gorączka***	25 (43,1)	58	17 (28,8)	59
MOR-004 (VPM 2013)		19 (32,8)	58	8 (13,6)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Zmęczenie***	9 (15,5)	58	15 (25,4)	59
MOR-004 (VPM 2013)		6 (10,3)	58	2 (3,4)	59
MOR-004 (FDA 2013)	Zmniejszenie saturacji	6 (10,3)	58	6 (10,2)	59
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
MOR-004 (FDA 2013)	Istotne klinicznie zaburzenia w EKG	0 (0,0)	58**	0 (0,0)	59**
	Nasilenie zaburzeń hematologicznych	0 (0,0)	58**	0 (0,0)	59**

*osoby, u których odnotowano więcej niż 1 zdarzenie niepożądane w ramach kategorii, były liczone tylko raz w ramach tej kategorii;

**nie podano w publikacji, przyjęto wartości dla populacji ITT;

***nie wiadomo jaki rodzaj zdarzeń niepożądanych został przedstawiony w publikacji *VIMIZIM™ (elosulfase alfa) Product Monograph*, widoczne jest jednak, że wszystkie zdarzenia występowały z mniejszą częstością, możliwe więc że były to zdarzenia o większym związku z lekiem.

Źródło: opracowanie własne

7.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg MedDRA

Według autorów badania wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wydają się być związane z infuzją lub wykonywaniem procedur chirurgicznych czy procedur związanych z dostępem żylnym lub były rozpoznane jako powikłania MPS IVA. Nie odnotowano przypadku wystąpienia więcej, niż 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego u każdego chorego.

Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, świadczy to o tym, że podanie ELS nie zwiększa częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC	
		n (%)	N	n (%)	N
MOR-004 (Hendriksz 2014a)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59
	Zapalenie ucha środkowego	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59
	Zaburzenia układu immunologicznego				
	Nadwrażliwość	1 (1,7)*	58	0 (0,0)	59
	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59
	Zaburzenia ucha i błędnika				
	Głuchota	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
	Zapalenie płuc	2 (3,4)	58	0 (0,0)	59
	Zaburzenia żołądka i jelit				
	Wymioty	1 (1,7)*	58	0 (0,0)	59
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	Gorączka Denga	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59
	Pokrzywka	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC	
		n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
	Kompresja kręgów szyjnych	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
	Ból w miejscu infuzji	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59
Procedury medyczne i chirurgiczne					
	Konieczność zdjęcia szwów	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59

*zdarzenie niepożądane, które wg badacza mogło być związane z podawanym lekiem;

Źródło: opracowanie własne

7.13.4. Reakcje anafilaktyczne

Co najmniej jedną reakcją anafilaktyczną odnotowano u 20,7% chorych przyjmujących ELS oraz u 11,9% osób otrzymujących PLC (większość z nich była o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego). Podanie ELS nie powoduje więc znacznego zwiększenia częstości występowania zdarzeń indeksowanych jako reakcje anafilaktyczne lub obrzęki naczynioruchowe. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Częstość występowania reakcji anafilaktycznych* na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC		
		n (%)	N	n (%)	N	
<i>MOR-004 (Hendriksz 2014a, FDA 2013)</i>	≥1 reakcja anafilaktyczna**	12 (20,7)	58	7 (11,9)	59	
	Reakcja anafilaktyczna SMQ**					
	Ogółem	3 (5,2)	58	1 (1,7)	59	
	Duszność	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	
	Kaszel	1 (1,7)	58	1 (1,7)	59	
	Niedociśnienie	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	
	Obrzęk warg	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59	
	Pokrzywka	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	
	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59	
	Uderzenia gorąca	2 (3,4)	58	0 (0,0)	59	
	Obrzęk naczynioruchowy SMQ**					
	Ogółem***	10 (17,2)	58	7 (11,9)	59	
	Nadwrażliwość	3 (5,2)	58	1 (1,7)	59	
	Niedrożność nosa	0 (0,0)	58	2 (3,4)	59	
	Obrzęk	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59	
	Obrzęki uszne	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59	

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC	
		n (%)	N	n (%)	N
	Obrzęk obwodowy	1 (1,7)	58	2 (3,4)	59
	Obrzęk powiek	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59
	Obrzęk warg	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59
	Obturacyjna choroba płuc	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59
	Pokrzywka	4 (6,9)	58	0 (0,0)	59
	Szorstki wysoki świst oddechowy	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59
	Świszczący oddech	1 (1,7)	58	1 (1,7)	59
	Ucisk w gardle	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59

*osoby, u których wystąpiło więcej niż 1 zdarzenie niepożądane, były liczone tylko 1 raz;

**standardowe zapytanie MedDRA (ang. *standardized MedDRA query*). Reakcje anafilaktyczne identyfikowano wykorzystując szerokie algorytmiczne zapytanie dotyczące reakcji anafilaktycznych i obrzęków naczynioruchowych;

***w innym miejscu w publikacji podano informację, że w obydwu grupach nie odnotowano wystąpienia obrzęków naczynioruchowych podczas trwania badania.

Źródło: opracowanie własne

7.13.5. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją

W badaniu MOR-004 co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z infuzją wystąpiło u 89,7% chorych w grupie ELS (najczęściej: wymioty, gorączka lub ból głowy) i u 91,5% chorych w grupie PLC (najczęściej: ból głowy lub gorączka). Większość z nich była o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Znaczne różnice pomiędzy grupami (na korzyść PLC) odnotowano w przypadku wymiotów, dreszczy i gorączki. Pozostałe zdarzenia związane z infuzją występowały z podobną częstością w obydwu grupach. Występowanie reakcji związanych z podaniem leku jest jednak wspólną cechą różnych terapii enzymatycznych stosowanych w MPS jednak stosując odpowiednią premedykację lub leczenie można stosunkowo łatwo łagodzić ich objawy [44].

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją*, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych przyjmujących ELS na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC	
		n (%)	N	n (%)	N
MOR-004 (Hendriksz 2014a, FDA 2013)	≥1 zdarzenie niepożądane związane z infuzją**	52 (89,7)	58	54 (91,5)	59
	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas ≥ 1 infuzji***	52 (89,7)	58	48 (81,4)	59

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC	
		n (%)	N	n (%)	N
	Zaburzenia układu nerwowego				
	Ból głowy	19 (32,8)	58	12 (20,3)	59
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
	Kaszel	8 (13,8)	58	5 (8,5)	59
	Zaburzenia żołądka i jelit				
	Biegunka	6 (10,3)	58	7 (11,9)	59
	Ból brzucha	7 (12,1)	58	2 (3,4)	59
	Ból jamy ustnej i gardła	7 (12,1)	58	3 (5,1)	59
	Ból w nadbrzuszu	8 (13,8)	58	5 (8,5)	59
	Nudności	16 (27,6)	58	8 (13,6)	59
	Wymioty	22 (37,9)	58	9 (15,3)	59
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	Dreszcze	6 (10,3)	58	1 (1,7)	59
	Gorączka	21 (36,2)	58	11 (18,6)	59
	Zmęczenie	8 (13,8)	58	7 (11,9)	59

*osoby, u których odnotowano więcej niż 1 zdarzenie niepożądane w ramach kategorii, byli liczeni tylko raz w ramach tej kategorii;

**zdarzenia niepożądane były rozpatrywane jako związane z infuzją leku, jeżeli pojawiły się na początku podawania infuzji lub do końca dnia następującego po podaniu infuzji;

***pojęcie węższe, niż zdarzenia niepożądane związane z infuzją – zdarzenia, które pojawiły się wyłącznie w trakcie podawanie infuzji;

Źródło: opracowanie własne

7.14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Wykazano, iż stosowanie ELS jest dobrze tolerowane a profil bezpieczeństwa jest podobny do innych terapii enzymatycznych.

Podczas analizy zdarzeń niepożądanych ogółem (niezależnie od związku z lekiem) nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania tych zdarzeń po podaniu terapii enzymatycznej. Różnic między grupami nie stwierdzono także podczas analizy zdarzeń w rozróżnieniu na nasilenie: łagodne, umiarkowane i ciężkie. Jedynie w przypadku zdarzeń o nasileniu umiarkowanym, które były prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem, stwierdzono zwiększoną częstość wśród osób przyjmujących terapię enzymatyczną. Również w przypadku zdarzeń prawdopodobnie lub możliwe związanych z leczeniem bez względu na nasilenie nie odnotowano różnic między grupami. Udowodniono, że ELS nie zwiększa częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub możliwe związanych z leczeniem. Istotnym jest też odnotowanie, że większość ciężkich zdarzeń niepożądanych była związana z chorobą.

W grupie badanej częściej odnotowywano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, raportowanych niezależnie od podejrzanego związku z lekiem (wszystkie stopnie nasilenia i o umiarkowanym nasileniu). Znaczącym jest jednak, że w przypadku wspomnianych zdarzeń występujących w ciężkim nasileniu ELS nie powoduje zwiększenia ich częstości. Ponadto, podczas trwania badania nie odnotowano zgonów.

W analizie zdarzeń niepożądanych w podziale wg klasyfikacji MedDRA stwierdzono, że ELS może powodować zwiększenie częstości występowania takich zdarzeń jak: ból brzucha, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka oraz niektóre zdarzenia związane z infuzją (tj. wymioty, dreszcze, gorączka).

7.15. Ocena skuteczności ELS vs naturalny przebieg choroby

W niniejszym rozdziale porównano skuteczność ELS względem naturalnego przebiegu choroby w oparciu o wyniki przedstawione w badaniach *MorCAP* oraz *MOR-004/MOR-005* na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊗ 6MWT;
- ⊗ 3MSCT;
- ⊗ FVC;
- ⊗ MVV.

W analizie przedstawiono dane z badania *MorCAP*, które zostały dopasowane do kryteriów włączenia badania *MOR-004* oraz jego przedłużenia (badanie *MOR-005*). Badania były porównywalne w odniesieniu do charakterystyki chorych, dlatego uznano za zasadne porównanie uzyskanych z nich wyników. Okresy obserwacji nie były dokładnie takie same, co stanowi ograniczenie, jednakże należy wziąć pod uwagę, iż celem porównania było przedstawienie ogólnych różnic w podstawowych parametrach oceniających skuteczność ELS. Biorąc pod uwagę metodykę badania *MorCAP*, badanie to jest najlepszym źródłem informacji na temat naturalnego przebiegu MPS IV A. Ponadto, dane pochodzące z badania *MOR-005* (przedłużenia badania *MOR-004*) mogą służyć za wiarygodne źródło informacji dotyczące długookresowej skuteczności ELS.

Opis analizy skuteczności został przedstawiony w poniższych rozdziałach.

7.15.1. 6MWT

W badaniu *MOR-004* wykazano wzrost 6MWT o 36,5 m, w badaniu *MOR-005* (przedłużeniu badania *MOR-004*) chorzy przyjmujący elosulfazę alfa w dawce 2,0 mg/kg/tydz. doświadczyli stabilnej i trwałej poprawy 6MWT. W populacji zgodnej z protokołem badania, u chorych przyjmujących elosulfazę alfa w dawce 2,0 mg/kg/tydz. (kohorta stosującej ELS w zalecanej dawce przez cały okres obserwacji) średnia zmiana 6MWT względem początku badania III fazy, obliczona metodą najmniejszych kwadratów w 72. tygodniu od wynosiła 46,0 metrów (95% CI: 27,4; 64,6).

Redukcję wyniku 6MWT względem wartości początkowych zaobserwowano w 1. i 2. roku. Estymowana roczna zmiana 6MWT względem wartości początkowych wynosiła -6,84 m (SE=5,38), co wskazuje, iż zespół Morquio A charakteryzuje się postępującym zaburzeniem wytrzymałości i mobilności.

Wyniki jednoznacznie wskazują, iż u chorych leczonych ELS występuje poprawa 6MWT, natomiast chorzy nieprzyjmujący ELS doświadczają stopniowego pogorszenia stanu zdrowia.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
6MWT na podstawie badań *MOR-004*, *MOR-005* oraz *MorCAP*

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy i okres obserwacji	Średnia (SD)	N
<i>MOR-004</i> (FDA 2013, Hendriksz 2014a)	ELS	Wartości początkowe	203,9 (76,32)	58
		Zmiana w czasie 24 tyg.	36,5 (58,49)	57
<i>MOR-005</i> (FDA 2013)		Zmiana w czasie 36 tyg.	43,7 (29,6; 57,7)*	47
Zmiana w czasie 72 tyg.		46,0 (27,4; 64,6)*	35	
<i>MorCAP</i> (Harmatz 2015)	Naturalny przebieg choroby	Wartości początkowe (dla rocznego okresu obserwacji)	201,8 (83,73)	77
		Zmiana w czasie 1 roku	-5,81 (7,868)**	77
		Wartości początkowe (dla 2-letniego okresu obserwacji)	206,7 (81,32)	38
		Zmiana w czasie 2 lat	-13,67 (10,762)**	38
		Roczna zmiana	-6,84 (5,38)**	77

* średnia oparta na modelu powtarzanych pomiarów (95% CI), populacja PP

** średnia (SE)

Źródło: opracowanie własne

7.15.2. 3MSCT

W badaniu *MOR-004* wykazano wzrost 3MSCT o 4,8 metrów w czasie 24 tygodni u chorych leczonych ELS. W badaniu *MOR-005* średnia zmiana 3MSCT obliczona metodą najmniejszych kwadratów w czasie 72 tygodni od początku badania *MOR-004* u chorych przyjmujących elosulfazę alfa w dawce 2,0 mg/kg/tydz. (populacja zgodna z protokołem) wyniosła 6,6 stopni/min. (95% CI.: 3,3; 9,8).

W badaniu *MorCAP* średnia zmiana 3MSCT obliczona metodą najmniejszych kwadratów w czasie rocznego okresu obserwacji była niewielka -0,61 stopni/min. Estymowana roczna zmiana 3MSCT względem wartości początkowych wynosiła -0,3 stopni/min. (SE=0,99).

Wyniki z badania *MorCAP* wykazują użyteczność 6MWT jako istotnego klinicznie miernika progresji choroby u chorych z zespołem Morquio A leczonych ambulatoryjnie. Niejasna jest przyczyna braku podobnej zmiany w 3MSCT. Możliwym jest, iż wspomniany test nie jest odpowiedni dla chorych z zespołem Morquio A, u których zazwyczaj występują dysplazje szkieletowe o ciężkim nasileniu, niska wysokość ciała oraz zajęcie stawów, które znacząco ograniczają możliwość wchodzenia po schodach. Trudności ze standaryzacją wysokości schodów oraz konfiguracji klatek schodowych mogą także mieć wpływ na wyniki.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 25.
3MSCT na podstawie badań *MOR-004*, *MOR-005* oraz *MorCAP*

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy i okres obserwacji	Średnia (SD)	N
<i>MOR-004</i> (FDA 2013, Hendriksz 2014a)	ELS	Wartości początkowe	29,6 (16,44)	58
		Zmiana w czasie 24 tyg.	4,8 (8,06)	57
		Zmiana w czasie 36 tyg.	6,0 (3,1; 8,8)**	48
		Zmiana w czasie 72 tyg.	6,6 (3,3; 9,8)	35
<i>MOR-005</i> (FDA 2013)	Naturalny przebieg choroby	Wartości początkowe (dla rocznego okresu obserwacji)	30,7 (17,73)	72
		Zmiana w czasie 1 roku	-0,61 (1,222)**	72
		Wartości początkowe (dla 2-letniego okresu obserwacji)	28,7 (16,08)	33
		Zmiana w czasie 2 lat	-0,60 (1,974)**	33
		Roczna zmiana	-0,30 (0,987)**	72
<i>MorCAP</i> (Harmatz 2015)				

* średnia oparta na modelu powtarzanych pomiarów (95% CI), populacja PP

** średnia (SE)

Źródło: opracowanie własne

7.15.3. Funkcjonowanie układu oddechowego

W badaniu *MorCAP* wartości referencyjne dla parametrów oceniających funkcjonowanie układu oddechowego pochodzą od osób bez zaburzeń w wysokości ciała, w związku z czym użyteczność tych wartości u chorych z niedoborem wysokości ciała o ciężkim nasileniu jest nieznana. Ponadto, dokładna ocena wysokości ciała tych chorych jest utrudniona z powodu dysplazji szkieletowej o ciężkim nasileniu (kolana koślawe o ciężkim nasileniu, skolioza o ciężkim nasileniu itp.). W związku z tym, zmiany FVC i MVV były analizowane w zakresie zmiany procentowej w wartościach bezwzględnych, a nie jako odsetek wartości należnych.

Dane dla zmiany FVC pochodzące z badania *MOR-005* wskazują średnią poprawę tego parametru o 5,3% w czasie 48 tygodni i 9% w czasie 72 tygodni u chorych w populacji zgodnej z protokołem przyjmujących ELS w zalecanej dawce przez cały okres obserwacji. Dane dotyczące średniej zmiany MVV w czasie 72 tygodni względem wartości początkowych wskazują na poprawę tego parametru o średnio 9,8% w czasie 72 tygodni u chorych z populacji zgodnej z protokołem przyjmujących ELS w zalecanej dawce.

W badaniu *MorCAP* estymowana roczna średnia zmiana FVC i MVV dla osób dopasowanych do badania *MOR-004* wynosiła odpowiednio 2,39% (SE=0,75) oraz 0,10% (SE=2,69).

Dalsza analiza wykazała, że ciągłe zmiany w parametrach oceniających funkcjonowanie układu oddechowego są zależne od wieku. FVC i MVV uległy zwiększeniu u osób do 14 roku życia na początku badania, a zmniejszeniu u starszych osób. Zmiany w FVC i MVV nie korelowały ze zmianami 6MWT.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
FVC na podstawie badań *MOR-004*, *MOR-005* oraz *MorCAP*

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy i okres obserwacji	Średnia (SD)	N
FVC				
<i>MOR-004</i> (FDA 2013, Hendriksz 2014a)	ELS	Wartości początkowe	0,9 (0,5)	56
		Zmiana w czasie 24 tyg.	b/d	-
<i>MOR-005</i> (FDA 2013)		Zmiana w czasie 36 tyg.	5,3 (0,3; 10,3)	21
Zmiana w czasie 72 tyg.		9,0 (4,3; 13,8)	35	
<i>MorCAP</i> (Harmatz 2015)	Naturalny przebieg choroby	Wartości początkowe (dla rocznego okresu obserwacji)	1,2 (0,70)	71
		Zmiana w czasie 1 roku	2,10 (1,261)	71

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy i okres obserwacji	Średnia (SD)	N
		Wartości początkowe (dla 2-letniego okresu obserwacji)	1,2 (0,60)	32
		Zmiana w czasie 2 lat	4,78 (1,493)	32
		Roczna zmiana	2,39 (0,747)	71
MVV				
<i>MOR-004</i> (FDA 2013, Hendriksz 2014a)	ELS	Wartości początkowe	28,3 (16,6)	52
		Zmiana w czasie 24 tyg.	b/d	-
<i>MOR-005</i> (FDA 2013)		Zmiana w czasie 36 tyg.	10,4 (2,2; 18,7)	17
Zmiana w czasie 72 tyg.		9,8 (0,4; 19,2)	30	
<i>MorCAP</i> (Harmatz 2015)	Naturalny przebieg choroby	Wartości początkowe (dla rocznego okresu obserwacji)	32,9 (18,81)	63
		Zmiana w czasie 1 roku	1,77 (4,114)	63
		Wartości początkowe (dla 2-letniego okresu obserwacji)	31,5 (14,50)	29
		Zmiana w czasie 2 lat	0,19 (5,384)	29
		Roczna zmiana	0,10 (2,692)	63

* średnia oparta na modelu powtarzanych pomiarów (95% CI), populacja PP

** średnia (SE)

Źródło: opracowanie własne

7.16. Podsumowanie oceny skuteczności

Włączone dane (z badań *MOR-004* i *MOR-005*) wskazują z znaczące korzyści kliniczne ze stosowania elosulfazy alfa. Jednocześnie dane z badania *MorCAP* wskazują, że chorzy nie otrzymujący ELS doświadczają stopniowego pogorszenia stanu sprawności i wytrzymałości.

Co więcej w badaniu *MorCAP* wykazano, że zmiany 6MWT stanowią czułą miarę progresji choroby u chorych na MPS IV A leczonych ambulatoryjnie. Dorastanie wpływa na długookresowe wyniki w zakresie zmian funkcjonowania układu oddechowego, FVC i MVV wzrastały u młodszych chorych ale ulegały pogorszeniu u starszych.

7.17. Dodatkowa ocena skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkową ocenę skuteczności ELS na podstawie badań *MOR-005*, *MOR-007*, *MOR-002* oraz *MOR-100*, uwzględniając następujące punkty końcowe:

- ⊗ 6MWT;
- ⊗ 3MSCT
- ⊗ stężenie KS w moczu.
- ⊗ parametry, określające funkcjonowanie układu oddechowego;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ korzystanie w wózka inwalidzkiego;
- ⊗ parametry antropometryczne;
- ⊗ operacje ortopedyczne.

W badaniach tych przedstawiono informacje odnośnie długookresowego efektu działania leku jak również odnośnie działania leku u chorych w wieku poniżej 5. roku życia, którzy nie byli uwzględniani w badaniu głównym.

W badaniach *MOR-002* oraz *MOR-100* dawka leku nie przez cały czas trwania badania była zgodna z zalecaną, jednak zdecydowano się na uwzględnienie tych wyników ze względu na specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego. Jak w przypadku większości chorób ultra rzadkich dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa terapii są ograniczone, w związku z czym pomimo, nie pełnej zgodności dawek zdecydowano na przedstawienie tych wyników, aby przedstawić najszerszy możliwy zakres informacji. W badaniu *MOR-005* chorzy nie z wszystkich grup stosowali ELS w rekomendowanej dawce przez cały czas trwania badania, jednak zgodnie z kryteriami włączenia do analizy dane takie zostały uwzględnione, ale pokazane jedynie w załączniku, ponieważ z tego badania dostępne są dane dla zgodnej dawki przez cały czas trwania badań *MOR-004* i *MOR-005*, które zostały przedstawione w poniższym rozdziale.

W poniższych rozdziałach przedstawiono schematy dawkowania w tych badaniach oraz informację odnośnie dawkowania dla poszczególnych wyników, aby różnicować te dla dawek zgodnych z ChPL od tych dla niższych dawek.

Opis wyników analizy skuteczności znajduje się w poniższych rozdziałach.

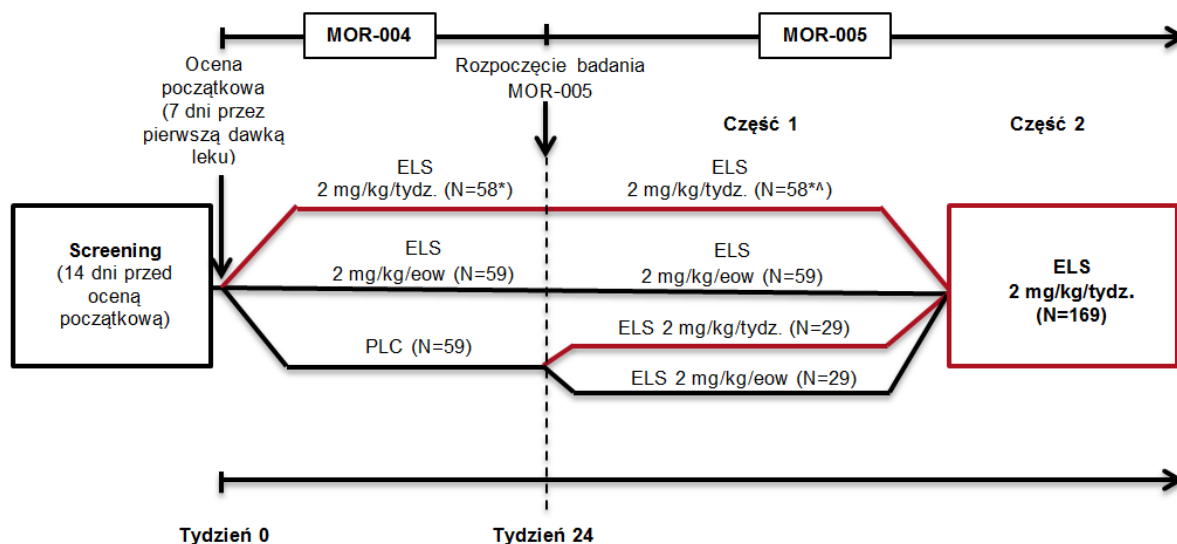
7.17.1. Badanie MOR-005 (kontynuacja do MOR-004)

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania MOR-005 będącego kontynuacją badania MOR-004. Tylko dane dla kohorty chorych stosującej ELS w dawce 2 mg/kg/tydz. przez cały okres trwania badania były istotne w odniesieniu do określenia długookresowej skuteczności ELS, ponieważ byli to jedyni chorzy stosujący ELS w zalecanej dawce przez 72 tygodnie, w związku z tym tylko dane dla tej grupy zostaną przedstawione w tym rozdziale.

Przedstawiono dane dla populacji ITT oraz PP. Wyniki dla populacji ITT są zakłócone ponieważ uwzględniają chorych, u których wykonano operacje ortopedyczne (zabiegi planowe) oraz chorych, którzy opuścili więcej niż 3 dawki leki. Plan statystyczny badania zakładał, że wszystkie brakujące dane będą analizowane jako 0m włączając chorych, którzy nie byli w stanie wykonać 6MWT/3MSCT z powodu operacji. Dlatego dane dla populacji PP są bardziej znaczące ponieważ eliminują wpływ czynników zakłócających takich jak operacje czy pominięte dawki leków.

