



IGNORANTIA NOCET

Kanuma[®] (sebelipaza alfa) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Alexion Pharmaceuticals

Warszawa, 21.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 21.04.2021 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.7.2021.TG.9. Pierwotnie analiza została zakończona 23 lipca 2020 r. W ramach uzupełnienia do AKL dodano dane z publikacji *Vijay 2021*, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń; • Ocena jakości informacji; • Ocena homogeniczności; • Ocena stosunku korzyści do zagrożeń; • Ograniczenia; • Podsumowanie wyników; • Dyskusja.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowywanie wyników; • Charakterystyka badań włączonych do analizy; • Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do analizy; • Definicje punktów końcowych z badań włączonych do analizy; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Ocena stosunku korzyści do zagrożeń.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Alexion Pharmaceuticals, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.6. Badania włączone	27
3.6.1. Opracowania wtórne	32
3.6.2. Badania pierwotne	32
3.6.3. Dodatkowe publikacje	68
3.7. Ocena homogeniczności.....	69
3.8. Ekstrakcja danych.....	69
3.9. Ocena jakości informacji	70
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	73
NIEDOBÓR LAL U DZIECI I DOROSŁYCH	76

3.11. Ocena skuteczności SEB+BSC względem PLC+BSC na podstawie badania <i>ARISE (LAL-CL02)</i>	76
3.11.1. Parametry oceny funkcjonowania wątroby	77
3.11.2. Parametry oceny dyslipidemii.....	83
3.11.3. Ocena wątroby	90
3.11.4. Ocena śledziony.....	94
3.11.5. Parametry dotyczące wzrostu i masy ciała	94
3.11.6. Parametry hematologiczne.....	94
3.11.7. Ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.....	95
3.11.8. Jakość życia.....	96
3.12. Długookresowa ocena skuteczności SEB na podstawie fazy przedłużonej badania <i>ARISE</i>	99
3.12.1. Parametry oceny funkcjonowania wątroby	100
3.12.2. Parametry oceny dyslipidemii.....	101
3.12.3. Ocena wątroby	103
3.12.4. Parametry hematologiczne oraz dotyczące wzrostu i masy ciała	104
3.13. Ocena skuteczności SEB na podstawie jednoramiennego badania <i>LAL-CL06</i> . 105	
3.13.1. Parametry antropometryczne	105
3.13.2. Parametry oceny funkcjonowania wątroby	107
3.13.3. Parametry dotyczące oceny dyslipidemii.....	108
3.13.4. Ocena stanu wątroby i śledziony	111
3.14. Ocena bezpieczeństwa SEB+BSC względem PLC+BSC na podstawie badania <i>ARISE (LAL-CL02)</i>	117

3.14.1.Zgon.....	117
3.14.2.Ciężkie działania niepożądane	118
3.14.3.Działania niepożądane	118
3.14.4.Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	119
3.14.5.Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	119
3.14.6.Zdarzenia niepożądane.....	120
3.14.7.Powstawanie przeciwciał.....	127
3.15. Długookresowa ocena bezpieczeństwa SEB na podstawie fazy przedłużonej badania <i>ARISE</i>	128
3.15.1.Zgon.....	128
3.15.1.Ciężkie działania niepożądane	129
3.15.2.Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	129
3.15.3.Zdarzenia niepożądane.....	130
3.16. Ocena bezpieczeństwa SEB na podstawie jednoramiennego badania <i>LAL-CL06</i>	134
3.16.1.Zgon.....	135
3.16.2.Ciężkie działania niepożądane	135
3.16.3.Działania niepożądane	135
3.16.4.Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	136
3.16.5.Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	137
3.16.6.Zdarzenia niepożądane.....	138
3.16.7.Reakcje związane z infuzją	144

3.16.8. Powstawanie przeciwciał.....	144
NIEDOBÓR LAL U NIEMOWLĄT	146
3.17. Ocena skuteczności SEB na podstawie badania <i>VITAL (LAL-CL03)</i>	146
3.17.1. Przeżycie chorych	147
3.17.2. Parametry antropometryczne	151
3.17.3. Parametry laboratoryjne	159
3.17.4. Ocena rozmiaru wątroby	169
3.17.5. Wynik biopsji wątroby	170
3.17.6. Ocena rozmiaru śledziony	170
3.17.7. Przesiewowy test rozwoju Denver II	171
3.18. Ocena skuteczności SEB na podstawie jednoramiennego badania <i>LAL-CL08</i> . 173	
3.18.1. Przeżycie chorych	174
3.18.2. Parametry antropometryczne	175
3.18.3. Parametry oceny funkcjonowania wątroby	180
3.18.4. Parametry dotyczące oceny dyslipidemii	183
3.18.5. Parametry hematologiczne.....	185
3.18.6. Ocena stanu wątroby i śledziony	189
3.18.7. Przesiewowy test rozwoju Denver II	190
3.19. Ocena bezpieczeństwa SEB na podstawie badania <i>VITAL (LAL-CL03)</i>	192
3.19.1. Zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych	193
3.19.2. Ciężkie działania niepożądane	193

3.19.3. Działania niepożądane	194
3.19.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	194
3.19.5. Zdarzenia niepożądane.....	196
3.19.6. Powstawanie przeciwciał.....	206
3.20. Ocena bezpieczeństwa SEB na podstawie jednoramiennego badania <i>LAL-CL08</i> 208	
3.20.1. Zgon z powodu działań niepożądanych.....	209
3.20.2. Ciężkie działania niepożądane	209
3.20.3. Działania niepożądane	210
3.20.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	212
3.20.5. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	218
3.20.6. Zdarzenia niepożądane.....	219
3.20.7. Reakcje związane z infuzją	237
3.20.8. Powstawanie przeciwciał.....	239
3.21. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	240
3.21.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>PSUR</i>	240
3.21.2. Ocena na podstawie dokumentu <i>RMP 2015</i>	243
3.21.3. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2015</i>	244
3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	247
3.22.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	247
3.22.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	254
3.22.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	257

3.22.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	263
3.22.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	264
4. Ograniczenia.....	266
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	270
6. Dyskusja	281
7. Załączniki	294
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	294
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	296
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	298
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	299
7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	304
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	306
7.6.1. Badanie <i>ARISE</i>	306
7.6.2. Badanie <i>LAL-CL06</i>	312
7.6.3. Badanie <i>VITAL</i>	318
7.6.4. Badanie <i>LAL-1-NH01</i>	323
7.6.5. Badanie <i>LAL-CL08</i>	325
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	330
7.8. Skale oceny jakości badań	339
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	346
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	347

8. Spis tabel	349
9. Spis rysunków	356
10. Bibliografia.....	357

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	ang. <i>anti-drug antibodies</i> – przeciwciała skierowane przeciwko lekowi
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza alkaliczna
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ApoA1	apolipoproteina A1
ApoB	apolipoproteina B
ASCVD	ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BMI-FA	ang. <i>body mass index for-age</i> – wskaźnik BMI w zależności od wieku
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CDC	ang. <i>Centres for Disease Control and Prevention</i> – centrum kontroli i zapobiegania chorób
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
c-LDL	ang. <i>circulating low density lipoprotein</i> – krążące lipoproteiny o niskiej gęstości
CLQD	ang. <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia u chorych z przewlekłą chorobą wątroby
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DBS	ang. <i>dried blood spot testing</i> – metoda badawcza suchej kropli krwi
DGN	dolna granica normy
EDG	ang. <i>esophagogastroduodenoscopy</i> – ezofagogastroduodenoskopia
ELISA	ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> – test immunoenzymatyczny
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment reports</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ERT	ang. <i>enzyme replacement therapy</i> – enzymatyczna terapia zastępcza
FACIT-F	ang. <i>The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue</i> – kwestionariusz służący do oceny zmęczenia w chorobach przewlekłych

Skrót	Rozwinięcie
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełna populacja badana
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FFP	ang. <i>fresh frozen plasma</i> – świeżo mrożone osocze
FRS	ang. Framingham Risk Score – skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GGT	glutamylotransferaza
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteiny wysokiej gęstości
HFA	ang. <i>height -for-age</i> – wskaźnik wzrostu w zależności od wieku
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HVPG	ang. <i>hepatic venous pressure gradient</i> – gradient ciśnienia w żyłę wątrobowej
IAR	ang. <i>infusion- associated reactions</i> – reakcje związane z infuzją
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – znormalizowany wskaźnik czasu protrombinowego
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LAL	ang. <i>lysosomal acid lipase</i> – lizosomalna kwaśna lipaza
LAL-D	ang. <i>lysosomal acid lipase deficiency</i> – niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy
LDL	ang. <i>low density lipoprotein</i> – lipoproteiny niskiej gęstości
LFA	ang. <i>length -for-age</i> – wskaźnik długości ciała w zależności od wieku
LLM	ang. <i>lipid lowering medication</i> – leki obniżające stężenie lipidów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
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
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

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
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PASS	ang. <i>post-authorisation safety studies</i> – badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> – kwestionariusz do oceny jakości życia u dzieci
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PP	ang. <i>per-protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PSUSA	ang. <i>periodic safety update reports single assessment</i> – okresowa aktualizacja raportów bezpieczeństwa w ramach pojedynczej oceny
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PT	ang. <i>prothrombin time</i> – czas protrombinowy
PTT	ang. <i>partial time thromboplastin</i> – czas częściowej tromboplastyny
QOW	ang. <i>every other week</i> – co 2 tygodnie
QW	ang. <i>every week</i> – co tydzień
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEB	sebelipaza alfa
SFA	ang. <i>stature-for-age</i> – wskaźnik długości ciała w zależności od wieku
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
TFNH	ang. <i>transfusion-free haemoglobin normalisation</i> – normalizacja poziomu hemoglobiny bez konieczności wykonania transfuzji
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
UK-MELD	ang. <i>United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease</i> – systemem punktacji pozwalający na prognozowanie rokowania u chorych z przewlekłą chorobą wątroby

Skrót	Rozwinięcie
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WFA	ang. <i>weight-for-age</i> – wskaźnik masy ciała w zależności od wieku
WFH	ang. <i>weight-for-height</i> – wskaźnik masy ciała w zależności od wzrostu
WFL	ang. <i>weight-for-length</i> – wskaźnik masy ciała w zależności od długości ciała
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Kanuma® (SEB, sebelipaza alfa) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

POPULACJA	<p>Chorzy w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D).</p> <p>Populacja docelowa obejmuje niemowlęta, dzieci i dorosłych.</p>
INTERWENCJA	<p>Sebelipaza alfa (SEB)</p> <p><i>Niemowlęta (w wieku < 6 miesięcy)</i></p> <p>Zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej.</p> <p><i>Dzieci i dorośli</i></p> <p>Zalecana dawka początkowa dla dzieci i dorosłych bez szybko postępującej postaci niedoboru LAL, który wystąpił przed 6. miesiącem życia, wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na dwa tygodnie.</p>
KOMPATOR ¹	<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC).</p>

¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p><u>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie; • parametry dotyczące oceny funkcjonowania wątroby (np. aktywność aminotransferaz, bilirubina całkowita, albuminy, objętość wątroby, stłuszczenie i zwłóknienie wątroby); • parametry dotyczące oceny profilu lipidowego (np. stężenie cholesterolu całkowitego, lipoprotein niskiej i wysokiej gęstości (LDL, HDL), triglicerydów); • parametry antropometryczne (np. wzrost/długość ciała, masa ciała) i stan odżywienia; • parametry hematologiczne; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (w tym występowanie reakcji alergicznych, tworzenie przeciwciał).
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Badania, w których udział brało >5 chorych z populacji docelowej; • Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne; • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (<i>CADTH 2018</i> oraz <i>Framptom 2016</i>) spełniające kryterium populacji i interwencji. W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz w analizowanych przeglądach zakończono najpóźniej w kwietniu 2018 roku, należy podkreślić, że przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych danych dlatego zdecydowaniu o włączeniu do analizy badań pierwotnych.</p> <p>W ramach Analizy klinicznej dla populacji dzieci i dorosłych z LAL-D przeprowadzono bezpośrednie porównanie SEB+BSC względem placebo+BSC² na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania ARISE (LAL-CL02), w którym uczestniczyli chorzy na LAL-D ≥4 r.ż. Dodatkowo w analizie uwzględniono wyniki długookresowe dla chorych kontynuujących stosowanie SEB w otwartej fazie przedłużonej badania <i>ARISE</i>. W raporcie przedstawiono także wyniki jednoramiennego, otwartego badania LAL-CL06, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D >8 m.ż (w tym chorzy w wieku 2-4 r.ż. z LAL-D, którzy nie kwalifikowali się do włączenia do innych badań SEB).</p> <p>Dla populacji niemowląt z LAL-D do analizy włączono jednoramienne, otwarte badanie VITAL (LAL-CL03), w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D <8 m.ż., wykazujący zahamowanie wzrostu lub inne dowody na obecność szybko postępującej choroby z początkiem potwierdzonym przed 6. miesiącem życia. W raporcie przedstawiono także wyniki jednoramiennego, otwartego badania LAL-CL08, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D <8 m.ż., u których stwierdzono obecność istotnych, objawów klinicznych, świadczących o szybkim postępie choroby, wymagających pilnej interwencji medycznej. W tym badaniu uczestniczyła szersza populacja chorych niż w badaniu <i>VITAL</i> (do badania włączono chorych z szybko postępującą postacią choroby ale brak był konieczności spełnienia kryterium zahamowania wzrostu przed 6. miesiącem życia).</p> <p>W jednoramiennym badaniu <i>VITAL</i> (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu <i>VITAL</i>. Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem wzrostu z badania <i>LAL-1-NH01</i> opisującego naturalny przebieg choroby. Szybka progresja choroby i wysoki wskaźnik śmiertelności u niemowląt z niedoborem LAL <u>wykluczyły możliwość wyodrębnienia grupy kontrolnej stosującej placebo w badaniu <i>VITAL</i>. Należy jednak podkreślić iż podejście to zostało uznane za odpowiednie przez Europejską Agencję Leków (EMA).</u></p> <p>Program badań klinicznych dla leku Kanuma® dostarcza dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii we wszystkich grupach wiekowych tj. u niemowląt, dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym LAL-D. Podkreślenia wymaga także fakt iż w raporcie przedstawiono dane dla długiego okresu obserwacji chorych – w populacji niemowląt</p>

² W badaniu grupę kontrolną określono jako PLC ale dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego

przedstawiono dane do 5 lat obserwacji (badanie *VITAL*) natomiast w populacji dzieci i dorosłych przedstawiono dane dla 36 mies. terapii SEB w badaniu *LAL-CLO6* i do 256 tygodni obserwacji w badaniu *ARISE*.

LAL-D u dzieci i dorosłych

Podwyższone poziomy transaminaz są markerami uszkodzenia komórek wątroby i są one często odnotowywane wśród chorych z LAL-D. Analiza skuteczności badanej interwencji wykazała że w populacji dzieci i dorosłych z LAL-D leczenie sebelipazą alfa u znacznego odsetka chorych pozwala uzyskać **redukcję i normalizację aktywności parametrów oceny funkcjonowania wątroby** (m.in. aminotransferazy alaninowej i asparaginowej – AlAT, AspAT). W badaniu *ARISE* już w 20. tygodniu stosowania SEB normalizację aktywności AlAT odnotowano ogółem u około 31% chorych stosujących SEB (dla porównania w grupie kontrolnej jedynie u około 7% chorych, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej). Co więcej dane długookresowe wskazują, że uzyskane wartości utrzymują się na stabilnym poziomie w miarę wydłużenia czasu trwania terapii SEB.

LAL-D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dyslipidemii, wynikającym z nagromadzenia biomarkerów lipidowych. **Zastosowanie terapii SEB umożliwia poprawę parametrów dotyczących oceny dyslipidemii** tj. istotnie statystycznie większą zmianę (obniżenie) stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów oraz większą zmianę (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL niż w przypadku zastosowania PLC+BSC. Wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii SEB obserwowano dalszą poprawę biomarkerów aterogenności. Lizosomalne estry cholesterolowe i triglicerydy wydają się być silnymi induktorami chorób sercowo-naczyniowych, dlatego też znaczące zmniejszenie tych biomarkerów podczas leczenia wskazuje, że lek Kanuma[®] może mieć potencjalną wartość nie tylko w poprawie parametrów dyslipidemii u chorych z LAL-D, ale także **może zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych**.

Lizosomalne estry cholesterolu i triglicerydy wydają się być także silnymi induktorami zwłóknienia wątroby, a wykazane w badaniach klinicznych znaczące obniżenie poziomów aminotransferazy i innych markerów choroby wątroby wskazuje że **SEB może zmniejszać ryzyko zwłóknienia wątroby i progresji do marskości wątroby u chorych z LAL-D**. W badaniu *ARISE* u chorych kontynuujących stosowanie SEB, u których wykonano biopsję wątroby, w 52. tygodniu leczenia aż u 50% wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o ≥ 2 stopnie, a u 16,7% chorych wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o 1 stopień. W badaniu *LAL-CLO6* na początku badania u 20 chorych stwierdzono zwłóknienie wątroby a u 8 marskość. Zwłóknienie wątroby w 24. miesiącu badania stwierdzono jedynie u 12 chorych, a marskość wątroby u 4 chorych. **Długotrwałe stosowanie SEB może więc umożliwić zatrzymanie lub odwrócenie procesu zwłóknienia wątroby**.

LAL-D u niemowląt z szybko postępującą chorobą

Leczenie LAL-D w okresie niemowlęcym ma na celu poprawę przeżycia chorych, gdyż szybko postępująca postać LAL-D u niemowląt jest chorobą zagrażającą życiu. Dane z obu badań włączonych do raportu wskazują na **bardzo dobre wyniki skuteczności sebelipazy alfa pod kątem przeżycia niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D**. W badaniu *VITAL* około 56% chorych przeżyło aż do ≥ 60 . m.ż, **mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 5,2 (4,8; 5,6) lat**, natomiast w badaniu *LAL-CL08* odsetek chorych, którzy osiągnęli 36. miesiąc życia wynosił 75,0%³, a mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 3,2 (2,3; 3,4) lat. **Dla porównania w historycznej grupie kontrolnej z badania *LAL-1-NH01* żadne z 21 niemowląt nie dożyło do 8 m.ż.**

Niemowlęta z szybko postępującą prezentacją LAL-D często doświadczają poważnego zaburzenia wchłaniania składników odżywczych i zaburzeń wzrostu, które są dwoma głównymi czynnikami przyczyniającymi się do przedwczesnej śmiertelności w tej populacji. Wyniki przedstawione w raporcie wskazują iż terapia SEB wpływa na **znaczne zmniejszenie odsetka chorych spełniających kryteria niedożywienia** (tzn. zahamowania wzrostu, wyniszczenia lub niedowagi). Wykazano też korzystny wpływ terapii SEB na parametry antropometryczne, w tym na WFA (wskaźnik masy ciała w zależności od wieku) – kluczowy parametr oceny wzrostu u niemowląt. Podobnie jak w przypadku populacji dzieci i dorosłych, wykazano iż stosowanie SEB u niemowląt pozwala na obniżenie i normalizację parametrów oceny funkcjonowania wątroby (np. AIAT, AspAT, bilirubiny) oraz poprawę parametrów oceny dyslipidemii (tj. stężenia triglicerydów i cholesterolu).

Wykazano także korzystny wpływ sebelipazy alfa w odniesieniu do parametrów hematologicznych (osiągnięcie i utrzymanie TFNH (normalizacja poziomu hemoglobiny bez konieczności wykonania transfuzji), zwiększenie stężenia hemoglobiny czy normalizację liczby płytek krwi). Wyniki przedstawione w raporcie wskazują iż terapia SEB pozwala na zmniejszenie konieczności wykonywania transfuzji krwi (żaden z pięciu chorych w badaniu *VITAL* nie wymagał transfuzji krwi od momentu osiągnięcia wieku 1 roku i 11 miesięcy, natomiast w historycznej grupie kontrolnej z badania *LAL-1-NH01* transfuzje krwi wykonano w badaniu u 62,9% chorych). U niemowląt stosujących SEB odnotowano także obniżenie objętości wątroby i śledziony. Wykazano również korzystny wpływ SEB na zdolności adaptacyjne, ogólną motorykę, zdolności językowe i umiejętności osobiste oraz społeczne oceniane w teście przesiewowym Denver II.

Należy podkreślić iż otrzymane wyniki dotyczące skuteczności SEB były spójne we włączonych do raportu badaniach klinicznych, a w raporcie uwzględniono dane obejmujące wszystkie rozpatrywane grupy wiekowe oraz przeanalizowano dane dla chorych będących na różnym etapie progresji LAL-D.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania badanej interwencji i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że **profil bezpieczeństwa SEB jest akceptowalny.**

W analizowanych badaniach nie odnotowano przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych. Większość odnotowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie. Odnotowane reakcje związane z wlewem najczęściej nie były ciężkie, miały łagodny stopień nasilenia i były możliwe do wyleczenia przez przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji, konwencjonalne leczenie przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe i/lub inne leczenie wspomagające. U dzieci i dorosłych częstość występowania ADA (przeciwciała skierowane przeciwko lekowi) nie była duża – w czasie 20 tygodni leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej badania *ARISE* ≥ 1 pozytywny wynik testu na obecność ADA odnotowano u 14,3% chorych stosujących SEB. Miana przeciwciał były na ogół niskie i nietrwałe, a obecność przeciwciała nie miało żadnego wpływu na zmienne wyniki bezpieczeństwa czy skuteczności. W przypadku populacji niemowląt w badaniu *VITAL* przeciwciała przeciwko lekowi w teście ELISA odnotowano u 66,7% chorych (w tym u 2 chorych wykazano występowanie przeciwciał neutralizujących). W związku z obecnością neutralizujących przeciwciał u 1 chorego zwiększono dawkę SEB do 5 mg/kg (zgodnie z definicją z protokołu badania). U pozostałych 3 chorych z potwierdzoną obecnością ADA nie wykazano jednak utraty odpowiedzi na leczenie w związku z powstaniem przeciwciał.

³ w publikacji *Vijay 2021* wskazano, że szacowane przeżycie chorych do 3 lat wynosiło 80%

<p>OCENA STOSUNKU KORZYSCI DO RYZYKA</p>	<p>W dokumencie <i>EMA 2015</i> wskazano iż połączenie pilnej potrzeby wdrożenia terapii i zaobserwowanych pozytywnych wyników dotyczących skuteczności SEB wraz z długookresowym monitorowaniem skuteczności i bezpieczeństwa po dopuszczeniu leku do obrotu, pozwala na stwierdzenie, że aktualnie dostępne dane są wystarczające do wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Kanuma® u chorych z niedoborem LAL we wszystkich grupach wiekowych.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem SEB należą reakcje alergiczne (reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja).</p> <p>Do potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem SEB należą rozwój przeciwciał przeciwko sebelipazie alfa (rozwój ADA wpływający na odpowiedź na lek) i stosowanie w populacji chorych z alergią na jaja.</p> <p>Jak wskazano w <i>ChPL Kanuma®</i> większość odnotowanych poważnych działań niepożądanych, jakie wystąpiły u chorych obserwowanych w badaniach klinicznych, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej. U chorych odnotowano także pojawienie się przeciwciał skierowanych przeciwko substancji czynnej produktu leczniczego Kanuma® – sebelipazie alfa. Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne ograniczone dane, wydaje się, że ADA występują z większą częstością u niemowląt. Nie określono związku pomiędzy wystąpieniem ADA przeciwko sebelipazie alfa a zmniejszeniem skuteczności leczenia lub wystąpieniem działań niepożądanych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Niedobór LAL jest ciężką, progresywną chorobą związaną z dużą liczbą powikłań. LAL-D występujący u niemowląt jest nagłym stanem medycznym, postać ta postępuje bardzo szybko i kończy się śmiercią zwykle w pierwszym roku życia (mediana przeżycia u chorych nieleczonych wynosi według danych literaturowych 3,7 mies). W rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna, gdyż stosowane obecne opcje terapeutyczne nie wpływają na etiologię choroby.</p> <p>Substancja czynna leku Kanuma®, sebelipaza alfa, jest kopią enzymu, którego brakuje u chorych z deficytem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Sebelipaza alfa zastępuje brakujący enzym, pomaga rozkładać tłuszcze i zatrzymuje ich gromadzenie się w komórkach organizmu. Produkt leczniczy Kanuma® jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych z niedoborem LAL. Ponieważ sebelipaza alfa zastępuje brakujący enzym, może wpływać na poprawę istniejących objawów, jak i minimalizować dalsze związane z chorobą zaburzenia, poprzez zatrzymanie postępu choroby. Sebelipaza alfa oferuje podejście terapeutyczne które może zmienić naturalny przebieg choroby.</p> <p>Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują na kluczową rolę terapii lekiem Kanuma® w przedłużaniu przeżycia niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D. Wykazano, że sebelipaza alfa wpływa na klinicznie znaczącą poprawę w zakresie wieloukładowych i zagrażających życiu objawów LAL-D, w tym na poprawę wzrostu i niedożywienie u niemowląt, na biochemiczne markery uszkodzenia wątroby, objętość wątroby i śledziony, nieprawidłowości hematologiczne i profil lipidowy. Wykazano, że terapia SEB może zmniejszać ryzyko zwłóknienia wątroby i progresji do marskości wątroby u chorych z LAL-D. Co więcej lek Kanuma® może mieć potencjalną wartość nie tylko w poprawie dyslipidemii u chorych z LAL-D, ale także może zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.</p> <p>W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kanuma® w ramach Programu lekowego leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Lek Kanuma® wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie wysoce niezaspokojonej potrzeby medycznej.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Kanuma® (SEB, sebelipaza alfa) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy 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 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 – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej 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;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

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

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa sebelipazy alfa przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁴ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. 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 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996], a badania jednoramienne w skali NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

⁴ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (sebelipaza alfa). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i możliwości włączenia abstraktów konferencyjnych zastosowano dodatkowo deskryptor [embase OR conference abstracts]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla sebelipazy alfa stosowanej w leczeniu chorych z

niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii 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 eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA i strona bazy *The U.S. National Institutes of Health* (www.clinicaltrials.gov) przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Chorzy w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D). Komentarz: populacja docelowa obejmuje niemowlęta, dzieci i dorosłych.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	<u>Sebelipaza alfa</u> <i>Niemowlęta (w wieku < 6 miesięcy)</i> Zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej. <i>Dzieci i dorośli</i> Zalecana dawka początkowa dla dzieci i dorosłych bez postępującej postaci niedoboru LAL, który wystąpił przed 6. miesiącem życia, wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na dwa tygodnie. <u>Sposób podawania</u> Lek Kanuma® przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego.	Inna niż wymieniona
Komparatory⁵	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> .	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie; • parametry dotyczące oceny funkcjonowania wątroby (np. aktywność aminotransferaz, bilirubina całkowita, albuminy, objętość wątroby, stłuszczenie i zwłóknienie wątroby); • parametry dotyczące oceny profilu lipidowego (np. stężenie cholesterolu całkowitego, lipoprotein niskiej i wysokiej gęstości (LDL, HDL), triglicerydów); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> parametry antropometryczne (np. wzrost/długość ciała, masa ciała) i stan odżywienia; parametry hematologiczne; jakość życia; profil bezpieczeństwa (w tym występowanie reakcji alergicznych, tworzenie przeciwciał). 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁶)	
	Badania, w których udział brało >5 chorych z populacji docelowej.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: abstrakty konferencyjne będą włączane jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do pełnotekstowych publikacji włączonych do analizy. Do analizy włączane będą także abstrakty konferencyjne do badań spełniających kryteria włączenia do analizy ale nie opublikowanych w pełnym tekście.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA, baza <i>The U.S. National Institutes of Health</i>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie; parametry dotyczące oceny funkcjonowania wątroby (np. aktywność aminotransferaz, bilirubina całkowita, albuminy, objętość wątroby, stłuszczenie i zwłóknienie wątroby); parametry dotyczące oceny profilu lipidowego (np. stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, triglicerydów); parametry antropometryczne (np. wzrost/długość ciała, masa ciała) i stan odżywienia; parametry hematologiczne; jakość życia; profil bezpieczeństwa (w tym występowanie reakcji alergicznych, tworzenie przeciwciał). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Nie zgodny z założeniami.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 219 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono łącznie 79 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 91 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową *The U.S. National Institutes of Health*, na której odnaleziono 23 rekordy;
- stronę internetową *EU Clinical Trials Register*, na której odnaleziono 5 rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 44⁷ publikacje.

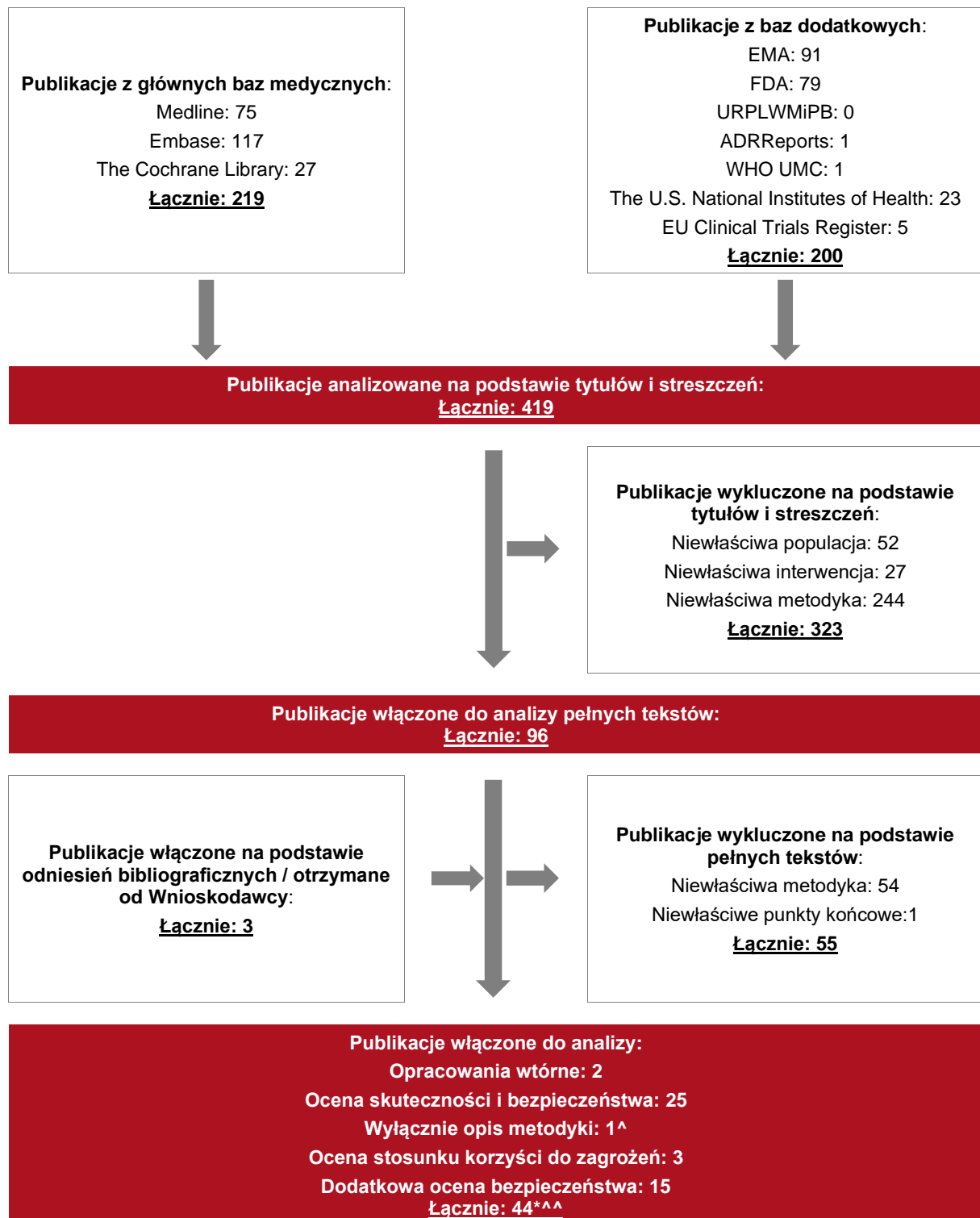
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸ (

⁷ Dodatkowo, w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.7.2021.TG.9., w raporcie uwzględniono publikację *Vijay 2021* opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1). 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 7.7.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*dokument EMA 2015 uwzględniono zarówno w ocenie stosunku korzyści do zagrożeń jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa; ChPL Kanuma® uwzględniono zarówno w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa

[^]dotyczy opisu metodyki badania LAL-1-NH01 na podstawie rekordu z bazy Clinical Trials [NCT01358370]

^^Dodatkowo, w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.7.2021.TG.9., w raporcie uwzględniono publikację *Vijay 2021* opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*CADTH 2018* oraz *Framptom 2016*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, oba przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IB, a na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że zarówno jeden jak i drugi charakteryzują się bardzo niską jakością.

Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności, a także bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa w leczeniu niemowląt, dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym niedoborem LAL. W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz w analizowanych przeglądach zakończono najpóźniej w kwietniu 2018 roku, należy podkreślić, że przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Autorzy obu odnalezionych przeglądów systematycznych jednoznacznie wskazują na odnotowane w badaniach klinicznych korzyści terapeutyczne związane ze stosowaniem sebelipazy alfa (m.in. w zakresie przeżycia niemowląt, poprawy parametrów dotyczących wzrostu, funkcjonowania wątroby czy oceny dyslipidemii). Zgodnie z informacjami zawartymi w analizowanych publikacjach, terapia SEB była ogólnie dobrze tolerowana (choć potwierdzono przypadki występowania reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji oraz pojawienia się ADA – przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi).

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.4 i 7.5.

3.6.2. Badania pierwotne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego do analizy włączono:

LAL-D u dzieci i dorosłych

- badanie *ARISE (LAL-CL02)* – badanie randomizowane, podwójnie zaślepione (etap z gr. kontrolną), fazy III, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D ≥ 4 r.ż. W badaniu w etapie podwójnie zaślepionym porównywano terapię SEB+BSC względem PLC

(placebo)+BSC⁹. Następnie chorzy mogli uczestniczyć w otwartej fazie przedłużonej badania, w której wszyscy chorzy stosowali SEB. Do analizy włączono pełnotekstową publikację *Burton 2015* i publikację *Wilson 2018*, w której przedstawiono analizę dotyczącą wpływu leczenia na biomarkery aterogenności. W raporcie uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione do badania *ARISE* w abstraktach konferencyjnych *Abel 2016*, *Goodman 2016* i *Shah 2015*, dane przedstawione w dokumencie *EMA 2015* i w bazie *Clinical Trials* [NCT01757184]. Uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione w *dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy*.

- badanie *LAL-CL06* – jednoramienne, otwarte, fazy II w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D >8 m.ż. Do analizy włączono abstrakty konferencyjne *Burton 2019*, *Burton 2018*, *Burton 2017*, *Goodman 2017a*, *Friedman 2016*. W raporcie uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione do badania *LAL-CL06* w bazie *Clinical Trials* [NCT02112994]. Uwzględniono również dodatkowe dane przedstawione w *dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy*.

LAL-D u niemowląt

- badanie *VITAL (LAL-CL03)* – badanie jednoramienne, z historyczną grupą kontrolną, otwarte, fazy II/III, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D <8 m.ż., wykazujący zahamowanie wzrostu lub inne dowody na obecność szybko postępującej choroby z początkiem potwierdzonym przed 6. miesiącem życia. Jako ramię kontrolne zastosowano w badaniu historyczną grupę kontrolną z badania naturalnego przebiegu choroby (badanie *LAL-1-NH01*) [NCT01358370, EMA 2015], obejmującego nieleczonych chorych z LAL-D z zahamowaniem wzrostu. Do analizy włączono pełnotekstową publikację *Jones 2017*. W raporcie uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione do badania *VITAL* w abstrakcie konferencyjnym *Friedman 2017*, *Jones 2016*, *Jones 2017b*, *Jones 2018* i *Jones 2018a*, dane z dokumentu *EMA 2015*, dane przedstawione w *ChPL Kanuma®* i w bazie *Clinical Trials* [NCT01371825]. Uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione w *dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy* i dane z posteru *Vijay 2019* również otrzymanego od Wnioskodawcy. W ramach uzupełnienia dodano również dodatkowe dane do badania z publikacji *Vijay*

⁹ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC

2021, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.7.2021.TG.9).

- badanie *LAL-CL08* – jednoramienne, otwarte, fazy II, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D <8 m.ż., u których stwierdzono obecność istotnych, objawów klinicznych, świadczących o szybkim postępie choroby, wymagających pilnej interwencji medycznej. Do analizy włączono abstrakty konferencyjne *Jones 2017a*, *Jones 2018*, *Jones 2018a*. W raporcie uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione do badania *LAL-CL06* w bazie *Clinical Trials* [NCT02193867]. Uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione w *dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy* i dane z posteru *Vijay 2019* również otrzymanego od Wnioskodawcy. W ramach uzupełnienia dodano również dodatkowe dane do badania z publikacji *Vijay 2021*, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.7.2021.TG.9).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6.

Tabela 2.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>ARISE (LAL-CL02)</i>	RCT ¹⁰ , podwójnie zaślepienie (etap z gr. kontrolną)/ otwarte (etap przedłużony), fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 5/5;	Etap I badania, z grupą kontrolną: 20 tyg.; Etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania: dostępne dane do 256 tyg.	Chorzy z LAL-D ≥4 r.ż.	<u>Grupa badana</u> ¹¹ <u>(SEB+BSC)</u> N=36 <u>Grupa kontrolna</u> <u>(PLC+BSC)</u> N=20	Etap I: SEB w dawce 1 mg/kg mc. co drugi tydzień, podawana w postaci infuzji, przez 20 tygodni. Etap II: wszyscy chorzy otrzymywali SEB w dawce 1 mg/kg mc. co 2 tyg. Zwiększenie dawki SEB do 3 mg/kg mc. co 2 tyg. było dozwolone w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, a zmniejszenie dawki do 0,35 mg/kg mc. co 2 tyg. było dozwolone w przypadku niskiej tolerancji. Leczenie wspomagające: leki obniżające stężenie lipidów	Etap I: PLC w co drugi tydzień, podawane w postaci infuzji, przez 20 tygodni Etap II: wszyscy chorzy otrzymywali SEB w dawce 1 mg/kg mc. co 2 tyg.
<i>LAL-CL06</i>	1r, otwarte, eksperymentalne	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli	do 3 lat (36 mies.)	Chorzy z LAL-D >8 m.ż.	Grupa badana (SEB) N=31	Wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie	n/d

¹⁰ randomizowane badanie kliniczne

¹¹ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator	
	Klasyfikacja AOTMiT: IID;	włączani kolejno do badania);				Dozwolone były modyfikacje stosowanej dawki SEB zgodnie z protokołem badania		
						<p>Leczenie wspomagające: w trakcie trwania badania chorzy mogli przyjmować leki obniżające stężenie lipidów oraz leczenie przeciwko niealkoholowej tłuszczycy wątroby, pod warunkiem stosowania stałych dawek przez co najmniej 12 pierwszych tygodni badania</p>		
VITAL (LAL-CL03)	1r, eksperymentalne, z historyczną grupą kontrolną ¹² , otwarte, fazy 2/3; Klasyfikacja AOTMiT: IID.	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);	do 5 lat	Chorzy z LAL-D <8 m.ż., wykazujący zahamowanie wzrostu lub inne dowody na obecność szybko postępującej choroby z początkiem potwierdzonym przed 6. miesiącem życia	Grupa badana (SEB) N=9	Wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 0,35 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień.		n/d
						Dozwolone były modyfikacje stosowanej dawki SEB zgodnie z protokołem badania		
						<p>Leczenie wspomagające: w czasie trwania okresu przesiewowego, w ramach leczenia dodatkowego chorzy mogli stosować: dietę niskotłuszczową/niskocholesterolową, suplementy diety (w tym średnio-łańcuchową formułę triglicerydów, żywienie pozajelitowe, chelatory kwasów żółciowych, takie jak cholestyramina oraz mogli mieć wykonywane transfuzje.</p>		

¹² gwałtowny postęp choroby i wysoki wskaźnik umieralności u chorych z niedoborem LAL wykluczały utworzenie w badaniu grupy kontrolnej stosującej placebo, dlatego też jako ramię kontrolne zastosowano historyczną grupę kontrolną z badania naturalnego przebiegu choroby (badanie LAL-1-NH01), obejmującego nieleczonych chorych z niedoborem LAL z zahamowaniem wzrostu

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>LAL-1-NH01</i> ¹³	1r, obserwacyjne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: n/o;	Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);	b/d	Nieżyjący chorzy, u których zdiagnozowano LAL-D między 1 stycznia 1985 r. a 30 września 2011 r., dla których dostępne były wymagane dane w dokumentacji medycznej	N=35 (w badaniu VITAL dla części danych przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB tj. dla N=21 chorych)	Badanie naturalnego przebiegu choroby	
<i>LAL-CL08</i>	1r, otwarte, eksperymentalne, fazy II;	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli	do 3 lat	Chorzy z LAL-D poniżej 8 m.ż., u których stwierdzono obecność	<u>Grupa badana (SEB)</u> N=10	Wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu.	n/d

¹³ Przedstawiono jedynie poglądowo gdyż w badaniu VITAL (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej z badania LAL-1-NH01 dla chorych o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB (N=21 chorych). Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem wzrostu z badania LAL-1-NH01 opisującego naturalny przebieg choroby (chorych nieleczonych definiowano jako chorych u których nie wykonano przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), przeszczepienia wątroby i nie zastosowano enzymatycznej terapii zastępczej (ERT)). Celem tego badania jest scharakteryzowanie kluczowych aspektów przebiegu klinicznego niedoboru LAL u niemowląt, w tym między innymi parametrów przeżycia i wzrostu, m.in. w celu zapewnienia odniesienia do badań skuteczności nowych terapii

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Klasyfikacja AOTMIT: IID;	włączani kolejno do badania);		istotnych, objawów klinicznych, świadczących o szybkim postępie choroby, wymagających pilnej interwencji medycznej		<p>Dozwolone były modyfikacje stosowanej dawki SEB zgodnie z protokołem badania</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu stosowali leczenie wspomagające m.in. leki przeciwbólowe, leki na zaburzenia związane z wydzielaniem kwasów, układowe leki antybakteryjne, substytuty krwi i roztwory perfuzyjne, leki obniżające stężenie lipidów.</p>	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Punkty końcowe które nie z poszczególnych badań nie zostały uwzględnione w analizie wskazano w rozdziale 7.6.

Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

W ocenie skuteczności siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT¹⁴ poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Przyjętą wartość graniczną 10 należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ została ona przyjęta na podstawie opinii i doświadczenia analityków.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie włączonych do analizy punktów końcowych, ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

¹⁴ liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do analizy

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność					
Przeżycie chorych	Częstość przeżycia	VITAL	Pierwszorzędownym punktem końcowym analizowanym w badaniu była ocena wpływu stosowania SEB na przeżycie chorych do 12 miesiąca życia. Badano także odsetek chorych, którzy osiągnęli $\geq 24.$, $\geq 36.$, $\geq 48.$ $\geq 60.$ miesiąc życia. Parametry te były analizowane w badaniu jako drugorzędowe punkty końcowe. Uzyskane w badaniu przeżycie porównano z przeżyciem osiągniętym przez chorych z historycznej grupy kontrolnej (nieleczonych niemowląt z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru LAL o podobnych danych demograficznych) z badania opisującego naturalny przebieg choroby LAL-1-NH01.	Im większa częstość przeżycia chorych tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.	U chorych z niedoborem LAL, w przypadku populacji niemowląt, zasadnym wydaje się ocena punktów końcowych dotyczących przeżycia chorych gdyż u niemowląt choroba postępuje szybko i jest związana z <u>wysokim ryzykiem wystąpienia zgonu przed ukończeniem 12 m.ż.</u> Jeśli niemowlę z LAL-D nie jest leczone, zgon następuje zwykle w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia (według danych literaturowych mediana wieku w chwili zgonu wynosi 3,7 miesiąca) [Analiza problemu decyzyjnego]. Leczenie LAL-D w okresie niemowlęcym ma zatem na celu poprawę przeżycia. W opinii analityków analizowany punkt końcowy jest więc istotny klinicznie.
		CL08	W badaniu oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli 12., 18., 24. i 36. miesiąc życia. Ocenie poddano także wiek chorych w momencie ostatniej przeprowadzonej obserwacji.		
	Zgon	VITAL	Analizowano częstość występowania zgonu wśród uczestników badania, którą porównano z wartością osiągniętą dla chorych z historycznej grupy kontrolnej w badaniu LAL-1-NH01. Oceniano także medianę wieku chorych w chwili zgonu.	Im mniejsza częstość występowania zgonu tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.	
		CL08	Analizowano częstość występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny wśród uczestników badania w okresie obserwacji (OBS) wynoszącym 36 mies. Oceniano także medianę wieku chorych w chwili zgonu.		
Parametry oceny funkcjonowania wątroby		ARISE	<u>Pierwszorzędownym punktem końcowym</u> ocenianym w badaniu był odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia aminotransferazy alaninowej (AIAT), tzn. występowanie aktywności AIAT poniżej górnej granicy normy specyficznej dla wieku i płci podanej przez centralne	Im większy odsetek chorych, u których osiągnięto	Podwyższone poziomy transaminaz (AIAT i AspAT) są markerami uszkodzenia komórek wątroby i są one