Na poniższym rysunku obrazowo przedstawiono sposób dawkowania leków u poszczególnych chorych w różnych okresach trwania badań MOR-004 i MOR-005.

Rysunek 8.
Zmiany dawkowania w badaniach MOR-004 i MOR-005



*1 chory nie został włączony

^1 chory wycofał zgodę

Źródło: opracowanie własne

7.17.1.1. 6MWT

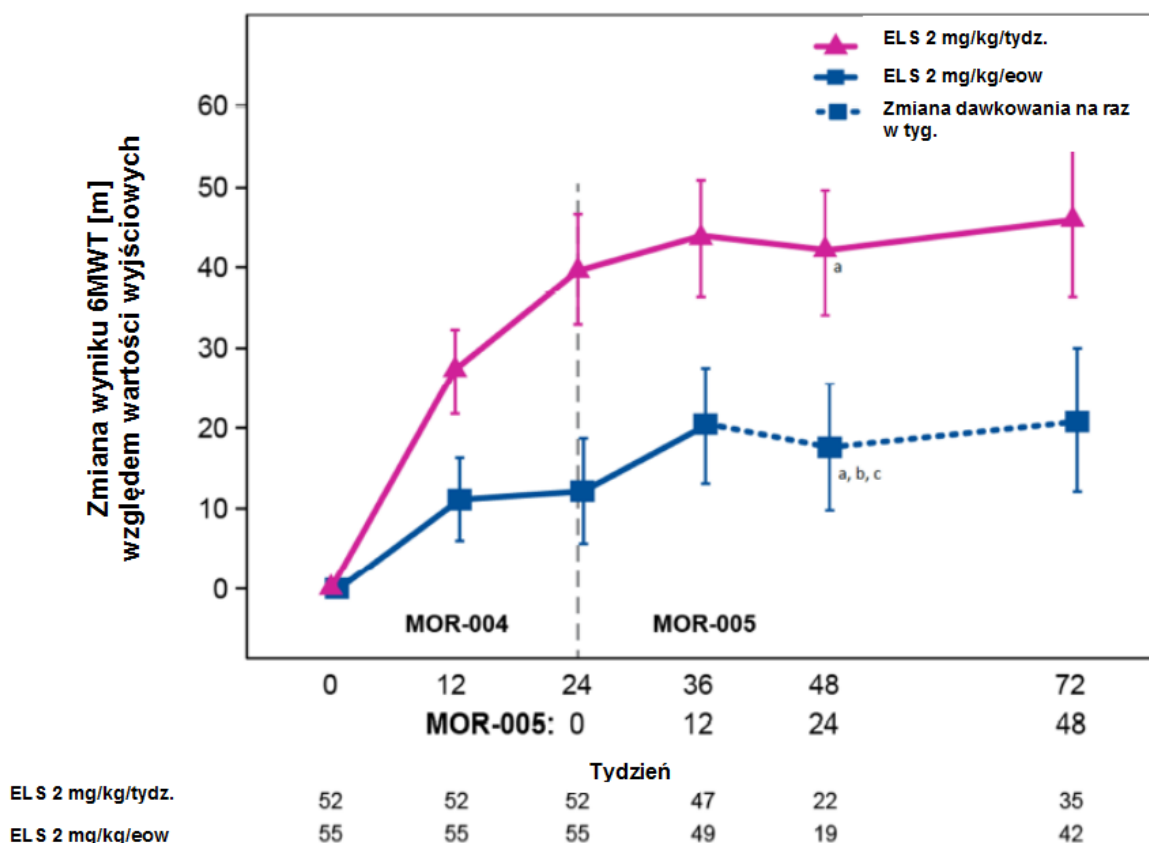
Chorzy leczeni elosulfazą alfa w dawce 2mg/kg/tydzień doświadczali stabilnej i utrwalonej poprawy w zakresie 6MWT. W populacji PP (kohorta cały czas stosująca lek w zalecanej dawce) średnia zmiana 6MWT względem wartości wyjściowych w badaniu trzeciej fazy obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 43,7 metrów (95% CI: 29,6; 57,7) w tygodniu 36. oraz 46,0 metrów (95% CI: 27,4; 64,6) w 72. tygodniu.

W populacji ITT, średnia zmiana 6MWT względem wartości wyjściowych w badaniu trzeciej fazy obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 40,9 (95% CI: 27,8; 54,0) metrów w tygodniu 36., 29,1 (95% CI: 8,5; 49,7) metrów w tygodniu 48 i 30,1 (95% CI: 12,6; 47,6) metrów w tygodniu 72. Niewielkie zmiany pomiędzy wynikami w populacji ITT i PP w tygodniach 48. i 72. były związane z wykluczeniem chorych, u których wykonano operacje ortopedyczne lub pominięli wiele dawek leku.

Na poniższym rysunku oraz w tabeli (Tabela 27) przedstawiono zmiany wyników 6MWT dla populacji PP. Wyniki dla populacji ITT zostały uwzględnione w załączniku (rozdział 12.2).

Rysunek 9.

Zmiana wyniku 6MWT [m] w czasie 72 tygodni – populacja PP



Wartości na rysunku: średnia oraz SE

a - z powodu innych schematu oceny, w drugiej części badania MOR-005 nie wszyscy chorzy w 48 tyg. mieli wykonane testy wysiłkowe

b – w momencie rozpoczęcia części 2 badania MOR-005 (1 grudnia 2012 roku), chorzy stosujący ELS w dawce 2 mg eow rozpoczęli stosowanie leku co tydzień, moment zmiany terapii był zależny od daty włączenia chorego do badania i nastąpił pomiędzy 36 a 72 tygodnie

c – wynik po 48 tyg. dla grupy stosującej ELS co 2 tyg. dotyczył tylko chorych, którzy osiągnęli 48 tydzień badania nadal stosując lek co 2 tyg. (będąc w 1 części badania) w związku z tym, że w 48 tyg. w ramach 2 części badania nie przewidywano wykonania próby wysiłkowej

Źródło: publikacja FDA 2013

Tabela 27.

Zmiana 6MWT na podstawie badań MOR-005 – populacja PP

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	ELS	
			Średnia* (95% CI ¹⁹)	N
6MWT (zmiana) [m] – dawka zgodna z zalecaną				
MOR-005 (FDA 2013)	Populacja PP ²⁰	36 tygodni	43,7 (29,6; 57,7)	47
		72 tygodnie	46,0 (27,4; 64,6)	35

*średnia oparta na modelu powtarzanych pomiarów (ang. *Repeated Measures Model Analysis*)

Źródło: opracowanie własne

7.17.1.2. 3MSCT

Średnia zmiana 3MSCT względem wartości wyjściowych w badaniu trzeciej fazy obliczona metodą najmniejszych kwadratów (populacji PP) u chorych stosujących ELS w dawce 2 mg/kg/tydz. wynosiła 6 stopni/minutę (95% CI: 3,1; 8,8) w 36. tygodniu, 7,0 stopni/minutę (95% CI: 3,5; 10,5) w 48. tygodniu, 6,6 stopni/minutę (95% CI: 3,3; 9,8) w 72 tygodniu.

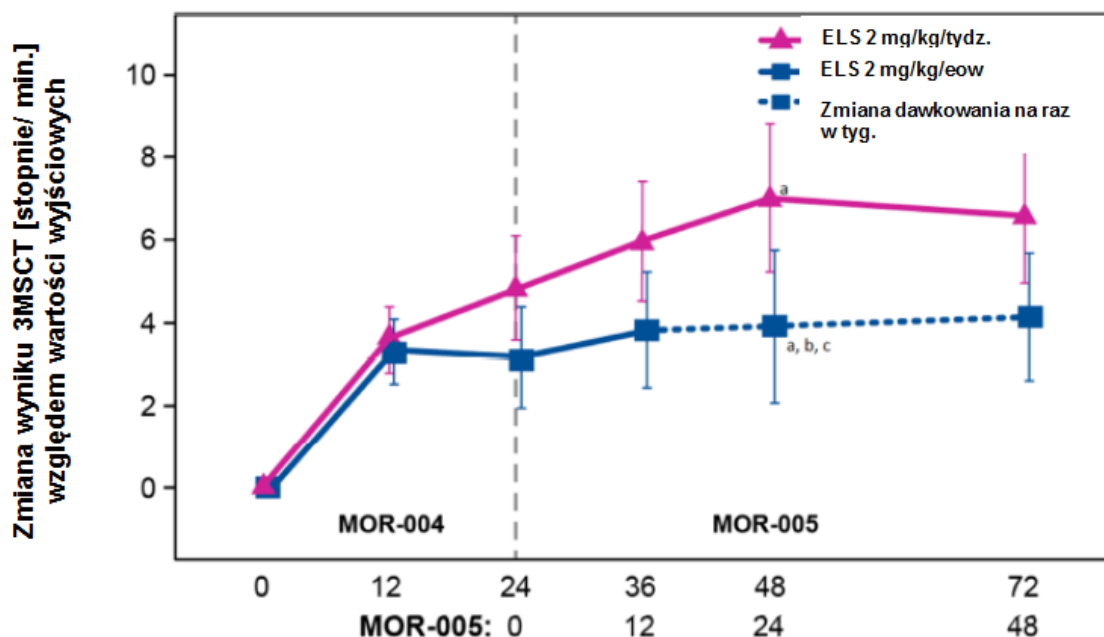
W populacji ITT średnia zmiana 3MSCT względem wartości wyjściowych w badaniu trzeciej fazy obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 5,8 stopni/minutę (95% CI: 3,0; 8,5) w 36. tygodniu, 6,9 stopni/minutę (95% CI: 3,0; 10,8) w tygodniu 48. oraz 5,3 stopni/minutę (95% CI: 2,3; 8,2) w tygodniu 72.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli (Tabela 28).

¹⁹ ang. *standard error* – błąd standardowy

²⁰ ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania

Rysunek 10.
Zmiana wyniku 3MSCT [stopnie/minutę] w czasie 72 tygodni – populacja PP



	Tydzień					
ELS 2 mg/kg/tydz.	52	52	52	48	23	35
ELS 2 mg/kg/eow	55	55	55	50	19	42

Wartości na rysunku: średnia oraz SE

a - z powodu innych schematu oceny, w drugiej części badania *MOR-005* nie wszyscy chorzy w 48 tyg. mieli wykonane testy wysiłkowe

b – w momencie rozpoczęcia części 2 badania *MOR-005* (1 grudnia 2012 roku), chorzy stosujący ELS w dawce 2 mg eow rozpoczęli stosowanie leku co tydzień, moment zmiany terapii był zależny od daty włączenia chorego do badania i nastąpił pomiędzy 36 a 72 tygodnie

c – wynik po 48 tyg. dla grupy stosującej ELS co 2 tyg. dotyczył tylko chorych, którzy osiągnęli 48 tydzień badania nadal stosując lek co 2 tyg. (będąc w 1 części badania) w związku z tym, że w 48 tyg. w ramach 2 części badania nie przewidywano wykonania próby wysiłkowej

Źródło: publikacja *FDA 2013*

Tabela 28.
Zmiana 3MSCT na podstawie badań *MOR-005* – populacja PP

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	ELS	
			Średnia* (95% CI)	N
3MSCT (zmiana) [stopnie/minutę] – dawka zgodna z zalecaną				
<i>MOR-005</i> (<i>FDA 2013</i>)	Populacja PP	36 tygodni	6,0 (3,1; 8,8)	48
		48 tygodni	7,0 (3,5; 10,5)	23
		72 tygodnie	6,6 (3,3; 9,8)	35

*średnia oparta na modelu powtarzanych pomiarów (ang. *Repeated Measures Model Analysis*)

Źródło: opracowanie własne

7.17.1.1. Stężenie KS w moczu

[Redacted text]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

7.17.1.2. Funkcjonowanie układu oddechowego

Dane dla zmiany FVC wskazują na [Redacted]

[Redacted text]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Dane dla zmiany MVV wskazują na [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31.

[Redacted table content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

7.17.1.3. Odpowiedź na leczenie

Mając na uwadze wielonarządowy charakter MPS IV A, choroby leczeni ELS mogą odpowiadać na leczenie w przypadku wielu punktów końcowych i jednocześnie w jednej domenie może nastąpić poprawa a w innej stabilizacja lub pogorszenie wyników. Uwzględniając postępujący charakter choroby nawet zróżnicowane wyniki dla poszczególnych efektów zdrowotnych mogą wskazywać na istotne klinicznie korzyści z terapii. W związku z powyższym w celu określenia odsetka chorych u których uzyskano pozytywny efekt terapeutyczny, w populacji PP przeprowadzono analizę odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem dwóch domen: wydolność (oceniane za pomocą 6MWT i 3MSCT) oraz funkcjonowanie układu oddechowego (oceniane za pomocą FVC i MVV). Do oceny efektu leczenia została wybrana populacja PP ponieważ wyklucza ona chorych, u których wykonano operacje ortopedyczne (w czasie trwania badania), tych którzy pominęli co najmniej 3 dawki leku jak również chorych stosujących urządzenia wspomagające chód (ang. *walking aid violators*) ponieważ stanowi to czynniki zakłócające. Chorzy odpowiadający na leczenie byli definiowani jako osoby z pozytywną zmianą (poprawą) w zakresie wydolności lub funkcjonowania układu oddechowego. Chorzy odpowiadający w wielu domenach byli to ci, u których wykazano poprawę zarówno w zakresie wydolności jak również funkcjonowania układu oddechowego.

[Redacted text]

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32.

[Redacted content]

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

[Redacted content]

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.17.1.4. Korzystanie z wózka inwalidzkiego

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników odnośnie zmiany w zakresie konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego [Redacted]

[Redacted content]

[Redacted text block]

Tabela 34.

[Redacted table header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.17.1.5. Operacje ortopedyczne

W randomizowanym badaniu MOR-004 przeprowadzenie operacji ortopedycznej nie było dozwolone (stanowiła ona istotny czynnik zakłócający). Analizując poniższe wyniki należy więc uwzględnić fakt, że w pierwszych 24 tygodniach operacje takie nie były przeprowadzane.

Wyniki analizowano w podziale na 4 grupy:

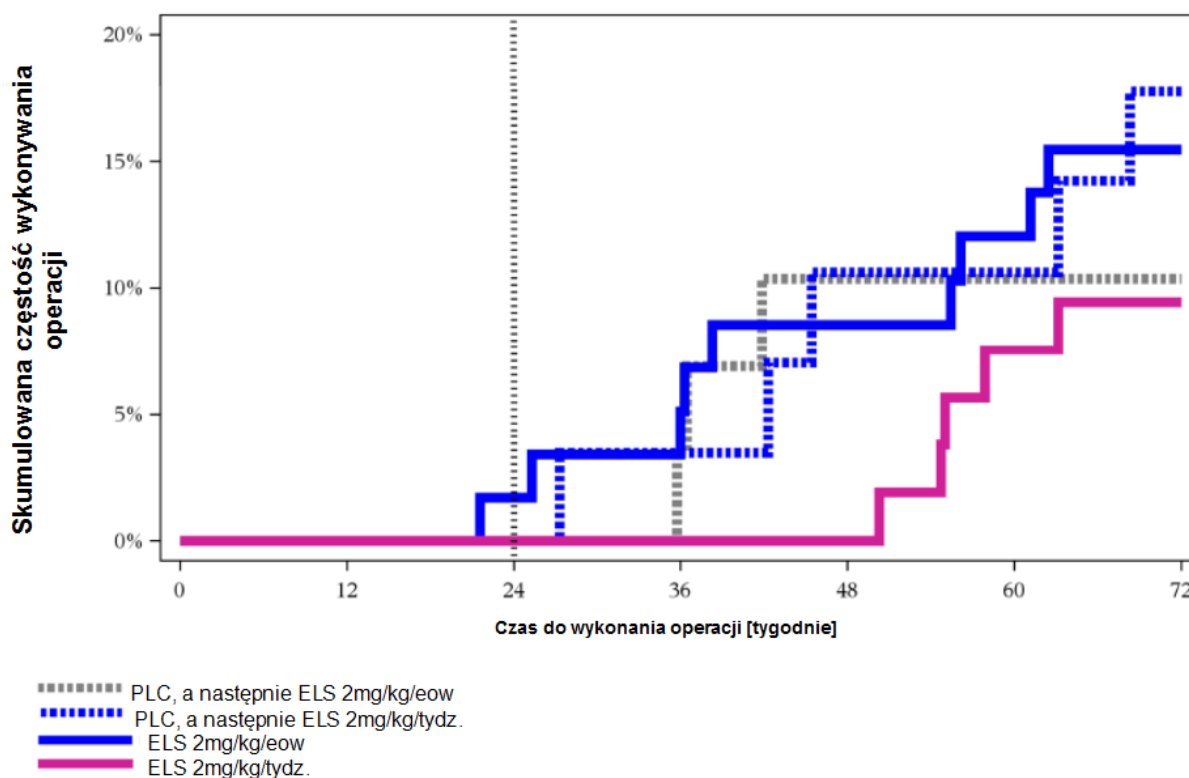
- ⊗ chorych, którzy podczas badania RCT (ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne) otrzymywali ELS w zalecanej dawce i w badaniu MOR-005 kontynuowali takie leczenie;
- ⊗ chorych, którzy podczas badania RCT otrzymywali ELS co drugi tydzień, po rozpoczęciu badania MOR-005 kontynuowali taki schemat leczenia, a w drugiej części zmienili na zalecaną dawkę;
- ⊗ chorych, którzy podczas pierwszych 24 tygodni nie przyjmowali ELS, ale w badaniu MOR-005 rozpoczęli terapię ELS w zalecanej dawce;

- ⊗ chorych, którzy podczas pierwszych 24 tygodni nie przyjmowali ELS, ale w badaniu MOR-005 rozpoczęli terapię ELS co drugi tydzień (a następnie w zalecanej dawce).

Po 72 tygodniach leczenia wykazano 4 miesięczne opóźnienie w odniesieniu do czasu do wykonania operacji jak również zmniejszenie częstości wykonywania operacji (około 8% chorych leczonych ELS oraz około 18% chorych leczonych PLC miało wykonaną operację ortopedyczną).

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 11.
Czas do wykonania operacji



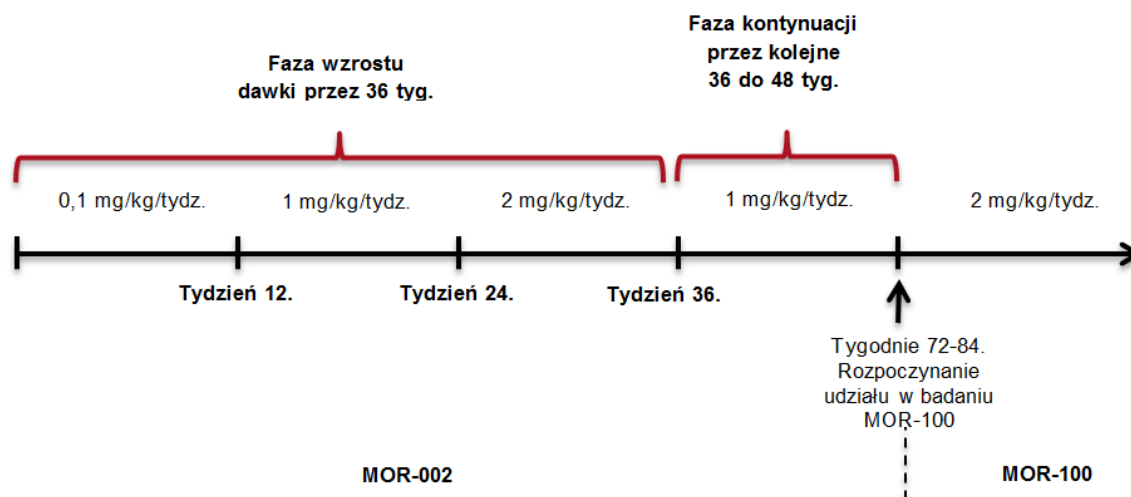
Źródło: publikacja FDA 2013

7.17.2. Badanie MOR-002 i kontynuacja MOR-100

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki z badania MOR-002 oraz jego długookresowej kontynuacji MOR-100. Badanie MOR-002 dotyczyło dostosowania dawki ELS w związku z czym nie przez cały okres obserwacji chorzy stosowali terapię w aktualnie zalecanym dawkowaniu. W ramach badania MOR-100 wszyscy chorzy stosowali terapię zgodną z zalecaną w ChPL. Na poniższym rysunku przedstawiono informacje odnośnie schematu dawkowania w obu badaniach.

Uwzględnienie wyników z tych publikacji jest kluczowe ze względu na fakt, iż przedstawiają one długookresowe dane dla ELS. W żadnym momencie trwania badań, nie stosowano dawki większej niż zalecana, w związku z czym uwzględnienie wyników można uznać za podejście konserwatywne nie przeszacowujące efektu interwencji.

Rysunek 12.
Schemat dawkowania w badaniach MOR-002 i MOR-100



Źródło: opracowanie własne

W czasie trwania badania MOR-002 wykonywanie operacji nie było dozwolone jednak w po rozpoczęciu udziału w badaniu MOR-100, chorzy mogli mieć wykonywane operacje. W związku z tym wyniki z badania MOR-100 należy również rozpatrywać w kontekście oceny potencjalnego pozytywnego i krótkookresowego wpływu operacji na wyniki skuteczności.

7.17.2.1. 6MWT

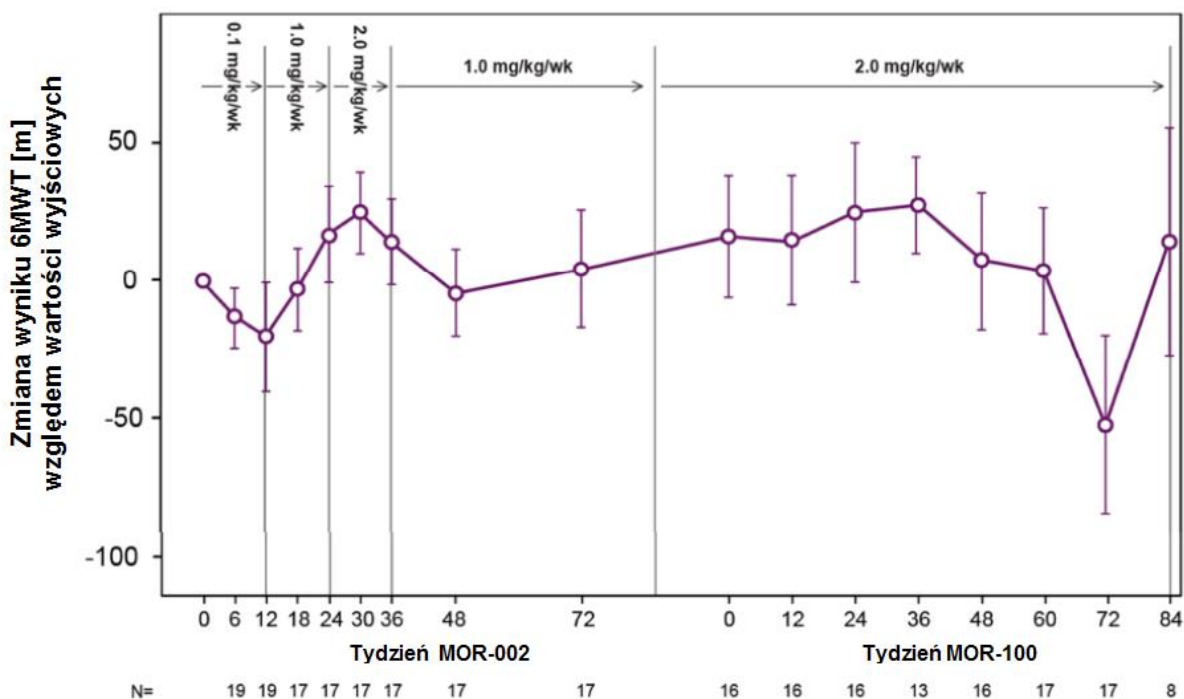
Średnia zmiana wyniku 6MWT po 24 i 36 tygodniach trwania badania MOR-002 wynosiła odpowiednio 16,3 i 13,8 metrów, po obniżeniu dawki wynik obniżył się do 4 metrów w 72 tygodniu.

U chorych kontynuujących leczenie w ramach badania MOR-100 (w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL) zaobserwowaną dalszą stopniową poprawę wyniku w większości chorych.

Należy odnotować, że wyniki w 72 tygodniu trwania badania MOR-100 są znacząco niższe niż dla pozostałych punktów pomiaru. Było to spowodowane faktem, iż u 4 chorych na 4 tygodnie przed oceną wykonano operacje.