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>laboratorium wykonujące test wśród chorych z nieprawidłową wartością na początku badania.</p> <p>Wszystkie analizy dotyczące parametrów laboratoryjnych, w tym poziomy transaminaz wątrobowych, były przeprowadzane przez centralne laboratorium w danym regionie.</p> <p>Górna granica normy, jaka przyjęta została w badaniu dla AIAT to: 34 j./l dla kobiet w wieku od 4 do 69 r.ż. i mężczyzn w wieku od 4 do 10 r.ż. oraz 43 j./l dla mężczyzn w wieku od 10 do 69 r.ż.</p> <p>W badaniu oceniano także częstość występowania normalizacji wartości AspAT (aminotransferazy asparaginowej) i GGT (glutamylotransferazy) oraz zmianę wartości AIAT, AspAT i GGT względem wartości początkowych.</p> <p>Prawidłowy zakres dla AspAT zdefiniowano w badaniu jako wartość: od 10 do 48 j./l dla kobiet w wieku od 4 do 7 r.ż., od 10 do 40 j./l dla kobiet w wieku od 7 do 18 r.ż. i od 9 do 34 j./l dla kobiet w wieku od 18 do 59 r.ż. oraz od 10 do 59 j./l dla mężczyzn w wieku od 4 do 7 r.ż., od 10 do 40 j./l dla mężczyzn w wieku od 7 do 18 r.ż. i od 11 do 36 j./l dla mężczyzn w wieku od 18 do 59 r.ż.</p> <p>Górna granica normy dla GGT, jaka przyjęta została przez centralne laboratorium wynosiła: 24 j./l dla kobiet w wieku od 4 do 10 r.ż., 33 j./l dla kobiet w wieku od 10 do 18 r.ż. i 49 j./l dla kobiet w wieku od 18 do 59 r.ż. oraz 24 j./l dla mężczyzn w wieku od 4 do 10 r.ż., 51 j./l dla mężczyzn w wieku od 10 do 18 r.ż. i 61 j./l dla mężczyzn w wieku od 18 do 59 r.ż.</p>	<p>normalizację parametrów laboratoryjnych, tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.</p> <p>Im bliższa wartości prawidłowej jest wartość obserwowana dla poszczególnych parametrów laboratoryjnych, tym większa skuteczność zastosowanej terapii.</p>	<p>często odnotowywane wśród chorych z LAL-D. W populacji chorych z niedoborem LAL ocenie parametry funkcjonowania wątroby np. stężenie AIAT, AspAT, GGT, albuminy, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej. Wysokie stężenie enzymów wątrobowych może świadczyć o uszkodzeniu wątroby [EPAR 2015]. Kluczowa jest więc ocena normalizacji stężenia enzymów wątrobowych [CADTH 2018, Camarena 2017].</p> <p>Pomiar aktywności GGT można uznać za nieinwazyjny marker diagnostyczny u chorych z przewlekłym zwłóknieniem wątroby [Krishnamurthy 2013]. Stwierdzono, że aktywność GGT pozwala przewidzieć odpowiedź na leczenie wśród chorych z zaawansowaną chorobą zwłóknieniową [Everhart 2013].</p> <p>W związku z powyższymi informacjami, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>
	VITAL	<p>Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: zmiany wartości AIAT, AspAT, GGT, ALP (fosfataza alkaliczna) i bilirubiny całkowitej.</p> <p>Wszystkie analizy biochemiczne dotyczące parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby były przeprowadzone przez lokalne laboratoria, w których ocenę wykonano w oparciu o ustalone wartości prawidłowe poszczególnych parametrów, właściwe dla wieku i płci danego chorego w momencie wykonania testu.</p> <p>W badaniu oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację aktywności AIAT, AspAT, GGT, ALP oraz normalizację stężenia bilirubiny.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CL06	<p>W badaniu oceniano odsetek chorych, którzy w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania uzyskali aktywność AIAT lub AspAT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (górną granic normy).</p> <p>Ocenie poddano także zmianę aktywności transaminaz w surowicy krwi w 36 mies. (144 tyg.) badania względem wartości początkowych oraz procentową zmianę aktywności AIAT, AspAT i GGT (glutamylotransferaza) względem wartości początkowych.</p>		
	CL08	<p>W badaniu analizowano odsetek chorych, u których stwierdzono normalizację: AIAT, AspAT, GGT, ALP i bilirubiny całkowitej.</p> <p>Oceniano także zmianę aktywności transaminaz (AIAT i AspAT) w surowicy krwi w 12., 24., 36. i 39. mies. oraz podczas ostatniej przeprowadzonej oceny względem wartości początkowych, jak również zmianę aktywności GGT i stężenia bilirubiny całkowitej. Badano także procentową zmianę aktywności AIAT.</p>		
Parametry oceny dyslipidemii	ARISE	<p>W badaniu oceniano zmianę stężeń: cholesterolu LDL, nie-HDL, HDL, triglicerydów oraz apolipoproteiny B (apoB) i A1 (apoA1) względem wartości na początku badania, a także zmianę liczby/rozmiaru cząstek LDL, którą to analizowano na podstawie badania rezonansu magnetycznego.</p> <p>Eksploracyjnymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były zmiany stężenia apolipoprotein B i A1 względem wartości na początku badania.</p> <p>Wszystkie analizy odnoszące się do parametrów oceny dyslipidemii, w tym poziomy lipidów w surowicy krwi, były przeprowadzone przez centralne laboratoria w danym regionie.</p> <p>Prawidłowe wartości apolipoprotein przyjęte w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ApoB, GGN: 120 mg/dl – 1,20 g/l; ApoA1, DGN (dolna granica normy): 100 mg/dl – 1,00 g/l. <p>Średnie całkowite stężenie (liczba cząstek) LDL, które uznawano za wartość bardzo wysoką wynosiło >2000 nmol/l.</p> <p>Analizie poddano także odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia LDL (wartość <130 mg/dl – $<3,37$ mmol/l) po zastosowaniu leczenia SEB.</p>	<p>Im większy odsetek chorych, u których osiągnięto normalizację parametrów oceny dyslipidemii, tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.</p> <p>Im bliższa wartości prawidłowej jest wartość obserwowana dla poszczególnych parametrów oceny dyslipidemii, tym</p>	<p>Przetrwiała dyslipidemia pozostaje istotnym klinicznie problemem w przypadku chorych z LAL-D, skorelowanym z patogenezą choroby [Pritchard 2020].</p> <p>LAL-D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dyslipidemii, wynikającym z nagromadzenia biomarkerów lipidowych, w tym cholesterolu o niskiej gęstości, cholesterolu o dużej gęstości, triglicerydów oraz zwiększenia poziomu cholesterolu całkowitego. Ponieważ niedobór LAL powoduje zaburzenia metabolizmu lipidów i</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Ocena apolipoprotein, cholesterolu HDL, triglicerydów oraz cząstek lipoprotein została przeprowadzona przez LipoScience, Inc, natomiast analizy dotyczące cholesterolu LDL wykonano przez Covance Inc.</p> <p>W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano wartość dalszej zmiany biomarkerów aterogenności po 36., 52. i 256. tyg. badania.</p>	<p>większa skuteczność zastosowanej terapii.</p>	<p>dyslipidemię oraz zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych w badaniach klinicznych ocenień należy m.in. wpływ terapii na profil lipidowy (np. zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i triglicerydów) [CADTH 2018].</p> <p>Ważne jest, aby oceniać zmiany liczby cząstek, oprócz zmian samego stężenia cholesterolu, w celu uzyskania dalszych informacji na temat efektu lipidowego i możliwych konsekwencji aterogennych [Wilson 2018].</p> <p>W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>
	<p>VITAL</p>	<p>Eksploracyjne punkty końcowe oceniane w badaniu obejmowały wpływ stosowania SEB na parametry dotyczące oceny dyslipidemii takie jak: stężenie cholesterolu LDL, HDL, stężenie cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów.</p> <p>Wszystkie analizy odnoszące się do parametrów dotyczących dyslipidemii były przeprowadzone przez lokalne laboratoria, w których ocenę wykonano w oparciu o ustalone wartości prawidłowe poszczególnych parametrów, właściwe dla wieku i płci danego chorego w momencie wykonania testu.</p> <p>Ocenie poddano odsetki chorych, u których stwierdzono zmiany wartości poszczególnych parametrów, w tym: obniżenie/normalizację stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększenie/normalizację stężenia cholesterolu HDL.</p>		
	<p>CL06</p>	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była procentowa zmiana wartości lipidów w surowicy krwi w 36 mies. (144. tyg.) względem wartości na początku badania.</p> <p>Próbki krwi do badań laboratoryjnych pobierane były w wyznaczonych punktach czasowych i analizowane przez centralne laboratorium.</p> <p>W badaniu wpływ SEB na metabolizm lipidów analizowano przez ocenę zmiany stężenia: cholesterolu LDL, HDL, nie-HDL i triglicerydów w 36 mies. (144. tyg.) badania względem wartości początkowych.</p> <p>Analizie poddano także procentową zmianę stężenia lipidów względem wartości początkowych w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania. Wartości uzyskane w 36 mies. (144 tyg.) badania przedstawiono także w podziale na podgrupy chorych w zależności od ich wieku: od 2 do ≤4, od 4 do 18 i >18 lat.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		CL08	<p>W badaniu zmianę stężenia lipidów w surowicy krwi (cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL i HDL) oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Analizowano odsetek chorych, u których zaobserwowano normalizację parametrów dyslipidemii w czasie ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny.</p>		
Ocena wątroby	Zawartość tłuszczu w wątrobie	ARISE	<p>Zawartość tłuszczu w wątrobie oceniano za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego w sekwencji multi echo gradient-echo.</p> <p>Odczytu wyniku badania MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) dokonano w laboratorium centralnym (Biomedical Systems) oraz przez Grupę Obrazowania Wątroby w ramach Departamentu Radiologii na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego.</p> <p>W badaniu oceniano zmianę zawartości tłuszczu w wątrobie względem wartości na początku badania.</p> <p>W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano zmianę zawartości tłuszczu w wątrobie w 256. tyg. badania.</p>	Im mniejsza zawartość tłuszczu w wątrobie tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak w związku z faktem, iż zawartość tłuszczu w wątrobie jest związana z jej prawidłowym funkcjonowaniem i może być predyktorem różnych schorzeń wątroby [Bates 2004], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		CL06	<p>Zawartość tłuszczu w wątrobie oceniano za pomocą badania MRI.</p> <p>Wszystkie skany zrealizowane były przez technika MRI lub inną wykwalifikowaną osobę przy użyciu standardowych protokołów obrazowania, a ich analiza wykonana została przez specjalistę z centralnego ośrodka, który pozostawał zaślepiony względem punktu czasowego, w którym uzyskano obraz.</p> <p>Uzyskanie skanów było wymagane dla wszystkich chorych, za wyjątkiem tych, u których stwierdzono wewnętrzne metalowe wyroby medyczne lub inne nieusuwalne metalowe przedmioty, które mogły stwarzać ryzyko dla bezpieczeństwa chorego (np. rozruszniki serca, klipsy w miejscu tętniaka aorty lub tętniaka mózgu, sztuczne zastawki serca, implanty ferromagnetyczne, odłamki, szwy stalowe, wymienione stawy, szpilki/pręty/śruby/klipsy kostne lub stawowe) oraz dzieci, u których konieczna byłaby sedacja, ale było to przeciwwskazane z medycznego punktu widzenia.</p> <p>W powyżej wymienionych przypadkach, w zamian za badanie MRI wykonywane było badanie ultrasonograficzne (USG).</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Objętość wątroby		W badaniu oceniano procentową zawartość tłuszczu w wątrobie oraz zmianę tej wartości w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) względem wartości otrzymanej na początku badania.		
	ARISE	Objętość wątroby oceniano za pomocą badania MRI, które nie było wykonywane wśród chorych z implantami medycznymi oraz u chorych pediatrycznych, u których konieczne byłoby zastosowanie środków uspokajających. Odczytu wyniku badania MRI dokonano przez laboratorium Biomedical Systems oraz przez Grupę Obrazowania Wątroby w ramach Departamentu Radiologii na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego. W badaniu oceniano zmianę objętości wątroby względem wartości na początku badania. W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano zmianę objętości wątroby w 256. tyg. badania.	Im wartość objętości wątroby jest bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.	Magazynowanie estrów cholesterolu i trójglicerydów w makrofagach wątrobowych w przebiegu LAL-D prowadzi do rozwoju hepatomegalii. W opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	VITAL	Drugorzędowym punktem ocenianym w badaniu była analiza zmiany wielkości wątroby, której dokonano w oparciu o badanie USG i badanie palpacyjne. Oceniano odsetek chorych z zaobserwowanym zmniejszeniem objętości wątroby lub z niewyczuwalną wątrobą w badaniu palpacyjnym. Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość wątroby wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.		
CL06	Objętość oraz zmianę objętości wątroby względem wartości początkowych oceniano za pomocą badania MRI. Wszystkie skany realizowane były przez technika MRI lub inną wykwalifikowaną osobę przy użyciu standardowych protokołów obrazowania, a ich analiza wykonana została przez specjalistę z centralnego ośrodka, który pozostawał zaślepiony względem punktu czasowego, w którym uzyskano obraz. Uzyskanie skanów było wymagane dla wszystkich chorych, za wyjątkiem tych, u których stwierdzono wewnętrzne metalowe wyroby medyczne lub inne nieusuwalne metalowe przedmioty, które mogły stwarzać ryzyko dla bezpieczeństwa chorego (np. rozruszniki serca, klipsy w miejscu tętniaka			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>aorty lub tętniaka mózgu, sztuczne zastawki serca, implanty ferromagnetyczne, odłamki, szwy stalowe, wymienione stawy, szpilki/pręty/śruby/klipsy kostne lub stawowe) oraz dzieci, u których konieczna byłaby sedacja, ale było to przeciwwskazane z medycznego punktu widzenia.</p> <p>W powyżej wymienionych przypadkach, zamiast badania MRI wykonywane było badanie USG.</p> <p>W badaniu oceniano objętość wątroby, a także procentową zmianę tej objętości po 24. i 36. mies. badania.</p>		
	CL08	<p>W badaniu objętość wątroby oceniano za pomocą badania USG. Analizowano objętość wątroby [wielokrotność prawidłowej wartości] w 39 mies. (156 tyg.), a także odsetek chorych, u których podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny jej wartość uległa zmniejszeniu. Podano także zakres procentowej zmiany tej wartości obserwowany dla poszczególnych chorych.</p> <p>Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość wątroby wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.</p>		
Ocena stłuszczenia wątroby	ARISE	<p>W badaniu analizowano zmniejszenie stłuszczenia wątroby. Zmniejszenie stłuszczenia wątroby definiowano jako całkowitą redukcję stłuszczenia wątroby (mierzonego w sekcjach wątroby zabarwionych hematoksyliną i eozyną) o co najmniej 5 punktów procentowych uzyskaną w ocenie morfometrycznej w 20 tyg. badania względem wartości otrzymanej na początku.</p> <p>W badaniu skorzystano z metodologii morfometrii ilościowej, w której wykorzystano algorytm komputerowy do przypisania procentu tłuszczu każdemu pojedynczemu obrazowi wątroby uzyskanemu z biopsji. Obserwowane zmiany mierzono w skali bezwzględnej (tj. zmniejszenie z 20% tłuszczu w początkowym punkcie pomiarowym do 15% tłuszczu w 20. tygodniu uznawano za zmianę wynoszącą 5%).</p> <p>Odsetek chorych, u których obserwowano zmniejszenie stłuszczenia wątroby określony został na podstawie analizy danych wykonanej przez zaślepionego patologa z centralnego laboratorium, w obrębie populacji</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych, u których obserwowano zmniejszenie stłuszczenia wątroby, tym większa skuteczność interwencji.</p> <p>Im niższy stopień stłuszczenia wątroby, tym wyższa skuteczność</p>	<p>Stłuszczenie wątroby jest częste w przebiegu LAL-D, a dotknięte nim osoby są narażone na znaczne ryzyko rozwoju zwłóknienia i marskości wątroby [Erwin 2017], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>uczestników badania, dla których wykonano biopsję wątroby w danych punktach czasowych.</p> <p>W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano odsetek chorych ze zmniejszeniem stłuszczenia wątroby w 52. tyg. badania.</p>	<p>zastosowanej terapii.</p>	
<p>Wynik w klasyfikacji Child-Pugh</p>	<p>CL06</p>	<p>Punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek chorych ze zmianą wyniku w klasyfikacji Child-Pugh w 36. mies. (144. tyg.) względem wartości początkowych.</p> <p>Uzyskanie wyniku w klasyfikacji pozwalało na określenie rokowania u osób z przewlekłą chorobą wątroby.</p> <p>Do uzyskania wyniku w klasyfikacji konieczne było zsumowanie poszczególnych cząstkowych wyników (punktowanych w zakresie od 1 do 3, z wartością 3 odpowiadającą najcięższemu nasileniu) badań laboratoryjnych i badań fizykalnych, w tym: całkowitego stężenia bilirubiny w surowicy krwi, stężenia albuminy w surowicy krwi, oceny czasu protrombinowego, oceny wodobrzusza i wartości encefalopatii wątrobowej.</p> <p>Uzyskana w ten sposób całkowita wartość posłużyła do ustalenia wyniku w klasyfikacji Child-Pugh, który podano w postaci klas: A (wynik o wartości 5 lub 6), B (wynik o wartości od 7 do 9) lub C (wynik o wartości od 10 do 15). Wyższe wyniki i wyższe klasy reprezentowały gorszy ogólny stan chorego. Dane zgłaszano jako 1 z 2 rodzajów obserwowanych zmian w klasach: „brak zmiany klasy” lub „obniżenie klasy” względem wartości początkowej.</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których zaobserwowano zmianę wyniku w klasyfikacji Child-Pugh.</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych, u których zaobserwowano zmniejszenie wyniku w klasyfikacji Child-Pugh, tym większa skuteczność interwencji i lepszy stan chorego.</p>	<p>Wynik w skali Child-Pugh może pomóc w przewidywaniu ogólnego ryzyka śmiertelności i rozwoju innych powikłań związanych z zaburzeniami czynności wątroby [Tsoiris 2020], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>
<p>Wynik biopsji wątroby</p>	<p>ARISE</p>	<p>Przeprowadzenie biopsji wątroby na początku badania dla chorych <18 r.ż. było w badaniu opcjonalne i wymagało zgody rodzica/opiekuna prawnego chorego oraz samego chorego (jeżeli było to możliwe). Było to regulowane lokalnie obowiązującym prawem.</p> <p>W przypadku chorych >18 r.ż. wymagane było przeprowadzenie biopsji wątroby, chyba, że istniały ku temu przeciwwskazania.</p> <p>Przetwarzaniem próbek biopsyjnych zajmowały się laboratorium Biomedical Systems oraz Centrum Chorób Wątroby na Kampusie Medycznym Inova Fairfax.</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych, u których zaobserwowano zmniejszenie wyniku w skali Ishak, tym większa skuteczność</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak z uwagi na fakt, iż biopsja wątroby dostarcza istotnych informacji na temat stanu chorego dlatego też, w opinii analityków</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>Niezależne oceny patologiczne biopsji przeprowadzono w Centrum Chorób Wątroby na Kampusie Medycznym Inova Fairfax przez patologa zaślepionego względem punktu czasowego pobrania próbki oraz grupy stosowanej interwencji.</p> <p>Zwłóknienie zdefiniowano jako uzyskanie wyniku w skali Ishak (zakres od 0 do 6, przy czym wyższy wynik wskazywał na wyższy stopień zwłóknienia) ≥ 1. Włóknienie mostkowe zdefiniowano jako uzyskanie wyniku w skali Ishak wynoszącego 1-5, a marskość jako wartość w skali Ishak wynoszącą 6.</p> <p>W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB w badaniu oceniano odsetek chorych, u których zaobserwowano zmianę zaawansowania zwłóknienia wątroby po 52. tyg. leczenia.</p>	interwencji i lepszy stan wątroby chorego.	analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		VITAL	<p>Podczas badania VITAL zmieniono protokół w celu uwzględnienia opcjonalnych biopsji wątroby w celu oceny histologii wątroby po ukończeniu przez chorego co najmniej 1 roku leczenia, za zgodą rodzica lub opiekuna prawnego chorego oraz w przypadku, gdy zezwalają na to lokalne przepisy i pod warunkiem uznania zgody od instytucjonalnej komisji rewizyjnej / niezależnej komisji etycznej każdego ośrodka. Biopsja miała być wykonana zgodnie z lokalnymi praktykami instytucjonalnymi przez wykwalifikowanego specjalistę. Wszystkie pobrane biopsje miały zostać poddane centralnej ocenie przez patologa posiadającego odpowiednią wiedzę. Ocena ta obejmowałaby ocenę ogólnej aktywności choroby, a także opis specyficznej histopatologii cech choroby.</p> <p>Histopatologia wątroby była w dużej mierze oparta na dokładnym badaniu skrawków barwionych hematoksyliną i eozyną. Do zidentyfikowania cech, które nie są łatwo widoczne na barwieniu hematoksyliną i eozyną, użyto dodatkowych plam barwiących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium Ishaka (punktowane 0–6) (barwienie Sirius Red), gdzie stadium 0 = brak zwłóknienia (normalne); etap 1 = zwłóknienie wrotne (łagodne); etap 2 = zwłóknienie wrotne (umiarkowane do ciężkiego); etap 3 = zwłóknienie mostkowe (kilka mostków); etap 4 = zwłóknienie mostkowe (wiele mostków); etap 5 = wczesna marskość; etap 6 = utrwalona lub zaawansowana marskość wątroby • Procent kolagenu (barwienie Sirius Red) • Procent makrofagów (barwienie CD68) 		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<ul style="list-style-type: none"> Procent komórek fibrogennych (barwienie aktywną mięśni gładkich). 		
		CL06	<p>Analiza wyników biopsji wątroby przeprowadzona została w centralnym laboratorium przez niezależnego patologa, który był zaślepiony względem punktu czasowego i przypisanej interwencji uzyskania ocenianej biopsji. Wszystkie biopsje oceniano półilościowo pod kątem cech histologicznych, takich jak obecność zwłóknienia (wynik w skali Ishak), zapalenia żyły wrotnej, zapalenia komórek zrazikowych, stłuszczenia makropęcherzykowego i stłuszczenia mikropęcherzykowego.</p> <p>Wspomagana komputerowo morfometrię zastosowano do ilościowego oznaczenia: procentowego stłuszczenia, komórek fibrogenicznych, kolagenu i makrofagów.</p> <p>Biopsje wątroby uzyskano od chorych, którzy ukończyli 18 r.ż. w momencie przeprowadzenia badań przesiewowych i w 48. tyg. lub po zakończeniu badania (w przypadku wczesnego przerwania badania po co najmniej 20 tyg. leczenia). Biopsje wątroby były także wykonywane opcjonalnie w 96. tyg. po uzyskaniu zgody podmiotu i/lub prawnego opiekuna. Biopsje dla osób <18 r.ż. były wykonywane jeżeli pozwalały na to lokalnie obowiązujące przepisy.</p> <p>Biopsja wątroby była wykonywana przez wykwalifikowanego specjalistę zgodnie z lokalnymi praktykami. U osób z zaawansowaną chorobą wątroby biopsję wykonywano metodą dostępu poprzez prawą żyłę szyjną wewnętrzną o ile pozwalały na to lokalne przepisy i wyposażenie ośrodka, w celu pomiaru gradientu ciśnienia w żyłę wątrobowej (HVPG).</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono zmianę wyniku w skali Ishak po 12. i 24. mies. oraz zmianę stłuszczenia makropęcherzykowego, stłuszczenia mikropęcherzykowego, zapalenia komórek zrazikowych i zapalenia żyły wrotnej w 24. mies. Oceniano także częstość występowania zwłóknienia i marskości wątroby w 24. mies. badania. Zwłóknienie wątroby definiowano jako osiągnięcie wyniku w skali Ishak od 1 do 4, natomiast marskość wątroby jako wartość od 5 do 6 punktów.</p>		
		CL08	<p>W badaniu przeprowadzenie biopsji wątroby było opcjonalne w tygodniu 48., 96. i 144. Dokonywano ich wyłącznie za zgodą rodzica lub prawnego opiekuna chorego oraz tylko w przypadku, gdzie zezwalały na to lokalne</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>przepisy i podlegały one uznaniowej akceptacji Komisji ds. Oceny Instytucjonalnej/Niezależnej Komisji Etycznej działającej w obrębie każdego ośrodka.</p> <p>Sama procedura biopsji wątroby była wykonywana (zgodnie z obowiązującymi lokalnymi praktykami instytucjonalnymi) przez wykwalifikowany personel. Ośrodki, w których ich dokonywano zaopatrzone były w instrukcje histopatologiczne szczegółowo opisujące procedury pobierania i przetwarzania próbek biopsji wątroby. Wszystkie biopsje były centralnie oceniane przez niezależnego eksperta hepatopatologii, dr n. med. Zachary'ego Goodman'a, pracownika szpitala w Inova Fairfax. Histopatologia wątroby była w dużej mierze oparta na dokładnym badaniu skrawków barwionych hematoksyliną i eozyną. Do zidentyfikowania cech, które nie są łatwo widoczne na barwieniu hematoksyliną i eozyną, użyto dodatkowych plam barwiących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium Ishaka (punktowane 0–6) (barwienie Sirius Red), gdzie stadium 0 = brak zwłóknienia (normalne); etap 1 = zwłóknienie wrotne (łagodne); etap 2 = zwłóknienie wrotne (umiarkowane do ciężkiego); etap 3 = zwłóknienie mostkowe (kilka mostków); etap 4 = zwłóknienie mostkowe (wiele mostków); etap 5 = wczesna marskość; etap 6 = utrwalona lub zaawansowana marskość wątroby <ul style="list-style-type: none"> • Procent kolagenu (barwienie Sirius Red) • Procent makrofagów (barwienie CD68) • Procent komórek fibrogennych (barwienie aktyną mięśni gładkich). <p>W związku z faktem, iż w badaniu wyniki biopsji dostępne były tylko dla 4 chorych, dlatego też nie przedstawiono w nim danych liczbowych, a jedynie krótki opis.</p>		
Wynik w skali UK-MELD	CL06	<p>Skala UK-MELD jest systemem punktacji pozwalającym na prognozowanie rokowania u chorych z przewlekłą chorobą wątroby. W Wielkiej Brytanii jest ona wykorzystywana w celu określenia potrzeby dokonania przeszczepu wątroby. Im wyższa uzyskana wartość wyniku, tym wyższe ryzyko zgonu chorego.</p> <p>W badaniu oceniano wynik w skali UK-MELD oraz procentową zmianę wyniku w 24. mies. względem wartości uzyskanej na początku badania.</p>	Im niższy wynik w skali UK-MELD, tym większa skuteczność interwencji i lepszy stan chorego.	Z uwagi na fakt, iż wynik w skali UK-MELD jest dobrym wskaźnikiem umieralności u chorych z przewlekłą chorobą wątroby, pomimo jego ograniczeń [Durand 2005], w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena śledziony (objętość śledziony)	ARISE	Objętość śledziony oceniano w badaniu MRI. W badaniu analizowano zmianę zmniejszenia rozmiaru śledziony względem wartości otrzymanej na początku badania.		
	VITAL	W badaniu ocenę rozmiaru śledziony analizowano jako drugorzędowy punkt końcowy, który określono za pomocą badania USG i badania palpacyjnego. Oceniano odsetek chorych z odnotowaną poprawą wielkości śledziony lub niewyczuwalną w badaniu palpacyjnym śledzioną. Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość śledziony wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.		
	CL06	Objętość oraz zmianę objętości śledziony względem wartości początkowych oceniano za pomocą badania MRI. Wszystkie skany realizowane były przez technikę MRI lub inną wykwalifikowaną osobę przy użyciu standardowych protokołów obrazowania, a ich analiza wykonana została przez specjalistę z centralnego ośrodka, który pozostawał zaślepiiony względem punktu czasowego, w którym uzyskano obraz. Uzyskanie skanów było wymagane dla wszystkich chorych, za wyjątkiem tych, u których stwierdzono wewnętrzne metalowe wyroby medyczne lub inne nieusuwalne metalowe przedmioty, które mogły stwarzać ryzyko dla bezpieczeństwa chorego (np. rozruszniki serca, klipsy w miejscu tętniaka aorty lub tętniaka mózgu, sztuczne zastawki serca, implanty ferromagnetyczne, odłamki, szwy stalowe, wymienione stawy, szpilki/pręty/sruby/klipsy kostne lub stawowe) oraz dzieci, u których konieczna byłaby sedacja, ale było to przeciwwskazane z medycznego punktu widzenia. W powyżej wymienionych przypadkach, zamiast badania MRI wykonywane było badanie USG. Objętość śledziony obliczano jako wielokrotność prawidłowej wartości, która wynosiła 2 ml/kg. W badaniu oceniano objętość śledziony, a także procentową zmianę tej objętości po 24. i 36. mies. badania.		

Im objętości śledziony bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.

Jednym z objawów klinicznych LAL-D jest splenomegalia.
W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CL08	<p>W badaniu objętość śledziona oceniano za pomocą badania USG. Analizowano objętość śledziona [wielokrotność prawidłowej wartości] w 39 mies. (156 tyg.), a także odsetek chorych, u których podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny jej wartość uległa zmniejszeniu. Podano także zakres procentowej zmiany tej wartości obserwowany dla poszczególnych chorych.</p> <p>Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość śledziona wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.</p>		
Parametry dotyczące wzrostu i masy ciała (antropometryczne)	ARISE	Zgodnie z dokumentem EMA 2015, protokół badania nie przewidywał analizy parametrów dotyczących wzrostu i masy ciała, jednak w badaniu zaobserwowano przyrost masy ciała i długości ciała, których dalszy postęp odnotowano także w ramach długookresowej analizy skuteczności SEB.	<p>Im większy przyrost masy ciała i wzrostu, tym wyższa skuteczność zastosowanej interwencji.</p> <p>Im bliższe prawidłowym wartościom są wartości obserwowane dla wskaźników antropometrycznych tym większa skuteczność terapii.</p> <p>Im mniejszy odsetek chorych, u których stwierdzono niedożywienie (zahamowanie wzrostu, wyniszczenie,</p>	<p>Niemowlęta z szybko postępującą prezentacją LAL-D często doświadczają poważnego zaburzenia wchłaniania składników odżywczych i zaburzeń wzrostu, które są dwoma głównymi czynnikami przyczyniającymi się do przedwczesnej śmiertelności w tej populacji. Zmniejszenie wskaźników zaburzenia rozwoju, w tym zahamowania wzrostu i wyniszczenia wśród niemowląt LAL-D jest <u>ważne w przedłużaniu przeżycia niemowląt</u>. Zasadna jest więc ocena wpływu terapii na wzrost (długość ciała) oraz masę ciała [CADTH 2018]. Wzrost/długość ciała i masę ciała dzieci w wieku 0-5 lat zgodnie ze standardami Światowej Organizacji</p>
	VITAL	<p>Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były zmiana percentyli WFA (wskaźnik masy ciała w zależności od wieku) i LFA (wskaźnik długości ciała w zależności od wieku) na siatce centylowej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) względem wartości początkowych (analizowano także zmianę wskaźnika z-score dla WFA i LFA).</p> <p>Analizowano także zmiany w odsetku chorych spełniających <u>kryteria niedożywienia</u> (zahamowanie wzrostu, niedowaga i wyniszczenie).</p> <p>Zahamowanie wzrostu zdefiniowano w badaniu jako uzyskanie: zmniejszenia masy ciała ocenionego w co najmniej 2 z 11 głównych centyli (99., 97., 95., 90., 75., 50., 25., 10., 5., 3., 1.) według standardowej siatki centylowej WFA sporządzonej przez WHO lub masy ciała (wyrażonej w kilogramach) poniżej 10. centyla na tej samej siatce centylowej wraz z brakiem przyrostu masy ciała w czasie 2 tygodni przed badaniem przesiewowym lub utratą >5% masy urodzeniowej po 2 tygodniach życia.</p> <p>Ocena niedożywienia obejmowała analizę:</p> <ul style="list-style-type: none"> zahamowania wzrostu, które definiowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku z-score dla LFA/HFA (wskaźnik wzrostu w zależności od wieku); 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> wyniszczenia, które definiowano jako co najmniej 2 standardowe odchylenia poniżej wartości mediany wyniku z-score dla WFL (wskaźnik masy ciała w zależności od długości ciała)/WFH (wskaźnik masy ciała w zależności od wzrostu); niedowagi, którą zdefiniowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku z-score WFA; braku niedowagi, zahamowania wzrostu lub wyniszczenia. <p>W badaniu analizowano odsetek chorych, u których stwierdzono niedożywienie w 2., 4., 12., 24., 48., tygodniu oraz 24., 36., 48. i 60. mies. oraz podczas dodatkowego okresu obserwacji/wczesnej utraty.</p>	niedowagę), tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.	<p>Zdrowia mierzy się za pomocą siatek centylowych [WHO siatki centylowe]. Istotny jest także stan odżywienia chorych.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>
	CL06	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana wyniku BMI-FA (wskaźnik BMI w zależności od wieku) na siatce centylowej obserwowana w 36. mies. (144 tyg.) względem wartości początkowej.</p> <p>Wskaźniki antropometryczne statusu wzrostu (WFA, LFA/HFA i BMI-FA) były oceniane dla osób w wieku ≤18 lat.</p> <p>Wartości parametrów WFL i BMI zostały obliczone na podstawie danych dotyczących masy ciała i długości/wzrostu ciała. Wszystkie parametry antropometryczne określano na standardowych krzywych wzrostu.</p> <p>W badaniu oceniano zmiany wyników WFA i LFA/HFA na siatkach centylowych w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania względem wartości początkowych oraz zmianę wyniku BMI-FA w 36 mies. (144 tyg.), do analizy której wykorzystano wartości procentowe i wyniki BMI, uzyskane przy pomocy standardowych siatek centylowych dotyczących rozwoju z uwzględnieniem wieku chorego w dniu dokonywanej oceny. Siatki te wydane zostały przez WHO dla osób ≤2 lat oraz przez CDC (centrum kontroli i zapobiegania chorob) dla chorych >2 r.ż.</p>		
	CL08	<p>W badaniu oceniano zmianę wyniku WFA na siatce centylowej w 12., 24. i 36. mies. względem wartości początkowej, a także zmianę wyniku LFA/HFA w siatce centylowej w 12., 24., 36., 39. mies. oraz podczas ostatniej oceny względem wartości początkowej.</p> <p>Analizowano również zmiany wartości wskaźnika z-score dla WFH w 36 mies. (144 tyg.) oraz wartość z-score WFA i LFA w 39 mies. (156 tyg.) badania.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>W badaniu analizowano odsetek chorych, u których stwierdzono istotną poprawę wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości początkowej.</p> <p>Analizowano także odsetek chorych, u których zaobserwowano niedożywienie w 12., 24., 36. i 39. mies. oraz podczas ostatniej przeprowadzonej oceny.</p> <p>Pod pojęciem niedożywienia rozumiano: zahamowanie wzrostu, wyniszczenie i/lub niedowagę.</p> <p>Zahamowanie rozwoju definiowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku LFA/HFA.</p> <p>Wyniszczenie definiowano jako co najmniej 2 standardowe odchylenia poniżej wartości mediany wyniku WFL/WFH.</p> <p>Niedowagę zdefiniowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku WFA.</p>		
Parametry hematologiczne	Ogółem	ARISE	<p>Parametry hematologiczne oceniano w laboratorium centralnym w danym regionie.</p> <p>W badaniu nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących tych parametrów, jedynie w dokumencie <i>EMA 2015</i> podano krótką opisową informację na ten temat (odnotowano obniżenie stężenia ferrytyny).</p>	<p>Im wartość parametrów hematologicznych bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.</p> <p>Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację parametrów hematologicznych, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nieprawidłowości hematologiczne, takie jak niedokrwistość, są często obserwowane u niemowląt z LAL-D i prawdopodobnie wynikają ze złego wchłaniania wtórnego do powikłań żołądkowo-jelitowych i są związane ze stanem zapalnym związanym z zespołem aktywacji makrofagów i hipersplenizmem. W związku z tym w ramach oceny skuteczności terapii należy ocenić wpływ leczenia na parametry hematologiczne np. stężenie hemoglobiny.</p>
		VITAL	<p>Wszystkie analizy hematologiczne były przeprowadzone przez lokalne laboratoria, w których ocenę wykonano w oparciu o ustalone wartości prawidłowe poszczególnych parametrów, właściwe dla wieku i płci danego chorego w momencie wykonania testu.</p>		
		CL08	<p>W badaniu oceniano wartości parametrów hematologicznych, w tym wartość stężenia hemoglobiny w 39 mies. (156 tyg.).</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	TFHN	VITAL, CL08	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu VITAL był odsetek chorych, którzy osiągnęli TFHN (normalizacja poziomu hemoglobiny bez konieczności wykonania transfuzji).</p> <p>W badaniu LAL-CL08 oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli/utrzymali TFHN.</p> <p>Poprzez osiągnięcie normalizacji hemoglobiny bez przeprowadzenia transfuzji krwi (TFHN), w obu badaniach, rozumiano spełnienie przez chorego wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie 2 wyników stężenia hemoglobiny (wykonanych po włączeniu do badania) z co najmniej 4 tygodniowym odstępem czasowym, >DGN odpowiedniej dla danej grupy wiekowej; • brak wyniku stężenia hemoglobiny <DGN odpowiedniej dla danej grupy wiekowej w czasie ≥ 4 tygodni; • brak otrzymania transfuzji, w czasie ≥ 4 tygodni lub ≥ 2 tygodni przed wykonaniem pierwszego pomiaru hemoglobiny, w okresie wynoszącym ≥ 4 tygodnie. <p>W obu badaniach oceniano także odsetek chorych, którzy utrzymali TFHN, zdefiniowany jako brak wykonania transfuzji w 6 tygodniu wraz z uzyskaniem prawidłowego wyniku stężenia hemoglobiny (wartość <DGN odpowiedniej dla danej grupy wiekowej) w punkcie czasowym od 8 tygodnia badania i utrzymanie go przez ≥ 13 tygodni.</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli TFHN, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak z uwagi na fakt, iż brak konieczności wykonania transfuzji krwi, jest istotnym klinicznie punktem końcowym, dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>
	Płytki krwi	VITAL	<p>W badaniu liczbę płytek krwi oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy. Analizowano odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację płytek krwi, a także zmianę ich poziomu względem wartości początkowej. Prawidłowy zakres płytek krwi jaki przyjęto w badaniu wynosił od 175 do 500 $\times 10^9/l$.</p>	<p>Im wartość liczby płytek krwi bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.</p>	<p>W miarę postępu LAL-D pogłębia się niedokrwistość i może wystąpić małopłytkowość.</p> <p>W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>
	CL08	<p>Analizowana w badaniu wartość zmiany (zwiększenia) liczby płytek krwi podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny względem wartości początkowej była oceniana jako eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Oceniano również odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację liczby płytek krwi podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny.</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację liczby płytek krwi, tym większa</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ferrytyna	VITAL	W badaniu oceniano zmianę stężenia ferrytyny w czasie trwania badania oraz odsetek chorych z prawidłową jej wartością po jego zakończeniu.	skuteczność leczenia.	
	CL08	W badaniu oceniano zmianę stężenia ferrytyny w surowicy krwi w 12., 24. i 36. mies. względem wartości początkowych. Analizowano także odsetek chorych z podwyższonym stężeniem na początku badania, u których podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny wystąpiła redukcja stężenia ferrytyny.	Im obserwowana wartość stężenia ferrytyny bliższa wartości prawidłowej, tym większa skuteczność zastosowanej interwencji. Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia ferrytyny, tym większa skuteczność leczenia.	W większości chorób wątroby może być obserwowane podwyższone stężenie ferrytyny w surowicy krwi wtórne do obecnego stanu zapalnego [Wong 2006], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	VITAL	W badaniu oceniano odsetek chorych, u których konieczne było dokonanie transfuzji krwi (od momentu osiągnięcia 1 roku i 11 miesięcy życia), którą to wartość porównano z odsetkiem chorych z historycznej grupy kontrolnej z badania LAL-1-NH01.	Im niższy odsetek chorych, u których przeprowadzono transfuzję krwi, tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak związku z tym, że transfuzja krwi jest zalecana jedynie w wyjątkowych przypadkach (konieczność załagodzenia objawów klinicznych i niedopuszczenie do istotnego pogorszenia stanu chorego lub zwiększenia ryzyka jego zgonu) [WHO 2002], w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
Transfuzja krwi	VITAL	W badaniu oceniano odsetek chorych, u których konieczne było dokonanie transfuzji krwi (od momentu osiągnięcia 1 roku i 11 miesięcy życia), którą to wartość porównano z odsetkiem chorych z historycznej grupy kontrolnej z badania LAL-1-NH01.	Im niższy odsetek chorych, u których przeprowadzono transfuzję krwi, tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak związku z tym, że transfuzja krwi jest zalecana jedynie w wyjątkowych przypadkach (konieczność załagodzenia objawów klinicznych i niedopuszczenie do istotnego pogorszenia stanu chorego lub zwiększenia ryzyka jego zgonu) [WHO 2002], w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Albumina	VITAL		Stężenie albuminy oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy. W badaniu oceniano odsetek chorych, u których odnotowano normalizację, a także wzrost/spadek stężenia albumin względem wartości początkowych. Analizowano także zmianę wartości stężenia albumin względem wartości uzyskanej na początku badania.	Im obserwowana wartość stężenia albuminy bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji. Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia albuminy, tym większa skuteczność leczenia.	Stężenie albumin jest elementem skali prognostycznej dotyczącej występowania marskości wątroby [Carvalho 2018]. W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	CL08		W badaniu oceniano zmianę stężenia albuminy w surowicy krwi względem wartości początkowej w 36 mies. (144 tyg.) i podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny oraz odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia albuminy w czasie ostatniej oceny, a także wartość stężenia albuminy w 39 mies. (156 tyg.).		
Ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych		ARISE	W badaniu analizowano ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych występujące wśród rozważanej populacji chorych. Ocenie poddano 10-letni wskaźnik FRS (skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego) oraz ryzyko rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD). FRS mógł zostać określony wyłącznie dla chorych od 30. do 74. r.ż., natomiast ASCVD podawano dla osób będących w wieku od 40 do 79 lat. Wartość delta dla wskaźnika FRS, która jest miarą inkrementalnego ryzyka związanego z obecnością LAL-D, zdefiniowana została jako różnica pomiędzy ryzykiem występującym dla chorego z niedoborem LAL a ryzykiem stwierdzonym dla osoby zdrowej skorygowanym o wiek i z czynnikami ryzyka będącymi na normalnym poziomie, zgodnie z równaniem Framingham Heart. Ryzyko to prawdopodobnie okazało się niedoszacowane, ze względu na fakt, iż w badaniu udziału nie brały osoby z cukrzycą oraz palacze.	Im niższe ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.	Zwiększone ryzyko rozwoju wczesnych chorób sercowo-naczyniowych stanowi problem u chorych z niekorzystnym profilem lipidowym [Erwin 2017]. Niedobór LAL powoduje zaburzenia metabolizmu lipidów i dyslipidemię oraz zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych w związku z czym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia	CLDQ	ARISE	<p>Kwestionariusz CLDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia w populacji chorych z przewlekłą chorobą wątroby.</p> <p>W ramach kwestionariusza wyodrębnionych jest 29 elementów w ramach 6 domen dotyczących oceny zmęczenia, aktywności, funkcjonowania emocjonalnego, objawów brzusznych, objawów układowych i obaw. Siedmiopunktowa skala Likerta służy do oceny odpowiedzi na każdy element, przy czym wynik 1 oznacza najgorszą, a wynik 7 najlepszą możliwą funkcję. Każdy wynik w domenie jest obliczany przez podzielenie sumy wyników dla każdego elementu w domenie przez liczbę elementów w domenie.</p> <p>Ograniczeniem tego kwestionariusza jest fakt, iż nie jest on w stanie rozróżniać poważniejszych stadiów niewydolności wątroby.</p> <p>W badaniu <i>ARISE</i> kwestionariusz CLDQ był wypełniany samodzielnie przez chorych, którzy ukończyli 17 lat w dniu wydania świadomej zgody na udział w badaniu.</p>	Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza CLDQ, tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia.	MCID (najmniejsza zmiana istotna klinicznie) dla kwestionariusza CLDQ w przypadku chorych z przewlekłą chorobą wątroby wynosi 0,5 pkt, jednak nie określono wartości MCID w populacji chorych z niedoborem LAL [CADTH 2018].
	FACIT-F	ARISE	<p>Skala FACIT-F służy do oceny zmęczenia odczuwanego podczas codziennych aktywności obejmującego czas ubiegłego tygodnia, w populacji osób z chorobą przewlekłą.</p> <p>Zawiera ona 13 pytań, z których każde jest oceniany w skali od 0 („bardzo mocno”) do 4 („ani trochę”), a całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 52. Aby móc obliczyć wartość wyniku całkowitego, konieczne jest uzyskanie odpowiedzi na co najmniej 50% pytań (7 z 13). Wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie, a w związku z tym lepszą jakość życia. Wynik o wartości <30 wskazuje na zmęczenie o ciężkim nasileniu.</p> <p>W badaniu ankietę przeprowadzano wśród chorych ≥17 r.ż. na początku badania.</p>	Im wyższa wartość wyniku w skali FACIT-F, tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia.	MCID dla skali FACIT-F w przypadku chorych onkologicznych wynosi od 3 do 7, natomiast dla reumatoidalnego zapalenia stawów od 3 do 4, jednak nie określono wartości MCID w populacji chorych z niedoborem LAL [CADTH 2018].
	Kwestionariusz PedsQL	ARISE	<p>Kwestionariusz wykorzystuje podejście modułowe i obejmuje zarówno elementy ogólne, jak i specyficzne dla choroby / objawu, które są odpowiednie do oceny stanów przewlekłych u dzieci. Pięciopunktowa skala odpowiedzi Likerta jest stosowana w raportach dzieci (w wieku od ośmiu lat do 18 lat) i w odpowiednim raporcie wypełnianym przez rodzica, gdzie 0 oznacza „nigdy nie stanowi problemu”, a 4 oznacza „prawie zawsze problem”. Ponadto, dla uproszczenia i łatwości użytkowania,</p>	Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza PedsQL, tym lepsza jakość życia i większa	MCID dla kwestionariusza PedsQL w przypadku dzieci i młodzieży z różnymi chorobami przewlekłymi wynosi od 4,4 do 4,5, jednak nie określono wartości MCID w populacji chorych z