Wyniki dla poszczególnych okresów obserwacji przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 13.
Zmiana wyniku 6MWT [m] w czasie trwania badań MOR-002 i MOR-100 – populacja ITT

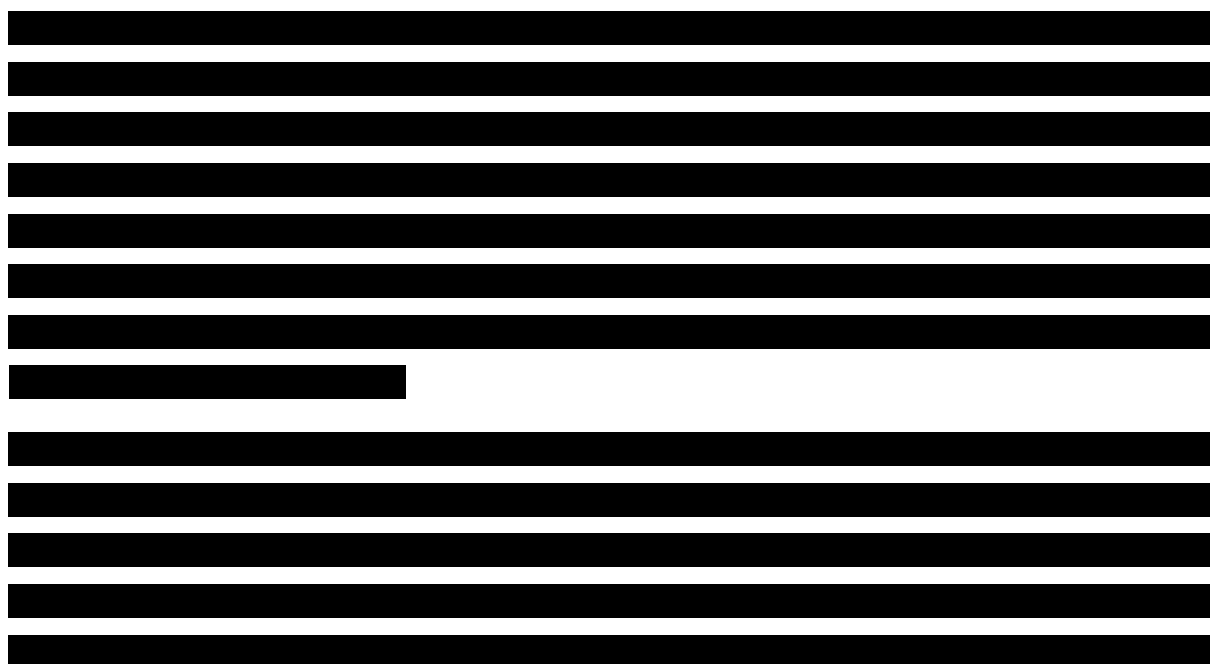


N=liczba chorych w każdym punkcie pomiaru, wk –tydzień

Wyniki przedstawiono jako średnia (SE)

Źródło: publikacja FDA 2013

W ostatnim punkcie pomiaru dla którego dostępne są dane z badania MOR-100 różnica względem wartości wyjściowych w badaniu MOR-002 wynosiła 13,9 metrów. Wynik ten świadczy o utrzymującej się długotrwałej odpowiedzi na leczenie.



Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Zmiana 6MWT na podstawie badań MOR-002/MOR-100

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	ELS	
			Średnia (SD)	N
6MWT (zmiana) [m]				
MOR-002/MOR-100 (FDA 2013)	Populacja ITT	156 – 168 tygodni	13,9 (116,44)***	20/17**
MOR-002/MOR-100 (dane od Zamawiającego)				

**w badaniu MOR-002 populacja ITT składała się z 20 chorych, natomiast w badaniu MOR-100 z 17 chorych, w ostatnim dostępnym punkcie pomiaru w badaniu MOR-100 dostępne były dane dla 8 chorych;

***zmiana pomiędzy wartością początkową w badaniu MOR-002, a wartością końcową w badaniu MOR-100

Źródło: opracowanie własne

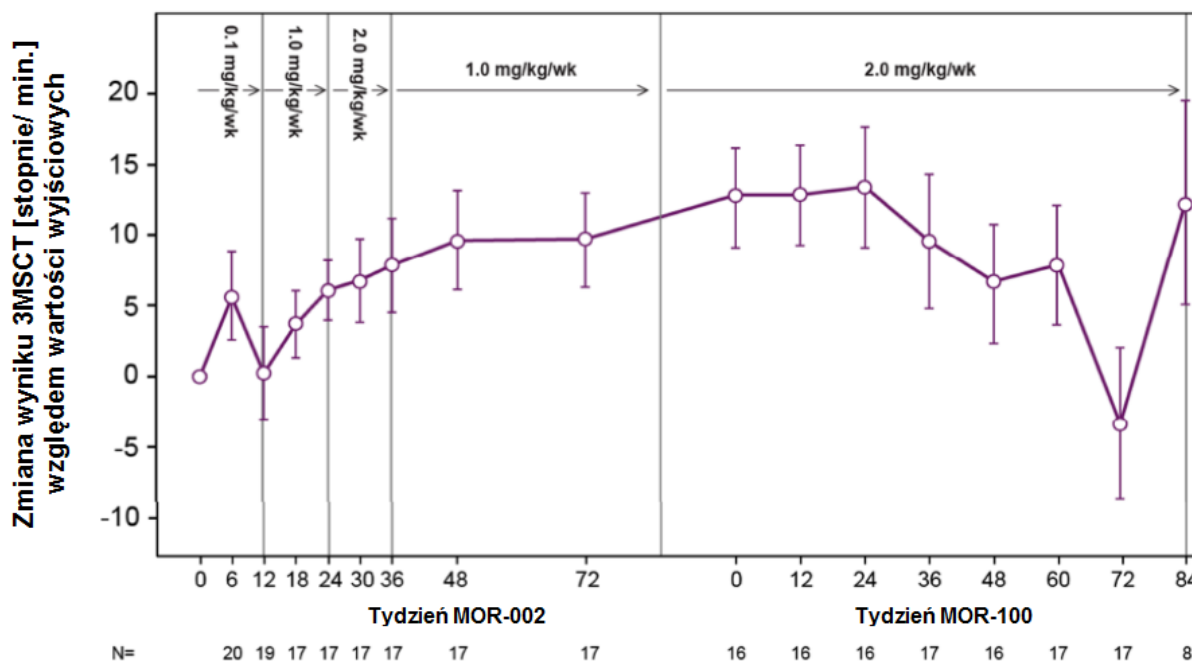
7.17.2.2. 3MSCT

W czasie trwania badania MOR-002 zmiana wyniku 3MSCT po 72 tygodniach wynosiła 9,7 stopni na minutę. U chorych, którzy kontynuowali terapię w ramach badania MOR-100 korzystny trend utrzymywał się przez cały okres badania, a zmiana względem wartości początkowych z badania MOR-002 po 84 tygodniach uczestnictwa w badaniu MOR-100 wynosiła 12,3 stopni.

Należy zaznaczyć, że podobnie jak w przypadku 6MWT, obniżenie wyniku w 72 tygodniu było związane z wykonaniem operacji u 4 chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono na poniższym rysunku oraz w tabeli (Tabela 36).

Rysunek 14.
Zmiana wyniku 3MSCT [stopnie/min.] w czasie trwania badań MOR-002 i MOR-100 – populacja ITT



N=liczba chorych w każdym punkcie pomiaru, wk –tydzień
Wyniki przedstawiono jako średnia (SE)
Źródło: publikacja FDA 2013

Tabela 36.
Zmiana 3MSCT na podstawie badań MOR-002/MOR-100

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	ELS	
			Średnia (SD)	N
3MSCT (zmiana) [stopnie/min.]				
MOR-002/MOR-100 (FDA 2013)	Populacja ITT	156 – 168 tygodni	12,3 (20,59)***	20/17**

**w badaniu MOR-002 populacja ITT składała się z 20 chorych, natomiast w badaniu MOR-100 z 17 chorych

***zmiana pomiędzy wartością początkową w badaniu MOR-002, a wartością końcową w badaniu MOR-100

Źródło: opracowanie własne

7.17.2.3. Stężenie KS w moczu

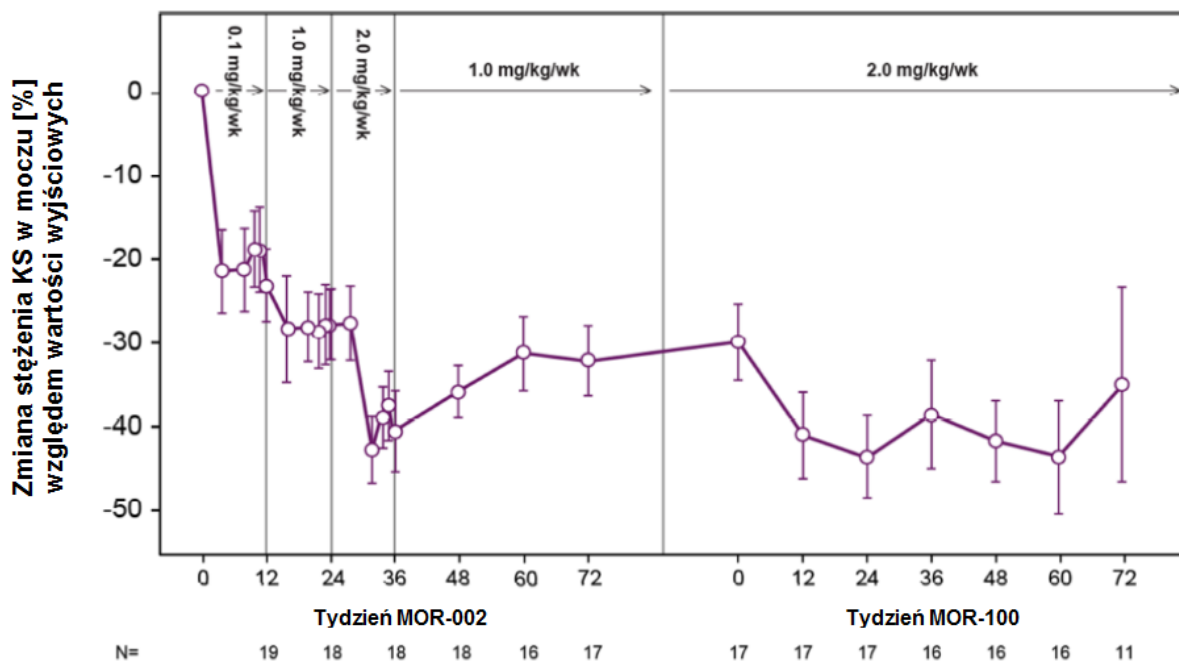
Znormalizowane stężenie KS w moczu było zależne od dawki leku i po 36 tygodniach trwania badania MOR-002 obniżyło się o 40,6%. Po obniżeniu dawki zmiana dla okresu obserwacji wynoszącego 72 tygodnie różniła się względem wartości wyjściowych o 32,2%.

W 60 tygodniu badania MOR-100 redukcja stężenia KS względem wartości wyjściowych z badania MOR-002 wynosiła 43,7% (SD=26,92), natomiast w 72 tygodniu obniżyła się do

35,1%. Niewielki wzrost pomiędzy tygodniem 48. i 72. mógł być spowodowany nagłym zmniejszeniem liczby chorych, dla których była możliwa ocena tego punktu końcowego (z 16 do 11 chorych).

Szczegółowe dane zamieszczono na rysunku poniżej oraz w tabeli (Tabela 37).

Rysunek 15.
Zmiana stężenia KS w moczu [%] w czasie trwania badań MOR-002 i MOR-100 – populacja ITT



N=liczba chorych w każdym punkcie pomiaru, wk –tydzień
Wyniki przedstawiono jako średnia (SE)

Źródło: publikacja FDA 2013

Tabela 37.
Stężenie KS w moczu na podstawie badań MOR-002 i MOR-100

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	ELS	
		Średnia (SD)	N
Stężenie KS w moczu (zmiana) [%]			
MOR-002/MOR-100 (FDA 2013)	144 – 156 tygodni	-35,1 (38,19)***	20/17**

**w badaniu MOR-002 populacja ITT składała się z 20 chorych, natomiast w badaniu MOR-100 z 17 chorych

***zmiana pomiędzy wartością początkową w badaniu MOR-002, a wartością końcową w badaniu MOR-100

Źródło: opracowanie własne

7.17.2.1. Funkcjonowanie układu oddechowego

Poprawę z zakresie funkcjonowania układu oddechowego zaobserwowano, już w czasie trwania badania *MOR-002*. Po 72 tygodniach FEV1 wzrosło o 8,4%, całkowita pojemność płuc o 10,1%, FVC o 12,5%, MVV o 18,4%, FIVC o 18,7% a FET o 61,7%.

W ramach badania *MOR-100* oceniano dwa spośród wskazanych wyżej parametrów: MVV i FVC. Dla pierwszego z nich po 72 tygodniach trwania badania różnica względem wartości wyjściowych z badania *MOR-002* wynosiła 10,1% natomiast dla drugiego 16,1%. Na podstawie powyższych danych można wnioskować o długookresowej poprawie w zakresie parametrów oddechowych u chorych na MPS IV A. Uzyskane wyniki pozostają w zgodzie z danymi dla innych chorych na inne rodzaje MPS stosujących terapię enzymatyczną.

Szczegółowe dane dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Parametry określające funkcjonowanie układu oddechowego, na podstawie badań *MOR-002* i *MOR-100*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	ELS	
				Średnia (SD)	N
Parametry określające funkcjonowanie układu oddechowego (zmiana) [%]					
<i>MOR-002/MOR-100</i> (FDA 2013)	MVV	Populacja ITT	144 – 156 tygodni	10,1 (27,83)**	20/17*
	FVC			16,1 (21,96)**	20/17*

*w badaniu *MOR-002* populacja ITT składała się z 20 chorych, natomiast w badaniu *MOR-100* z 17 chorych;

**zmiana pomiędzy wartością początkową w badaniu *MOR-002*, a wartością końcową w badaniu *MOR-100*

Źródło: opracowanie własne

7.17.2.2. Parametry antropometryczne

Po 72 tygodniach terapii w badaniu *MOR-002*, dla wszystkich parametrów antropometrycznych odnotowano poprawę względem wartości wyjściowych, długość ciała o 2,3 cm, wzrost o 2,3 cm, wysokość do kolana prawego 1,5 cm, do lewego 1,7 cm, masa ciała 2,6 kg.

7.17.3. Badanie *MOR-007*

Badanie *MOR-007* miało na celu poszerzenie informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ELS w populacji w wieku poniżej 5 r.ż., która ze względów etycznych nie była uwzględniana w badaniu randomizowanym.

7.17.3.1. Stężenie KS w moczu

Dane po 52 tygodniach trwania badania wskazują na ponad 40% redukcję stężenia KS w moczu.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Stężenie KS w moczu na podstawie badania MOR-007

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	ELS	
		Średnia (SD)	N
Stężenie KS w moczu (zmiana) [%]			
<i>MOR-007</i> (Harmatz 2014)	26 tygodni	-39,9 (24,03)	15
	52 tygodnie	-43,5 (22,15)	10*

*w publikacji Jones 2014: -43,1

Źródło: opracowanie własne

7.17.3.2. Parametry antropometryczne

W czasie 26 tygodni badania MOR-007 zaobserwowano pozytywną zmianę wysokości ciała u dzieci o średnio 2,5 cm oraz długości ciała o średnio 1,4 cm. Na początku badania znormalizowana wysokość/długość²¹ ciała znajdowała się na poziomie 1,8 SD poniżej normy, a po 26 tygodniach wynosiła 2,2 SD poniżej normy. Według autorów badania zmiana ta nie była istotna statystycznie.

Średnia wysokość ciała wzrosła o 5,3 centymetra w czasie 52 tygodni, co daje średnią zmianę o 5,9%. Średnia masa ciała wzrosła o 1,7 kg w czasie 52 tygodni, co daje średnią zmianę o 13,8%. Wyjściowo z-score dla wysokości/długości ciała u chorych (N=15) wynosił -1,6. Średni z-score dla wysokości/długości ciała nie zmienił się znacząco w czasie 52 tygodni (średnia zmiana -0,4) i pozostawał pomiędzy 1 a 2 SD poniżej krzywych wzrostu CDC (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*, Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom).

Średni z-score dla wysokości ciała w populacji 12 chorych w wieku ≥ 2 lat na początku badania w porównaniu z 25 nieleczonymi chorym w podobnym wieku z badania MorCAP wynosił odpowiednio -2,0 i -2,3. Po 52 tygodniach średni z-score dla wysokości ciała u chorych leczonych w badaniu MOR-007 wynosił -2,2 w porównaniu z -3,1 w odpasowanej pod względem wieku kohorcie z badania MorCAP.

²¹ długość ciała mierzona jest w pozycji leżącej (np. u chorego, który nie może stać o własnych siłach lub u niemowlęcia), wysokość mierzona jest w pozycji stojącej

Średni znormalizowany z-score dla szybkości wzrostu (ang. *growth rate*) wynosił wyjściowo oraz po 52 tygodniach odpowiednio -0,6 i -0,4 dla wszystkich chorych oraz -0,8 i -0,3 w chorych w wieku ≥ 2 lat.

Średni wynik dla wieku kostnego (oceny za pomocą badania radiograficznego dłoni/nadgarstka) wyjściowo wynosił 3,6 lat natomiast po 52 tygodniach 4,6 lat. Średnia zmiana wynosiła 0,8 roku i jest to jednocześnie oczekiwana zmiana w populacji zdrowej.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 40.
Parametry antropometryczne na podstawie badania MOR-007 w czasie 26 tygodni i 52 tygodni

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Parametr	ELS	
			Średnia (SD)	N
Parametry antropometryczne* (zmiana)				
MOR-007 (FDA 2013)	26 tygodni	Wysokość ciała [cm]	2,5 (2,17)	8
		Długość ciała [cm]	1,4 (4,16)	8
MOR-007 (Harmatz 2014)	52 tygodnie	Wysokość ciała [cm]	5,3 (2,35) ^{##}	15
		Wysokość ciała [%]	5,9 (2,53)	15
		Masa ciała [kg]	1,7 (0,81)	15
		Masa ciała [%]	13,8 (7,33)	15
Znormalizowana wysokość/długość ciała [SD]				
MOR-007 (Haller 2013)	26 tygodni	Wartości początkowe	-1,8 (b/d) ^{**}	8
		Wartości końcowe	-2,2 (b/d)	8
MOR-007 (Harmatz 2014)	52 tygodnie	Wartości początkowe	-1,6 (1,61)	15
		Zmiana	-0,4 (0,53) ^{***}	15
Z-score dla wysokości ciała				
MOR-007 (Harmatz 2014)	52 tygodnie	Wartości początkowe	-2,0 (1,5) [^]	12 [#]
		Wartości końcowe	-2,2 (1,7) ^{^^}	12 [#]
Z-score dla szybkości wzrostu				
MOR-007 (EMA 2014b)	52 tygodnie	Wartości początkowe	-0,6 (0,64)	15
		Wartości końcowe	-0,4 (0,53)	15
		Wartości początkowe	-0,8 (0,78)	12 [#]
		Wartości końcowe	-0,3 (0,53)	12 [#]
Wiek kostny kostnego (oceny za pomocą badania radiograficznego dłoni/nadgarstka)				
MOR-007 (EMA 2014b)	52 tygodnie	Wartości początkowe	3,6 (1,23)	15
		Wartości końcowe	4,6 (0,63)	15
		Zmiana	0,8 (0,85)	15

*w przypadku wysokości kolanowej i masy ciała wykazano średnie zwiększenie wartości w ciągu 26 tygodni trwania badania w porównaniu do wartości początkowych;

**w publikacji *Jones 2013* podano wartość 1,8, prawdopodobnie był to błąd autora;

***nie istotna

^25 dopasowanych pod względem wieku chorych z badania MorCAP -2,3 (1,4)

^^25 dopasowanych pod względem wieku chorych z badania MorCAP -3,1 (1,4)

#chorzy w wieku ≥ 2 lat

w publikacji *Jones 2014*: 6,7 (3,76)

Źródło: opracowanie własne

7.17.4. Podsumowanie dodatkowej oceny skuteczności

W badaniu *MOR-005* wykazano, że stosowanie ELS jest związane ze stabilną, długotrwałą poprawą parametrów oceniających wydolność funkcjonalną chorych takich jak 6MWT, 3MSCT oraz funkcjonowania układu oddechowego. W badaniu tym odnotowano dalszą redukcję stężenia KS w moczu. Dodatkowo dzięki długotrwałemu stosowaniu ELS możliwe jest zmniejszenie odsetka i opóźnienie przeprowadzenia operacji ortopedycznych, czyli chorzy przez dłuższy czas zachowują sprawność fizyczną. Ponadto odpowiedź na leczenie była oceniana poprzez ocenę wpływu ELS w dwóch głównych domenach: wydolność (oceniana za pomocą 6MWT i 3MSCT) oraz funkcjonowanie układu oddechowego (oceniane za pomocą FVC i MVV). Po 72 tygodniach w populacji PP, każdego z chorych można było zakwalifikować jako odpowiadającego w jednej z domen lub w wielu domenach, co wskazuje, że u wszystkich chorych uzyskano pozytywny efekt terapeutyczny. Dane odnośnie częstości korzystania z wózka inwalidzkiego wskazują na redukcję zależności od wózka w czasie 72 tygodniowego stosowania ELS.

Wyniki badania *MOR-002* oraz *MOR-100* pozwoliły na ocenę skuteczności terapii w okresie obserwacji przekraczającym 3 lata. Analiza danych od rozpoczęcia terapii w ramach badania *MOR-002* do końca badania *MOR-100* wykazała, że w odniesieniu do poprawy parametrów oceniających wydolność chorych następowała stopniowa poprawa wyników u większości chorych. Podobnie jak w przypadku innych badań odnotowywano również stałe zmniejszanie się stężenia KS w moczu. Najbardziej istotna w przypadku tych badań wydaje się być ocena zmiany w zakresie parametrów pulmonologicznych, która wymaga długiego okresu obserwacji. Na podstawie uzyskanych danych można wnioskować o długookresowej poprawie w zakresie parametrów oddechowych. Jest to szczególnie istotne mając na uwadze, iż zaburzenia układu oddechowego stanowią główną przyczynę zgonów u chorych na MPS IV A.

Analiza została uzupełniona również o dane z badania *MOR-007* dla dzieci poniżej 5. roku życia. Wykazała ona numeryczny wzrost w zakresie wzrostu, wysokości/długości ciała co wskazuje, że u chorych uzyskano korzyść terapeutyczną.

7.18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ELS

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zdecydowano o przedstawieniu wyników dla zgonów oraz wyniki z publikacji *FDA 2013* dotyczące zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły we wszystkich dostępnych badaniach w czasie stosowania ELS w zalecanej dawce. Ponadto z publikacji *Haller 2013* oraz *FDA 2013* i *EMA 2014b* wyodrębniono dane z badania, *MOR-007* które dotyczy dzieci poniżej 5 r.ż., dla których nie oceniano bezpieczeństwa w ramach badania randomizowanego.

Dane odnośnie bezpieczeństwa zarejestrowanej dawki leku dotyczyły 222 chorych leczonych ELS przez okres maksymalnie 101 tygodni. Średni czas ekspozycji na lek wynosił 30,2 tygodnia. W badaniach tych ponad 98% infuzji leku zostało podanych zgodnie ze schematem.

7.18.1. Zgony

W czasie badań *MOR-002*, *MOR-100* ani *MOR-005* i *MOR-007* nie odnotowano wystąpienia zgonów w grupie chorych, otrzymujących ELS. Wyniki opisano szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 41.

Częstość występowania zgonów na podstawie badań *MOR-002*, *MOR-100*, *MOR-005* i *MOR-007*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	ELS	
		n (%)	N
<i>MOR-002 (FDA 2013)</i>	72-84 tygodnie	0 (0,0)	20
<i>MOR-100 (FDA 2013)</i>	84 tygodnie	0 (0,0)	17
<i>MOR-005 (FDA 2013)</i>	24 tygodnie	0 (0,0)	56
<i>MOR-007 (FDA 2013)</i>	26 tygodni i 52 tygodnie	0 (0,0)	15

Źródło: opracowanie własne

7.18.2. Zdarzenia niepożądane

Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 77% chorych, a średnia roczna liczba zdarzeń przypadająca na chorego wynosiła 23,03. Należy jednak odnotować, że największa liczba zdarzeń przypadła w czasie pierwszych 12 tygodni terapii (27,05), natomiast dla okresu wynoszącego powyżej 48 tygodni, wskaźnik ten obniżył się do 11,68. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17,6% chorych, a wskaźnik liczby zdarzeń przypadających na chorego w czasie roku był relatywnie stały dla wskazanych okresów obserwacji. Występowanie ciężkich działań niepożądanych odnotowano u 4,1% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych (ogółem) dla zgodnych z zalecaną w ChPL dawkę leku na podstawie publikacji FDA 2013

Punkt końcowy	Czas trwania terapii [tygodnie]					Ogółem (N=222)
	1-12 (N=222)	13-24 (N=121)	25-36 (N=98)	37-48 (N=82)	>48 (N=52)	
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	170 (76,6)	97 (80,2)	73 (74,5)	66 (80,5)	42 (80,8)	171 (77,0)
Średnia liczba zdarzeń niepożądanych na chorego/rok	27,50	22,10	17,27	19,74	11,68	23,03
Działanie niepożądane ogółem, n (%)	97 (43,7)	43 (35,5)	29 (29,6)	28 (34,1)	19 (36,5)	116 (52,3)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	20 (9,0)	9 (7,4)	5 (5,1)	4 (4,9)	11 (21,2)	39 (17,6)
Średnia liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych na chorego/rok	0,52	0,39	0,35	0,39	0,44	0,31
Ciężkie działania niepożądane, n (%)	4 (1,8)	2 (1,7)	2 (2,0)	1 (1,2)	2 (3,8)	9 (4,1)

Źródło: opracowanie własne

W publikacji FDA 2013 przedstawiono również dane dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych. Najczęściej odnotowywano występowanie wymiotów (34,7% chorych), gorączki (34,2% chorych), bólu głowy (33,8%), kaszlu (23,4% chorych). Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych nie przekraczała 20%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43.

Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych dla zgodnych z zalecaną w ChPL dawkę leku na podstawie publikacji FDA 2013

Punkt końcowy, n (%) / liczba zdarzeń na chorego/rok	Czas trwania terapii [tygodnie]					Ogółem (N=222)
	1-12 (N=222)	13-24 (N=121)	25-36 (N=98)	37-48 (N=82)	>48 (N=52)	
Wymioty	55 (24,8) 2,22	23 (19,0) 1,31	13 (13,3) 0,96	14 (17,1) 1,35	15 (28,8) 0,98	77 (34,7) 1,64
Gorączka	46 (20,7) 1,41	28 (23,1) 1,64	20 (20,4) 1,16	13 (15,9) 1,12	14 (26,9) 0,82	76 (34,2) 1,14
Ból głowy	52 (23,4) 2,92	24 (19,8) 2,10	14 (14,3) 1,11	14 (17,1) 1,60	13 (25,0) 0,96	75 (33,8) 2,56

Punkt końcowy, n (%) / liczba zdarzeń na chorego/rok	Czas trwania terapii [tygodnie]					Ogółem (N=222)
	1-12 (N=222)	13-24 (N=121)	25-36 (N=98)	37-48 (N=82)	>48 (N=52)	
Kaszel	29 (13,1) 0,85	14 (11,6) 0,62	7 (7,1) 0,45	5 (6,1) 0,35	9 (17,3) 0,22	52 (23,4) 0,68
Nudności	32 (14,4) 1,16	12 (9,9) 0,90	6 (6,1) 0,35	10 (12,2) 0,65	4 (7,7) 0,21	43 (19,4) 0,98
Biegunka	22 (9,9) 0,65	7 (5,8) 0,26	4 (4,1) 0,22	4 (4,9) 0,25	9 (17,3) 0,43	37 (16,7) 0,47
Ból kończyn	19 (8,6) 0,62	5 (4,1) 0,25	8 (8,2) 0,49	9 (11,0) 0,77	5 (9,6) 0,23	36 (16,2) 0,59
Ból stawów	18 (8,1) 0,72	11 (9,1) 0,45	9 (9,2) 0,49	5 (6,1) 0,28	5 (9,6) 0,28	35 (15,8) 0,71
Ból brzucha	21 (9,5) 0,72	7 (5,8) 0,43	5 (5,1) 0,23	4 (4,9) 0,30	2 (3,8) 0,06	33 (14,9) 0,46
Zapalenie nosogardzieli	11 (5,0) 0,29	13 (10,7) 0,53	6 (6,1) 0,30	5 (6,1) 0,34	7 (13,5) 0,27	33 (14,9) 0,34
Zmęczenie	15 (6,8) 0,44	8 (6,6) 0,45	5 (5,1) 0,48	8 (9,8) 0,58	5 (9,6) 0,33	31 (14,0) 0,41
Ból w obrębie jamy ustnej i gardła	17 (7,7) 0,51	9 (7,4) 0,34	6 (6,1) 0,33	7 (8,5) 0,55	3 (5,8) 0,16	31 (14,0) 0,44
Zapalenie górnych dróg oddechowych	11 (5,0) 0,26	13 (10,7) 0,54	11 (11,2) 0,62	6 (7,3) 0,50	3 (5,8) 0,14	30 (13,5) 0,32
Ból w nadbrzuszu	15 (6,8) 0,59	5 (4,1) 0,29	6 (6,1) 0,49	3 (3,7) 0,37	6 (11,5) 0,31	25 (11,3) 0,32
Wysypka	7 (3,2) 0,22	10 (8,3) 0,40	5 (5,1) 0,24	5 (6,1) 0,27	6 (11,5) 0,22	23 (10,4) 0,27

Zródło: opracowanie własne

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej występowały te stanowiące manifestację choroby takie jak deformacje kolan, złożenie cewnika żylnego. Oba te zdarzenia zostały ocenione jako nie związane z terapią.

U 3 (1,3%) chorych odnotowano wystąpienie ciężkiej reakcji nadwrażliwości, a u 12 (5,4%) chorych ciężkie reakcje związane z infuzją, jednak wszyscy ci chorzy otrzymali i dobrze tolerowali kolejne infuzje leku.

Reakcje nadwrażliwości ogółem wystąpiły u 16,2%²² chorych, a roczna częstość ich występowania (na jednego chorego) wynosiła 1,06. Roczna częstość występowania reakcji nadwrażliwości dla 5 ocenianych okresów była niska i relatywnie stała w czasie.

Reakcje związane z infuzją leku wystąpiły ogółem u 71,2% chorych (liczba zdarzeń na chorego/rok wynosiła 12,76). W trakcie trwania leczenia odnotowywano stopniowe

²² 20% zgodnie z danymi z publikacji EMA 2014

zmniejszanie częstości występowania tych zaburzeń. W całej populacji otrzymującej ELS w dawce zgodnej z zalecaną tylko 0,82% chorych przerwało lub zakończyło terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas infuzji.

Dane z publikacji *EMA 2014* wskazują ponadto, że najczęściej występującymi reakcjami związanymi z infuzją leku były gorączka 26,1% (0,77 zdarzeń/ pacjento rok), wymioty 23,0% (1,06), ból głowy 22,5% (1,37).

7.18.3. Zdarzenia niepożądane – populacja poniżej 5 r.ż.

Większość zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie badania *MOR-007*, czyli u dzieci poniżej 5. roku życia w czasie 26 tygodni, było zdarzeniami o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, zaobserwowano wystąpienie jedynie 4 ciężkich zdarzeń niepożądanych (infekcja skóry, posocznica, nadwrażliwość, przerost migdałków).

W czasie 52 tygodni wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Najczęściej występowała gorączka (100% chorych), wymioty (80% chorych), kaszel (73,3% chorych). Pomimo, że gorączka i wymioty były najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożdanymi w tym badaniu 46,3% przypadków gorączki i 36,1% przypadków wymiotów wystąpiło poza oknem w którym klasyfikowane są zdarzenia związane z infuzją leku (>1 dnia po zakończeniu infuzji) i były one najprawdopodobniej związane z współistniejącymi chorobami częstymi we wczesnym dzieciństwie. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne (stopień 1.) do umiarkowanego (stopień 2.). Jeden chory doświadczył przerostu migdałków, konieczności wycięcia migdałków oraz kompresji rdzenia kręgowego o ciężkim nasileniu (stopień 3.), jednak wszystkie te zdarzenia zostały ocenione jako nie związane z leczeniem. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu (stopnie 4 i wyższy).

Zdarzenia dotyczące nadwrażliwości na lek zostały zidentyfikowane korzystając z szerokiego terminu dla reakcji anafilaktycznych oraz dla obrzęku naczynioruchowego zgodnie z MedDRA.

Reakcje nadwrażliwości odnotowano u 4 (26,7%) chorych zgodnie z terminem obrzęk naczynioruchowy w MedDRA: pokrzywka 1. i 2. stopnia u 2 (13,3%) chorych, nadwrażliwość 2. stopnia u 2 (13,3%) chorych, świszczący oddech u 1 (6,7%) chorego. Żaden chory nie doświadczył reakcji nadwrażliwości w przypadku uwzględnienia terminu reakcja anafilaktyczna w MedDRA.

Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg MedDRA w czasie 26 i 52 tygodni
na podstawie badania MOR-007

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	ELS	
			n (%)	N
<u>Zdarzenia niepożądane ogółem</u>				
MOR-007 (EMA 2014)	52 tygodnie	Zdarzenia niepożądane (ogółem)	15 (100,0)	15
		Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu (co najmniej 4. stopnia)	0 (0,0)	15
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>				
MOR-007 (FDA 2013)	26 tygodni	Kompresja rdzenia kręgowego	1 (6,7)*	15
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>				
MOR-007 (Haller 2013)	26 tygodni	Kaszel	8 (53,3)	15
MOR-007 (EMA 2014)	52 tygodnie		11 (73,3)	15
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>				
MOR-007 (Haller 2013)	26 tygodni	Wymioty	12 (80,0)	15
MOR-007 (EMA 2014)	52 tygodnie		12 (80,0)	15
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>				
MOR-007 (Haller 2013)	26 tygodni	Gorączka	11 (73,3)	15
MOR-007 (EMA 2014)	52 tygodnie		15 (100,0)	15
<u>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</u>				
MOR-007 (FDA 2013)	24 tygodnie	Pogorszenie zaburzeń hematologicznych	0 (0,0)	15
<u>Ciężkie zdarzenia niepożądane</u>				
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>				
MOR-007 (FDA 2013)	26 tygodni	Infekcja skóry	1 (6,7)	15
		Posocznica	1 (6,7)	15
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>				
MOR-007 (FDA 2013)	26 tygodni	Nadwrażliwość	1 (6,7)	15
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>				
MOR-007 (FDA 2013)	26 tygodni	Przerost migdałków i wycięcie migdałków	1 (6,7)*	15

*zdarzenia odnotowano u tej samej osoby;

Źródło: opracowanie własne

Nasilenie większości zdarzeń (96,4%) raportowanych w czasie 52 tygodni było łagodne do umiarkowanego. Jedenastu chorych (73,3%) doświadczyło co najmniej jednego działania

niepożądanego w czasie 52 tygodni, w tym najczęściej raportowano gorączkę (40,0%) i wymioty (33,3%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające leczenia wystąpiły u 4 (26,7%) chorych. Trzech chorych doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych (obrzęk rdzenia kręgowego, przerost migdałków, kompresja rdzenia kręgowego, infekcja związana z urządzeniem medycznym, infekcja skóry, posocznica), które zostały ocenione jako nie związane z leczeniem a bardziej związane chorobami współistniejącymi lub infekcjami związanymi z urządzeniami medycznymi. Jedynie jeden chory doświadczył ciężkiego zdarzenia niepożądanego (nadwrażliwość o 2. stopniu nasilenia), która została oceniona jako związana z leczeniem.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45.

Częstość występowania działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania MOR-007

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	ELS	
			n (%)	N
Działania niepożądane				
MOR-007 (Harmatz 2014)	52 tygodnie	Działania niepożądane (ogółem)	11 (73,3)	15
		Gorączka	6 (40,0)	15
		Wymioty	5 (33,3)	15
		Ból brzucha	3 (20,0)	15
		Tachykardia	3 (20,0)	15
		Pobudzenie	3 (20,0)	15
		Wzrost temperatury ciała	2 (13,3)	15
		Biegunka	2 (13,3)	15
		Zmęczenie	2 (13,3)	15
		Podwyższone tętno	2 (13,3)	15
		Nadwrażliwość	2* (13,3)	15
		Nudności	2 (13,3)	15
		Wysypka	2 (13,3)	15
		Zwiększona częstość oddechu	2 (13,3)	15
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
MOR-007 (Harmatz 2014, EMA 2014)	52 tygodnie	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem)	4 (26,7)**	15

*jedno ciężkie;

**zgodnie z publikacją Jones 2014: 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych (1 związane z leczeniem)

Źródło: opracowanie własne

U wszystkich chorych raportowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z infuzją leku, których nasilenie było łagodne (stopień 1.) lub umiarkowane (stopień 2.) w tym najczęściej raportowano występowanie gorączki (73,3%) i wymiotów (60,0%). U trzech (20,0%) chorych infuzje zostały zakłócone lub przerwane z powodu zdarzeń niepożądanych wymagających interwencji medycznej. Sześć spośród 743 infuzji (0,8%) prowadziło wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających zakłócenia infuzji i interwencji medycznej w postaci podania dożylnych leków przeciwhistaminowych i/lub steroidów – wszyscy spośród tych chorych otrzymali kolejne infuzje leku.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	ELS	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z infuzją				
MOR-007 (Harmatz 2014)	52 tygodnie	Zdarzenia niepożądane związane z infuzją (ogółem)	15 (100,0)*	15
		Gorączka	11 (73,3)	15
		Wymioty	9 (60,0)	15

*łagodne do umiarkowanych
Źródło: opracowanie własne

7.18.4. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa

W czasie trwania badań nie odnotowano występowania zgonów.

W celu kompleksowej oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono dane przedstawione w publikacji FDA 2013, w której wyodrębniono zdarzenia/działania niepożądane, które wystąpiły podczas stosowania ELS w zalecanej dawce we wszystkich badaniach włączonych do analizy. Dane te są istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej, gdyż w takiej dawce lek będzie stosowany u chorych.

Wykazano, że co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 77% chorych, a średnia roczna liczba zdarzeń przypadająca na chorego wynosiła 23,03, przy czym największa liczba zdarzeń przypadała w czasie pierwszych 12 tygodni terapii (27,05), natomiast dla okresu wynoszącego powyżej 48 tygodni, wskaźnik ten obniżył się do 11,68. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17,6% chorych, a wskaźnik liczby zdarzeń przypadających na chorego w czasie roku był relatywnie stały dla wskazanych okresów obserwacji. Występowanie ciężkich działań niepożądanych odnotowano u 4,1% chorych.

Szczegółowa ocena odnotowanych zdarzeń wykazała, że najczęściej występowały wymioty (34,7% chorych), gorączka (34,2% chorych), ból głowy (33,8%) i kaszel (23,4% chorych).

U 3 (1,3%) chorych odnotowano wystąpienie ciężkiej reakcji nadwrażliwości, a u 12 (5,4%) chorych ciężkie reakcje związane z infuzją, jednak wszyscy ci chorzy otrzymali i dobrze tolerowali kolejne infuzje leku.

Roczna częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem (na jednego chorego) wynosiła 1,06, co można uznać za wartość niską. Ponadto i dla 5 ocenianych okresów była ona relatywnie stała w czasie.

Reakcje związane z infuzją leku wystąpiły ogółem u 71,2% chorych (liczba zdarzeń na chorego/rok wynosiła 12,76), jednak w trakcie trwania leczenia odnotowywano stopniowe zmniejszanie częstości występowania tych zaburzeń. W całej populacji otrzymującej ELS w dawce zgodnej z zalecaną tylko 0,82% chorych przerwało lub zakończyło terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas infuzji.

U dzieci poniżej 5. roku życia (badanie *MOR-007*) najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są wymioty, gorączka i kaszel. Większość zdarzeń, które wystąpiły w czasie tego badania, było o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, co wskazuje na to, że stosowanie ELS jest dobrze tolerowana. Wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej 1 zdarzenia niepożądane związanego z infuzją leku, jednak zdarzenia te były łatwe do opanowania za pomocą leczenia objawowego lub modyfikacji premedykacji i/lub częstości infuzji. Tylko niewielka liczba infuzji została zakłócona lub przerwana i wymagała interwencji medycznej (0,8%). Wszyscy chorzy tolerowali kolejne infuzje następujące po tych wymagających interwencji medycznej.

7.19. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje anafilaktyczne i alergiczne o ciężkim nasileniu

W badaniach klinicznych odnotowano reakcje anafilaktyczne i alergiczne o ciężkim nasileniu. W związku z tym podczas przyjmowania elosulfazy alfa powinno być dostępne odpowiednie wsparcie medyczne, a przed wykonaniem infuzji należy podać leki przeciwhistaminowe oraz ewentualnie leki przeciwgorączkowe. Gdy wystąpią wspomniane zdarzenia, należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie, zgodne ze standardami obowiązującymi w nagłych przypadkach. Powinno się zachować ostrożność podczas ponownego podawania elosulfazy alfa chorym, u których wystąpiły reakcje alergiczne podczas infuzji leku [61]. Reakcje anafilaktyczne w postaci kaszlu, rumienia, uczucia ucisku w gardle, pokrzywki, uderzeń gorąca, sinicy, niedociśnienia, wysypki, duszności, dyskomfortu w klatce piersiowej i objawów żołądkowo-jelitowych w połączeniu z pokrzywą występowały podczas infuzji leku niezależnie od czasu trwania terapii [51].

Reakcje wywołane infuzją

Reakcje spowodowane infuzją są najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, obserwowanymi w badaniach klinicznych. Reakcje te mogą być reakcjami alergicznymi. Chorzy powinni otrzymywać leki przeciwhistaminowe z lub bez leków przeciwgorączkowych przed podaniem infuzji [61]. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji wywołanych infuzją zależy od ciężkości reakcji i obejmuje: zmniejszenie prędkości podawania leku, tymczasowe przerwanie podaży i/lub podaż dodatkowych leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i/lub kortykosteroidów. Jeżeli wystąpi reakcja spowodowana infuzją o ciężkim nasileniu, należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i rozpocząć odpowiednie postępowanie terapeutyczne. Ponowna podaż leku po wystąpieniu reakcji o ciężkim nasileniu powinna być przeprowadzana z ostrożnością i monitorowana przez lekarza prowadzącego [61].

Kompresje rdzenia kręgowego/szyjnego odcinka kręgosłupa

W badaniach klinicznych zaobserwowano wystąpienie kompresji rdzenia kręgowego i szyjnego odcinka kręgosłupa zarówno u chorych, otrzymujących produkt leczniczy Vimizim®, jak i przyjmujących PLC. Chorzy powinni być więc monitorowani pod kątem objawów wspomnianych kompresji (np. ból pleców, paraliż członków poniżej miejsca kompresji, nietrzymanie moczu i kału) oraz objęci odpowiednią opieką medyczną [61, 48].

Dieta niskosodowa

Produkt leczniczy Vimizim® zawiera 8 mg sodu w fiolce i jest podawany w 0,9% roztworze chlorku sodu. Fakt ten należy wziąć pod uwagę w przypadku chorych, będących na diecie o kontrolowanej ilości sodu [61].

Immunogenność

U wszystkich chorych uczestniczących w badaniach klinicznych powstawały przeciwciała przeciwko elosulfazie alfa. U około 80% chorych rozwinęły się przeciwciała neutralizujące, zdolne blokować wiązanie się elosulfazy alfa z kationoniezależnym receptorem mannozo-6-fosforanu. W wielu badaniach zaobserwowano trwałą poprawę parametrów oceny skuteczności i zmniejszenie stężenia siarczanu keratanu (KS) w moczu w miarę upływu czasu pomimo obecności przeciwciał przeciwko elosulfazie alfa. Nie stwierdzono żadnych korelacji pomiędzy wyższymi mianami przeciwciał albo obecnością przeciwciał neutralizujących i pogorszeniem wartości parametrów oceny skuteczności albo występowaniem anafilaksji lub innych reakcji nadwrażliwości. Przeciwciała IgE przeciwko elosulfazie alfa wykryto u $\leq 10\%$ leczonych chorych i nie miały one spójnego związku z anafilaksją lub innymi reakcjami nadwrażliwości i (lub) przypadkami wycofania pacjenta z leczenia [61]

Sorbitol

Osoby, u których wykryto nietolerancję fruktozy, nie powinny przyjmować produktu leczniczego Vimizim® [61].

Komplikacje w obrębie układu oddechowego

Chorzy z ostrą chorobą układu oddechowego lub chorobą przebiegającą z gorączką podczas podaży produktu Vimizim® znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia zagrażających życiu komplikacji z powodu reakcji nadwrażliwości. Należy brać pod uwagę kliniczny stan chorego przed podaniem wspomnianego leku i rozważyć opóźnione jego podanie [48].

U chorych na zespół Morquio A często występuje bezdech senny, więc przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć ocenę drożności dróg oddechowych. Osoby stosujące suplementację tlenem i metodę wspomagania oddychania, zapewniającą stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, powinny podczas infuzji posiadać stosowane urządzenia w dostępnym miejscu na wypadek ostrej reakcji organizmu lub znacznej ospałości/senności, spowodowanej przyjmowaniem leków przeciwhistaminowych [48].

8. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [8].

Według zaleceń GRADE jakość danych z badań randomizowanych należy ocenić jako wysoką w przypadku, gdy nie zidentyfikowano żadnych ograniczeń. Jakość danych z badania MOR-004 oceniono jako wysoką. Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepione, z niewielką utratą chorych (0,6%). Okres obserwacji (24 tygodnie) i wielkość próby (58 osób w grupie ELS i 59 osób w grupie PLC) uznano za wystarczające do wiarygodnego wykazania różnic między analizowanymi grupami. Ponadto, analizowana w badaniu populacja niemal w pełni odpowiada populacji określonej w kryteriach włączenia do analizy. Jakość danych z pozostałych badań powinna być oceniona jako bardzo niska z powodu ich metodyki, jednak biorąc pod uwagę, że zapewniają one dane dla dłuższego okresu obserwacji lub dla punktów końcowych nie ocenianych w badaniu MOR-004 i pozwalają na ocenę spójności wyników z badaniami o różnej metodyce ogólną jakość uwzględnionych danych należy ocenić jako umiarkowaną.

Krytyczną wagę przydzielono wszystkim ocenianym punktom końcowym (oprócz stężenia KS w moczu, stanowiącego jednak biologiczną miarę odpowiedzi na terapię), ponieważ na ich podstawie możliwa jest ocena zmian w zróżnicowanych zaburzeniach charakterystycznych dla MPS IV A i można je uznać za istotne klinicznie.

9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych, w których analizowani byli chorzy przyjmujący elosulfazę alfa – jednakże istnieje duże prawdopodobieństwo, że wyniki z badania MOR-005 mają odniesienie w praktyce klinicznej;
- ⊕ w badaniu MOR-004 wyniki dla porównania z PLC były ograniczone do 24-tygodniowego okresu obserwacji, co było podyktowane względami etycznymi; w związku z tym nie było możliwe porównanie ELS vs PLC dla dłuższego okresu obserwacji. Warto również odnotować, że ramię PLC nie w pełni reprezentuje standardową terapię bez ELS stosowaną w praktyce, gdyż poziom opieki zapewniany chorym w ramieniu PLC był wyższy niż ten w praktyce klinicznej, ponieważ uwzględniał

cotygodniową ocenę stanu zdrowia oraz wizyty w klinice podczas każdej infuzji leku. Mając to na uwadze, jako źródło najbardziej odpowiednich wyników dla naturalnego przebiegu choroby należy uznać badanie *MOR-001 (MorCAP)*;

- ⊕ aby przedstawić długookresową skuteczność badanej interwencji, do dodatkowej analizy włączono *MOR-002* oraz jego przedłużenie *MOR-100*, dla których opisano wyniki dla chorych, przyjmujących różne dawki ELS (0,1mg; 1 mg oraz 2 mg/kg/tydz.), co nie jest w pełni zgodne z zalecanym dawkowaniem.

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych na zespół Morquio A za pomocą nowoczesnej terapii enzymatycznej.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż ELS jest terapią skuteczną i dobrze tolerowaną, więc zasadne jest jej stosowanie w praktyce klinicznej.

W związku z tym, że obecnie nie ma skutecznej metody leczenia MPS IV i stosuje się jedynie doraźne metody leczenia, elosulfaza alfa (ELS) została skonfrontowana względem standardowego leczenia objawowego (naturalnego przebiegu choroby).

Ocena skuteczności

Na podstawie danych z badania *MOR-004*, oceniającego skuteczność terapii w 24-tygodniowym okresie obserwacji udowodniono, że ELS jest terapią skuteczniejszą niż zastosowanie jedynie terapii nieenzymatycznej.

W analizie wykazano, że poprawia ona stan sprawności chorych. Wykazano poprawę wyniku w 6MWT (poprawa o 22,48m, 95% CI: 4,0; 40,9) a różnica była istotna statystycznie. Mając na uwadze opublikowane dane dotyczące zmiany 6MWT w innych chorobach oraz fakt, iż postępujące pogorszenie wydolności wysiłkowej, funkcjonowania układu oddechowego oraz ogólnego funkcjonowania jest wpisane w naturalny przebieg choroby uzyskaną poprawę można uznać za istotną klinicznie. Siłę interwencji oceniono jako dużą. Ponadto wykazano, że efekt leczniczy w podgrupach jest zbliżony do tego efektu w całej analizowanej populacji. Ponadto istotnym jest, że w grupie ELS zmiana wyniku 6MWT wynosiła 36,5 metra co dowodzi, że efekt terapii jest istotny klinicznie.

Wykorzystując test 3-minutowego wchodzenia po schodach, uzyskano dodatkowe dane o zmianach w obciążeniu chorobą, ponieważ w przeciwieństwie do 6MWT, gdzie chory porusza się po płaskiej powierzchni, wchodzenie po schodach wymaga od chorego dużo większego wysiłku. Wykazano numeryczną przewagę ELS nad PLC, jednak nie odnotowano

znamiennych statystycznie różnic między badanymi grupami (MD=1,14; 95% CI: -2,14; 4,43), co może być związane z brakiem standaryzacji wspomnianego testu w analizowanej populacji oraz faktem, że chorzy na zespół Morquio A mają wyjątkowe trudności z wchodzeniem po schodach, a do uzyskania poprawy konieczny jest okres obserwacji dłuższy niż 24 tygodnie.

W badaniu oceniano również zmianę stężenia KS w moczu, na podstawie której można ocenić obiektywnie biologiczny efekt terapii. U chorych w grupie badanej wykazano znaczący, ponad 45% spadek KS w moczu w porównaniu ze spadkiem o 4% w grupie kontrolnej.

Kolejną grupą analizowanych punktów końcowych, były te oceniające funkcjonowanie układu oddechowego. Numeryczną przewagę ELS względem PLC wykazano też dla większości spośród parametrów. Należy mieć jednak na uwadze, że w oparciu o doświadczenia dla innych mukopolisacharydoz do osiągnięcia istotności statystycznej zmiany tych parametrów, okres obserwacji powinien wynosić co najmniej 2 do 3 lat.

W analizie oceniano również zmiany w aktywnościach dnia codziennego, na podstawie kwestionariusza MPS HAQ. W porównaniu z PLC poprawę odnotowano w przypadku domeny mobilność i pomoc opiekuna, poprawy takiej nie odnotowano w domenie samoopieka, ponieważ w większość pytań w tej sekcji nie była istotna dla chorych ani specyficzna dla ich choroby (prawdopodobnie ponieważ kwestionariusz oryginalnie zaprojektowano dla chorych z MPS I, którzy mają deficyty poznawcze). Dla wszystkich domen kwestionariusza w grupie ELS u chorych odnotowano poprawę, jednak w opinii autorów publikacji *FDA 2013* kwestionariusz ten może cechować się nie wystarczającą czułością do wykazania ogólnych zmian u chorych z tak zróżnicowanym, wielkonarządowym schorzeniem.

W ramach oceny aktywności dnia codziennego wykazano również, że w czasie trwania badania w grupie ELS żaden chory nie zaczął korzystać z wózka inwalidzkiego, natomiast w grupie kontrolnej 5 osób (8,5%) zaczęło poruszać się na wózku. Wzrost odsetka w grupie PLC był oczekiwany, ze względu na postępujący charakter choroby. Brak podobnego wzrostu w grupie badanej może być istotnym klinicznie wyznacznikiem skuteczności terapii, gdyż jak wykazano w badaniu dotyczącym naturalnego przebiegu choroby, konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego jest czynnikiem wpływającym na znaczne pogorszenie jakości życia chorych.

W badaniu *MOR-004* oceniano również odpowiedź na leczenie wykorzystując skumulowane dane dla ocenianych wyżej punktów końcowych. Ze względu na zróżnicowanie manifestacji klinicznych choroby ocena jest szczególnie wartościowa, ponieważ daje możliwość oceny ogólnego efektu terapii a nie tylko pojedynczych zmiennych. W ramach analizy uwzględniającej 6MWT, 3MSCT i MVV wykazano, znaczną przewagę grupy badanej, gdy w

ocenie uwzględniono co najmniej 2 (ELS 41,7%, PLC 16,0%) lub wszystkie powyższe parametry. Dodatkowo wykonano analizę O'Brien (test nieparametryczny), która oceniała odpowiedź na leczenie wykorzystując różne konfiguracje następujących zmiennych: 6MWT, 3MSCT, MVV, MPS-HAQ oraz Z-score dla wzrostu. Dla każdej konfiguracji różnica była istotna statystycznie na korzyść ELS, przy czym wraz ze wzrostem liczby elementów w zbiorze różnica była większa. Należy odnotować, że przykładowo wyniki dla 3MSCT nie były istotne statystycznie, jednak kiedy zostały uwzględnione w analizie O'Brien wynik stał się istotny. Ilustruje to, że jeden punkt końcowy nie jest wystarczający do oceny korzyści zdrowotnych związanych z leczeniem.

Poza tym leczenie za pomocą ELS wiąże się ze znacząco mniejszym odchyleniem od normy w zakresie znormalizowanej wysokości ciała w porównaniu z PLC.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że podwójna ocena 6MWT, brakujące dane, występowanie zmiennych odstających lub interakcji w którymkolwiek z punktów pomiaru nie miało wpływu na wyniki analizy. Ponadto dla kluczowych zmiennych (w szczególności 6MWT) odnotowano bardzo nieliczne braki danych, a 99% chorych ukończyło udział w badaniu.

Porównawcza analiza danych dla porównania ELS względem naturalnego przebiegu choroby wykazała znaczące korzyści kliniczne ze stosowania elosulfazy alfa. Jednocześnie dane z badania *MorCAP* wskazują, że chorzy nie otrzymujący ELS doświadczają stopniowego pogorszenia stanu sprawności i wytrzymałości. Co więcej w badaniu *MorCAP* wykazano, że zmiany 6MWT stanowią czułą miarę progresji choroby u chorych na MPS IV A leczonych ambulatoryjnie.

Dodatkowa ocena skuteczności

W badaniu *MOR-005*, będącym przedłużeniem badania *MOR-004* wykazano, że stosowanie ELS jest związane ze stabilną, długotrwałą (łącznie dla obu badań okres obserwacji 72 tygodnie) poprawą parametrów oceniających wydolność funkcjonalną chorych takich jak 6MWT, 3MSCT. [REDACTED]

[REDACTED]. Dodatkowo wykazano, że dzięki długotrwałemu stosowaniu ELS możliwe jest zmniejszenie odsetka i opóźnienie przeprowadzenia operacji ortopedycznych, czyli chorzy przez dłuższy czas zachowują sprawność fizyczną. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono również wyniki badań *MOR-002* oraz *MOR-100*, które umożliwiły ocenę skuteczności terapii w okresie obserwacji przekraczającym 3 lata.

. Podobnie jak w przypadku innych badań odnotowywano również stałe zmniejszanie się stężenia KS w moczu.

W badaniach tych, w uwzględniono również zmiany w zakresie parametrów pulmonologicznych. Ich ocena jest szczególnie istotna mając na uwadze, iż zaburzenia układu oddechowego stanowią główną przyczynę zgonów u chorych na MPS IV A. Na podstawie uzyskanych danych można wnioskować o długookresowej poprawie w zakresie parametrów oddechowych.

W analizie wykorzystano również dane z badania *MOR-007* dla dzieci poniżej 5. roku życia. W badaniu tym zaobserwowano zwiększenie długości/wysokości ciała.

Ocena bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie badania *MOR-004* wykazano, iż stosowanie ELS jest dobrze tolerowane a profil bezpieczeństwa jest zbliżony do innych terapii enzymatycznych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją, jednak można było je ograniczać poprzez odpowiednie dostosowywanie infuzji.

Podczas analizy zdarzeń niepożądanych ogółem (niezależnie od związku z lekiem) nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania tych zdarzeń po podaniu terapii enzymatycznej. Różnic między grupami nie stwierdzono także podczas analizy zdarzeń w rozróżnieniu na nasilenie: łagodne, umiarkowane i ciężkie. Jedynie w przypadku zdarzeń o nasileniu umiarkowanym, które były prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem, stwierdzono zwiększoną częstość wśród osób przyjmujących terapię enzymatyczną. Również w przypadku zdarzeń prawdopodobnie lub możliwe związanych z leczeniem bez względu na nasilenie nie odnotowano różnic między grupami. Udowodniono, że ELS nie zwiększa częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub możliwe związanych z leczeniem. Istotnym jest też odnotowanie, że większość ciężkich zdarzeń niepożądanych była związana z chorobą.

Ponadto, podczas trwania badania nie odnotowano zgonów.

W analizie zdarzeń niepożądanych w podziale wg klasyfikacji MedDRA stwierdzono, iż jest możliwe, że ELS powoduje zwiększenie częstości występowania takich zdarzeń jak: ból brzucha, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka oraz niektóre zdarzenia związane z infuzją (tj. wymioty, dreszcze i gorączka).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W celu pełnej oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono dane sumaryczne dane z 6 włączonych badań (*MOR-004, MOR-002, MOR-100, MOR-005, MOR-007, MOR-008*, dane dla 222 chorych leczonych ELS w zalecanej dawce przez okres do 101 tygodni) przedstawiające częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania ELS w zalecanej dawce. Dane te są istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej, gdyż w takiej dawce lek będzie stosowany u chorych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją, jednak można było je ograniczać poprzez odpowiednie dostosowywanie infuzji.

Wykazano, że co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 77% chorych (średnia roczna liczba zdarzeń przypadająca na chorego 23,03). Największa liczba zdarzeń występowała w czasie pierwszych 12 tygodni terapii, a następnie częstość ich występowania stopniowo się obniżała. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17,6% chorych, a wskaźnik liczby zdarzeń przypadających na chorego w czasie roku był relatywnie stały dla wskazanych okresów obserwacji. Występowanie ciężkich działań niepożądanych odnotowano u 4,1% chorych.

Szczegółowa ocena odnotowanych zdarzeń wykazała, że najczęściej występowały wymioty (34,7% chorych), gorączka (34,2% chorych), ból głowy (33,8%) i kaszel (23,4% chorych).

U 3 (1,3%) chorych odnotowano wystąpienie ciężkiej reakcji nadwrażliwości, a u 12 (5,4%) chorych ciężkie reakcje związane z infuzją, jednak kolejne infuzje leku u tych chorych były dobrze tolerowane.

Roczna częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem (na jednego chorego) wynosiła 1,06. Jest to wartość, którą można uznać za relatywnie niską.

Reakcje związane z infuzją leku wystąpiły ogółem u 71,2% chorych (liczba zdarzeń na chorego/rok wynosiła 12,76), zaznaczyć należy, że w trakcie trwania leczenia odnotowywano stopniowe zmniejszanie częstości występowania tych zaburzeń. W całej populacji otrzymującej ELS w dawce zgodnej z zalecaną tylko 0,82% chorych przerwało lub zakończyło terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas infuzji.

Należy jednak zaznaczyć, że kontrola reakcji anafilaktycznych i alergicznych o ciężkim nasileniu jest możliwa dzięki prewencyjnemu stosowaniu leków przeciwhistaminowych i/lub leków przeciwgorączkowych przed podaniem infuzji.

U dzieci poniżej 5. roku życia (badanie *MOR-007*) najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są wymioty, gorączka i kaszel. Większość zdarzeń, które wystąpiły w czasie tego badania, było o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, co wskazuje na to, że stosowanie ELS jest dobrze tolerowane.

W czasie trwania badań nie odnotowano występowania zgonów.

U wszystkich chorych, u których zastosowano elosulfazę alfa pojawiły się przeciwciała. Pomimo obecności przeciwciał odnotowywano utrzymującą się poprawę w zakresie parametrów oceniających skuteczność terapii oraz redukcję stężenia KS w moczu we wszystkich badaniach klinicznych. Obecność przeciwciał nie była skorelowana ze stężeniem KS w moczu, redukcją wytrzymałości chorych lub występowaniem reakcji anafilaktycznych lub nadwrażliwości.

Wnioski

Analiza skuteczności ELS względem PLC wykazała znamiennej statystycznie oraz istotnej klinicznie przewagę ELS dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim był 6MWT, zarówno w populacji ogólnej jak również dla wszystkich zdefiniowanych podgrup. Wyniki wskazują również na korzyści płynące z zastosowania ELS dla większości drugo- i trzeciorzędowych punktów końcowych (włączając 3MWT, parametry oddechowe, parametry antropometryczne) co wskazuje na skuteczność terapii w odniesieniu do szerokiego spektrum możliwych manifestacji klinicznych choroby. Dodatkowo na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że stosowanie ELS może znacząco wpływać na poprawę jakości życia chorych, ponieważ wykazano, że u chorych następuje poprawa w różnych aktywnościach dnia codziennego, odsetek chorych u których konieczne było wykonanie operacji był niski a czas do jej wykonania dłuższy niż w przypadku nie stosowania ELS. Dodatkowo w badaniu *MOR-004* u żadnego nowego chorego nie zaistniała konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego, co mając na uwadze wyniki badania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby ma bezpośredni związek z jakością życia chorych. Długookresowa skuteczność terapii (maksymalny okres obserwacji przekraczający 3 lata) została potwierdzona w badaniach jednoramiennych. [REDACTED]

Co więcej zestawienie danych z badań *MOR-004* i *MorCAP* wykazało, że chorzy nie stosujący ELS doświadczają stopniowego pogorszenia stanu sprawności oraz wytrzymałości podczas gdy u chorych stosujących ELS odnotowywana jest stopniowa poprawa wyników.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie ELS może powodować zwiększenie częstości niektórych zdarzeń oraz częstości występowania reakcji związanych z infuzją takich jak reakcje anafilaktyczne i alergiczne. Mając na uwadze korzyści płynące ze zastosowania ELS i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa opiniowanej technologii enzymatycznej, jeżeli jest ona stosowana zgodnie z zaleceniami, uwzględnionymi w publikacjach skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż mając na uwadze postępujący charakter choroby oraz jej znaczną heterogeniczność pod względem objawów, uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania elosulfazy alfa w praktyce klinicznej i należy ją uznać za pierwszą skuteczną i dostępną metodę leczenia chorych na zespół Morquio A.

11. Dyskusja

MPS IV A jest ultra-rzadką chorobą wielonarządową, która jest poważna i silnie wyniszczająca. Postępująca natura choroby sprawia, że oczekiwana długość życia chorych jest znacznie obniżona i chorzy najczęściej umierają w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Choroba dotyka pacjentów już we wczesnym dzieciństwie i wpływa na funkcjonowanie serca, płuc jak również mobilność chorych. Ponadto powoduje ból, utratę energii oraz zwiększoną konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego. Choroba nie dotyka mózgu, w związku z czym inteligencja chorych nie odbiega od normy i narażeni są oni przez to na duże napięcie psychiczne związane z chorobą. MPS IV A jest chorobą, w odniesieniu do leczenia której istnieją duże niezaspokojone potrzeby medyczne chorych, ze względu na fakt, że do tej pory nie było standardowej lub zatwierdzonej w Unii Europejskiej terapii innej niż produkt Vimizim®. Obecnie leczenie jest głównie objawowe i nie wpływa na przyczynę choroby ani nie modyfikuje przebiegu choroby.

Produkt Vimizim® jest pierwszym i jedynym lekiem wpływającym na przyczynę choroby, zapobiegającym progresji choroby i poprawiającym status funkcjonalny i jakość życia chorych na MPS IV A niezależnie od wieku. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Vimizim® zostały ustalone w oparciu o program badawczy, który jest największym i najbardziej kompleksowym programem dotyczącym leczenia chorób spichrzeniowych przeprowadzonym przed

dopuszczeniem leku do obrotu. W badaniach klinicznych zaobserwowano poprawę z zakresie wielu zmiennych u zróżnicowanej grupy chorych.

W głównym badaniu trzeciej fazy u chorych na MPS IV A leczonych produktem Vimizim® w zalecanej dawce przez 24 tygodnie wykazano istotną statystycznie poprawę w wyniku 6MWT, który był *a priori* wybrany jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Co więcej w odniesieniu do większości drugorzędowych i trzeciorzędowych punktów końcowych wykazano numeryczną poprawę, włączając punkty końcowe dotyczące funkcjonowania układu oddechowego, wykonywania czynności dnia codziennego oraz rozwoju. Uzyskane wyniki były spójne we wszystkich podgrupach chorych, co wskazuje, że można je odnieść do całej populacji chorych na MPS IV A. Ponadto uzyskane poprawy wyników, podobnie do innych MPS, w długim okresie czasu mogą przełożyć się na istotne klinicznie korzyści takie jak redukcja śmiertelności, poprawa funkcjonowania serca i płuc oraz redukcja progresji choroby. Długookresowe dane z badania trzeciej fazy wskazują, że terapia produktem Vimizim® przez okres 1,5 roku (72 tygodnie) skutkuje ciągłą poprawą w zakresie wydolności oraz funkcjonowania układu oddechowego, redukcją konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego oraz zmniejszeniem częstości i wydłużeniem czasu do wykonania operacji. Co więcej poprawa w zakresie funkcjonowania układu oddechowego była obserwowana w czasie trzyletniego okresu obserwacji w przedłużeniu badania drugiej fazy, co jest spójne z wynikami uzyskiwanymi dla terapii enzymatycznych stosowanych w innych mukopolisacharydozach.

Stosowanie terapii biologicznych jest związane z ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z podaniem leku. W wielu badaniach nasilenie reakcji związanych z podaniem ELS było łagodne do umiarkowanego a same zdarzenia były łatwe do opanowania przy pomocy leczenia objawowego i/lub modyfikacji częstości infuzji. Mniej niż 1% infuzji wymagał ich zakłócenia lub przerwania i jednoczesnego zastosowania interwencji medycznej. Bezpieczeństwo ELS wspierają dane z badań *MOR-004*, *MOR-002* jak również badań w toku. Nie wykazano widocznego wzrostu częstości występowania zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas eskalacji dawki leku lub jego długookresowego stosowania.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż wszystkie analizowane punkty końcowe (oprócz zmian stężenia KS w moczu) mają wagę krytyczną, ponieważ są niezbędne do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii. Ogólną jakość danych z badań włączonych do analizy uznano za umiarkowaną. Szczegółowe uzasadnienie oceny znajduje się w rozdziale powyżej (Rozdział 7.12 i 7.17.4).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym ze zróżnicowaną grupą chorych. Analizowana próba nie była liczna, jednak mając na uwadze fakt, że jest to choroba rzadka, można uznać, że liczba chorych jest akceptowalna. Ponadto analiza została uzupełniona wynikami z przedłużenia badania RCT, z badania jednoramiennego przeprowadzonego wśród dzieci poniżej 5. r. ż. (czyli wśród grupy chorych, którzy nie byli włączani do badania randomizowanego), dwóch badań eksperymentalnych jednoramiennych, dla których uwzględniono długookresowe dane dla chorych, przyjmujących różne dawki ELS, oraz pojedynczego ramienia z badania randomizowanego. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. Uwzględniono 6 badań eksperymentalnych (RCT, przedłużenie badania RCT, 3 badania jednoramiennie, pojedyncze ramię z badania RCT) dodatkowo uwzględniono badanie obserwacyjne opisujące naturalny przebieg choroby. Łącznie, analizie poddano dużą i różnorodną populację chorych, którą można uznać za reprezentatywną, ponieważ w pełni pokrywa się z wnioskowaną populacją. Dane dla ELS uzyskane w badaniach eksperymentalnych trudno jednak odnieść na praktykę kliniczną, ponieważ nie odnaleziono badań obserwacyjnych oceniających efektywność i bezpieczeństwo opiniowanej technologii medycznej, niemniej jednak dane wyniki z badania MOR-005 mogą mieć odniesienie w praktyce klinicznej. Ponadto, badania MOR-005, MOR-007 nie zostały jeszcze zakończone. Poza tym, dane uzyskane z badań MOR-002 i jego przedłużenia jak również część danych z badania MOR-005, uwzględniają różne dawki ELS, w związku z czym wyniki z tych badań mogą być niedoszacowane.

Dane odnośnie długo- i krótkookresowego bezpieczeństwa i skuteczności z ogólnościowego programu badawczego są spójne i wskazują na korzyści kliniczne oraz dobrą tolerancję ELS stosowanej w infuzjach 2,0 mg/kg/tydzień. Poprawy zaobserwowane w badaniach klinicznych przekładają się na istotne klinicznie korzyści dla chorych, w szczególności mając na uwadze postępujący charakter choroby, heterogenność jej manifestacji klinicznych, szeroki zakres grup wiekowych uwzględnionych w badaniach oraz długookresowy efekt odkładania się GAG. Ryzyka związane z leczeniem, np. głównie reakcje związane z infuzją były łatwe do opanowania i prowadziły w minimalnym stopniu do zakłócenia leczenia (99,4% chorych ukończyło badanie MOR-004). Odpowiednia profilaktyka i podawanie infuzji redukuje objawy związane z infuzją leku.

Dowody naukowe odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa wskazują, że stosunek korzyści do ryzyka dla produkt Vimizim® jest korzystny, a lek jest odzwierciedleniem niezaspokojonych potrzeb medycznych chorych na MPS IV A w każdym wieku.

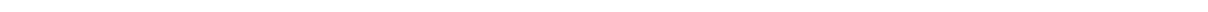
[Redacted text block]

[Redacted text] Ponadto, wyniki badań przypadków rodzeństw chorych na MPS inne niż IV A²³ wykazały, że enzymatyczna terapia zastępcza u chorych z MPS bez znaczących objawów klinicznych opóźnia pojawienie się objawów klinicznych choroby nawet o 10 lat. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

²³ **Furujo**, M. et al., Mol. Genet. Metab. 2011 (104): 597–602; **McGill** J.J. et al. Clin Genet. 2010 May;77(5):492-8; **Gabrielli** O et al. Pediatrics 2010;125:e183 -7; **Tajima** et al. Mol Genet Metab. 2013 Mar;108(3):172-7; **Tylki-Szymanska** A. et al. Acta Paediatr 2012: 101; e42 – e47



12. Załączniki

12.1. Obliczenia własne autorów analizy

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności (CI, ang. *confidence interval*).

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. potrzeba korzystania z wózka inwalidzkiego) wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 (zero) i przedział ufności niezawierający 0 (zero) wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla potrzeby korzystania z wózka inwalidzkiego w 24. tygodniu badania parametr OR wyniósł 1,19 (95% CI: 0,57; 2,45). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ELS jest o 19% wyższa od tej szansy w grupie przyjmującej PLC. Natomiast wartość parametru RD wynosiła 0,04 (95% CI: -0,14; 0,22), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 4% wyższe w grupie leczonej ELS niż w grupie otrzymującej PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie była istotna statystycznie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odpowiedź na leczenie), gdy wartość parametru RD jest wyższa niż 0 (zero) i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 (zero) wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą 3MSCT parametr OR w porównaniu z PLC wyniósł 2,41 (95% CI: 1,03; 5,63). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ELS jest 2,41 razy większa niż w grupie otrzymującej PLC. Z kolei wartość parametru RD wyniosła 0,20 (95% CI: 0,01; 0,38), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 20% większe w grupie leczonej ELS niż w grupie otrzymującej PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Następnie obliczono parametr NNT, który wyniósł 5 (95% CI: 3; 100), co oznacza, że 5 chorych należy poddać leczeniu enzymatycznemu, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie w czasie 24 tygodni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowany jest jako różnica na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik.

Przykładowo, dla 6MWT parametr MD wyniósł 23,00 (95% CI: 3,06; 42,94). Oznacza to, że w grupie otrzymującej ELS po 24 tygodniach średnia zmiana dystansu, jaki chory jest w stanie przejść w czasie 6 min. jest większa o 23 m w porównaniu z tym dystansem w grupie PLC. Różnica jest statystycznie istotna na korzyść grupy badanej.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, OR, RD i NNT zamieszczono w rozdziale 7.7

12.1.1. Skuteczność

Tabela 46.
6MWT na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI) dla zmiany	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
6MWT [m]							
MOR-004 (FDA 2013)	Wartości początkowe	203,9 (76,32)	58	211,9 (69,88)	59	23,00 (3,06; 42,94)***	TAK
	Wartości końcowe	243,3 (83,53)	57*	225,4 (83,22)	59		
	Zmiana#	36,5 (58,49)**	57	13,5 (50,63)	59		

*1 chorego utracono po wykonaniu pierwszej infuzji;

**na podstawie zmiany oraz wartości początkowych obliczono, że średni 6MWT poprawił się o 17,9%. Autorzy badania podają jednak, iż u chorych otrzymujących ELS po 24 tygodniach nastąpiła poprawa wyniku 6MWT o średnio 23,9% w stosunku do wartości na początku badania;

***ponadto w publikacji podano: dla wartości zaobserwowanych MD=23,0 (95% CI: 2,9; 43,1), dla wartości opartych na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości 6MWT na początku badania oraz do grup wiekowych MD=22,48 (95% CI: 4,01; 40,91; p=0,0174). Różnica średnich została obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów, wynik podano dla N=57 (rozbieżność danych: w publikacji podano także informację, że wyniki przedstawiono dla populacji ITT); dane estymowane na 24 tygodnie.

#u chorych, u których obserwowano zdarzenia niepożądane związane z infuzją odnotowywano poprawę parametru 6MWT średnio o 2 m mniejszą w przypadku ELS i 1 m mniejszą w przypadku PLC w porównaniu do chorych, u których nie odnotowano takich zdarzeń. U chorych, u których obserwowano reakcje anafilaktyczne odnotowywano poprawę parametru 6MWT średnio o 1 m większą w przypadku ELS i 5 m większą w przypadku PLC w porównaniu do chorych, u których nie odnotowano takich zdarzeń. U chorych, u których obserwowano reakcję anafilaktyczną, odnotowywano poprawę parametru 6MWT średnio o 26 m większą w przypadku ELS w porównaniu do chorych, u których nie odnotowano takich zdarzeń [48];

Źródło: opracowanie własne

Tabela 47.
Parametr 3MSCT na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI) dla zmiany	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
3MSCT [schody/min.]							
MOR-004 (Hendriksz 2014a,	Wartości początkowe	29,6 (16,44)	58	30,0 (14,05)	59	1,20 (-1,82; 4,22)**	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI) dla zmiany	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
FDA 2013, VPM 2013)	Wartości końcowe	34,9 (18,39)	57*	33,6 (18,36)	59		
	Zmiana	4,8 (8,06)	57	3,6 (8,51)	59		

*1 chorego utracono po wykonaniu pierwszej infuzji;

**dodatkowo w publikacji FDA 2013 podano: dla wartości zaobserwowanych MD=1,1 (95% CI: -1,9; 4,2), dla opartych na modelu średnich wartości, dostosowywanych do wartości na początku badania MD=1,14 (95% CI: -2,14; 4,43, p-wartość wynosi 0,494). Różnica średnich została obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów, wynik podano dla N=57 (rozbieżność danych: w publikacji podano także informację, że wyniki przedstawiono dla populacji ITT); dane estymowane na 24 tygodnie;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 48.

Stężenie KS w moczu na podstawie badania MOR-004 – w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI) dla zmiany	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Stężenie KS w moczu [µg/mg]							
MOR-004 (FDA 2013, Hendriksz 2014a)	Wartości początkowe	26,9 (14,11)	58	25,7 (15,09)	58	-40,70 (-49,60; -31,80)*	TAK
	Wartości końcowe	14,2 (8,38)	54	24,3 (13,45)	56		
	Zmiana [%]	-45,1 (19,89)	54	-4,4 (27,03)	55		

*dodatkowo w publikacji FDA 2013: dla wartości zaobserwowanych MD=-40,7 (95% CI: -49,7; -31,6), dla wartości: opartych na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości na początku badania MD=-40,7 (95% CI: -49,0; -32,4), p<0,0001. Różnica średnich została obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów, wynik podano dla N=54 (rozbieżność danych: w publikacji podano także informację, że wyniki przedstawiono dla populacji ITT).

Źródło: opracowanie własne

Tabela 49.