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>stosuje się 3-punktową skalę dla dzieci w wieku od pięciu do siedmiu lat, z wynikiem 0 („wcale nie problem”), 2 („czasami problem”), i 4 („duży problem”), przy czym każda z opcji odpowiedzi jest przedstawiona na skali szczęśliwych i smutnych twarzy. Wyniki są przekształcane liniowo do skali od 0 do 100, przy czym 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25 i 4 = 0, wyższe wyniki wskazują na wyższą jakość życia.</p> <p>W badaniu kwestionariusz wypełniali samodzielnie chorzy będący w wieku od 5 do <18 lat, stosując jeden z 3 odpowiednich dla siebie formularzy (chorzy w wieku 5-7, 8-12 lub 13-18 lat).</p> <p>Oceniano całkowity wynik kwestionariusza uzyskany po 20 tyg. badania.</p>	skuteczność leczenia.	niedoborem LAL [CADTH 2018].
Wynik testu rozwoju Denver II		VITAL, CL08	<p>Test rozwoju Denver II, który zastosowano w obu badaniach jest standardowym narzędziem służącym do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych (na podstawie zaprezentowanych oraz zgłaszanych przez rodziców wyników) u dzieci od 1 miesiąca życia do 6 roku.</p> <p>Wyniki uzyskane w czterech poszczególnych kategoriach testu były interpretowane przez oceniającego jako „normalne”, „podejrzane” lub „niestabilne” w odniesieniu do wartości prawidłowych dla wieku danego dziecka.</p> <p>Interpretacja poszczególnych elementów testu była wykorzystywana do klasyfikowania rozwoju chorego w każdym obszarze funkcjonalnym.</p> <p>W obu badaniach oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli różne kombinacje wyników w poszczególnych kategoriach testu.</p>	Im wyższy odsetek chorych, których wynik testu rozwojowego Denver II oceniono jako „normalny”, tym większa skuteczność leczenia.	Test Denver II służy do identyfikacji dzieci, u których obserwowane jest obniżenie funkcjonowania względem rówieśników, niezależnie od przyczyny. Jeśli dziecko nie nabywa umiejętności w prawidłowym czasie (w odniesieniu do zdrowych rówieśników), uważa się, że jest bardziej narażone na ryzyko wystąpienia czynników które mogłyby poważnie zakłócić jego przyszły rozwój [Frankenburg 1992]. W związku z powyższym, w opinii analityków, parametr ten jest uważany za istotny klinicznie.
Profil bezpieczeństwa					
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z		Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>GCP (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 badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; 	<p>jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	ARISE	<ul style="list-style-type: none"> • łagodne. <p><u>Ocenę bezpieczeństwa wykonano w badaniu względem następujących punktów końcowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon; • ciężkie działania niepożądane; • działania niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia; • zdarzenia niepożądane; • powstawanie przeciwciał. <p>Bezpieczeństwo w badaniu monitorował niezależny komitet ds. analizy bezpieczeństwa. Dane na temat bezpieczeństwa gromadzone było w ośrodkach badawczych przez badaczy i ich pracowników.</p> <p>Monitorowanie bezpieczeństwa, zostało przeprowadzone przez INC Research.</p> <p>W etapie podwójnie zaślepionej próby badania zdarzenia niepożądane oceniano w trakcie lub po pierwszej infuzji badanego leku do 20. tygodnia. W etapie otwartym, zdarzenia niepożądane odnotowywano po pierwszej infuzji badanego leku w 22. tygodniu do momentu zakończenia dodatkowej obserwacji przeprowadzonej w formie rozmowy telefonicznej (4 tyg. ± 7 dni po otrzymaniu ostatniej infuzji SEB).</p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano w wyniku spontanicznego zgłaszania lub poprzez szczegółowo przeprowadzony wywiad medyczny z uczestnikiem badania lub jego rodzicem/opiekunem prawnym.</p> <p><u>W ramach długookresowej analizy bezpieczeństwa SEB oceniano częstość występowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgonów; • ciężkich działań niepożądanych; • ciężkich zdarzeń niepożądanych; • zdarzeń niepożądanych. <p>Analiza powyżej wymienionych punktów końcowych odbyła się w czasie 256. tyg. badania.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	VITAL	<p>Bezpieczeństwo było w badaniu oceniane jako drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Nasilenie TEAE oceniano zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 4.0. Zdarzenia niepożądane były katalogowane według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanego terminu przy użyciu MedDRA wersja 20.1. Kliniczne testy laboratoryjne zostały przeanalizowane przez lokalne laboratoria. Ocenę wyników jako normalnych lub odbiegających od normy oparto na specyficznych dla wieku i płci zakresach normalnych przedstawionych przez centralne lub lokalne laboratorium w czasie wykonywania testu.</p> <p><u>W ramach analizy bezpieczeństwa wykonano ocenę następujących punktów końcowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych; • ciężkie działania niepożądane; • działania niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenie niepożądane; • powstanie przeciwciał. <p>Jako zdarzenie niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia (TEAE) definiowano zdarzenie, którego rozpoczęcie trwania lub zwiększenie nasilenia wystąpiło w trakcie lub po podaniu pierwszej infuzji SEB i występowało do 30 dni po otrzymaniu ostatniej infuzji badanej interwencji.</p> <p>Przy zestawianiu wskaźników zachorowalności, powtarzające się TEAE liczone 1 raz na każdego chorego (według największego nasilenia i związku z SEB) ale każde wystąpienie powtarzającego się TEAE zostało zliczone przy zestawianiu zdarzeń.</p> <p>Działania niepożądane rozumiano jako zdarzenie niepożądane, które w opinii badacza było związane lub prawdopodobnie związane ze stosowaną interwencją, natomiast jako zdarzenie niepożądane rozumiano zdarzenie, które w opinii badacza było mało prawdopodobnie związane lub niezwiązane ze stosowaną interwencją.</p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano na podstawie spontanicznych zgłoszeń lub specjalnie przeprowadzanych szczegółowych wywiadów z rodzicami lub opiekunami prawnymi uczestnika badania.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CL06	<p><u>W ramach analizy bezpieczeństwa wykonano ocenę następujących punktów końcowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • ciężkie działania niepożądane; • działania niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia; • zdarzenia niepożądane; • reakcje związane z infuzją (IAR); • powstawanie przeciwciał. <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek chorych, u których stwierdzono zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia (TEAE).</p> <p>Informacje o zdarzeniach niepożądanych uzyskiwano przy każdym zaplanowanym kontakcie z uczestnikiem (lub jego rodzicem/opiekunem prawnym).</p> <p>Zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które nie wykazywało związku przyczynowego z podawaniem badanego leku. Zdarzeniem niepożądany mógł być jakikolwiek niekorzystny i niezamierzony objaw lub choroba czasowo związana ze stosowaniem badanego leku, niezależnie od tego, czy była ona uważana za związaną z badanym lekiem, czy nie. Wcześniejsze problemy zdrowotne, których nasilenie uległo pogorszeniu w trakcie badania, również zgłaszano jako zdarzenia niepożądane.</p> <p>Nasilenie oceniono przy użyciu standardowej terminologii CDISCSDTM w wersji 3.1.1.</p> <p>Zdarzenia niepożądane były katalogowane według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanego terminu przy użyciu MedDRA.</p> <p>Obserwacja w ramach analizy bezpieczeństwa trwała od 45 dni przed rozpoczęciem badania do 144. tyg.</p>		
	CL08	<p>Nasilenie TEAE oceniano przy użyciu standardowej terminologii CDISCSDTM w wersji 3.1.1. Zdarzenia niepożądane były katalogowane według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanego terminu przy</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>użyciu MedDRA wersja 20.1. Wszystkie kliniczne testy laboratoryjne, z wyjątkiem parametrów krzepnięcia, były analizowane przez laboratorium centralne (Covance; Indianapolis, IN, USA; Genewa, Szwajcaria lub Singapur); parametry krzepnięcia zostały przeanalizowane w lokalnym laboratorium.</p> <p>Ocenę wyników jako normalnych lub odbiegających od normy oparto na specyficznych dla wieku i płci zakresach normalnych przedstawionych przez centralne lub lokalne laboratorium w czasie wykonywania testu.</p> <p><u>W ramach analizy bezpieczeństwa wykonano ocenę następujących punktów końcowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • ciężkie działania niepożądane; • działania niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia; • reakcje związane z infuzją (IAR); • zdarzenia niepożądane; • powstawanie przeciwciał. <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek chorych, u których stwierdzono zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia (TEAE).</p> <p>Informacje o zdarzeniach niepożądanych uzyskiwano przy każdym zaplanowanym kontakcie z uczestnikiem (lub jego rodzicem/opiekunem prawnym).</p> <p>Zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które nie wykazywało związku przyczynowego z podawaniem badanego leku. Nasilenie oceniono przy użyciu standardowej terminologii CDISCSDTM w wersji 3.1.1.</p> <p>Obserwacja w ramach analizy bezpieczeństwa trwała od momentu uzyskania zgody, do zakończenia dodatkowego okresu obserwacji w badaniu (około 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku).</p>		
Reakcje związane z infuzją (IAR)	ARISE, VITAL,	Jako reakcje związane z infuzją we wszystkich badaniach definiowano:	Im niższy odsetek chorych, u których	Występowanie reakcji związanych z infuzją jest

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CL06, CL08	<ul style="list-style-type: none"> każde zdarzenie niepożądane, które wystąpiło podczas infuzji lub w czasie 4 godzin po jej zakończeniu i zostało ocenione przez badacza jako przynajmniej potencjalnie związane z badanym lekiem; każde zdarzenie niepożądane uznane przez badacza jako odpowiadające reakcji nadwrażliwości i związane z podawaniem badanego leku, niezależnie od czasu jaki upłynął od infuzji. <p>Protokół badania zawierał wskazówki dotyczące objawów potencjalnej reakcji związanej z infuzją, dzięki którym badacz mógł wydać opinię na ten temat.</p> <p>W badaniu LAL-CL06 reakcje związane z infuzją (IAR) były traktowane jako zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania.</p> <p>W badaniu LAL-CL06, w przypadku chorych, u których wystąpiła umiarkowana lub ciężka reakcja związana z infuzją (IAR), konieczne było przeprowadzenie dodatkowej analizy na obecność ADA (podczas kolejnej wizyty chorego, przed podaniem SEB). Dodatkowo od chorych tych pobierane były także próbki surowicy krwi po 1 lub 3 godzinach od czasu wystąpienia IAR oraz podczas kolejnej wizyty w ośrodku (przed podaniem infuzji) w celu analizy aktywności tryptazy w surowicy krwi.</p> <p>W badaniu LAL-CL08, w przypadku chorych, u których wystąpiła umiarkowana lub ciężka reakcja związana z infuzją (IAR), konieczne było pobranie próbki surowicy krwi w czasie 1 lub 3 godzin od momentu wystąpienia IAR w celu analizy aktywności tryptazy oraz podczas kolejnej wizyty w ośrodku (przed podaniem infuzji), aby móc dokonać oceny zarówno ewentualnej obecności ADA jak i aktywności tryptazy.</p> <p>Dodatkowo, w badaniu LAL-CL08 dla każdego chorego, u którego wystąpiło IAR o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, można było wykonać badanie immunogenności (według uznania badacza i Sponsora). Wszystkie testy immunogenności były przeprowadzane przez centralne laboratoria.</p> <p>We wszystkich badaniach oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono występowanie reakcji związanych z infuzją (IAR).</p>	<p>stwierdzono wystąpienie reakcji związanych z infuzją (IAR), tym większe bezpieczeństwo stosowanej interwencji.</p>	<p>ważnym parametrem pozwalającym na ocenę bezpieczeństwa stosowanej interwencji (w związku z faktem, iż są to potencjalnie związane z badanym lekiem działania niepożądane), dlatego też, w opinii analityków należy uznać, że jest istotnym klinicznie punktem końcowym.</p>
Powstawanie przeciwciał	ARISE	<p>W ramach oceny bezpieczeństwa badano częstość występowania przeciwciał przeciwko lekowi, a także rozwinięcie przeciwciał neutralizujących u chorych z pozytywnym wynikiem ADA.</p>	<p>Im niższy odsetek chorych, u których stwierdzono</p>	<p>Powstawanie przeciwciał jest ważnym parametrem pozwalającym na ocenę</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Przeciwciała w surowicy krwi, które wiążą się z SEB wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) i potwierdzano za pomocą podobnego testu ELISA potwierdzającego obecność SEB. Obecność ADA w danym punkcie czasowym uznawano jeżeli chory uzyskał pozytywny wynik zarówno w badaniu przesiewowym, jak i potwierdzającym teście ELISA.</p> <p>Analizę na obecność przeciwciał przeciwko lekowi przeprowadzono w placówkach Covance Laboratories, Inc.</p>	<p>powstanie przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) i/lub przeciwciał neutralizujących, tym większe bezpieczeństwo i skuteczność interwencji.</p>	<p>stosowanej interwencji (w związku z faktem, iż jest to działanie związane z badanym lekiem), dlatego też, w opinii analityków należy uznać, że jest istotnym klinicznie punktem końcowym.</p>
	VITAL	<p>Za analizę obecności przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) były odpowiedzialne centralne laboratoria.</p> <p>Przeciwciała w surowicy krwi, które wiążą się z ludzkim rekombinowanym LAL wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) i potwierdzano za pomocą podobnego testu ELISA potwierdzającego obecność ludzkiego rekombinowanego LAL. Obecność ADA w danym punkcie czasowym uznawano jeżeli chory uzyskał pozytywny wynik zarówno w badaniu przesiewowym, jak i potwierdzającym teście ELISA.</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono obecność ADA.</p>		
	CL06	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek chorych, u których stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko lekowi.</p> <p>Próbki krwi potrzebne do oceny obecności ADA zostały pobrane przed podaniem infuzji SEB w 2., 4., 8., 12. i kolejno co 12. następnym tygodniu.</p> <p>W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku testu na obecność ADA chorych poddawano dodatkowej ocenie pod kątem występowania przeciwciał neutralizujących, które hamują enzymatyczną aktywność SEB i/lub wychwył komórkowy.</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono obecność ADA i/lub przeciwciał neutralizujących w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania.</p>		
	CL08	<p>Wszystkie testy immunogenności były przeprowadzane przez centralne laboratoria.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu byli rutynowo badani pod kątem powstania przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) w celu określenia potencjału immunogennego SEB.</p> <p>W przypadku stwierdzenia u chorego występowania ADA, badano go także pod kątem aktywności przeciwciał neutralizujących, które hamują enzymatyczną aktywność SEB i/lub wychwyty komórkowy.</p> <p>Miano przeciwciał określano dla wszystkich chorych z dodatnim wynikiem ADA poprzez seryjne rozcieńczenia i raportowano jako rozcieńczenia, w których uzyskano odpowiedź optyczną gęstości w punkcie odcięcia testu ADA (interpolowane od maksymalnego i minimalnego rozcieńczenia, które dało wartość gęstości optycznej odpowiednio tuż powyżej i tuż poniżej punktu odcięcia testu).</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których potwierdzono obecność ADA i/lub przeciwciał neutralizujących w 39 mies. (156 tyg.) badania.</p>		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ChPL Kanuma® [ChPL Kanuma®];
- dokumenty PRAC¹⁵ [PRAC 2019, PRAC 2018, PRAC 2018a, PRAC 2017, PRAC 2017a, PRAC 2016, PRAC 2016a, PRAC 2016b, PRAC 2016c, PRAC 2015 oraz PRAC 2015a];
- dokument ze strony FDA [FDA 2015];
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (strona internetowa *ADRReports*) [ADRReports];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC].

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie [redacted] danych z *Planu Zarządzania Ryzykiem* [RMP 2015] oraz dokumentu *EMA 2015* [EMA 2015].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 rekordy opisujące badania kliniczne zakończone (nieopublikowane w formie pełnotekstowej publikacji¹⁶) oraz 1 rekord dotyczący prowadzonego rejestru chorych na LAL-D (badanie jest w fazie rekrutacji chorych). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

¹⁵ Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

¹⁶ Dostępne dane dla tych badań pierwotnych uwzględnione zostały w niniejszym raporcie (m.in. na podstawie abstraktów konferencyjnych)

3.7. Ocena homogeniczności

Ocena homogeniczności została przeprowadzona dla tych badań, które potencjalnie mogłyby być wspólnie metaanalizowane. Do analizy włączono 1 badanie randomizowane (*ARISE*) oraz włączono 3 badania jednoramienne. Z uwagi na różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia chorych odstąpiono od metaanalizy wyników z badań jednoramiennych.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [Analiza problemu decyzyjnego] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- jeśli w badaniu dla danego punktu końcowego przedstawiono różne miary np. mediana, średnia, to zdecydowano o przedstawieniu w raporcie tylko jednego typu danych dla takich punktów końcowych;
- w przypadku danych ciągłych, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno zmianę wyniku względem wartości początkowych i wynik w danym punkcie czasowym, to w raporcie uwzględniono jedynie zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe;
- w przypadku części punktów końcowych w odnalezionych publikacjach podano jedynie wartość średnią bez błędu standardowego/odchylenia standardowego. W takich przypadkach podano w raporcie wartości średnie wskazane przez autorów publikacji i samodzielnie obliczano jedynie wartość różnicy średnich (MD) a istotność statystyczną dla różnicy między grupami określono na podstawie 95% przedziału ufności podanego w publikacji i/lub p-wartości wskazanej przez autorów;
- z badania *ARISE* z otwartej fazy przedłużonej w raporcie nie uwzględniono danych dla chorych, którzy zmienili terapię PLC na SEB – grupa ta nie spełniała kryteriów włączenia

do analizy (uwzględniono jedynie dane dla chorych kontynuujących stosowanie SEB w fazie przedłużonej);

- w przypadku badań, dla których dostępne były wyniki z publikacji głównej, a także z publikacji EMA, abstraktów konferencyjnych czy z bazy *The U.S. National Institutes of Health* jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji;
- nie ekstrahowano wyników które przedstawiono w badaniu łącznie dla grupy badanej i kontrolnej lub wyników które przedstawiono w badaniu tylko dla jednej grupy (dotyczy badania z grupą kontrolną);
- w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa nie analizowano liczby zdarzeń jeśli była podana liczba chorych u których to zdarzenie wystąpiło (przedstawiono jedynie dane dotyczące częstości występowania zdarzeń).

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *ARISE* (dotyczy fazy randomizowanej podwójnie zaślepionej trwającej 20 tygodni) przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.8.

W związku z losowym przydziałem chorych do grup, utajnieniem kodu randomizacji, zaślepieniem uczestników i badaczy i przedstawieniem danych na temat utraty chorych, ryzyko błędu wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych czy z wykluczaniem oceniono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *ARISE* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>ARISE</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 4) w stosunku 1:1 do grup SEB lub PLC.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja z wykorzystaniem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub interaktywnego systemu odpowiedzi sieci.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Podawana infuzja PLC była identyczna pod względem objętości (w zależności od masy ciała chorego) i podawano ją z taką samą szybkością, co infuzję SEB w grupie badanej.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu chorzy (i ich rodzice lub opiekunowie prawni), badacze i osoby zaangażowane w badanie byli zaślepieni pod kątem leczenia. Bezpieczeństwo terapii było monitorowane przez niezależny komitet	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego dla którego w badaniu nie przedstawiono wyników.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	ARISE	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (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 lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. objętość mięśniaków) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (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** (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.

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

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) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy

dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy autorzy podali jedynie wartość średnią (bez SE lub SD), w raporcie podawano wartości średnie wskazane przez autorów publikacji i samodzielnie obliczano jedynie wartość MD a istotność statystyczną dla różnicy między grupami określano na podstawie 95% CI podanego w publikacji i/lub p-wartości wskazanej przez autorów badania.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
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
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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego normalizacja aktywności AIAT w publikacji *Burton 2015* parametr OR wyniósł 6,16 (95% CI: 1,24; 30,52), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 6,16 razy większa niż

w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,24 (95% CI: 0,06; 0,41), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 24% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zapalenia gardła w badaniu *ARISE* parametr OR wyniósł 0,10 (95% CI: 0,02; 0,59), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 10% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,17 (95% CI: -0,31; -0,03), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 17% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

NIEDOBÓR LAL U DZIECI I DOROSŁYCH

3.11. Ocena skuteczności SEB+BSC względem PLC+BSC na podstawie badania *ARISE (LAL-CL02)*

Skuteczność terapii SEB u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL oceniona została na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy tj. badania *ARISE* (publikacja *Burton 2015*). W badaniu wykonano porównawczą ocenę SEB+BSC względem grupy PLC+BSC¹⁷.

Uwzględniono także dodatkowe dane do badania *ARISE* przedstawione w publikacji *Wilson 2018*, w której wykonano analizę wpływu sebelipazy alfa na poziomy biomarkerów aterogenności¹⁸. W raporcie przeanalizowano również dane uzupełniające do badania *ARISE* z dokumentu *EMA 2015*, abstraktu konferencyjnego *Abel 2016* i abstraktu konferencyjnego *Shah 2015*. Uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione w *dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy*.

Okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby trwał w badaniu *ARISE* 20 tygodni.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- parametry oceny funkcjonowania wątroby;
- parametry oceny dyslipidemii;
- ocena wątroby;
- ocena śledziony;
- parametry dotyczące wzrostu i masy ciała;
- parametry hematologiczne;
- ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych;
- jakość życia.

¹⁷ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC

¹⁸ z wykorzystaniem uprzednio określonej analizy wstępnej prospektywnie zebranych danych dotyczących aterogennych biomarkerów z badania *ARISE*

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.11.1. Parametry oceny funkcjonowania wątroby

3.11.1.1. Częstość występowania zmiany parametrów oceny funkcjonowania wątroby

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *ARISE* była ocena częstości występowania normalizacji aktywności AIAT (tzn. występowania aktywności AIAT poniżej górnej granicy normy specyficznej dla wieku i płci podanej przez centralne laboratorium wykonujące test). W 20. tygodniu badania normalizację aktywności AIAT odnotowano ogółem u około 31% chorych stosujących SEB oraz jedynie u około 7% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT wynosząca 5 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W przypadku analizy z zastosowaniem kryteriów wykorzystywanych w badaniach u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby, niezależnie od stosowanego kryterium, także wykazano iż zmniejszenie aktywności AIAT występowało istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na poziom AIAT w chwili rozpoczęcia badania wykazano, iż normalizacja aktywności AIAT zarówno u chorych z AIAT $<3 \times$ GGN w chwili rozpoczęcia badania, jak i chorych z AIAT $\geq 3 \times$ GGN w chwili rozpoczęcia badania występowała częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami w przypadku podgrupy chorych z AIAT $<3 \times$ GGN w chwili rozpoczęcia badania była istotna statystycznie.

Normalizację aktywności AspAT w badaniu *ARISE* wykazano ogółem u około 42% chorych stosujących SEB oraz u około 3% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT wynosząca 3 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na poziom AIAT w chwili rozpoczęcia badania wykazano, iż normalizacja aktywności AspAT zarówno u chorych z AIAT $<3 \times$ GGN w chwili rozpoczęcia badania, jak i chorych z AIAT $\geq 3 \times$ GGN w chwili rozpoczęcia badania występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

W chwili rozpoczęcia badania *ARISE* u 38% chorych występował podwyższony poziom GGT. Wśród tych chorych normalizację aktywności GGT odnotowano u około 62% chorych stosujących SEB oraz u około 8% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 6.
Częstość występowania zmiany parametrów oceny funkcjonowania wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Normalizacja parametrów oceny funkcjonowania wątroby											
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Normalizacja aktywności AIAT*	20 tyg.	Ogółem	11 (30,6)	36	2 (6,7)	30	6,16 (1,24; 30,52)	0,24 (0,06; 0,41)	5 (3; 17)	TAK
<i>ARISE</i> (ab. konf. Abel 2016)			Chorzy z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	10 (38,5)	26***	2 (9,1)	22***	6,25 (1,20; 32,69)	0,29 (0,07; 0,52)	4 (2; 15)	TAK
			Chorzy z AIAT ≥3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	1 (10,0)	10***	0 (0,0)	8***	6,05 (0,12; 312,42)	0,10 (-0,15; 0,35)	n/d	NIE
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Normalizacja aktywności AspAT**		Ogółem	15 (41,7)	36	1 (3,4)	29	20,00 (2,44; 163,62)	0,38 (0,21; 0,56)	3 (2; 5)	TAK
<i>ARISE</i> (ab. konf. Abel 2016)			Chorzy z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	11 (42,3)	26***	1 (4,8)	21***	14,67 (1,70; 126,39)	0,38 (0,16; 0,59)	3 (2; 7)	TAK
			Chorzy z AIAT ≥3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	4 (40,0)	10***	0 (0,0)	8***	8,90 (1,01; 78,17)	0,40 (0,07; 0,73)	3 (2; 15)	TAK#
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Normalizacja aktywności GGT	Ogółem	8 (61,5)	13	1 (8,3)	12	17,60 (1,71; 181,29)	0,53 (0,22; 0,84)	2 (2; 5)	TAK	
Zmniejszenie aktywności AIAT względem wartości początkowych – analiza z zastosowaniem kryteriów wykorzystywanych w badaniach u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby											
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	AIAT ≤GGN	20 tyg.	Ogółem	11 (30,6)	36	2 (6,7)	30	6,16 (1,24; 30,52)	0,24 (0,06; 0,41)	5 (3; 17)	TAK
	AIAT ≤1,1 x GGN			17 (47,2)		2 (6,7)		12,53 (2,59; 60,62)	0,41 (0,22; 0,59)	3 (2; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	AIAT ≤45 [j./l]			20 (55,6)		3 (10,0)		11,25 (2,88; 43,92)	0,46 (0,26; 0,65)	3 (2; 4)	TAK
	AIAT ≤50 [j./l]			24 (66,7)		4 (13,3)		13,00 (3,69; 45,84)	0,53 (0,34; 0,73)	2 (2; 3)	TAK
	AIAT ≤40 [j./l] lub >50% obniżenie			24 (66,7)		2 (6,7)		28,00 (5,69; 137,74)	0,60 (0,42; 0,78)	2 (2; 3)	TAK

*górną granicę normy AIAT to 34 j./l w przypadku kobiet w wieku od 4 do 69 r.ż. i mężczyzn w wieku od 4 do 10 r.ż. oraz 43 j./l u mężczyzn w wieku od 10 do 69 r.ż.

**prawidłowy zakres zdefiniowano jako wartość: od 10 do 48 j/l dla kobiet w wieku od 4 do 7 r.ż., od 10 do 40 j/l dla kobiet w wieku od 7 do 18 r.ż. i od 9 do 34 j/l dla kobiet w wieku od 18 do 59 r.ż. oraz od 10 do 59 j/l dla mężczyzn w wieku od 4 do 7 r.ż., od 10 do 40 j/l dla mężczyzn w wieku od 7 do 18 r.ż. i od 11 do 36 j/l dla mężczyzn w wieku od 18 do 59 r.ż.

***chorzy u których występowała nieprawidłowa wartość w chwili rozpoczęcia badania i mieli wykonaną ocenę na zakończenie fazy podwójnie zaślepionej

#w ab. konf wskazano $p=0,0915$ co wskazuje na różnicę nieistotną statystycznie według autorów badania

3.11.1.2. Zmiana aktywności parametrów oceny funkcjonowania wątroby

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2015* u wszystkich chorych stosujących SEB wykazano zmniejszenie aktywności AIAT. Średnie zmniejszenie aktywności AIAT względem wartości początkowej było istotnie statystycznie większe w grupie badanej niż kontrolnej i wyniosło - 57,9 j./l (tj. o -53%) w grupie leczonej sebelipazą alfa oraz -6,7 j./l (o -6%) w grupie PLC+BSC.

W przypadku analizy w podgrupach chorych z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania i chorych z AIAT ≥3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania, w obu analizowanych podgrupach chorych wykazano, iż średnie zmniejszenie aktywności AIAT względem wartości początkowej było istotnie statystycznie większe w grupie badanej niż kontrolnej.

Średnie obniżenie AspAT w grupie badanej wynosiło -41,9 j./l, co odpowiada średniej zmianie względem wartości początkowej o 44%. W grupie kontrolnej stężenie AspAT obniżyło się średnio o 6,3 j./l, co odpowiada średniej zmianie względem wartości początkowej o 7%.