Różnica w MVV na podstawie badania MOR-004 – dane estymowane na 24 tygodnie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
MOR-004 (Hendriksz 2014a, FDA 2013, VPM 2013, BMRN 2012)	MVV##	14,40 (36,86)###	58	4,19 (35,95)###	59	10,21 (-2,99; 23,41)#	NIE

#w publikacjach FDA 2013 oraz BMRN 2012 podano także efekt leczniczy (różnicę opartych na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości na początku badania), który wyniósł MD=10,31 (95% CI: -1,79; 22,42; p=0,0943). Efekt leczniczy został policzony dla 49 chorych w grupie ELS (średnia zmiana MVV wynosiła dla nich 10,8%) i 50 chorych w grupie PLC (średnia zmiana MVV wyniosła dla nich 2,4%)

##według autorów publikacji VPM 2013 po 24 tygodniach chorzy otrzymujący ELS osiągnęli średnio 12,4% wyższe wyniki parametru MVV w porównaniu do wartości początkowych;

###dane odczytane z wykresu;

^wartość podana w publikacji Hendriksz 2014.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 50.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza MPS HAQ na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		MD (95% CI)	IS ²⁴
		Średnia (SD)	N ²⁵	Średnia (SD)	N		
MPS HAQ (zmiana) [pkt.]							
<i>MOR-004 (FDA 2013, Hendriksz 2014a)</i>	Domena: mobilność	-0,7 (12,0)	57	-0,5 (13,83)	59	-0,20 (-4,91; 4,51)*	NIE
	Domena: samoopieka	-0,3 (6,79)	57	-0,4 (9,14)	59	0,10 (-2,82; 3,02)*	NIE
	Domena: pomoc opiekuna	-2,3 (53,0)	57	-1,1 (44,1)	58	-1,20 (-19,04; 16,64)*	NIE

*w publikacji *FDA 2013* podano efekt leczniczy (różnicę opartych na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości na początku badania), który wynosił -0,3 (95% CI: -0,8; 0,3), p=0,3355 dla domeny: mobilność, 0,1 (95% CI: -0,3; 0,5), p=0,7367 dla domeny: samoopieka i -0,9 (95% CI: -2,8; 1,1), p=0,3990 dla domeny: pomoc opiekuna. Dodatkowo, na rysunkach w publikacji *FDA 2013* odnaleziono inne wartości dla niniejszych punktów końcowych, najprawdopodobniej zostały one pomyłkowo przedstawione i zdecydowano się na podanie wartości, które podane były łącznie z p-wartością; dane estymowane na 24 tygodnie

Źródło: opracowanie własne

Tabela 51.

Częstość występowania potrzeby korzystania z wózka inwalidzkiego na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
		n ²⁶ (%)	N*	n (%)	N*				
Potrzeba korzystania z wózka inwalidzkiego									
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Wartości początkowe	31 (53,4)	58	24 (40,7)	59	1,67 (0,81; 3,48)	0,13 (-0,05; 0,31)	n/d	NIE
	Wartości końcowe	31 (53,4)	58	29 (49,2)	59	1,19 (0,57; 2,45)	0,04 (-0,14; 0,22)	n/d	NIE**
	Zmiana***	0 (0,0)	58	5 (8,5)	59	0,13 (0,02; 0,76)	-0,08 (-0,16; -0,01)	13 (7; 100)	TAK**

*przyjęto wartości dla populacji ITT;

**nieznana jest przyczyna rozbieżności w istotności statystycznej;

***liczba nowych chorych, którzy rozpoczęli korzystanie z wózka inwalidzkiego w czasie trwania badania

Źródło: opracowanie własne

²⁴ istotność statystyczna

²⁵ liczba chorych w grupie

²⁶ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

Tabela 52.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie									
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	≥ 15% poprawa 6MWT	22* (45,6)	48	15* (30,5)	50	1,97 (0,86; 4,53)	0,16 (-0,03; 0,35)	n/d	NIE
	≥ 20% poprawa 3MSCT	22* (45,6)	48	13* (25,4)	50	2,41 (1,03; 5,63)	0,20 (0,01; 0,38)	5 (3; 100)	TAK
	≥ 20% poprawa MVV	14* (28,6)	48	6* (12,0)	50	3,02 (1,05; 8,68)	0,17 (0,01; 0,33)	6 (4; 100)	TAK**
	≥1 z powyższych parametrów	30 (62,5)	48	25 (50,0)	50	1,67 (0,74; 3,73)	0,13 (-0,07; 0,32)	n/d	NIE
	≥2 z powyższych parametrów	20 (41,7)	48	8 (16,0)	50	3,75 (1,45; 9,69)	0,26 (0,08; 0,43)	4 (3; 13)	TAK
	Wszystkie powyższe parametry	5 (10,4)	48	0 (0,0)	50	8,41 (1,40; 50,41)	0,10 (0,01; 0,20)	10 (5; 100)	TAK

*wartości obliczono na podstawie N i %, podanych w badaniu;

**w badaniu podano, że różnica między grupami nie jest statystycznie istotna, p=0,0576.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 53.
Parametry antropometryczne na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy Populacja	ELS		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Dynamika wzrostu (zmiana) [liczba SD od średniej wartości]							
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Mężczyźni do 18. roku życia i kobiety do 15. roku życia	0,5 (1,06)	44	0,2 (1,14)	40	0,30 (-0,17; 0,77)*	NIE
Znormalizowana wysokość ciała (zmiana) [liczba SD od średniej wartości]							
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Mężczyźni do 18. roku życia i kobiety do 15. roku życia	0,0 (0,40)	44	-0,2 (0,38)	40	0,20 (0,03; 0,37)*	TAK**

*w publikacji FDA 2013 podano także efekt leczniczy (różnicę opartych na modelu średnich wartości, dostosowanych do wartości na początku badania), obliczony za pomocą metody najmniejszych kwadratów, który wynosił 0,39 (95% CI: -0,08; 0,87; p=0,1032) dla dynamiki wzrostu i 0,14 (95% CI: -0,03; 0,31; p=0,1149) dla znormalizowanej wysokości ciała; dane estymowane na 24 tygodnie

**w badaniu podano informację o nieistotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Obydwa wyniki są na granicy istotności statystycznej, więc wynik mógł być spowodowany inną metodą obliczania.

Źródło: opracowanie własne

12.1.1. Bezpieczeństwo

Tabela 54.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych** na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Nasilenie*	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Zdarzenia niepożądane										
MOR-004 (Hendriksz 2014a, FDA 2013)	Ogółem	56 (96,6)	58	57 (96,6)	59	0,98 (0,13; 7,22)	-0,001 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE	
	Łagodne nasilenie	28 (48,3)	58	36 (61,0)	59	0,60 (0,29; 1,24)	-0,13 (-0,31; 0,05)	n/d	NIE	
	Umiarkowane nasilenie	26 (44,8)	58	20 (33,9)	59	1,58 (0,75; 3,34)	0,11 (-0,07; 0,29)	n/d	NIE	
	Ciężkie nasilenie	2 (3,4)	58	1 (1,7)	59	2,07 (0,18; 23,49)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE	
	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwe związane z podawanym lekiem									
	Ogółem	42 (72,4)	58	36 (61,0)	59	1,68 (0,77; 3,65)	0,11 (-0,06; 0,28)	n/d	NIE	
	Łagodne nasilenie	24 (41,4)	58	32 (54,2)	59	0,60 (0,29; 1,24)	-0,13 (-0,31; 0,05)	n/d	NIE	
	Umiarkowane nasilenie	16 (27,6)	58	4 (6,8)	59	5,24 (1,63; 16,83)	0,21 (0,08; 0,34)	4 (2; 12)	TAK	
	Ciężkie nasilenie	2 (3,4)	58	0 (0,0)	59	7,65 (0,47; 123,81)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane									
	Ogółem	9 (15,5)***	58	2 (3,4)	59	5,23 (1,08; 25,39)	0,12 (0,02; 0,23)	8 (4; 50)	TAK	
	Łagodne nasilenie	2 (3,4)	58	0 (0,0)	59	7,65 (0,47; 123,81)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE	
	Umiarkowane nasilenie	6 (10,3)	58	1 (1,7)	59	6,69 (0,78; 57,44)	0,09 (0,002; 0,17)	11 (5; 500)	TAK	
	Ciężkie nasilenie	1 (1,7)	58	1 (1,7)	59	1,02 (0,06; 16,66)	0,0003 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwe związane z podawanym lekiem									
	Ogółem	2 (3,4)	58	0 (0,0)	59	7,65 (0,47; 123,81)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE	
	Łagodne nasilenie	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
	Umiarkowane nasilenie	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Nasilenie*	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Ciężkie nasilenie	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Zgony								
	n/d	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

*o łagodnym nasileniu – brak ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności, o umiarkowanym nasileniu – częściowe ograniczenie w wykonywaniu codziennych czynności, o ciężkim nasileniu – niezdolność do wykonywania codziennych czynności;

**wszystkie zdarzenia niepożądane wystąpiły podczas leczenia. Osoby, u których wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie niepożądane, były liczone tylko raz (pod uwagę brano największe nasilenie);

***większość z nich była prawdopodobnie związana z infuzją, procedurą podawania leku lub z zespołem Morquio A. Tylko 2 zdarzenia wg badacza mogły być związane z podawanym lekiem;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 55.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych*, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych przyjmujących ELS na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
MOR-004 (FDA 2013)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (17,2)	58	9 (15,3)	59	1,16 (0,43; 3,10)	0,02 (-0,11; 0,15)	n/d	NIE
	Zapalenie ucha środkowego	9 (15,5)	58	4 (6,8)	59	2,53 (0,73; 8,72)	0,09 (-0,03; 0,20)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
MOR-004 (FDA 2013)	Ból głowy***	24 (41,4)	58	21 (35,6)	59	1,28 (0,61; 2,69)	0,06 (-0,12; 0,23)	n/d	NIE
MOR-004 (VPM 2013)		15 (25,9)	58	9 (15,3)	59	1,94 (0,77; 4,87)	0,11 (-0,04; 0,25)	n/d	NIE
MOR-004 (FDA 2013)	Kompresja rdzenia kręgowego	0 (0,0)	58**	2 (3,4)	59**	0,14 (0,01; 2,19)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
	Zawroty głowy (ang. dizziness)	7 (12,1)	58	3 (5,1)	59	2,56 (0,63; 10,44)	0,07 (-0,03; 0,17)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
MOR-004 (FDA 2013)	Duszność	7 (12,1)	58	3 (5,1)	59	2,56 (0,63; 10,44)	0,07 (-0,03; 0,17)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Kaszel	16 (27,6)	58	21 (35,6)	59	0,69 (0,31; 1,51)	-0,08 (-0,25; 0,09)	n/d	NIE
	Zapalenie nosogardzieli	10 (17,2)	58	9 (15,3)	59	1,16 (0,43; 3,10)	0,02 (-0,11; 0,15)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Biegunka	12 (20,7)	58	7 (11,9)	59	1,94 (0,70; 5,34)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Ból brzucha***	14 (24,1)	58	5 (8,5)	59	3,44 (1,15; 10,28)	0,16 (0,03; 0,29)	6 (3; 33)	TAK
<i>MOR-004 (VPM 2013)</i>		12 (20,7)	58	1 (1,7)	59	15,13 (1,90; 120,67)	0,19 (0,08; 0,30)	5 (3; 12)	TAK
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Ból jamy ustnej i gardła	12 (20,7)	58	7 (11,9)	59	1,94 (0,70; 5,34)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
	Ból w nadbrzuszu	9 (15,5)	58	5 (8,5)	59	1,98 (0,62; 6,33)	0,07 (-0,05; 0,19)	n/d	NIE
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Nudności***	18 (31,0)	58	12 (20,3)	59	1,76 (0,76; 4,10)	0,11 (-0,05; 0,26)	n/d	NIE
<i>MOR-004 (VPM 2013)</i>		14 (24,1)	58	4 (6,8)	59	4,38 (1,34; 14,23)	0,17 (0,05; 0,30)	5 (3; 20)	TAK
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Wymioty***	26 (44,8)	58	21 (35,6)	59	1,47 (0,70; 3,09)	0,09 (-0,08; 0,27)	n/d	NIE
<i>MOR-004 (VPM 2013)</i>		18 (31,0)	58	4 (6,8)	59	6,19 (1,94; 19,69)	0,24 (0,11; 0,38)	4 (2; 9)	TAK
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Zapalenie żołądka i jelit	7 (12,1)	58	4 (6,8)	59	1,89 (0,52; 6,83)	0,05 (-0,05; 0,16)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Wysypka	6 (10,3)	58	5 (8,5)	59	1,25 (0,36; 4,33)	0,02 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Ból kończyn	9 (15,5)	58	9 (15,3)	59	1,02 (0,37; 2,79)	0,003 (-0,13; 0,13)	n/d	NIE
	Ból pleców	7 (12,1)	58	6 (10,2)	59	1,21 (0,38; 3,85)	0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Ból stawów	10 (17,2)	58	17 (28,8)	59	0,51 (0,21; 1,25)	-0,12 (-0,27; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Dreszcze	6 (10,3)	58	1 (1,7)	59	6,69 (0,78; 57,44)	0,09 (0,002; 0,17)	11 (5; 500)	TAK
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Gorączka***	25 (43,1)	58	17 (28,8)	59	1,87 (0,87; 4,03)	0,14 (-0,03; 0,31)	n/d	NIE
<i>MOR-004 (VPM 2013)</i>		19 (32,8)	58	8 (13,6)	59	3,11 (1,23; 7,83)	0,19 (0,04; 0,34)	5 (2; 25)	TAK
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Zmęczenie***	9 (15,5)	58	15 (25,4)	59	0,54 (0,21; 1,35)	-0,10 (-0,24; 0,05)	n/d	NIE
<i>MOR-004 (VPM 2013)</i>		6 (10,3)	58	2 (3,4)	59	3,29 (0,64; 17,02)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Zmniejszenie saturacji	6 (10,3)	58	6 (10,2)	59	1,02 (0,31; 3,37)	0,002 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
<i>MOR-004 (FDA 2013)</i>	Istotne klinicznie zaburzenia w EKG	0 (0,0)	58**	0 (0,0)	59**	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	Nasilenie zaburzeń hematologicznych	0 (0,0)	58**	0 (0,0)	59**	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

*osoby, u których odnotowano więcej niż 1 zdarzenie niepożądane w ramach kategorii, były liczone tylko raz w ramach tej kategorii;

**nie podano w publikacji, przyjęto wartości dla populacji ITT;

***nie wiadomo jaki rodzaj zdarzeń niepożądanych został przedstawiony w publikacji *VIMIZIM™ (elosulfase alfa) Product Monograph*, widoczne jest jednak, że wszystkie zdarzenia występowały z mniejszą częstością, możliwe więc że były to zdarzenia o większym związku z lekiem.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 56.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
<i>MOR-004 (Hendriksz 2014a)</i>	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N				
	Zapalenie ucha środkowego	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE	
	Zaburzenia układu immunologicznego								
	Nadwrażliwość	1 (1,7)*	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE	
	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE	
	Zaburzenia ucha i błędnika								
	Głuchota	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59	0,14 (0,003; 6,94)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE	
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
	Zapalenie płuc	2 (3,4)	58	0 (0,0)	59	7,65 (0,47; 123,81)	0,03 (-0,02; 0,09)	NIE	
	Zaburzenia żołądka i jelit								
	Wymioty	1 (1,7)*	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE	
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
	Gorączka Denga	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE	
	Pokrzywka	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE	
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
	Kompresja kręgów szyjnych	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59	0,14 (0,003; 6,94)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE	
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
	Ból w miejscu infuzji	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE	
	Procedury medyczne i chirurgiczne								
	Konieczność zdjęcia szwów	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE	

*zdarzenie niepożądane, które wg badacza mogło być związane z podawanym lekiem;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 57.

Częstość występowania reakcji anafilaktycznych* na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
MOR-004 (Hendriksz 2014a, FDA 2013)	≥1 reakcja anafilaktyczna**	12 (20,7)	58	7 (11,9)	59	1,94 (0,70; 5,34)	0,09 (-0,04; 0,22)	NIE
	Reakcja anafilaktyczna SMQ**							
	Ogółem	3 (5,2)	58	1 (1,7)	59	3,16 (0,32; 31,34)	0,03 (-0,03; 0,10)	NIE

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	Duszność	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
	Kaszel	1 (1,7)	58	1 (1,7)	59	1,02 (0,06; 16,66)	0,0003 (-0,05; 0,05)	NIE
	Niedociśnienie	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
	Obrzęk warg	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59	0,14 (0,003; 6,94)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
	Pokrzywka	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
	Uderzenia gorąca	2 (3,4)	58	0 (0,0)	59	7,65 (0,47; 123,81)	0,03 (-0,02; 0,09)	NIE
Obrzęk naczynioruchowy SMQ**								
	Ogółem***	10 (17,2)	58	7 (11,9)	59	1,55 (0,55; 4,39)	0,05 (-0,07; 0,18)	NIE
	Nadwrażliwość	3 (5,2)	58	1 (1,7)	59	3,16 (0,32; 31,34)	0,03 (-0,03; 0,10)	NIE
	Niedrożność nosa	0 (0,0)	58	2 (3,4)	59	0,14 (0,01; 2,19)	-0,03 (-0,09; 0,02)	NIE
	Obrzęk	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59	0,14 (0,003; 6,94)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
	Obrzęki uszne	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59	0,14 (0,003; 6,94)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
	Obrzęk obwodowy	1 (1,7)	58	2 (3,4)	59	0,50 (0,04; 5,67)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE
	Obrzęk powiek	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
	Obrzęk warg	0 (0,0)	58	1 (1,7)	59	0,14 (0,003; 6,94)	-0,02 (-0,06; 0,03)	NIE
	Obturacyjna choroba płuc	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
	Pokrzywka	4 (6,9)	58	0 (0,0)	59	7,93 (1,09; 57,78)	0,07 (-0,003; 0,14)	NIE
	Szorstki wysoki świsł oddechowy	0 (0,0)	58	0 (0,0)	59	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
	Świszczący oddech	1 (1,7)	58	1 (1,7)	59	1,02 (0,06; 16,66)	0,0003 (-0,05; 0,05)	NIE
	Ucisk w gardle	1 (1,7)	58	0 (0,0)	59	7,52 (0,15; 378,92)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE

*osoby, u których wystąpiło więcej niż 1 zdarzenie niepożądane, były liczone tylko 1 raz;

**standardowe zapytanie MedDRA (ang. *standardized MedDRA query*). Reakcje anafilaktyczne identyfikowano wykorzystując szerokie algorytmiczne zapytanie dotyczące reakcji anafilaktycznych i obrzęków naczynioruchowych;

***w innym miejscu w publikacji podano informację, że w obydwu grupach nie odnotowano wystąpienia obrzęków naczynioruchowych podczas trwania badania.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 58.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją*, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych przyjmujących ELS na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
MOR-004 (Hendriksz 2014a, FDA 2013)	≥1 zdarzenie niepożądane związane z infuzją**	52 (89,7)	58	54 (91,5)	59	0,80 (0,23; 2,79)	-0,02 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE	
	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas ≥ 1 infuzji***	52 (89,7)	58	48 (81,4)	59	1,99 (0,68; 5,79)	0,08 (-0,04; 0,21)	n/d	NIE	
	Zaburzenia układu nerwowego									
	Ból głowy	19 (32,8)	58	12 (20,3)	59	1,91 (0,83; 4,41)	0,12 (-0,03; 0,28)	n/d	NIE	
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
	Kaszel	8 (13,8)	58	5 (8,5)	59	1,73 (0,53; 5,63)	0,05 (-0,06; 0,17)	n/d	NIE	
	Zaburzenia żołądka i jelit									
	Biegunka	6 (10,3)	58	7 (11,9)	59	0,86 (0,27; 2,72)	-0,02 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE	
	Ból brzucha	7 (12,1)	58	2 (3,4)	59	3,91 (0,78; 19,69)	0,09 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE	
	Ból jamy ustnej i gardła	7 (12,1)	58	3 (5,1)	59	2,56 (0,63; 10,44)	0,07 (-0,03; 0,17)	n/d	NIE	
	Ból w nadbrzuszu	8 (13,8)	58	5 (8,5)	59	1,73 (0,53; 5,63)	0,05 (-0,06; 0,17)	n/d	NIE	
	Nudności	16 (27,6)	58	8 (13,6)	59	2,43 (0,95; 6,23)	0,14 (-0,004; 0,28)	n/d	NIE	
	Wymioty	22 (37,9)	58	9 (15,3)	59	3,40 (1,40; 8,23)	0,23 (0,07; 0,38)	4 (2; 14)	TAK	
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
	Dreszcze	6 (10,3)	58	1 (1,7)	59	6,69 (0,78; 57,44)	0,09 (0,002; 0,17)	11 (5; 500)	TAK	
	Gorączka	21 (36,2)	58	11 (18,6)	59	2,48 (1,06; 5,77)	0,18 (0,02; 0,33)	5 (3; 50)	TAK	

Badanie (publikacja)	Zdarzenie niepożądane	ELS		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Zmęczenie	8 (13,8)	58	7 (11,9)	59	1,19 (0,40; 3,52)	0,02 (-0,10; 0,14)	n/d	NIE

*osoby, u których odnotowano więcej niż 1 zdarzenie niepożądane w ramach kategorii, byli liczeni tylko raz w ramach tej kategorii;

**zdarzenia niepożądane były rozpatrywane jako związane z infuzją leku, jeżeli pojawiły się na początku podawania infuzji lub do końca dnia następującego po podaniu infuzji;

***pojęcie węższe, niż zdarzenia niepożądane związane z infuzją – zdarzenia, które pojawiły się wyłącznie w trakcie podawanie infuzji;

Źródło: opracowanie własne

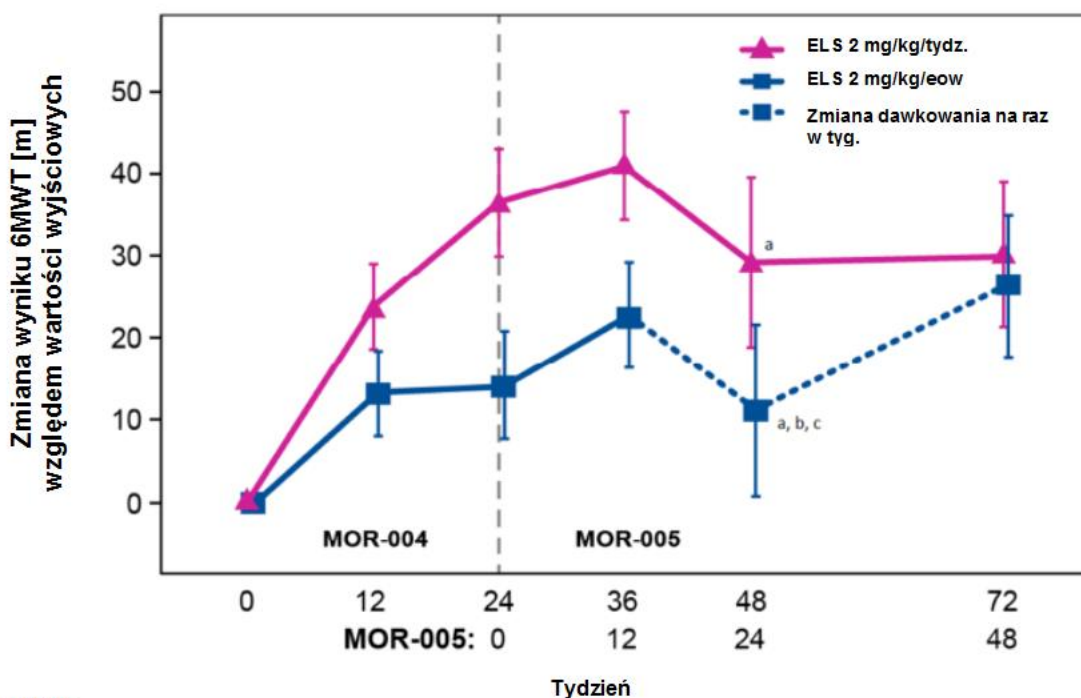
12.2. Dodatkowe dane z badania MOR-005

12.2.1.1. 6MWT

Na poniższym rysunku oraz w tabeli przedstawiono zmianę wyniku od rozpoczęcia badania MOR-004 do ostatniego dostępnego pomiaru w badaniu MOR-005 dla populacji ITT.

Rysunek 16.

Zmiana wyniku 6MWT [m] w czasie 72 tygodni – populacja ITT



Wartości na rysunku: średnia oraz SE

a - z powodu innych schematu oceny, w drugiej części badania MOR-005 nie wszyscy chorzy w 48 tyg. mieli wykonane testy wysiłkowe

b – w momencie rozpoczęcia części 2 badania MOR-005 (1 grudnia 2012 roku), chorzy stosujący ELS w dawce 2 mg eow rozpoczęli stosowanie leku co tydzień, moment zmiany terapii był zależny od daty włączenia chorego do badania i nastąpił pomiędzy 36 a 72 tygodniem

c – wynik po 48 tyg. dla grupy stosującej ELS co 2 tyg. dotyczył tylko chorych, którzy osiągnęli 48 tydzień badania nadal stosując lek co 2 tyg. (będąc w 1 części badania) w związku z tym, że w 48 tyg. w ramach 2 części badania nie przewidywano wykonania próby wysiłkowej

Źródło: publikacja FDA 2013

Istotnym jest odnotowanie faktu, że po zmianie dawki ELS na zgodną z zalecaną wyniki w obu grupach po 72 tygodniach były zbliżone.

Tabela 59.

Zmiana 6MWT na podstawie badań MOR-005 – populacja ITT

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	ELS	
			Średnia* (95% CI ²⁷)	N
6MWT (zmiana) [m] – dawka co 2 tygodnie a następnie zmiana na co tydzień				
MOR-005 (FDA 2013)	Populacja ITT	36 tygodni	22,7 (9,8; 35,5)	58
		48 tygodni	11,0 (-9,6; 31,7)	26
		72 tygodnie	26,3 (9,1; 43,5)	56
6MWT (zmiana) [m] – dawka zgodna z zalecaną				
MOR-005 (FDA 2013)	Populacja ITT	36 tygodni	40,9 (27,8; 54,0)	54
		48 tygodni	29,1 (8,5; 49,7)	27
		72 tygodnie	30,1 (12,6; 47,6)	54

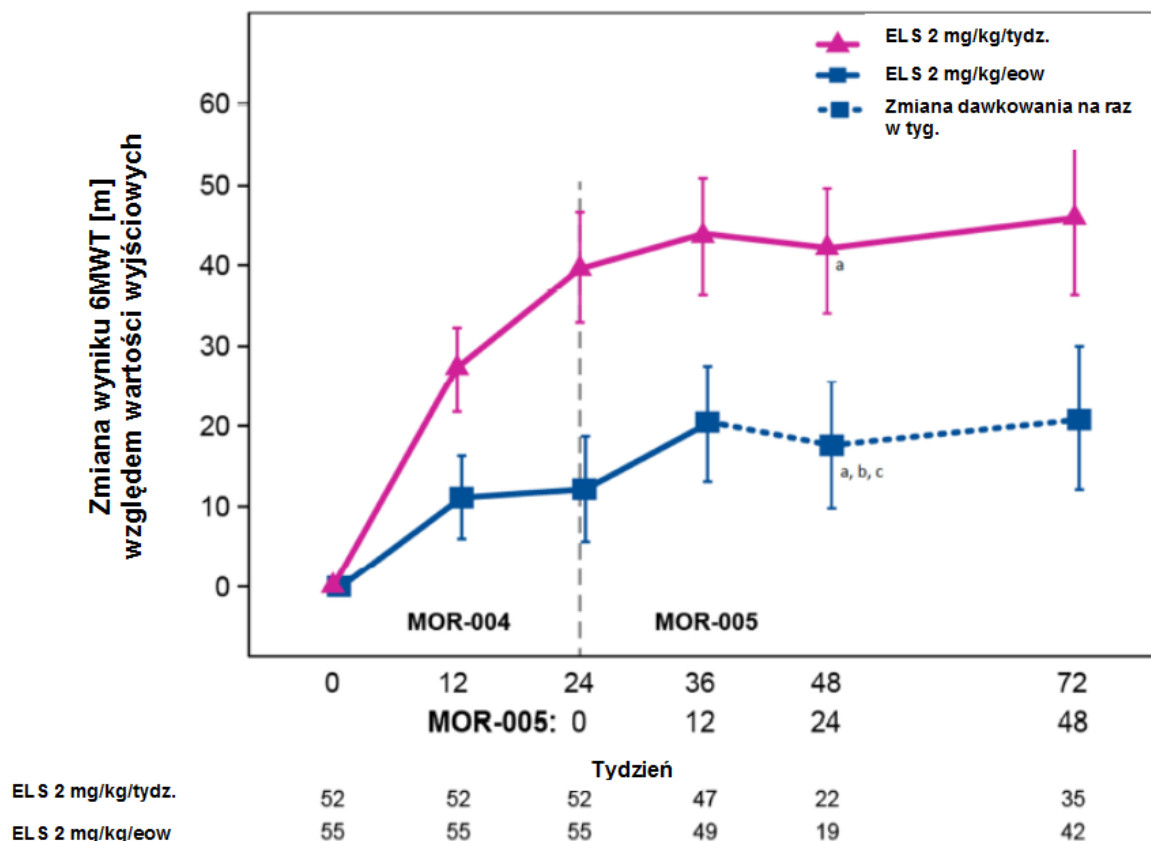
*średnia oparta na modelu powtarzanych pomiarów (ang. *Repeated Measures Model Analysis*)

Źródło: opracowanie własne

Na poniższym rysunku oraz w tabeli (Tabela 27) przedstawiono zmiany wyników 6MWT dla populacji PP.

²⁷ ang. *confidence interval* – przedział ufności

Rysunek 17.
Zmiana wyniku 6MWT [m] w czasie 72 tygodni – populacja PP



Wartości na rysunku: średnia oraz SE

a - z powodu innych schematu oceny, w drugiej części badania MOR-005 nie wszyscy chorzy w 48 tyg. mieli wykonane testy wysiłkowe

b – w momencie rozpoczęcia części 2 badania MOR-005 (1 grudnia 2012 roku), chorzy stosujący ELS w dawce 2 mg eow rozpoczęli stosowanie leku co tydzień, moment zmiany terapii był zależny od daty włączenia chorego do badania i nastąpił pomiędzy 36 a 72 tygodnie

c – wynik po 48 tyg. dla grupy stosującej ELS co 2 tyg. dotyczył tylko chorych, którzy osiągnęli 48 tydzień badania nadal stosując lek co 2 tyg. (będąc w 1 części badania) w związku z tym, że w 48 tyg. w ramach 2 części badania nie przewidywano wykonania próby wysiłkowej

Źródło: publikacja FDA 2013

Tabela 60.
Zmiana 6MWT na podstawie badań MOR-005 – populacja PP

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	ELS	
			Średnia* (95% CI ²⁸)	N
6MWT (zmiana) [m] – dawka co 2 tygodnie a następnie zmiana na co tydzień				
MOR-005 (FDA 2013)	Populacja PP	36 tygodni	19,9 (6,1; 33,6)	49
		72 tygodnie	20,7 (3,0; 38,3)	42

²⁸ ang. *standard error* – błąd standardowy

*średnia oparta na modelu powtarzanych pomiarów (ang. *Repeated Measures Model Analysis*)
 Źródło: opracowanie własne

W publikacji *FDA 2013* przedstawiono również wyniki dla podgrup chorych, którzy stosowali w badaniu *MOR-004* placebo a następnie zmienili terapię na ELS raz w tygodniu lub dwa razy w tygodniu. W opinii autorów publikacji *FDA 2013*, porównanie wyników uzyskany w 72 tygodniu trwania badania *MOR-005* z wartościami wyjściowymi dla *MOR-004* jest utrudnione ze względu na fakt, iż w momencie rozpoczynania udziału w badaniu *MOR-005* randomizacja przebiegała bez stratyfikacji (różnice w charakterystykach chorych pod względem wieku i wyniku testów wysiłkowych), a liczebność prób stanowiła tylko około połowę tych którzy leczeni byli w grupach ELS.

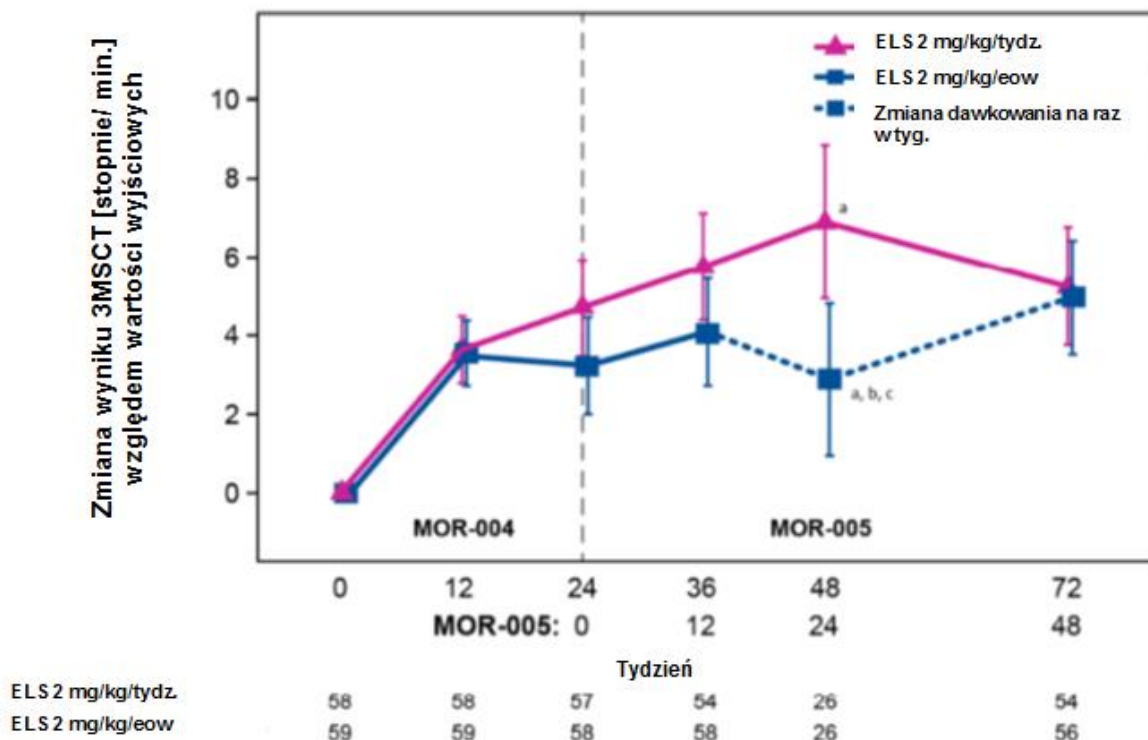
Uwzględniając powyższe ograniczenia należy jednak wskazać, że po 72 tygodniach w populacji ITT chorzy którzy zmienili dawkę leku na zgodną z zalecaną wynik zmniejszył się średnio o 2,5 metra (SD=112,23), natomiast w populacji PP zwiększył o 37,6 metrów (SD=71,77). Podobnie jak wcześniej różnica pomiędzy populacjami może być związana z wynikami dla chorych, u których wykonano operację. Wyniki dla chorych, którzy zmienili terapię z placebo na dawkę ELS co dwa tygodnie (a następnie co tydzień), po 72 tygodniach wynosiły w populacji ITT i PP odpowiednio 49,2 metry (SD=86,54) oraz 49,2 metry (SD=86,54). Mając na uwadze wskazane ograniczenia należy mieć na uwadze, że wyniki te obarczone są określoną niepewnością.

12.2.1.1. 3MSCT

Wyniki w populacji stosującej dawkę niższą niż zalecana przez większość okresu obserwacji były gorsze niż dla dawki zalecanej, jednak po zmianie dawkowania na raz w tygodniu po 72 tygodniach były zbliżone do tych uzyskiwanych przez chorych od początku stosujących terapię w zalecanej dawce.

Szczegółowe dane zamieszczono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 18.
Zmiana wyniku 3MSCT [stopnie/minutę] w czasie 72 tygodni – populacja ITT



Wartości na rysunku: średnia oraz SE

a - z powodu innych schematu oceny, w drugiej części badania *MOR-005* nie wszyscy chorzy w 48 tyg. mieli wykonane testy wysiłkowe

b – w momencie rozpoczęcia części 2 badania *MOR-005* (1 grudnia 2012 roku), chorzy stosujący ELS w dawce 2 mg eow rozpoczęli stosowanie leku co tydzień, moment zmiany terapii był zależny od daty włączenia chorego do badania i nastąpił pomiędzy 36 a 72 tygodnie

c – wynik po 48 tyg. dla grupy stosującej ELS co 2 tyg. dotyczył tylko chorych, którzy osiągnęli 48 tydzień badania nadal stosując lek co 2 tyg. (będąc w 1 części badania) w związku z tym, że w 48 tyg. w ramach 2 części badania nie przewidywano wykonania próby wysiłkowej

Źródło: publikacja *FDA 2013*

Tabela 61.
Zmiana 3MSCT na podstawie badań *MOR-005* – populacja ITT

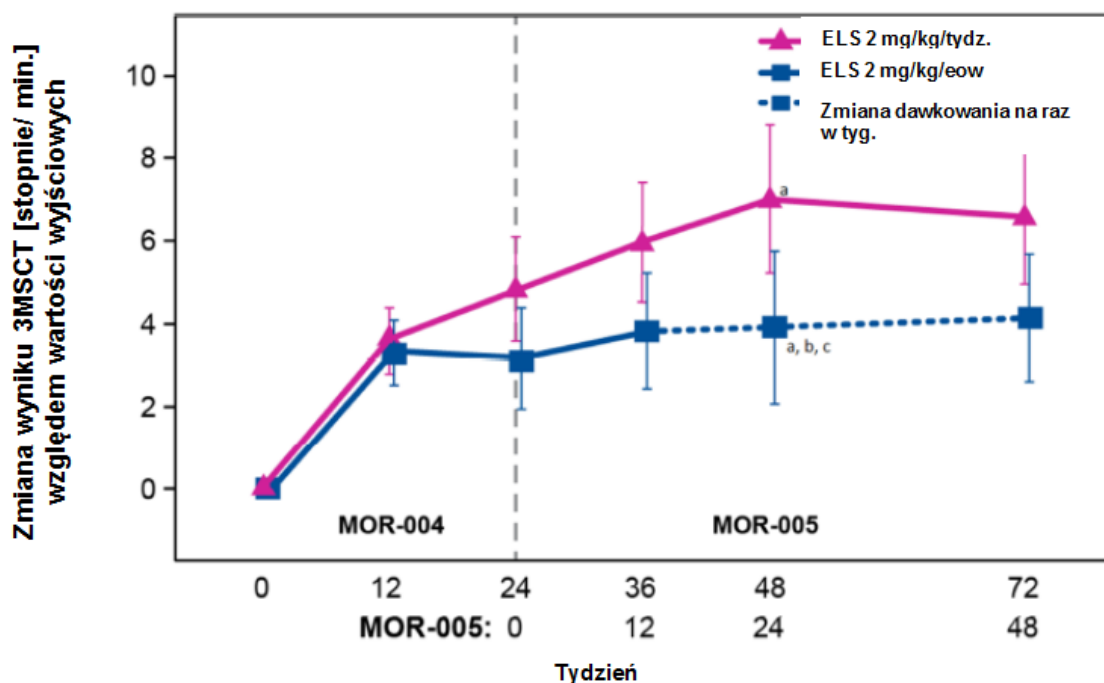
Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	ELS	
			Średnia* (95% CI)	N
3MSCT (zmiana) [stopnie/minutę] – dawka co 2 tygodnie a następnie zmiana na co tydzień				
<i>MOR-005</i> (FDA 2013)	Populacja ITT	36 tygodni	4,1 (1,4; 6,8)	58
		48 tygodni	2,9 (-0,9; 6,8)	26
		72 tygodnie	5,0 (2,1; 7,9)	56
3MSCT (zmiana) [stopnie/minutę] – dawka zgodna z zalecaną				
<i>MOR-005</i> (FDA 2013)	Populacja ITT	36 tygodni	5,8 (3,0; 8,5)	54
		48 tygodni	6,9 (3,0; 10,8)	26
		72 tygodnie	5,3 (2,3; 8,2)	54

*średnia oparta na modelu powtarzanych pomiarów (ang. *Repeated Measures Model Analysis*)

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 19.

Zmiana wyniku 3MSCT [stopnie/minutę] w czasie 72 tygodni – populacja PP



	Tydzień					
ELS 2 mg/kg/tydz.	52	52	52	48	23	35
ELS 2 mg/kg/eow	55	55	55	50	19	42

Wartości na rysunku: średnia oraz SE

a - z powodu innych schematu oceny, w drugiej części badania MOR-005 nie wszyscy chorzy w 48 tyg. mieli wykonane testy wysiłkowe

b – w momencie rozpoczęcia części 2 badania MOR-005 (1 grudnia 2012 roku), chorzy stosujący ELS w dawce 2 mg eow rozpoczęli stosowanie leku co tydzień, moment zmiany terapii był zależny od daty włączenia chorego do badania i nastąpił pomiędzy 36 a 72 tygodnie

c – wynik po 48 tyg. dla grupy stosującej ELS co 2 tyg. dotyczył tylko chorych, którzy osiągnęli 48 tydzień badania nadal stosując lek co 2 tyg. (będąc w 1 części badania) w związku z tym, że w 48 tyg. w ramach 2 części badania nie przewidywano wykonania próby wysiłkowej

Źródło: publikacja FDA 2013

Tabela 62.

Zmiana 3MSCT na podstawie badań MOR-005 – populacja PP

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	ELS	
			Średnia* (95% CI)	N
3MSCT (zmiana) [stopnie/minutę] – dawka co 2 tygodnie a następnie zmiana na co tydzień				
MOR-005 (FDA 2013)	Populacja PP	36 tygodni	3,8 (1,1; 6,6)	50
		48 tygodni	3,9 (0,3; 7,5)	19
		72 tygodnie	4,2 (1,1; 7,2)	42

*średnia oparta na modelu powtarzanych pomiarów (ang. *Repeated Measures Model Analysis*)

Źródło: opracowanie własne

Podobnie jak w przypadku zmiany wyniku 6MWT, w publikacji FDA 2013 przedstawiono również dane dla chorych stosujących PLC w czasie trwania badania MOR-004 a następnie

12.2.1.1. Funkcjonowanie układu oddechowego

Tabela 65.

[Redacted]					
[Redacted]					

Tabela 66.

[Redacted]					

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 67.

[Redacted]					
[Redacted]					

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 68.

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

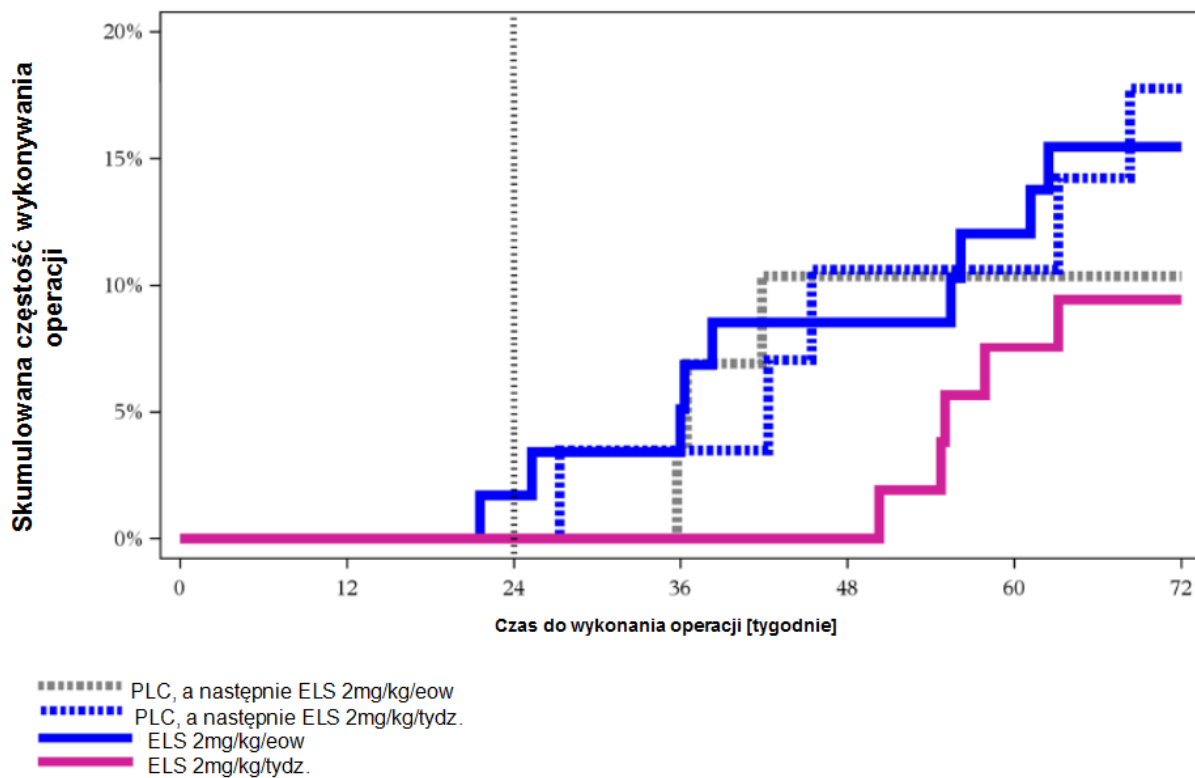
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.2.1.1. Operacje ortopedyczne

Rysunek 20.
Czas do wykonania operacji



Źródło: publikacja FDA 2013

12.3. Wyniki badania ankietowego

12.3.1. Ekspert nr 1

[Redacted text block containing survey results for Expert 1]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

2. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text] 32. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Large redacted block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

32 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.3.2. Ekspert nr 2

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

34 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

2. [Redacted text]

[Redacted text] 36. [Redacted text]

- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

• [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]










[Redacted text] 37.

[Redacted text]

- [Redacted]
- [Redacted]

36 [Redacted text]

37 [Redacted text]






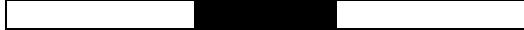
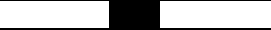

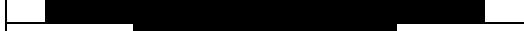


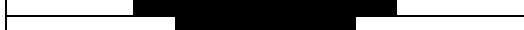


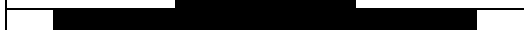


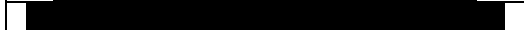
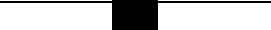

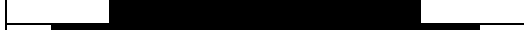


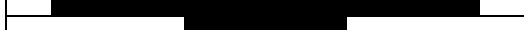


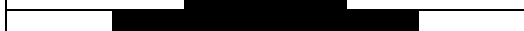





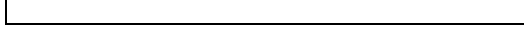
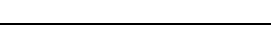



















- 
- 
- 
- 






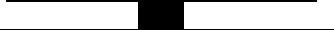
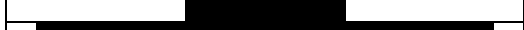
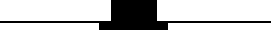
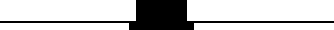
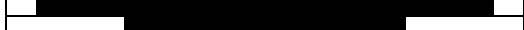


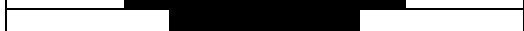


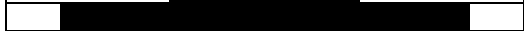


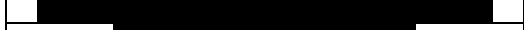
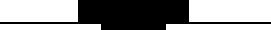
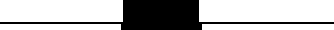
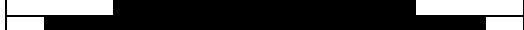
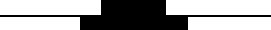
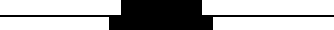
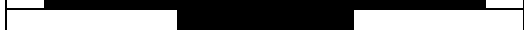
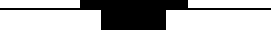
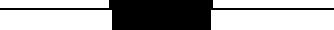



























12.3.3. Ekspert nr 3

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]	■ [REDACTED]
■ [REDACTED]	■ [REDACTED]
■ [REDACTED]	

- [REDACTED] 39,

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]	■ [REDACTED]
■ [REDACTED]	■ [REDACTED]
■ [REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

12.4. Trwające lub planowane badania kliniczne (rejestr badań klinicznych)

Tabela 69

Trwające lub planowane badania kliniczne dla elosulfazy alfa w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter Open-Label, Phase 3B Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Australian Patients With Mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A Syndrome)	NCT01966029	Badanie trwające, nie rekrutujące	BioMarin Pharmaceutical	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BMN 110 w dawce 2 mg/kg/tydz. wśród Australijczyków, chorych na MPS IV A	lipiec 2013	Grudzień 2015
A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A Syndrome) MOR-005	NCT01415427	Badanie trwające, nie rekrutujące	BioMarin Pharmaceutical	Przedłużenie badania eksperymentalnego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BMN 110 w dawce 2 mg/kg/tydz. lub 2 mg/kg/2 tyg. u chorych na MPS IV A	Lipiec 2011	Grudzień 2017 Zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego (Maj 2017)
A Randomized, Double-Blind, Pilot Study of the Safety and Physiological Effects of Two Doses of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A Syndrome) MOR-008	NCT01609062	Zakończone (ang. <i>terminated</i>)	BioMarin Pharmaceutical	Eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena bezpieczeństwa oraz wpływu na wydolność fizyczną BMN 110 w dawce 2 mg/kg/tydz. i 4 mg/kg/tydz., podawanych przez 27 tyg.	Kwiecień 2012	Listopad 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter, Open-label BMN 110 US Expanded Access Program (BMN 110 US EAP) to Provide BMN 110 to Patients Diagnosed With MPS IV A	NCT01858103	Badanie planowane, leczenie zostało zaakceptowane do sprzedaży publicznej	BioMarin Pharmaceutical	Eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji BMN 110 u chorych na MPS IV A	b/d	b/d
A Phase 2, Open-label, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A Syndrome) Who Have Limited Ambulation MOR-006	NCT01697319	Zakończone (ang. <i>terminated</i>)	BioMarin Pharmaceutical	Eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BMN 110 w dawce 2 mg/kg/tydz. u chorych ograniczonych ruchowo w czasie do 144 tyg.	Sierpień 2012	Październik 2014
A Phase 2, Open-label, Multinational Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 110 in Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age With Mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A Syndrome) MOR-007	NCT01515956	Badanie trwające, nie rekrutujące	BioMarin Pharmaceutical	Eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BMN 110 w dawce 2 mg/kg/tydz. u dzieci poniżej 5. roku życia, u których zdiagnozowano MPS IV A	Listopad 2011	Czerwiec 2015

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter, Multinational, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) MOR-100	NCT01242111	Zakończone (ang. <i>terminated</i>)	BioMarin Pharmaceutical	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa BMN 110 w dawce 2 mg/kg/tydz. u chorych na MPS IV A	Listopad 2010	Lipiec 2015
A Multicenter, Multinational, Observational Morquio A Registry Study (MARS)	NCT02294877	Badanie trwające, w fazie rekrutacji	BioMarin Pharmaceutical	Obserwacyjne, rejestr	Charakterystyka populacji chorych na MPS IVA, włączając jej heterogenność, progresję, historię naturalną; ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa produktu Vimizim®, włączając ale nie ograniczając do oceny częstości występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości, reakcji anafilaktycznych oraz zmianę statusu przeciwciał	Wrzesień 2014	Wrzesień 2024

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2015 r.