W badaniu odnotowano też zmniejszenie aktywności GGT średnio o -23,4 j./l w grupie badanej i jedynie o -2,4 j./l w grupie kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 7.
Zmiana aktywności parametrów oceny funkcjonowania wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	SEB+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)**	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana aktywności parametrów oceny funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych									
<i>ARISE (Burton 2015, EMA 2015)</i>	Zmiana aktywności AIAT [j./l]	20 tyg.	Ogółem	-57,9 (b/d)	36	-6,7 (b/d)	30	-51,2 (b/d)	TAK p<0,001
	Zmiana aktywności AIAT [%]		Ogółem	-53 (b/d)		-6 (b/d)		-47 (b/d)	
<i>ARISE (ab. konf. Abel 2016)</i>	Zmiana aktywności AIAT [j./l]		Chorzy z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania [^]	-39,9 (16,45)	26	-3,0 (21,15)	22	-36,90 (-47,77; -26,03)	TAK
			Chorzy z AIAT ≥3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania [^]	-104,8 (34,28)	10	-16,9 (45,08)	8	-87,90 (-125,68; -50,12)	TAK
<i>ARISE (Burton 2015, EMA 2015)</i>	Zmiana aktywności AspAT [j./l]		Ogółem	-41,9 (b/d)	36	-6,3 (b/d)	29*	-35,6 (b/d)	TAK p<0,001
	Zmiana aktywności AspAT [%]		Ogółem	-44 (b/d)		-7 (b/d)		-37,0 (b/d)	
	Zmiana aktywności GGT [j./l]		Ogółem	-23,4 (b/d)	13*	-2,4 (b/d)	12*	-21,0 (b/d)	b/d

*chorzy z nieprawidłową wyjściową wartością

**na podstawie obliczeń własnych

***IS określono na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania

[^]eksploracyjny punkt końcowy

3.11.2. Parametry oceny dyslipidemii

3.11.2.1. Zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów

W ogólnej populacji chorych w badaniu *ARISE* odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę (obniżenie) stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wykazano także większą zmianę (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL w grupie stosującej SEB niż w grupie PLC+BSC, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. W przypadku populacji ogółem zmiana liczby cząstek LDL, zmiana stężenia apolipoproteiny B i zmiana stężenia apolipoproteiny A1 była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej.

Wykazano także istotną korelację między obniżeniem stężenia cholesterolu LDL i obniżeniem aktywności AIAT u chorych stosujących SEB. Zarówno w podgrupie chorych z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania, jak i chorych z AIAT ≥3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę (obniżenie) stężenia cholesterolu LDL i cholesterolu nie-HDL w grupie badanej niż kontrolnej.

Istotnie większą poprawę biomarkerów aterogenności (tj. liczby cząstek LDL, stężenia cholesterolu LDL, stężenia cholesterolu HDL i cholesterolu nie-HDL) u chorych stosujących SEB obserwowano niezależnie od statusu dotyczącego stosowania leków obniżających poziom lipidów w chwili rozpoczęcia badania.

W ramach eksploracyjnych punktów końcowych w badaniu *ARISE* oceniano stężenie apolipoproteiny A1 i apolipoproteiny B. Zarówno w populacji ogółem, jak i w analizowanych podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na stosowanie leków obniżających poziom lipidów (LLM) w chwili rozpoczęcia badania, wykazano istotnie statystycznie większą zmianę stężenia apolipoproteiny A1 i apolipoproteiny B w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 8.
Zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	SEB+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów względem wartości początkowej									
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Zmiana (zmniejszenie) stężenia cholesterolu LDL [pkt %]	20 tyg.	Ogółem	-28,4 (22,3)	36	-6,2 (13,0)	30	-22,20 (-30,84; -13,56)	TAK
<i>ARISE</i> (ab. konf. Abel 2016)			Chorzy z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	-27,7 (24,0)	26	-6,2 (11,2)	22	-21,50 (-31,84; -11,16)	TAK
			Chorzy z AIAT ≥3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	-30,2 (18,2)	10	-6,3 (18,0)	8	-23,90 (-40,72; -7,08)	TAK
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Zmiana (zmniejszenie) stężenia cholesterolu nie-HDL [pkt %]		Ogółem	-28,0 (18,6)	36	-6,9 (10,9)	30	-21,10 (-28,32; -13,88)	TAK
<i>ARISE</i> (ab. konf. Abel 2016)			Chorzy z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	-27,4 (19,8)	26	-6,7 (9,0)	22	-20,70 (-29,19; -12,21)	TAK
			Chorzy z AIAT ≥3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	-29,4 (16,0)	10	-7,6 (15,9)	8	-21,80 (-36,62; -6,98)	TAK
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Zmiana (zmniejszenie) stężenia triglicerydów [pkt %]		Ogółem	-25,5 (29,4)	36	-11,1 (28,8)	30	-14,40 (-28,49; -0,31)	TAK
<i>ARISE</i> (ab. konf. Abel 2016)			Chorzy z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	-25,2 (29,8)	26	-9,9 (26,4)	22	-15,30 (-31,20; 0,60)	NIE***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	SEB+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
			Chorzy z AIAT ≥ 3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	-26,2 (29,8)	10	-14,6 (36,5)	8	-11,60 (-42,92; 19,72)	NIE
<i>ARISE (Burton 2015)</i>			Ogółem	19,6 (16,8)	36	-0,3 (12,4)	30	19,90 (12,84; 26,96)	TAK
<i>ARISE (ab. konf. Abel 2016)</i>	Zmiana (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL [pkt %]		Chorzy z AIAT < 3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	20,4 (15,8)	26	-1,6 (11,5)	22	22,00 (14,26; 29,74)	TAK
			Chorzy z AIAT ≥ 3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	17,4 (20,1)	10	3,2 (14,7)	8	14,20 (-1,89; 30,29)	NIE
<i>ARISE (Wilson 2018)</i>	Zmiana liczby cząstek [^] LDL [%]**		Ogółem	-26,9 (18,7)	36	0,9 (18,0)	30	-27,80 (-36,68; -18,92)	TAK
	Zmiana rozmiaru cząstek [^] LDL [%]**			-0,7 (3,4)	36	0,3 (2,3)	30	-1,00 (-2,38; 0,38)	NIE
	Zmiana stężenia apolipoproteiny B [%]**			-27,4 (13,2)	36	-4,4 (8,5)	30	-23,00 (-28,28; -17,72)	TAK
	Zmiana stężenia apolipoproteiny A1 [%]**			9,5 (11,6)	36	-2,1 (12,1)	30	11,60 (5,85; 17,35)	TAK
	Zmiana liczby cząstek [^] LDL [%]		Chorzy stosujący LLM*	-34,2 (13,6)	14	-1,6 (11,3)	9	-32,60 (-42,86; -22,34)	TAK
			Chorzy niestosujący LLM*	-21,7 (20,6)	19	1,9 (20,7)	18	-23,60 (-36,91; -10,29)	TAK
	Zmiana rozmiaru cząstek [^] LDL [%]		Chorzy stosujący LLM*	-1,0 (2,2)	13	0,4 (2,8)	9	-1,40 (-3,59; 0,79)	NIE
			Chorzy niestosujący LLM*	-0,8 (3,9)	19	0,1 (2,3)	18	-0,90 (-2,95; 1,15)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	SEB+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL [%]		Chorzy stosujący LLM*	-36,7 (16,0)	15	-9,6 (15,2)	11	-27,10 (-39,19; -15,01)	TAK
			Chorzy niestosujący LLM*	-22,5 (24,6)	21	-4,3 (11,5)	19	-18,20 (-29,92; -6,48)	TAK
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL [%]		Chorzy stosujący LLM*	23,7 (20,0)	15	2,1 (10,5)	11	21,60 (9,73; 33,47)	TAK
			Chorzy niestosujący LLM*	16,6 (13,9)	21	-1,7 (13,4)	19	18,30 (9,84; 26,76)	TAK
	Zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL [%]		Chorzy stosujący LLM*	-35,4 (13,5)	15	-9,7 (11,6)	11	-25,70 (-35,38; -16,02)	TAK
			Chorzy niestosujący LLM*	-22,7 (20,3)	21	-5,3 (10,5)	19	-17,40 (-27,28; -7,52)	TAK
	Zmiana stężenia triglicerydów [%]		Chorzy stosujący LLM*	-28,9 (21,7)	15	-5,3 (31,6)	11	-23,60 (-45,26; -1,94)	TAK^^
			Chorzy niestosujący LLM*	-23,0 (34,2)	21	-14,5 (27,4)	19	-8,50 (-27,62; 10,62)	NIE
	Zmiana stężenia apolipoproteiny B [%]		Chorzy stosujący LLM*	-29,1 (12,3)	14	-6,5 (10,4)	10	-22,60 (-31,71; -13,49)	TAK
			Chorzy niestosujący LLM*	-26,2 (14,3)	19	-3,2 (7,3)	18	-23,00 (-30,26; -15,74)	TAK
	Zmiana stężenia apolipoproteiny A1 [%]		Chorzy stosujący LLM*	10,2 (14,3)	14	-2,5 (10,7)	10	12,70 (2,70; 22,70)	TAK
			Chorzy niestosujący LLM*	8,9 (9,2)	19	-2,1 (13,2)	18	11,00 (3,63; 18,37)	TAK

*LLM obejmowały m.in. statyny, ezetymib, cholestyraminę, kolestylan, fenofibrat i olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3). Statyny były stosowane przez około 92% (24/26) chorych, ezetymib przez około 12% (3/26), sekwestranty kwasów żółciowych przez około 15% (4/26), olej rybny przez około 8% (2/26), fenofibrat przez około 4% (1/26). Jedna trzecia chorych otrzymujących LLM stosowała terapię skojarzoną

**na podstawie danych odczytanych z wykresu

***w ab. konf wskazano $p=0,0322$, co wskazuje na różnicę istotną statystycznie (według autorów badania)

[^]ocena na podstawie rezonansu magnetycznego

^{^^}według autorów badania różnica nie była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,0548)

[Redacted text block]

3.11.3. Ocena wątroby

3.11.3.1. Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie i zmiana objętości wątroby

W 20. tygodniu badania *ARISE* średnia zmiana (zmniejszenie) zawartości tłuszczu w wątrobie, ocenianej za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego w sekwencji multi echo gradient-echo, wynosiła w populacji ogólnej, w grupie badanej 32% oraz 4,2% w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Odnotowana średnia zmiana objętości wątroby w badaniu MRI wynosiła -10,3% w grupie stosującej SEB i -2,7% w grupie kontrolnej. Różnica między grupami według obliczeń własnych była istotna statystycznie, ale autorzy badania wskazali, iż p-wartość nie mogła być interpretowana jako istotna dla tego punktu końcowego ze względu na brak istotności statystycznej dla różnic między grupami dla punktu końcowego testowanego wcześniej w hierarchii (w badaniu prowadzono hierarchiczne testowanie punktów końcowych zgodnie z określoną sekwencją).

W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na stężenie AIAT w chwili rozpoczęcia badania wykazano, iż u chorych z AIAT $<3 \times$ GGN w chwili rozpoczęcia badania średnia zmiana (zmniejszenie) zawartości tłuszczu w wątrobie i średnia zmiana objętości wątroby uzyskana w badaniu MRI, była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej. W drugiej podgrupie istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy stosującej SEB) wykazano tylko dla zmiany (zmniejszenia) zawartości tłuszczu w wątrobie.

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

Tabela 10.
Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie i zmiana objętości wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	SEB+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w ocenie wątroby									
ARISE (Burton 2015)	Zmiana (zmniejszenie) zawartości tłuszczu w wątrobie ocenianej za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego w sekwencji multi echo gradient-echo (MEGE-MRI) [pkt %]	20 tyg.	Ogółem	-32,0 (26,8)	32*	-4,2 (15,6)	25*	-27,80 (-38,92; -16,68)	TAK
ARISE (ab. konf. Abel 2016)			Chorzy z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	-33,8 (24,2)	24	-5,9 (17,0)	18	-27,90 (-40,37; -15,43)	TAK
			Chorzy z AIAT ≥3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	-26,4 (34,6)	8	0,0 (11,1)	7	-26,40 (-51,75; -1,05)	TAK
ARISE (Burton 2015)	Zmiana objętości wątroby uzyskanej w badaniu MRI [pkt %]		Ogółem	-10,3 (10,5)	33**	-2,7 (10,1)	27**	-7,60 (-12,83; -2,37)	TAK [^]
ARISE (ab. konf. Abel 2016)			Chorzy z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	-10,5 (10,4)	25	-2,5 (9,5)	19	-8,00 (-13,90; -2,10)	TAK
			Chorzy z AIAT ≥3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	-9,7 (11,4)	8	-2,9 (12,0)	8	-6,80 (-18,27; 4,67)	NIE

*oceniono u chorych z przeprowadzonym badaniem MEGE-MRI. Badania MRI nie wykonywano u chorych z implantami medycznymi lub u dzieci wymagających podania środków uspokajających

**chorzy dla których dostępne były wyniki

[^]autorzy badania wskazali, iż p-wartość nie mogła być interpretowana jako istotna dla tego punktu końcowego ze względu na brak istotności statystycznej dla różnic między grupami dla punktu końcowego testowanego wcześniej w hierarchii (w badaniu prowadzono hierarchiczne testowanie punktów końcowych zgodnie z określoną sekwencją)

3.11.3.2. Częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby

W podgrupie chorych dla których dostępne były wyniki dwóch biopsji przeprowadzonych w punkcie początkowym i w 20. tygodniu, ogółem u 63% chorych stosujących SEB doszło do zmniejszenia stłuszczenia wątroby (zmniejszenie o $\geq 5\%$) ocenianego morfometrią w porównaniu z 40% chorych otrzymujących PLC+BSC. Różnica między grupami nie była jednak statystycznie znamienne.

W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na stężenie AIAT w chwili rozpoczęcia badania wykazano, iż zmniejszenie stłuszczenia wątroby (zmniejszenie o $\geq 5\%$) występowało częściej w grupie badanej niż kontrolnej, ale w obu rozpatrywanych podgrupach różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 11.
Częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARISE (Burton 2015)</i>	Zmniejszenie stłuszczenia wątroby ocenianego morfometrią o ≥ 5 pkt %	20 tyg.	Ogółem	10 (62,5)	16*	4 (40,0)	10*	2,50 (0,49; 12,64)	0,22 (-0,16; 0,61)	NIE
<i>ARISE (ab. konf. Abel 2016)</i>			Chorzy z AIAT <3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	7 (58,3)	12	2 (33,3)	6	2,80 (0,36; 21,73)	0,25 (-0,22; 0,72)	NIE
			Chorzy z AIAT ≥ 3 x GGN w chwili rozpoczęcia badania	3 (75,0)	4	2 (50,0)	4	3,00 (0,15; 59,89)	0,25 (-0,40; 0,90)	NIE

*chorzy dla których dostępne były wyniki dwóch biopsji przeprowadzonych w punkcie początkowym i w 20. tygodniu. Wyniki 2 biopsji były wymagane u chorych w wieku 18 lat lub starszych, chyba że badanie to było przeciwwskazane i były opcjonalne u chorych w wieku poniżej 18 r.ż.

3.11.4. Ocena śledziony

W badaniu *ARISE* u chorych stosujących SEB odnotowano zmniejszenie rozmiaru śledziony względem wartości początkowych o 6,8%. W grupie kontrolnej wykazano zaś wzrost rozmiaru śledziony o 5,8%. Różnica między grupami według danych przedstawionych przez autorów badania była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W dokumencie *EMA 2015* wskazano ponad to, iż w fazie podwójnie zaślepionej w grupie otrzymującej SEB wykazano obniżenie zawartości tłuszczu w śledzionie względem wartości początkowej, natomiast w grupie kontrolnej wykazano zwiększenie zawartości tłuszczu w śledzionie. Różnica między grupami nie była jednak statystycznie istotna.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 12.
Zmniejszenie rozmiaru śledziony względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Zmniejszenie rozmiaru śledziony względem wartości początkowych [pkt %]	20 tyg.	-6,8 (b/d)	36	5,8 (b/d)	30	-12,6 [^]	TAK* p<0,001

*określono na podstawie p-wartości wskazanej w publikacji

[^]na podstawie obliczeń własnych

3.11.5. Parametry dotyczące wzrostu i masy ciała

W dokumencie *EMA 2015* wskazano, iż analiza parametrów dotyczących wzrostu i masy ciała nie była przewidziana w protokole badania, ale w fazie podwójnie zaślepionej w grupie otrzymującej SEB i w grupie kontrolnej wykazano niewielki wzrost masy ciała i długości ciała względem wartości początkowej.

3.11.6. Parametry hematologiczne

W dokumencie *EMA 2015* wskazano, iż w fazie podwójnie zaślepionej w obu grupach wykazano obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy względem wartości początkowej. Różnica między grupami była statystycznie istotna na korzyść grupy stosującej SEB.

3.11.7. Ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych

W abstrakcie konferencyjnym *Shah 2015* analizowano ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u osób uczestniczących w badaniu *ARISE*. Analizowano 10-letni wskaźnik ryzyka FRS i ryzyko rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD).

FRS może być określony dla chorych w wieku od 30. do 74. r.ż., a ASCVD dla chorych w wieku od 40. Do 79. R.ż. W badaniu *ARISE* łącznie 6 chorych (po 3 chorych w grupie badanej i kontrolnej) spełniało kryteria włączenia do analizy FRS natomiast w ocenie ASCVD uwzględniono łącznie 4 chorych.

Delta dla wskaźnika FRS jest miarą inkrementalnego ryzyka związanego z obecnością LAL-D. Zdefiniowano ją jako różnicę między ryzykiem dla chorego z niedoborem LAL a ryzykiem dla zdrowej osoby skorygowaną o wiek i z czynnikami ryzyka na normalnym poziomie, zgodnie z równaniem Framingham Heart. Z uwagi na małą liczbę chorych zastosowana została statystyka opisowa. Jak wskazano w abstrakcie ryzyko jest niedoszacowane, ponieważ w badaniu wykluczono udział chorych z cukrzycą i nie włączono palaczy.

W chwili rozpoczęcia badania ogółem średni FRS wynosił 7,1% a delta FRS 2,5%, co odpowiada średniemu zwiększeniu ryzyka o 54% względem normalnej populacji chorych.

W grupie badanej (N = 3 chorych), FRS i delta FRS na początku badania wynosiły odpowiednio 7,5% i 1,5%, a po 20 tygodniach terapii 4,7% i -1,6%, co odpowiada redukcji inkrementalnego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej w czasie 20 tygodni o 206,7%.

W grupie kontrolnej (N=3 chorych) w chwili rozpoczęcia badania 10-letni FRS i delta FRS wynosiły odpowiednio 6,7% i 3,5%. Po 20 tygodniach terapii wskaźniki te wynosiły kolejno 6,4% i 3,0%, co odpowiada 14,3% redukcji inkrementalnego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej w czasie rozważanych 20 tygodni.

Analiza 10-letniego ryzyka rozwoju ASCVD wykazała zbliżone wyniki, wskazując na normalizację ryzyka u chorych w grupie stosującej SEB.

3.11.8. Jakość życia

3.11.8.1. CLDQ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[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]

[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]

3.12. Długookresowa ocena skuteczności SEB na podstawie fazy przedłużonej badania *ARISE*

Długookresowa skuteczność terapii SEB u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL oceniona została na podstawie otwartej fazy przedłużonej badania *ARISE* (publikacja *Burton 2015*). Uwzględniono także dodatkowe dane do badania *ARISE* przedstawione w publikacji *Wilson 2018*, w której wykonano analizę wpływu sebelipazy alfa na poziomy biomarkerów aterogenności¹⁹. W raporcie przedstawiono uzupełniające dane do badania *ARISE* z dokumentu *EMA 2015* i abstraktu konferencyjnego *Goodman 2016*. Uwzględniono także dodatkowe wyniki przedstawione w bazie *The U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials)* oraz dane udostępnione przez Wnioskodawcę w dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy.

W publikacji *Burton 2015* przedstawiono wyniki dla dodatkowych 16 tygodni terapii w ramach fazy przedłużonej. W publikacji *Wilson 2018* i abstrakcie konferencyjnym *Goodman 2016* analizowano zaś dane do 52 tygodni. Wyniki przedstawione w bazie *The U.S. National Institutes of Health* obejmują okres do 256 tygodni terapii SEB.

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane jedynie dla chorych kontynuujących stosowanie SEB. Dane dla chorych którzy zmienili w fazie przedłużonej badania PLC na SEB nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie. Ze względu na brak danych dla grupy kontrolnej wyniki w niniejszym rozdziale są przedstawione jedynie poglądowo.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- parametry oceny funkcjonowania wątroby;
- parametry oceny dyslipidemii;
- ocena wątroby;
- parametry hematologiczne oraz dotyczące wzrostu i masy ciała.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

¹⁹ z wykorzystaniem uprzednio określonej analizy wstępnej zebranych prospektywnie danych aterogennych biomarkerów z badania *ARISE*

3.12.1. Parametry oceny funkcjonowania wątroby

3.12.1.1. Częstość występowania zmiany parametrów oceny funkcjonowania wątroby

W badaniu *ARISE* w czasie 256 tygodni normalizację aktywności AIAT i AspAT u chorych kontynuujących stosowanie SEB odnotowano odpowiednio u 55,6% i 69,4% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 15.
Częstość występowania zmiany parametrów oceny funkcjonowania wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
Zmiana parametrów oceny funkcjonowania wątroby				
<i>ARISE</i> (NCT01757184)	Normalizacja aktywności AIAT*	256 tyg.	20 (55,6)	36
	Normalizacja aktywności AspAT		25 (69,4)	

*górną granicę normy AIAT to 34 j./l w przypadku kobiet w wieku od 4 do 69 r.ż. i mężczyzn w wieku od 4 do 10 r.ż. oraz 43 j./l u mężczyzn w wieku od 10 do 69 r.ż.

3.12.1.2. Zmiana parametrów oceny funkcjonowania wątroby

W publikacji *Burton 2015* wskazano ponad to, iż u chorych, którzy stosowali SEB w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby, zmniejszenie aktywności AIAT osiągnięte podczas pierwszych 20 tygodni leczenia utrzymało się. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

3.12.1.3. Zmiana stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby w skali Ishaka

W abstrakcie konferencyjnym *Goodman 2016* analizowano zmiany w zwłóknieniu wątroby przy użyciu skali oceny stopnia zaawansowania Ishaka (0–6 pkt). Wyodrębniono 7 kategorii, od braku zwłóknienia (wynik 0) do postępującego zwłóknienia (wynik 1-5) i marskość wątroby (wynik 6).

Wskazano iż u 12 chorych kontynuujących stosowanie SEB, u których wykonano biopsję wątroby w chwili rozpoczęcia badania i w tygodniu 52., u 50% wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o ≥ 2 stopnie, u 16,7% chorych wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o 1 stopień, a u 25% chorych odnotowano brak zmian stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 17.
Zmiana stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby w skali Ishaka

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
Zmiana stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby w skali Ishaka				
<i>ARISE</i> (ab. konf. <i>Goodman 2016</i>)	Zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o ≥ 2 stopnie	52 tyg.	6 (50,0) [^]	12*
	Zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o 1 stopień		2 (16,7)	
	Brak zmian stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby		3 (25,0)	
	Zwiększenie stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby		1 (8,3)	

*chorzy u których wykonano biopsję wątroby w chwili rozpoczęcia badania i w tygodniu 52.

[^]1 chory miał marskość wątroby na początku badania. U 5 chorych występowało 3. stadium zaawansowania na początku badania i u chorych tych w 52. tygodniu leczenia średnia zmiana stężenia AIAT, cholesterolu LDL i zawartości tłuszczu w wątrobie wynosiła odpowiednio -60,5%, -40,3% i -31,6% (na podstawie badania MRI)

3.12.2. Parametry oceny dyslipidemii

W otwartej fazie przedłużonej badania *ARISE* obserwowano dalszą poprawę biomarkerów aterogenności (w tym zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, triglicerydów i cholesterolu nie-HDL oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL) u chorych kontynuujących stosowanie SEB.

Co ważne poprawę biomarkerów aterogenności obserwowano zarówno w podgrupie chorych stosujących LLM, jak i u chorych nie stosujących LLM.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 18.
Zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	SEB+BSC→ SEB+BSC	
				Średnia (SD)	N
Zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów względem wartości początkowej					
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Zmiana (zmniejszenie) stężenia cholesterolu LDL [pkt %]	36 tyg.	Ogółem	-44,1 (b/d)*	35
	Zmiana (zmniejszenie) stężenia cholesterolu nie-HDL [pkt %]			-41,5 (b/d)**	35
	Zmiana (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL [pkt %]			23,2 (b/d)***	35
<i>ARISE</i> (Wilson 2018)	Zmiana liczby cząstek [^] LDL [%]	52 tyg.	Ogółem	-43,5 (14,4)	33
			Chorzy stosujący LLM ^{^^}	-43,0 (11,8)	13
			Chorzy niestosujący LLM ^{^^}	-43,8 (16,2)	20
	Zmiana rozmiaru cząstek [^] LDL [%]		Ogółem	0,6 (3,6)	32
			Chorzy stosujący LLM ^{^^}	-0,4 (2,9)	13
			Chorzy niestosujący LLM ^{^^}	1,4 (4,0)	19
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL [%]		Ogółem	-30,9 (16,5)	33
			Chorzy stosujący LLM ^{^^}	-31,6 (18,4)	13
			Chorzy niestosujący LLM ^{^^}	-30,4 (15,6)	20
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL [%]		Ogółem	25,5 (20,0)	33
			Chorzy stosujący LLM ^{^^}	26,1 (23,9)	13
			Chorzy niestosujący LLM ^{^^}	25,2 (17,8)	20
	Zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL [%]		Ogółem	-30,2 (13,9)	33
			Chorzy stosujący LLM ^{^^}	-30,7 (16,7)	13
			Chorzy niestosujący LLM ^{^^}	-29,9 (12,1)	20
	Zmiana stężenia triglicerydów [%]		Ogółem	-25,7 (26,2)	33
Chorzy stosujący LLM ^{^^}		-25,1 (28,4)	13		
Chorzy niestosujący LLM ^{^^}		-26,2 (25,4)	20		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	SEB+BSC→SEB+BSC	
				Średnia (SD)	N
	Zmiana stężenia apolipoproteiny B [%]		Ogółem	-30,1 (12,9)	33
			Chorzy stosujący LLM ^{^^}	-32,8 (12,6)	13
			Chorzy niestosujący LLM ^{^^}	-28,4 (13,1)	20
	Zmiana stężenia apolipoproteiny A1 [%]		Ogółem	33,8 (19,9)	33
			Chorzy stosujący LLM ^{^^}	28,1 (20,9)	13
			Chorzy niestosujący LLM ^{^^}	37,4 (18,9)	20
ARISE (NCT01757184)	Zmiana (zmniejszenie) stężenia cholesterolu LDL [%]	256 tyg.	Ogółem	-19,7 (33,26)	36
	Zmiana (zmniejszenie) stężenia cholesterolu nie-HDL [%]			-19,8 (26,88)	
	Zmiana stężenia triglicerydów [%]			-11,9 (34,58)	
	Zmiana (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL [%]			31,7 (28,97)	

*w czasie ostatniej wizyty w ramach fazy podwójnie zaślepionej zmiana wynosiła -28,9 pkt %

**w czasie ostatniej wizyty w ramach fazy podwójnie zaślepionej zmiana wynosiła -28,3 pkt %

***na podstawie danych odczytanych z wykresu

^ocena na podstawie rezonansu magnetycznego

^^LLM obejmowały m.in. statyny, ezetymib, cholestyraminę, kolestylian, fenofibrat i olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3)

3.12.3. Ocena wątroby

3.12.3.1. Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie i zmiana objętości wątroby

W badaniu *ARISE* w czasie 256 tygodni średnia zmiana (zmniejszenie) zawartości tłuszczu w wątrobie u chorych kontynuujących stosowanie SEB wynosiła -9,9%, a średnia zmiana objętości wątroby w badaniu MRI wynosiła -24,0%.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 19.

Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie i zmiana objętości wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana w ocenie wątroby				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			Średnia (SD)	N
ARISE (NCT01757184)	Zmiana (zmniejszenie) zawartości tłuszczu w wątrobie ocenianej obrazowaniem rezonansu magnetycznego w sekwencji multi echo gradient-echo (MEGE-MRI) [pkt %]	256 tyg.	-9,9 (32,89)	35*
	Zmiana objętości wątroby w badaniu MRI [pkt %]		-24,0 (15,79)	36**

*oceniono u chorych z przeprowadzonym badaniem MEGE-MRI

**chorzy dla których dostępne były wyniki

3.12.3.1. Częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby

W badaniu *ARISE* w czasie 52 tygodni zmniejszenie stłuszczenia wątroby ocenianego morfometrią o ≥ 5 pkt u chorych kontynuujących stosowanie SEB odnotowano u 58,3% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 20.

Częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
Zmiana w ocenie wątroby				
ARISE (NCT01757184)	Zmniejszenie stłuszczenia wątroby o ≥ 5 pkt % ocenianego morfometrią	52 tyg.	7 (58,3)	12*

*chorzy dla których dostępne były wyniki biopsji

3.12.4. Parametry hematologiczne oraz dotyczące wzrostu i masy ciała

W dokumencie *EMA 2015* wskazano, iż w fazie otwartej badania *ARISE* odnotowano dalsze obniżenie poziomu ferrytyny w surowicy u chorych kontynuujących stosowanie SEB. Obserwowano także dalszy wzrost masy ciała i długości ciała względem wartości początkowej.

3.13. Ocena skuteczności SEB na podstawie jednoramiennego badania LAL-CL06

Skuteczność SEB została oceniona na podstawie jednoramiennego, otwartego badania LAL-CL06, w którym uczestniczyły dzieci (powyżej 8 m.ż.) i osoby dorosłe z LAL-D (N=31 chorych). Badanie LAL-CL06 składało się z okresu kwalifikacji do badania (trwającego do 45 dni), okresu leczenia (do 96 tygodni) i przedłużanego okresu leczenia trwającego 48 tygodni (łącznie okres leczenia SEB w badaniu trwał 144 tygodnie tj. 36 mies.).

W raporcie uwzględniono wyniki badania LAL-CL06 z bazy *ClinicalTrials.gov* (NCT02112994), w której przedstawiono dane do 144 tygodni obserwacji (36 mies.), abstraktu konferencyjnego *Burton 2019* (dane do 144 tyg. obserwacji), abstraktu konferencyjnego *Goodman 2017a*, *Burton 2017* i *Burton 2018* (dane do 96 tyg. obserwacji tj. 24 mies.). Uwzględniono także dane od Wnioskodawcy.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- parametry antropometryczne;
- parametry oceny funkcjonowania wątroby;
- parametry dotyczące oceny dyslipidemii;
- ocena stanu wątroby i śledziony.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Parametry antropometryczne

3.13.1.1. Zmiana wyniku WFA i LFA na siatce centylowej

[Redacted content]

[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]

3.13.1.2. Zmiana wyniku BMI-FA na siatce centylowej względem wartości początkowej

W badaniu *LAL-CL06* oceniano zmianę wyniku BMI-FA na siatce centylowej względem wartości określonej na początku w celu określenia wpływu sebelipazy alfa na parametry wzrostu u dzieci i młodzieży (w populacji chorych ≤ 18 r.ż.). Wykorzystano do tego wartości procentowe i wyniki BMI, określone przy pomocy standardowych siatek centylowych dotyczących rozwoju z uwzględnieniem wieku chorego w dniu dokonywanej oceny, które wydane zostały przez WHO dla osób ≤ 2 lat oraz przez CDC dla chorych >2 r.ż. Po 36 miesiącach średnia zmiana wyniku wynosiła 26,45%.

Tabela poniższej zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 22.
Zmiana wyniku siatki centylowej BMI-FA względem wartości początkowej

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Średnia (SD)	N
<i>LAL-CL06</i> (NCT02112994)	Zmiana wyniku BMI-FA na siatce centylowej względem wartości początkowej [%]	36 mies. (144 tyg.)	26,45 (118,432)	17

3.13.2. Parametry oceny funkcjonowania wątroby

3.13.2.1. Częstość występowania aktywności transaminaz $\leq 1,5xGGN$

W badaniu *LAL-CL06* analizowano odsetek chorych ze stwierdzoną aktywnością AIAT oraz AspAT $\leq 1,5xGGN$. Taką wartość aktywności AIAT i AspAT stwierdzono odpowiednio u 81,5 i 92,6% chorych w 24. miesiącu badania. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w abstrakcie konferencyjnym *Burton 2019*, w 36. miesiącu badania odsetki te uległy zwiększeniu i wynosiły kolejno 84,2 i 94,7%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na ten temat.

Tabela 23.
Częstość występowania aktywności transaminaz $\leq 1,5xGGN$

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
				n (%)	N
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)	Aktywność transaminaz $\leq 1,5xGGN$	AIAT	24 mies. (96 tyg.)	22 (81,5)	27
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)			36 mies. (144 tyg.)	16 (84,2)	19
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)		AspAT	24 mies. (96 tyg.)	25 (92,6)	27
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)			36 mies. (144 tyg.)	18 (94,7)	19

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
	n (%)	N		n (%)	N
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)	Aktywność transaminaz $\leq 1,5xGGN$	AIAT	24 mies. (96 tyg.)	22 (81,5)	27
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)			36 mies. (144 tyg.)	16 (84,2)	19
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)		AspAT	24 mies. (96 tyg.)	25 (92,6)	27
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)			36 mies. (144 tyg.)	18 (94,7)	19

3.13.2.2. Procentowa zmiana parametrów oceny funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

W badaniu *LAL-CL06* początkowa wartość aktywności AIAT wynosiła 63,5 j/l i w 24. miesiącu badania uległa obniżeniu o 44,4% względem wartości początkowych. Podobną wartość obniżenia aktywności w tym samym punkcie czasowym zaobserwowano dla AspAT (początkowa wartość 65,5 j/l), która uległa zmniejszeniu o 38,4% względem wartości początkowych. Według wyników przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Burton 2019* dalsze stosowanie SEB skutkowało obniżeniem aktywności transaminaz w 36. miesiącu badania o odpowiednio -43,2% i -32,7% dla AIAT i AspAT.

Według wyników przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Burton 2019* dotyczącym wyników badania *LAL-CL06*, stosowanie SEB skutkowało obniżeniem aktywności GGT w 36. miesiącu badania o 34,3%.

Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Procentowa zmiana parametrów oceny funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
				Mediana (zakres)	N
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)	Zmiana parametrów oceny funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych [%]	AIAT	24 mies. (96 tyg.)	-44,4 (b/d)	27
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2019</i>)			36 mies. (144 tyg.)	-43,2 (b/d)	19
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)		AspAT	24 mies. (96 tyg.)	-38,4 (b/d)	27
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2019</i>)			36 mies. (144 tyg.)	-32,7 (b/d)	19
		GGT	36 mies. (144 tyg.)	-34,3 (b/d)	

3.13.3. Parametry dotyczące oceny dyslipidemii

[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]

3.13.3.1. Procentowa zmiana stężenia lipidów względem wartości początkowych

W badaniu *LAL-CL06* początkowe wartości stężeń cholesterolu LDL i nie-HDL wynosiły odpowiednio 160 mg/dl i 206 mg/dl. W 24. miesiącu badania uległy one obniżeniu o 28,0% względem wartości początkowych. Wartość stężenia cholesterolu HDL w tym samym punkcie czasowym uległa zwiększeniu o 31% względem wartości na początku badania (31 mg/dl). Zgodnie z danymi z abstraktu konferencyjnego *Burton 2019* w 36. miesiącu badania obserwowano dalsze zmiany stężenia lipidów. Dla cholesterolu LDL, HDL i całkowitego cholesterolu zmiany te wynosiły kolejno -34,3%, 30,3% i -24,4%, natomiast dla triglicerydów -19,4%.

W badaniu *LAL-CL06* we wszystkich analizowanych podgrupach chorych odnotowano obniżenie stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL. W 36. miesiącu największą wartość mediany zmiany

zaobserwowano dla pomiaru cholesterolu HDL dla podgrupy chorych w wieku od 2 do ≤ 4 lat, dla których wynosiła ona 76,5% (zakres: 30; 132), natomiast najmniejszą wartość zmiany zanotowano dla pomiaru cholesterolu HDL dla podgrupy wiekowej >18 lat (6,1% (zakres: -10; 22)).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Procentowa zmiana stężenia lipidów w względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa, wiek [lata]	OBS	SEB		
				Mediana (zakres)	N	
LAL-CL06 (Burton 2017)	Zmiana stężenia lipidów względem wartości początkowych [%]	Cholesterol LDL	Ogółem	24 mies. (96 tyg.)	-28,0 (b/d)	31
LAL-CL06 (Burton 2019)					-34,3 (b/d)	19
LAL-CL06 (NCT02112994)			2 \leq 4	36 mies. (144 tyg.)	-37,5 (-52; -25)	5
			4-18		-29,2 (-59; 23)	12
		>18		-22,5 (-37; -8)	2	
LAL-CL06 (Burton 2017)		Cholesterol HDL	Ogółem	24 mies. (96 tyg.)	31,0 (b/d)	31
LAL-CL06 (Burton 2019)					30,3 (b/d)	19
LAL-CL06 (NCT02112994)			2 \leq 4	36 mies. (144 tyg.)	76,5 (30; 132)	5
			4-18		24,2 (-4; 90)	12
		>18		6,1 (-10; 22)	2	
LAL-CL06 (Burton 2017)		Cholesterol nie-HDL	Ogółem	24 mies. (96 tyg.)	-28,0 (b/d)	31
LAL-CL06 (NCT02112994)			2 \leq 4	36 mies. (144 tyg.)	-39,1 (-53; -29)	5
			4-18		-26,7 (-62; 19)	12
		>18	-22,1 (-33; -11)		2	
LAL-CL06 (Burton 2019)	Cholesterol całkowity	Ogółem		-24,4 (b/d)	19	
				-19,4 (b/d)		
LAL-CL06 (NCT02112994)	Triglicerydy	2 \leq 4	36 mies. (144 tyg.)	-48,3 (-61; -11)	5	
		4-18		-15,8 (-74; 112)	12	
		>18		-22,0 (-25; -19)	2	

3.13.4. Ocena stanu wątroby i śledziony

3.13.4.1. Zmiana wyniku w klasyfikacji Child-Pugh

W badaniu *LAL-CL06* oceniano odsetek chorych z zaobserwowaną zmianą wyniku w klasyfikacji Child-Pugh. Skala ta jest stosowana w praktyce klinicznej do oceny rokowania u osób z przewlekłą chorobą wątroby, natomiast w tym badaniu wykorzystano ją w celu oceny wpływu sebelipazy alfa na czynność wątroby. Klasę w skali Child-Pugh określa się na podstawie sumy wyników uzyskanych z analizy poszczególnych parametrów oceniających stan wątroby, np. stężenie bilirubiny w surowicy krwi, stężenie albuminy w surowicy krwi lub czas protrombinowy. Klasie A odpowiada wartość wyniku wynosząca 5 lub 6, B wartość od 7 do 9, a klasie C wartości od 10 do 15. Im wyższa wartość, tym wyższa klasa w skali Child-Pugh i gorszy stan wątroby chorego. U większości chorych nie zaobserwowano pogorszenia czynności wątroby w 36. miesiącu badania względem wartości otrzymanej na początku badania. Wyjątkiem był 1 (5,6%) chory, u którego stwierdzono obniżenie wyniku w klasyfikacji Child-Pugh z klasy A na klasę B.

Według danych z abstraktu konferencyjnego *Burton 2018* w 24. miesiącu badania zmiana wyniku w klasyfikacji Child-Pugh wynosiła 0% – wartość zarówno na początku badania jak i we wspomnianym punkcie pomiarowym wynosiła 5,0.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 28.

Częstość występowania zmiany wyniku w klasyfikacji Child-Pugh względem wartości początkowej

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
<i>LAL-CL06</i> (NCT02112994)	Brak zmiany klasy (A→A)	36 mies. (144 tyg.)	16 (88,9)	18
	Brak zmiany klasy (B→B)		1 (5,6)	
	Obniżenie klasy (A→B)		1 (5,6)	

3.13.4.2. Zmiana wyniku w skali Ishak względem wartości początkowej

Skala Ishak służy do oceny zwłóknienia wątroby. W abstrakcie konferencyjnym *Burton 2018* zawierającym wyniki z badania *LAL-CL06* przedstawiono odsetek chorych ze zmianą wyniku

w skali Ishak w 96. tygodniu obserwacji względem wartości początkowej. Obniżenie o ≥ 1 punkt w skali zaobserwowano u 17,6% chorych, przy czym, u 11,8% chorych redukcja wyniku wynosiła ≥ 2 punkty. Zgodnie z danymi z abstraktu konferencyjnego *Goodman 2017a*, redukcję o ≥ 2 punkty zaobserwowano w 12. i 24. miesiącu badania dla kolejno 14,3 i 13,3% chorych. Brak zmian wyniku odnotowano u 46,4% i 46,7% chorych, a wzrost wyniku w skali Ishak o odpowiednio 1 i ≥ 2 punkty zaobserwowano u kolejno 26,7 i 6,7% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 29.
Częstość występowania zmiany wyniku w skali Ishak względem wartości początkowej

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
				n (%)	N
<i>LAL-CL06 (Goodman 2017a*)</i>		Redukcja o ≥ 2 punkty	12 mies. (48 tyg.)	4 (14,3)	28
			24 mies. (96 tyg.)	2 (13,3)	15
<i>LAL-CL06 (Burton 2018)</i>			24 mies. (96 tyg.)	2 (11,8)	17
<i>LAL-CL06 (Goodman 2017a*)</i>		Redukcja o 1 punkt	12 mies. (48 tyg.)	5 (17,9)	28
			24 mies. (96 tyg.)	1 (6,7)	15
<i>LAL-CL06 (Burton 2018)</i>			24 mies. (96 tyg.)	3 (17,6)	17
<i>LAL-CL06 (Goodman 2017a*)</i>	Zmiana wyniku w skali Ishak względem wartości początkowej	Brak zmiany	12 mies. (48 tyg.)	13 (46,4)	28
			24 mies. (96 tyg.)	7 (46,7)	15
		Wzrost wyniku	12 mies. (48 tyg.)	5 (17,9)	28
			24 mies. (96 tyg.)	5 (33,3)	15
		Wzrost o 1 punkt	24 mies. (96 tyg.)	4 (26,7)	
		Wzrost o ≥ 2 punkty		1 (6,7)	

*w abstrakcie przedstawiono dane wyłącznie dla chorych u których wykonano biopsję wątroby w chwili rozpoczęcia badania, po 48 i po 96 tygodniach terapii

3.13.4.3. Zmiana wyniku biopsji wątroby względem wartości początkowej

W abstrakcie konferencyjnym *Goodman 2017a* zawierającym wyniki z badania *LAL-CL06* przedstawiono odsetek chorych ze zmianą wyniku biopsji wątroby w 24. miesiącu obserwacji względem wartości początkowej. Brak zmiany wyniku dla stłuszczenia makropęcherzykowego zaobserwowano u 80,0% chorych, dla stłuszczenia mikropęcherzykowego odnotowano u 40,0% chorych, podobnie jak dla zapalenia komórek zrazikowych (40,0%), a dla zapalenia żyły wrotnej stwierdzono u 53,3% chorych. Obniżenie o ≥ 2 punkty w skali zaobserwowano u 26,7% chorych dla stłuszczenia mikropęcherzykowego oraz 6,7% chorych dla zapalenia komórek

zrazikowych. Wzrost wyniku o ≥ 2 punkty zaobserwowano u 6,7% chorych dla zapalenia komórek zrazikowych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 30.

Częstość występowania zmiany wyniku biopsji wątroby względem wartości początkowej

Badanie	Punkt końcowy			OBS	SEB	
					n (%)	N
LAL-CL06 (Goodman 2017a)	Zmiana wyniku biopsji wątroby względem wartości początkowej	Stłuszczenie makropęcherzykowe	Redukcja o ≥ 2 punkty	24 mies. (96 tyg.)	0 (0,0)	15
			Redukcja o 1 punkt		0 (0,0)	
			Brak zmiany		12 (80,0)	
			Wzrost o 1 punkt		3 (20,0)	
			Wzrost o ≥ 2 punkty		0 (0,0)	
		Stłuszczenie mikropęcherzykowe	Redukcja o ≥ 2 punkty		4 (26,7)	
			Redukcja o 1 punkt		3 (20,0)	
			Brak zmiany		6 (40,0)	
			Wzrost o 1 punkt		2 (13,3)	
			Wzrost o ≥ 2 punkty		0 (0,0)	
		Zapalenie komórek zrazikowych	Redukcja o ≥ 2 punkty		1 (6,7)	
			Redukcja o 1 punkt		3 (20,0)	
			Brak zmiany		6 (40,0)	
			Wzrost o 1 punkt		4 (26,7)	
			Wzrost o ≥ 2 punkty		1 (6,7)	
		Zapalenie żyły wrotnej	Redukcja o ≥ 2 punkty		0 (0,0)	
			Redukcja o 1 punkt		3 (20,0)	
			Brak zmiany		8 (53,3)	
			Wzrost o 1 punkt		4 (26,7)	
			Wzrost o ≥ 2 punkty		0 (0,0)	

3.13.4.4. Zwłóknienie i marskość wątroby

W badaniu *LAL-CL06* zwłóknienie wątroby definiowano jako osiągnięcie wyniku w skali Ishak od 1 do 4, natomiast marskość wątroby jako wartość od 5 do 6 punktów. Na początku badania u 20 chorych stwierdzono zwłóknienie wątroby a u 8 marskość. Zwłóknienie wątroby w 24. miesiącu badania stwierdzono jedynie u 12 chorych, a marskość wątroby u 4 chorych. U 1 z 3 chorych, którym na początku badania przypisano 6 punktów w skali, w 24. miesiącu zaobserwowano znaczną poprawę (uzyskanie 2 punktów w skali).

W abstrakcie konferencyjnym *Burton 2017* zawierającym wyniki z badania *LAL-CL06* przedstawiono informację o tym, że wśród chorych z marskością wątroby w chwili rozpoczęcia badania, w związku ze stosowaniem SEB w 48 tyg. badania u 2 chorych odnotowano brak marskości wątroby (1 chory uzyskał wynik w skali Ishak o wartości 3, a 1 chory osiągnął wynik o wartości 4). Po dalszym przyjmowaniu SEB, w 24. miesiącu trwania badania, zatrzymanie marskości wątroby zaobserwowano u kolejnego 1 chorego, który uzyskał wynik w skali Ishak o wartości 2.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 31.
Częstość występowania zwłóknienia i marskości wątroby

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
<i>LAL-CL06</i> (<i>Burton 2018</i>)	Zwłóknienie wątroby*	24 mies. (96 tyg.)	12 (70,6)	17
	Marskość		4 (23,5)	

*w abstrakcie konferencyjnym *Burton 2018* podano, iż zwłóknienie wątroby uległo poprawie/nie uległo pogorszeniu u 7 z 13 chorych, dla których dostępne były próbki do badania w punkcie czasowym na początku badania i w 96. tygodniu badania (u chorych, u których na początku badania stwierdzono wartość w skali Ishak w zakresie od 0 do 5)

3.13.4.5. Objętości organów wewnętrznych

W badaniu *LAL-CL06* odnotowano znaczne obniżenie objętości organów wewnętrznych względem wartości obserwowanych na początku badania ([redacted] i -16,8% odpowiednio dla objętości wątroby i śledziony.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na ten temat.

Tabela 32.
Zmiana objętości organów wewnętrznych względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
				Mediana (zakres)	N
LAL-CL06 (Burton 2018, ██████████)	██████████	██████████	██████████	██████████	█
LAL-CL06 (Burton 2019, ██████████)			██████████	██████████	█
LAL-CL06 (Burton 2018)		Objętość śledziony	24 mies. (96 tyg.)	-16,5 (b/d)	21
LAL-CL06 (Burton 2019)			36 mies. (144 tyg.)	-16,8 (b/d)	12

3.13.4.6. Skala UK-MELD

W badaniu LAL-CL06 analizowano wynik w skali UK-MELD w 24. miesiącu badania. Jest to system punktacji stosowany do prognozowania rokowania u chorych z przewlekłą chorobą wątroby. Jest on wykorzystywany w Wielkiej Brytanii w celu określenia potrzeby dokonania przeszczepu wątroby. Im wyższa wartość wyniku, tym wyższe ryzyko zgonu. Wśród chorych stosujących SEB odnotowano obniżenie wyniku w skali UK-MELD o 0,6% względem wartości początkowej. Po 24 miesiącach terapii wynik w skali UK-MELD wynosił 45,5 pkt (mediana).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 33.
Zmiana wyniku w skali UK-MELD

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Mediana	N
LAL-CL06 (Burton 2018)	Zmiana wyniku w skali UK-MELD [%]	24 mies. (96 tyg.)	-0,6	17

3.13.4.7. Zawartości tłuszczu w wątrobie

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela poniżej prezentuje szczegółowe informacje.