12.5. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 70.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdziały 5 i 6
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ⊗ metodyki badań 	Tak Rozdziały 7.4, 7.5, 7.10
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdziały 7.3, 7.9
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdziały 7.11, 7.12, 7.13, 7.14

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział 7.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 7.3.1, 7.4.1, 7.5.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 7.3.3, 7.4.3, 7.5.3 i 12.8
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdział 7.10.1
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział 7.10.1
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdział 7.10.1
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział 7.10.1
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdział 7.10.1
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział 7.10.1 i 7.10.2
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 7.10.1
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział 7.10.1
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 7.11, 7.12, 7.13, 7.14, 7.15, 7.16, 7.17, 7.18, 12.1, 12.2

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział 7.19

Źródło: opracowanie własne

12.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, tw, kw, tn] ^a
#1	vimizim OR elosulfase OR rhGALNS OR "rh GALNS" OR "rh-GALNS" OR bmn110 OR "bmn 110" OR "bmn-110"	14	2 [^]	39

[^]w bazie CENTRAL (II etap przeglądu) odnaleziono 0 publikacji, inne niż CENTRAL (I etap przeglądu) 2 publikacje

^a ab (ang. *abstract* – streszczenie), ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – oryginalny tytuł), tw (ang. *text word* – słowa w tekście), kw (ang. *key word* – słowa kluczowe), tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa);

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 13.02.2015 r.

Tabela 72.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, tw, kw] ^a
#1	"Mucopolysaccharidosis IV" OR Eccentroosteochondrodysplasia* OR Morquio OR Morquio's OR "Mucopolysaccharidosis Type IV" OR	1 357	3	1 025

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, tw, kw] ^a
	"Mucopolysaccharidosis Type IVs" OR "Mucopolysaccharidosis 4" OR "Eccentro-Osteochondrodysplasia" OR "Eccentro-Osteochondrodysplasias" OR "MPS IV A" OR "MPS IVA" OR "Galactosamine-6-Sulfatase Deficiency" OR "Galactosamine 6 Sulfatase Deficiency" OR "Galactosamine-6-Sulfatase Deficiencies"			
#2	"natural course" OR "disease course" OR "natural history" OR "disease history" OR "disease spectrum" OR "spectrum of disease" OR "standard of care" OR "standard therapy"	84 750	10 107	124 269
#3	#1 AND #2	15	0	16

^a ab (ang. *abstract* – streszczenie), ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – oryginalny tytuł), tw (ang. *text word* – słowa w tekście), kw (ang. *key word* – słowa kluczowe),

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 06.04.2015r.

12.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 73.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	vimizim	0
	elosulfase	1
	rhGALNS OR "rh GALNS" OR "rh-GALNS"	1
	bmn110 OR "bmn 110" OR "bmn-110"	0
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	vimizim	10
	elosulfase	0
	rhGALNS OR "rh GALNS" OR "rh-GALNS"	0
	bmn110 OR "bmn 110" OR "bmn-110"	0
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	vimizim	14
	elosulfase	15
	rhGALNS OR "rh GALNS" OR "rh-GALNS"	2
	bmn110 OR "bmn 110" OR "bmn-110"	2
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	vimizim	1
	elosulfase	1
	rhGALNS OR "rh GALNS" OR "rh-GALNS"	3
	bmn110 OR "bmn 110" OR "bmn-110"	11
URPLWIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,	vimizim	0
	elosulfase	0

Baza	Strategia	Wynik
Wyroby Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	elosulfaza	0
	rhGALNS OR "rh GALNS" OR "rh-GALNS"	0
	bmn110 OR "bmn 110" OR "bmn-110"	0

Źródło: opracowanie własne
Data wyszukiwania: 13.02.2015 r.

12.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 74.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Algahim 2013</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>NIHR 2012</i> [67]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy

Źródło: opracowanie własne

Tabela 75.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Baujat 2014</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Przedstawiono jedynie charakterystykę chorych, nie wykonywano porównania wyników pomiędzy różnymi punktami pomiaru
<i>Fesslova 2009</i> [64]	Niewłaściwa populacja	10 chorych na MPS IV, brak informacji jak typ choroby: A czy B
<i>Lin 2014</i> [65]	Niewłaściwa metodyka	Przedstawiono jedynie charakterystykę chorych, nie wykonywano porównania wyników pomiędzy różnymi punktami pomiaru
<i>Montano 2007</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Przedstawiono jedynie charakterystykę chorych, nie wykonywano porównania wyników pomiędzy różnymi punktami pomiaru

Źródło: opracowanie własne

12.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 76.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	

Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 77.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 78.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 79.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 80.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

13. Spis tabel

Tabela 1. Zależność pomiędzy stosowaniem wózka inwalidzkiego a liczbą godzin opieki poświęconej przez opiekunów.....	30
Tabela 2. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w terapii MPS IV A	35
Tabela 3. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych	38
Tabela 4. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	63
Tabela 5. Charakterystyka włączonego przeglądu systematycznego	67
Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – dla ELS.....	72
Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań MOR-002, MOR-004, MOR-005, MOR-007 i MOR-100	87
Tabela 8. 6MWT na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	96
Tabela 9. Analiza interakcji między grupami dla zmiany w 6MWT na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni	96
Tabela 10. Parametr 3MSCT na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni	98
Tabela 11. Stężenie KS w moczu na podstawie badania MOR-004 – w czasie 24 tygodni....	99

Tabela 12. Parametry określające funkcjonowanie układu oddechowego, na podstawie badania MOR-004 – dane estymowane na 24 tygodnie	100
Tabela 13. Ocena aktywności chorego w wykonywaniu czynności dnia codziennego oceniana za pomocą kwestionariusza MPS HAQ na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni	101
Tabela 14. Częstość występowania potrzeby korzystania z wózka inwalidzkiego na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	104
Tabela 15. Parametry antropometryczne na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	105
Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	106
Tabela 17. Złożony wskaźnik odpowiedzi na leczenie na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni	107
Tabela 18. Wyniki analizy rang O'Brien dla złożonego punktu końcowego na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	107
Tabela 19. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych** na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni	111
Tabela 20. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych*, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych przyjmujących ELS na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	112
Tabela 21. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	114
Tabela 22. Częstość występowania reakcji anafilaktycznych* na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	115
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją*, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych przyjmujących ELS na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	116
Tabela 24. 6MWT na podstawie badań MOR-004, MOR-005 oraz MorCAP.....	119
Tabela 25. 3MSCT na podstawie badań MOR-004, MOR-005 oraz MorCAP.....	120
Tabela 26. FVC na podstawie badań MOR-004, MOR-005 oraz MorCAP.....	121

Tabela 27. Zmiana 6MWT na podstawie badań MOR-005 – populacja PP.....	126
Tabela 28. Zmiana 3MSCT na podstawie badań MOR-005 – populacja PP	127
Tabela 29. Zmiana KS w moczu [%] na podstawie badania MOR-005 – populacja PP.....	128
Tabela 30. Zmiana FVC [%] na podstawie badania MOR-005 – populacja PP	128
Tabela 31. Zmiana MVV [%] na podstawie badania MOR-005 – populacja PP	129
Tabela 32. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zakresie wydolności i funkcjonowania układu oddechowego na podstawie badania MOR-005 – populacja PP.....	130
Tabela 33. Zmiana 6MWT i FVC u chorych odpowiadających na terapię w zakresie wydolności i funkcjonowania układu oddechowego na podstawie badania MOR-005 – populacja PP	130
Tabela 34. Częstość korzystania z wózka inwalidzkiego wyjściowo oraz w czasie trwania badania na podstawie badania MOR-005 – populacja PP.....	131
Tabela 35. Zmiana 6MWT na podstawie badań MOR-002/MOR-100.....	135
Tabela 36. Zmiana 3MSCT na podstawie badań MOR-002/MOR-100	136
Tabela 37. Stężenie KS w moczu na podstawie badań MOR-002 i MOR-100.....	137
Tabela 38. Parametry określające funkcjonowanie układu oddechowego, na podstawie badań MOR-002 i MOR-100.....	138
Tabela 39. Stężenie KS w moczu na podstawie badania MOR-007	139
Tabela 40. Parametry antropometryczne na podstawie badania MOR-007 w czasie 26 tygodni i 52 tygodni.....	140
Tabela 41. Częstość występowania zgonów na podstawie badań MOR-002, MOR-100, MOR-005 i MOR-007.....	142
Tabela 42. Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych (ogółem) dla zgodnych z zalecaną w ChPL dawkę leku na podstawie publikacji FDA 2013	143
Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych dla zgodnych z zalecaną w ChPL dawkę leku na podstawie publikacji FDA 2013.....	143
Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg MedDRA w czasie 26 i 52 tygodni na podstawie badania MOR-007	146

Tabela 45. Częstość występowania działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 52 tygodni na podstawie badania MOR-007	147
Tabela 46. 6MWT na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	165
Tabela 47. Parametr 3MSCT na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni	165
Tabela 48. Stężenie KS w moczu na podstawie badania MOR-004 – w czasie 24 tygodni.	166
Tabela 49. Różnica w MVV na podstawie badania MOR-004 – dane estymowane na 24 tygodnie	166
Tabela 50. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza MPS HAQ na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	167
Tabela 51. Częstość występowania potrzeby korzystania z wózka inwalidzkiego na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	167
Tabela 52. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	168
Tabela 53. Parametry antropometryczne na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni	168
Tabela 54. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych** na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni	169
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych*, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych przyjmujących ELS na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	170
Tabela 56. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	172
Tabela 57. Częstość występowania reakcji anafilaktycznych* na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	173
Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją*, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych przyjmujących ELS na podstawie badania MOR-004 w czasie 24 tygodni.....	175
Tabela 59. Zmiana 6MWT na podstawie badań MOR-005 – populacja ITT	177
Tabela 60. Zmiana 6MWT na podstawie badań MOR-005 – populacja PP.....	178
Tabela 61. Zmiana 3MSCT na podstawie badań MOR-005 – populacja ITT	180

Tabela 62. Zmiana 3MSCT na podstawie badań <i>MOR-005</i> – populacja PP	181
Tabela 63. Zmiana KS w moczu [%] na podstawie badania <i>MOR-005</i> – populacja ITT	182
Tabela 64. Zmiana KS w moczu [%] na podstawie badania <i>MOR-005</i> – populacja PP	182
Tabela 65. Zmiana FVC [%] na podstawie badania <i>MOR-005</i> – populacja ITT	183
Tabela 66. Zmiana FVC [%] na podstawie badania <i>MOR-005</i> – populacja PP	183
Tabela 67. Zmiana MVV [%] na podstawie badania <i>MOR-005</i> – populacja ITT	183
Tabela 68. Zmiana MVV [%] na podstawie badania <i>MOR-005</i> – populacja PP	184
Tabela 69 Trwające lub planowane badania kliniczne dla elosulfazy alfa w populacji docelowej.....	210
Tabela 70. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	213
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	215
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	215
Tabela 73. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	217
Tabela 74. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	218
Tabela 75. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	218
Tabela 76. Kryteria Cook.....	218
Tabela 77. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	219
Tabela 78. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	219
Tabela 79. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	220
Tabela 80. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	220

14. Spis rysunków

Rysunek 1 Jakość życia oceniana w skali EQ5D-5L u dzieci i dorosłych oceniana w zależności od konieczności stosowania wózka inwalidzkiego	29
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	50
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	57
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap	61
Rysunek 5. Odsetek chorych uzyskujących poprawę - MPS-HAQ, domena mobilność po 24 tygodniach	102
Rysunek 6. Odsetek chorych uzyskujących poprawę - MPS-HAQ, domena samoopieka po 24 tygodniach	102
Rysunek 7. Odsetek chorych uzyskujących poprawę - MPS-HAQ, domena pomoc opiekuna po 24 tygodniach	103
Rysunek 8. Zmiany dawkowania w badaniach <i>MOR-004</i> i <i>MOR-005</i>	124
Rysunek 9. Zmiana wyniku 6MWT [m] w czasie 72 tygodni – populacja PP	125
Rysunek 10. Zmiana wyniku 3MSCT [stopnie/minutę] w czasie 72 tygodni – populacja PP	127
Rysunek 11. Czas do wykonania operacji	132
Rysunek 12. Schemat dawkowania w badaniach <i>MOR-002</i> i <i>MOR-100</i>	133
Rysunek 13. Zmiana wyniku 6MWT [m] w czasie trwania badań <i>MOR-002</i> i <i>MOR-100</i> – populacja ITT	134
Rysunek 14. Zmiana wyniku 3MSCT [stopnie/min.] w czasie trwania badań <i>MOR-002</i> i <i>MOR-100</i> – populacja ITT	136
Rysunek 15. Zmiana stężenia KS w moczu [%] w czasie trwania badań <i>MOR-002</i> i <i>MOR-100</i> – populacja ITT	137
Rysunek 16. Zmiana wyniku 6MWT [m] w czasie 72 tygodni – populacja ITT	176
Rysunek 17. Zmiana wyniku 6MWT [m] w czasie 72 tygodni – populacja PP	178

Rysunek 18. Zmiana wyniku 3MSCT [stopnie/minutę] w czasie 72 tygodni – populacja ITT	180
Rysunek 19. Zmiana wyniku 3MSCT [stopnie/minutę] w czasie 72 tygodni – populacja PP	181
Rysunek 20. Czas do wykonania operacji	185

15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Biomarin Pharmaceutical Inc., *BioMarin Receives Positive Opinion From the CHMP in the European Union for VIMIZIM(TM) (elosulfase alfa) for Morquio A Syndrome*, <http://investors.bmrn.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=827132> (data dostępu: 12.02.2015)
3. Canadian Expert Opinion, *Recommendations for the use of elosulfase alfa in the management of Morquio A Syndrome (MPS IVA)*. June 16, 2014 <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Elosulfase-Canadian-Expert-Opinion.pdf> (data dostępu: 12.02.2015)
4. Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1; 126(5): 376–80
5. EUCERD, State of the art of rare disease activities in Poland, 2014 <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDAactivitiesPL.pdf> (data dostępu: 12.02.2015)
6. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, *Vimizim (elosulfase alfa) for patients with Mucopolysaccharidosis Type IV A (MPS IV A, Morquio A syndrome)*, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM375126.pdf> (data dostępu: 12.02.2015)
7. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Beschluss es Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV – Elosulfase alfa, Vom 20. November 2014*, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2100/2014-11-20_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_2014-06-01-D-114_BAnz.pdf (data dostępu: 12.02.2015)
8. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
9. Harmatz P., Mengel K.E., Giugliani R. et al., *The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects*, *Molecular Genetics and Metabolism* 109 (2013): 54 – 61
10. Harmatz P., Yu Z.F., Giugliani R., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients*

- treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase*, J Inherit Metab Dis. 2010 Feb;33(1):51-60
11. Harmatz P.R., Mengel K.E., Giugliani R. et al., *Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome*, Mol Genet Metab. 2015 Feb;114(2):186-94
 12. Haute Autorité de Santé, *VIMIZIM*, 1er Octobre 2014
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13698_VIMIZIM_PIC_Ins_Avis2_CT13698.pdf (data dostępu: 12.02.2015)
 13. Hendriksz C.J., Berger K.I., Giugliani R, et al., *International Guidelines for the Management and Treatment of Morquio A Syndrome*, Am J Med Genet Part A 167A:11–25
 14. Hendriksz C.J., Lavery C., Cokre M. et al., *Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an interventional patient-reported outcomes survey*, Orphanet Journal of Rare Diseases 2014; 9: 32
 15. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, et al., *Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA*. J Inherit Metab Dis. 2013a Mar;36(2):309-22
 16. Higgins J. P. T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011*, www.cochrane-handbook.org
 17. Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. et al., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1–12
 18. Jansson K-A., Granath F., *Health-related quality of life (EQ-5D) before and after orthopedic surgery*, Acta Orthopaedica 2011; 82 (1): 82-89
 19. Konturek S. (ed.), *Human physiology. Textbook for medical students*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007, pp. 396 – 402
 20. Lavery C., Hendriksz C., *Mortality in Patients with Morquio Syndrome A*, JIMD reports 2014, Apr 10
 21. Leadley R.M., Lang S, Misso K et al., *A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases*, Orphanet J Rare Dis. 2014 Nov 18;9(1):173. [Epub ahead of print]
 22. Łanda K. (ed.), *Pricing. Prices of reimbursed medicines, negotiations and risk sharing*, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, pp. 244-258
 23. Morquio families, International Morquio Organization (Carol Ann Foundation), Tomatsu S., *MPS IV A (Mucopolysaccharidosis IV A): Morquio A syndrome*,

- <http://www.morquio.com/Documents/Educational%20CD%20Morquio%20EnChanged.pdf> (data dostępu: 12.02.2015)
24. MPS I Registry, *MPS I Health Assessment*, https://www.lsdregistry.net/mpsiregistry/hcp/partic/mreg_hc_p_healthassess.asp (data dostępu: 12.02.2015)
 25. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Kurier zdrowia. Benefits for patients with specific health problems. Home treatment of respiratory failure: assisted respiration with a ventilator, treatment using oxygen condenser (part II)*, <http://www.nfz-krakow.pl/UserFiles/kurier36.pdf> (data dostępu: 12.02.2015)
 26. National Institute for Health Research, *Recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (rhGALNS) for mucopolysaccharidosis type IV A – first line*, http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.hsc.nihr.ac.uk%2Ffiles%2Fdownloads%2F1853%2F2240.5b9fd4d8.rhGALNS_June12.pdf&ei=FlhXU8HvLanmywOWIYo&usg=AFQjCNGQLZn1EvqtvEwo3Y0-wx5bU_UD-Q&bvm=bv.65177938,d.bGQ (data dostępu: 12.02.2015)
 27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
 28. Opoka-Winiarska V., Jurecka A., Emeryk A., Tylki-Szymańska A., *Rheumatological aspects of mucopolysaccharidoses*, *Reumatologia* 2012; 50, 1: 24–34
 29. Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
 30. Peters C., Steward C.G., *Mini review: Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines*, *Bone Marrow Transplantation* 2003 31: 229–239
 31. pharmindex.pl website; <http://pharmindex.pl/index.php/page,News.NewsList> (data dostępu: 12.02.2015)
 32. Prasad V.K., Kurtzberg J., *Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions*, *British Journal of Haematology* 2010, 148 (3): 356–372
 33. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 12.02.2015)

-
34. Quality assessment for Case series, NICE Form, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu: 12.02.2015)
 35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (accessed on: 12.02.2015)
 36. Sanak M., *Lysosomal storage diseases*, Medycyna Praktyczna 2006, <http://www.mp.pl/artykuly/27463> (data dostępu: 12.02.2015)
 37. Sykut-Cegielska J., *Advance in the area of metabolic diseases in 2010*, Medycyna Praktyczna Pediaatria 2011/05, Ref. No. 3909
 38. The All Wales Medicines Strategy Group, *Elosulfase alfa (Vimizim®) concentrate for solution for infusion*, September 2014 <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1084> (data dostępu: 12.02.2015)
 39. The Canadian Society for Mucopolysaccharide & Related Diseases Inc., *A Guide to understanding Mucopolysaccharidosis (MPS) IV*, http://www.mpssociety.ca/support/Booklets%20and%20binders/Booklet%20files/FINAL_17Sept13_EN_MPS4.pdf (data dostępu: 12.02.2015)
 40. The Canadian Society for Mucopolysaccharide & Related Diseases Inc., *Mucopolysaccharidosis IV (MPS IV): A resource for individuals and families living with MPS IV*, http://www.mpssociety.ca/support/Booklets%20and%20binders/MPSIV_binder_20130319_writable.pdf (data dostępu: 12.02.2015)
 41. Tomatsu S., Montañó A.M., Oikawa H. i in., *Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Disease): Clinical Review and Current Treatment: A Special Review*, Current Pharmaceutical Biotechnology 2011, 12:931-945
 42. Tomatsu S., Mackenzie W. G., Theroux M. C. et al., *Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review*, Research and Reports in Endocrine Disorders, 2012: 2, 65–77
 43. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 Poz. 696
-

-
44. Valayannopoulos V., Wijburg F.A., *Therapy for the mucopolysaccharidoses*, *Rheumatology* 2011;50:v49, v59
45. Witkiewicz I., *Spirometry – results*; <http://pochp.mp.pl/lista/show.html?id=67439> (data dostępu: 12.02.2015)
46. Wood T. C., Harvey K., Beck M. et al., *Diagnosing mucopolysaccharidosis IV A*, *J. Inherit Metab Dis*, 2013, 36:293–307

Studies included in the analysis:

47. BioMarin Pharmaceutical Inc., *BioMarin Phase 3 Study of GALNS for the Treatment of MPS IV A Meets Primary Endpoint*, <http://investors.bmrn.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=718462> (data dostępu: 12.02.2015)
48. BioMarin Pharmaceutical Inc., *Vimizim (elosulfase alfa) Product Monograph*, <http://www.vimizim.com/hcp/about-vimizim/product-monograph/> (data dostępu: 12.02.2015)
49. European Medicines Agency, *Assessment report Vimizim* 23 October 2014 EMA/CHMP/636347/2014
50. European Medicines Agency, *Assessment report Vimizim*, 20 February 2014 EMA/357933/2014
51. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information Vimizim (elosulfase alfa) injection, for intravenous use*, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125460s000lbl.pdf (data dostępu: 12.02.2015)
52. Food and Drug Administration, *Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type IV A (Morquio A syndrome)*, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM375127.pdf> (data dostępu: 12.02.2015)
53. Haller C., Jones S. A., Harmatz P. et al., *Preliminary Findings Evaluating Safety and Efficacy of Recombinant Human N-Acetylgalactosamine-6-Sulfatase in Pediatric Patients Less Than 5 Years of Age with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome, MPS IVA)*, <http://www.ashg.org/2013meeting/abstracts/fulltext/f130121902.htm> (data dostępu: 13.02.2015)
54. Harmatz P., Jones S., Bialer M. et al., *Safety and pharmacodynamic activity of elosulfase alfa in pediatric patients less than 5 years of age with Morquio A syndrome*
-

(*mucopolysaccharidosis IVA*), 13th International Symposium on Mucopolysaccharidosis and related diseases at Bahia, Brazil August 13th-17th2014

55. Harmatz P.R., Mengel K.E., Giugliani R. et al., *Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome*, Mol Genet Metab. 2015 Feb;114(2):186-94
56. Hendriksz C. J., Burton B., Fleming T. R. et al., *Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IV A): a phase 3 randomised placebo-controlled study*, J Inherit Metab Dis. 2014 Nov;37(6):979-90
57. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P et al., *Multi-domain impact of elosufase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial*, Volume 114, Issue 2, February 2015, Pages 178–185
58. Jones S., Harmatz P., Bialer M. et al., *Preliminary findings evaluating safety and efficacy of recombinant human n-acetylgalactosamine-6-sulfatase (rhGALNS) in pediatric patients less than 5 years of age with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome, MPSIVA)*, J Inherit Metab Dis 2013, 36 (Suppl 2): S91–S342
59. Jones S.A., Harmatz P., Bialer M. et al., *Safety and pharmacodynamic activity of elosulfase alfa in pediatric patients less than 5 years of age with Morquio A Syndrome (Mucopolysaccharidosis IVA)*, Journal of Inherited Metabolic Disease. Conference Publication: (var.pagings). 37 (1 SUPPL. 1) (pp S161), 2014
60. Lyseng-Williamson K.A., *Elosulfase Alfa: A Review of Its Use in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Syndrome)*, BioDrugs (2014) 28:465–475
61. Vimizim® Summary of Product Characteristics, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf (data dostępu:12.02.2015)

Studies excluded on the basis of full text:

62. Algahim M. F., Hossein Almassi G., *Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome*, Therapeutics and Clinical Risk Management 2013: 9, 45–53
63. Baujat G., Valayannopoulos V., *Natural history of Morquio A disease*, Arch Pediatr. 2014 Jun;21 Suppl 1:S32-8

-
64. Fesslová V., Corti P., Sersale G. et al., *The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidosis*, *Cardiol Young*. 2009 Apr;19(2):170-8
65. Lin HY., Chuang CK., Chen MR., et al., *Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA*, *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Feb 10;9:21
66. Montañó AM., Tomatsu S., Gottesman GS., et al., *International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease*, *J Inherit Metab Dis*. 2007 Apr;30(2):165-74
67. National Institute for Health Research, *Recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (rhGALNS) for mucopolysaccharidosis type IVA – first line*, http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDYQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.hsc.nihr.ac.uk%2Ffiles%2Fdownloads%2F1853%2F2240.5b9fd4d8.rhGALNS_June12.pdf&ei=8EI8U-GvJZDy7AbK9YDwBg&usg=AFQjCN GQLZn1EvqtvEWo3Y0-wx5bU_UD-Q&bvm=bv.67229260,d.ZGU (data dostępu: 13.02.2015)
-