Tabela 34.
Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Mediana (zakres)	N
LAL-CL06 (Burton 2018, [redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.14. Ocena bezpieczeństwa SEB+BSC względem PLC+BSC na podstawie badania *ARISE (LAL-CL02)*

Bezpieczeństwo terapii SEB u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL ocenione zostało na podstawie podwójnie zaślepionego badania *ARISE* (publikacja *Burton 2015*). W badaniu wykonano porównawczą ocenę SEB+BSC względem grupy PLC+BSC²⁰.

W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania *ARISE* z dokumentu *EMA 2015*, a także przeanalizowano wyniki uzupełniające przedstawione w bazie *The U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials)*.

Okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby trwał w badaniu 20 tygodni.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane;
- powstawanie przeciwciał.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.14.1. Zgon

W badaniu *ARISE* w czasie 20 tygodni nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

²⁰²⁰ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC

Tabela 35.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Zgon	20 tyg.	0 (0,0)	36	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE

3.14.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *ARISE* ciężkie działania niepożądane odnotowano w czasie 20 tygodni fazy podwójnie zaślepionej u 2,8% chorych w grupie badanej natomiast nie zaobserwowano ich u chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 36.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Ciężkie działania niepożądane	20 tyg.	1 (2,8)*	36	0 (0,0)	30	6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE

*jeden chory miał wstrzymane dawkowanie podczas okresu podwójnie ślepej próby po drugim wlewie z powodu reakcji związanej z wlewem. Reakcja związana z infuzją była nietypowa pod względem czasu do jej wystąpienia w stosunku do czasu infuzji (8,5 godziny po) i pod względem objawów. Reakcja ustąpiła szybko po podaniu pojedynczej dawki doustnej difenhydraminy. Chory wznowił terapię w okresie otwartej próby

3.14.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowano w badaniu *ARISE* u 13,9% chorych w grupie badanej i u 20,0% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 37.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Działania niepożądane ogółem	20 tyg.	5 (13,9)	36	6 (20,0)	30	0,65 (0,18; 2,37)	-0,06 (-0,24; 0,12)	NIE

3.14.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w badaniu *ARISE* u 5,6% chorych w grupie badanej i u 3,3% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	20 tyg.	2 (5,6) ^{*^}	36	1 (3,3) ^{**}	30	1,71 (0,15; 19,79)	0,02 (-0,08; 0,12)	NIE

*1 chory miał wstrzymane dawkowanie podczas okresu podwójnie ślepej próby po drugim wlewie z powodu reakcji związanej z wlewem. Chory wznowił terapię w okresie otwartej próby

**1 chory miał wypadek samochodowy

[^]1 chory miał zapalenie żołądka

3.14.5. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

W badaniu *ARISE* ciężkie zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano w czasie 20 tygodni fazy podwójnie zaślepionej badania u 8,3% chorych w grupie badanej i 3,3% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 39.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ARISE</i> (Burton 2015)	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	20 tyg.	3 (8,3)	36	1 (3,3)	30	2,64 (0,26; 26,76)	0,05 (-0,06; 0,16)	NIE

3.14.6. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 20 tygodni odnotowano u około 86% chorych w grupie badanej i u około 93% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Większość odnotowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie.

W ramach poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących SEB najczęściej występował ból głowy (27,8% chorych), gorączka (19,4% chorych) oraz zakażenie górnych oddechowych, biegunka i ból jamy ustnej (każde u 16,7% chorych). W grupie kontrolnej najczęściej odnotowywano ból głowy, krwawienie z nosa, zakażenie górnych oddechowych, gorączkę (każde u 20% chorych). Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść badanej interwencji) odnotowano dla częstości występowania zapalenia gardła. Dla żadnego z pozostałych odnotowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 40.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
ARISE (Burton 2015)	Zdarzenia niepożądane ogółem	20 tyg.	31 (86,1)	36	28 (93,3)	30	0,44 (0,08; 2,47)	-0,07 (-0,22; 0,07)	n/d	NIE
	Zdarzenie prowadzące do wstrzymania podania dawki leku		1 (2,8)*		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
ARISE (NCT01757184)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	20 tyg.	6 (16,7)	36	6 (20,0)	30	0,80 (0,23; 2,80)	-0,03 (-0,22; 0,15)	n/d	NIE
	Zapalenie nosogardzieli		4 (11,1)		3 (10,0)		1,13 (0,23; 5,47)	0,01 (-0,14; 0,16)	n/d	NIE
	Katar		2 (5,6)		3 (10,0)		0,53 (0,08; 3,40)	-0,04 (-0,18; 0,09)	n/d	NIE
	Zapalenie zatok		2 (5,6)		0 (0,0)		6,44 (0,39; 106,38)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
	Zapalenie migdałków		2 (5,6)		4 (13,3)		0,38 (0,06; 2,25)	-0,08 (-0,22; 0,07)	n/d	NIE
	Zapalenie gardła		0 (0,0)		5 (16,7)		0,10 (0,02; 0,59)	-0,17 (-0,31; -0,03)	6 (4; 34)	TAK
	Wirusowa infekcja dróg oddechowych		0 (0,0)		2 (6,7)		0,11 (0,01; 1,77)	-0,07 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE
	Ospa wietrzna		0 (0,0)		2 (6,7)		0,11 (0,01; 1,77)	-0,07 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE
	Zapalenie żołądka i jelit		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Zapalenie oskrzeli		0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
	Grypa		0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
	Opryszczka wargowa		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
	Infekcja wirusowa		0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
	Infekcja żołądka i jelit		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
ARISE (NCT01757184)	Niepokój	20 tyg.	2 (5,6)	36	0 (0,0)	30	6,44 (0,39; 106,38)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
ARISE (Burton 2015)**	Ból głowy		10 (27,8)		6 (20,0)		1,54 (0,49; 4,88)	0,08 (-0,13; 0,28)	n/d	NIE
ARISE (NCT01757184)	Zawroty głowy	20 tyg.	0 (0,0)	36	1 (3,3)	30	0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
	Omdlenie		2 (5,6)		0 (0,0)		6,44 (0,39; 106,38)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
	Senność		1 (2,8)		1 (3,3)		0,83 (0,05; 13,83)	-0,01 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
ARISE (NCT01757184)	Arytmia	20 tyg.	0 (0,0)	36	2 (6,7)	30	0,11 (0,01; 1,77)	-0,07 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ARISE (Burton 2015)**	Krwawienie z nosa	20 tyg.	4 (11,1)	36	6 (20,0)	30	0,50 (0,13; 1,97)	-0,09 (-0,27; 0,09)	n/d	NIE
ARISE (NCT01757184)	Nadciśnienie		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
ARISE (Burton 2015)**	Zakażenie górnych dróg oddechowych	20 tyg.	6 (16,7)	36	6 (20,0)	30	0,80 (0,23; 2,80)	-0,03 (-0,22; 0,15)	n/d	NIE
	Zapalenie nosogardzieli		4 (11,1)		3 (10,0)		1,13 (0,23; 5,47)	0,01 (-0,14; 0,16)	n/d	NIE
	Kaszel		3 (8,3)		3 (10,0)		0,82 (0,15; 4,39)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE
ARISE (NCT01757184)	Ból jamy ustnej i gardła		6 (16,7)		1 (3,3)		5,80 (0,66; 51,19)	0,13 (-0,004; 0,27)	n/d	NIE
	Krwawienie z nosa		4 (11,1)		6 (20,0)		0,50 (0,13; 1,97)	-0,09 (-0,27; 0,09)	n/d	NIE
	Wyciek z nosa		2 (5,6)		1 (3,3)		1,71 (0,15; 19,79)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
	Astma		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
	Katar alergiczny		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
Zatkany nos	0 (0,0)	1 (3,3)	0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE				
Mokry kaszel	1 (2,8)	0 (0,0)	6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE				
Zaburzenia żołądka i jelit										
ARISE (Burton 2015)**	Biegunka	20 tyg.	6 (16,7)	36	5 (16,7)	30	1,00 (0,27; 3,67)	0,00 (-0,18; 0,18)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Ból jamy ustnej i gardła		6 (16,7)		1 (3,3)		5,80 (0,66; 51,19)	0,13 (-0,004; 0,27)	n/d	NIE
	Ból brzucha		3 (8,3)		1 (3,3)		2,64 (0,26; 26,76)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE
	Zaparcia		3 (8,3)		1 (3,3)		2,64 (0,26; 26,76)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE
	Nudności		3 (8,3)		2 (6,7)		1,27 (0,20; 8,17)	0,02 (-0,11; 0,14)	n/d	NIE
	Wymioty		3 (8,3)		3 (10,0)		0,82 (0,15; 4,39)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE
ARISE (NCT01757184)	Ból nadbrzusza		2 (5,6)		2 (6,7)		0,82 (0,11; 6,23)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE
	Odynofagia		0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
	Dyskomfort w obrębie brzucha		0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
	Refluks żołądkowo-przelykowy		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
	Zapalenie żołądka		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
ARISE (NCT01757184)	Wysypka		1 (2,8)		3 (10,0)		0,26 (0,03; 2,61)	-0,07 (-0,19; 0,05)	n/d	NIE
	Wybroczyny	20 tyg.	1 (2,8)	36	0 (0,0)	30	6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
	Świąd		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ARISE (NCT01757184)	Ból stawów	20 tyg.	2 (5,6)	36	1 (3,3)	30	1,71 (0,15; 19,79)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
	Ból mięśniowo-szkieletowy		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
	Ból kończyn		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
	Ból mięśni		0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
ARISE (NCT01757184)	Bolesne miesiączkowanie u kobiet	20 tyg.	0 (0,0)	18	1 (6,7)	15	0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
ARISE (Burton 2015)**	Gorączka	20 tyg.	7 (19,4)	36	6 (20,0)	30	0,97 (0,29; 3,26)	-0,01 (-0,20; 0,19)	n/d	NIE
	Astenia		3 (8,3)		1 (3,3)		2,64 (0,26; 26,76)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE
ARISE (NCT01757184)	Ból w klatce piersiowej		1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
	Złe samopoczucie		0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
	Zmęczenie	0 (0,0)	2 (6,7)	0,11 (0,01; 1,77)	-0,07 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE			
	Ból w miejscu szczepienia	0 (0,0)	2 (6,7)	0,11 (0,01; 1,77)	-0,07 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE			
Badania diagnostyczne										
ARISE (NCT01757184)	Zwiększenie temperatury ciała	20 tyg.	2 (5,6)	36	1 (3,3)	30	1,71 (0,15; 19,79)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>ARISE</i> (<i>Burton 2015</i>)**	Reakcje związane z wlewem	20 tyg.	2 (5,6)***	36	4 (13,3)	30	0,38 (0,06; 2,25)	-0,08 (-0,22; 0,07)	n/d	NIE
<i>ARISE</i> (<i>NCT01757184</i>)	Ból po zabiegu (biopsji) niezwiązany ze stosowanym lekiem		1 (2,8)		3 (8,3)		0,26 (0,03; 2,61)	-0,07 (-0,19; 0,05)	n/d	NIE
	Skręcenie więzadła		1 (2,8)		1 (3,3)		0,83 (0,05; 13,83)	-0,01 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
	Skaleczenie		0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE

*jeden chory miał wstrzymane dawkowanie podczas okresu podwójnie ślepej próby po drugim wlewie z powodu reakcji związanej z wlewem. Chory wznowił terapię w okresie otwartej próby

**przedstawiono wyłącznie najczęściej występujące w 20-tygodniowym okresie podwójnie ślepej próby zdarzenia niepożądane, które zdefiniowano jako zdarzenia zgłaszane przez trzech lub więcej chorych w grupie stosującej SEB

***w dokumencie *EMA 2015* wskazano, iż reakcje związane z wlewem odnotowano u 4 chorych przyjmujących SEB, przy czym 3 zdarzenia miały łagodne nasilenie, a jedno zdarzenie miało ciężkie nasilenie

3.14.7. Powstawanie przeciwciał

Jak wskazano w publikacji *Burton 2015* w czasie 20 tygodni leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej ≥ 1 pozytywny wynik testu ELISA na obecność ADA odnotowano u 5 (14,3%) chorych stosujących SEB (n=35). Miana przeciwciał były na ogół niskie i nietrwałe, a obecność przeciwciała nie miało żadnego wpływu na zmienne wyniki bezpieczeństwa czy skuteczności.

W dokumencie *EMA 2015* wskazano, iż ADA wystąpiły u chorych w czasie pierwszych 3 miesięcy ekspozycji i ani jeden z 5 chorych z ADA nie rozwinął przeciwciał neutralizujących w żadnym momencie, z wyjątkiem częściowego zahamowania pobierania do komórek tuż powyżej punktu odcięcia testu u 1 chorego w 12. tygodniu²¹. Próbkę od tego chorego były negatywne pod względem hamowania pobierania komórek we wszystkich innych punktach czasowych (w tym w tygodniu 20. i 28.), co może reprezentować izolowany wynik fałszywie dodatni. Dwóch chorych miało pozytywny wynik tylko w jednym punkcie czasowym i żaden z 5 chorych z dodatnim mianem ADA nie miał dodatniego wyniku w ostatnim punkcie czasowym przed odcięciem danych. Przegląd wyników skuteczności wśród 5 osób z dodatnim wynikiem wykazał, że u ich wszystkich zaobserwowano spadek od wartości początkowej do ostatniego punktu czasowego w okresie podwójnie ślepej próby w zakresie aktywności AIAT, AspAT i stężenia cholesterolu LDL. Zatem także wśród osób z dodatnim wynikiem ADA obserwowano dowody skuteczności sebelipazy alfa.

²¹ Wskazano także iż u 2 chorych miało wynik pozytywny pod względem obecności neutralizujących przeciwciał przeciw wychwytwowi komórkowemu ale nie przeciw aktywności enzymu

3.15. Długookresowa ocena bezpieczeństwa SEB na podstawie fazy przedłużonej badania *ARISE*

Długookresowa skuteczność terapii SEB u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL oceniona została na podstawie otwartej fazy przedłużonej badania *ARISE*. Uwzględniono dodatkowe wyniki przedstawione w bazie *The U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials)*.

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane jedynie dla chorych kontynuujących stosowanie SEB. Dane dla chorych którzy zmienili w fazie przedłużonej badania PLC na SEB nie zostały uwzględnione. Ze względu na brak danych dla grupy kontrolnej wyniki w niniejszym rozdziale są przedstawione jedynie pogładowo.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.15.1. Zgon

W badaniu *ARISE* u chorych kontynuujących stosowanie SEB nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

W tabeli podano szczegółowe wyniki.

Tabela 41.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
<i>ARISE</i> (NCT01757184)	Zgon	256 tyg.	0 (0,0)	36

3.15.1. Ciężkie działania niepożądane

W publikacji *Burton 2015* wskazano iż profil bezpieczeństwa SEB w fazie otwartej był spójny z profilem ustalonym w czasie fazy podwójnie zaślepionej. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych u chorych stosujących SEB.

3.15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *ARISE* u chorych kontynuujących stosowanie SEB ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 16,7% chorych. Poszczególne zdarzenia występowały jedynie u pojedynczych chorych (nie częściej niż u 5,6%).

W tabeli podano szczegółowe wyniki.

Tabela 42.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>ARISE</i> (NCT01757184)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	256 tyg.	6 (16,7)	36
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>ARISE</i> (NCT01757184)	Grypa	256 tyg.	1 (2,8)	36
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>ARISE</i> (NCT01757184)	Rak wątroby	256 tyg.	1 (2,8)	36
	Przerzuty do płuc			
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>ARISE</i> (NCT01757184)	Encefalopatia wątrobowa	256 tyg.	1 (2,8)	36
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>ARISE</i> (NCT01757184)	Zespół bezdechu sennego	256 tyg.	1 (2,8)	36
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>ARISE</i> (NCT01757184)	Krwotok z przewodu pokarmowego	256 tyg.	1 (2,8)	36
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>ARISE</i> (NCT01757184)	Zespół bólowy w obrębie rzepki kości udowej	256 tyg.	1 (2,8)	36
	Zapalenie powięzi podszwy			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
	Krwotok po zabiegu	256 tyg.	2 (5,6)	36

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
ARISE (NCT01757184)	Ból po zabiegu (biopsji) niezwiązany ze stosowanym lekiem		1 (2,8)	

3.15.3. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Wilson 2018* wskazano iż w fazie otwartej badania większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Żaden chory nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

U chorych kontynuujących stosowanie SEB w badaniu *ARISE* w fazie przedłużonej zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 97,2% chorych. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń u chorych najczęściej występował ból głowy (52,8% chorych), zapalenie nosogardzieli (47,2% chorych), gorączka (41,7% chorych), kaszel (33,3% chorych) i zakażenie górnych dróg oddechowych/ból nadbrzusza (po 27,8% chorych).

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 43.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
ARISE (NCT01757184)	Zdarzenia niepożądane ogółem	256 tyg.	35 (97,2)	36
ARISE (<i>Wilson 2018</i>)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	52 tyg.	0 (0,0)	b/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ARISE (NCT01757184)	Zapalenie nosogardzieli	256 tyg.	17 (47,2)	36
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		10 (27,8)	
	Zapalenie gardła		6 (16,7)	
	Zapalenie żołądka i jelit		5 (13,9)	
	Katar		4 (11,1)	
	Zapalenie zatok		4 (11,1)	
	Zapalenie migdałków		4 (11,1)	
	Zakażenie dróg oddechowych		3 (8,3)	
	Grypa		3 (8,3)	
	Zapalenie ucha środkowego		3 (8,3)	
	Zapalenie oskrzeli		2 (5,6)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
	Zapalenie dróg moczowych		2 (5,6)	
	Infekcja ucha		2 (5,6)	
	Ospa wietrzna		1 (2,8)	
	Zapalenie spojówek		1 (2,8)	
	Opryszczka wargowa		1 (2,8)	
	Zapalenie sromu i pochwy u kobiet		1 (5,6)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
ARISE (NCT01757184)	Niedokrwistość	256 tyg.	2 (5,6)	36
	Eozynofilia		1 (2,8)	
Zaburzenia układu immunologicznego				
ARISE (NCT01757184)	Alergia sezonowa	256 tyg.	4 (11,1)	36
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
ARISE (NCT01757184)	Niedobór witaminy D	256 tyg.	8 (22,2)	36
	Niedobór żelaza		3 (8,3)	
Zaburzenia układu nerwowego				
ARISE (NCT01757184)	Ból głowy	256 tyg.	19 (52,8)	36
	Zawroty głowy		6 (16,7)	
	Omdlenie		1 (2,8)	
	Senność		1 (2,8)	
Zaburzenia psychiczne				
ARISE (NCT01757184)	Niepokój	256 tyg.	2 (5,6)	36
	Zaburzenia ze spektrum autyzmu		2 (5,6)	
Zaburzenia ucha i błędnika				
ARISE (NCT01757184)	Ból ucha	256 tyg.	1 (2,8)	36
Zaburzenia naczyniowe				
ARISE (NCT01757184)	Nadciśnienie	256 tyg.	2 (5,6)	36
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
ARISE (NCT01757184)	Kaszel	256 tyg.	12 (33,3)	36
	Wyciek z nosa		8 (22,2)	
	Ból jamy ustnej i gardła		5 (13,9)	
	Krwawienie z nosa		5 (13,9)	
	Zatkany nos		5 (13,9)	
	Katar alergiczny		4 (11,1)	
	Astma		2 (5,6)	
Zaburzenia żołądka i jelit				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
ARISE (NCT01757184)	Ból nadbrzusza	256 tyg.	10 (27,8)	36
	Wymioty		9 (25,0)	
	Biegunka		7 (19,4)	
	Ból brzucha		7 (19,4)	
	Nudności		5 (13,9)	
	Zaparcia		4 (11,1)	
	Odynofagia		2 (5,6)	
	Zapalenie żołądka		2 (5,6)	
	Ból zęba		1 (2,8)	
	Dyskomfort w obrębie brzucha		1 (2,8)	
	Refluks żołądkowo-przłykowy		1 (2,8)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
ARISE (NCT01757184)	Pokrzywka	256 tyg.	3 (8,3)	36
	Wysypka		2 (5,6)	
	Zapalenie skóry		2 (5,6)	
	Wybroczyny		1 (2,8)	
	Atopowe zapalenie skóry		1 (2,8)	
	Egzema		1 (2,8)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
ARISE (NCT01757184)	Ból stawów	256 tyg.	3 (8,3)	36
	Ból mięśniowo-szkieletowy		3 (8,3)	
	Ból pleców		2 (5,6)	
	Ból ścięgien		2 (5,6)	
	Ból kończyn		3 (8,3)	
	Osteoporoza		2 (5,6)	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
ARISE (NCT01757184)	Bolesne miesiączkowanie u kobiet	256 tyg.	3 (16,7)	18
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
ARISE (NCT01757184)	Gorączka	256 tyg.	15 (41,7)	36
	Zmęczenie		3 (8,3)	
	Złe samopoczucie		2 (5,6)	
	Ból w klatce piersiowej		1 (2,8)	
	Astenia		1 (2,8)	
Badania diagnostyczne				
ARISE (NCT01757184)	Wzrost stężenia cholesterolu we krwi	256 tyg.	2 (5,6)	36
	Wzrost ciśnienia krwi		2 (5,6)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
	Szmer sercowy		2 (5,6)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
ARISE (NCT01757184)	Kontuzja	256 tyg.	5 (13,9)	36
	Skręcenie więzadła		4 (11,1)	
	Starcie skóry		4 (11,1)	
	Ukąszenie stawonoga		2 (5,6)	
	Skaleczenie		2 (5,6)	
	Oparzenie termiczne		2 (5,6)	
	Uraz stawu		2 (5,6)	
	Oparzenie słoneczne		2 (5,6)	

3.16. Ocena bezpieczeństwa SEB na podstawie jednoramiennego badania LAL-CL06

Bezpieczeństwo SEB zostało ocenione na podstawie jednoramiennego, otwartego badania LAL-CL06, w którym uczestniczyły dzieci (powyżej 8 m.ż.) i osoby dorosłe z LAL-D (N=31 chorych). Badanie LAL-CL06 składało się z okresu kwalifikacji do badania (trwającego do 45 dni), okresu leczenia (do 96 tygodni) i przedłużanego okresu leczenia trwającego 48 tygodni (łącznie okres leczenia SEB w badaniu trwał 144 tygodnie tj. 36 mies.).

W raporcie uwzględniono wyniki badania LAL-CL06 z bazy *ClinicalTrials.gov* (NCT02112994), w której przedstawiono dane do 144 tygodni obserwacji (36 mies.), abstraktu konferencyjnego *Burton 2019* (dane do 144 tyg. obserwacji), *Burton 2018* i *Burton 2017* (96 tygodni obserwacji – tj. 24 mies.) oraz z abstraktu konferencyjnego *Friedman 2016*.

W przypadku badania LAL-CL06 (dane z bazy *Clinical Trials*) ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z podziałem na grupy chorych stosujących poszczególne dawki sebelipazy alfa: SEB w dawce 0,35 mg/kg QOW²² (n=1), SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=31), SEB w dawce 1,0 mg/kg QW²³ (n=2), SEB w dawce 3,0 mg/kg QOW (n=11) oraz SEB w dawce 3,0 mg/kg QW (n=4).

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zgony;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane;
- reakcje związane z infuzją (IAR);
- powstawanie przeciwciał.

²² co 2 tygodnie

²³ co tydzień

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Zgon

W badaniu *LAL-CL06* nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 44.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
<i>LAL-CL06</i> (Burton 2019)	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	36 mies. (144 tyg.)	Ogółem	0 (0,0)	31
<i>LAL-CL06</i> (NCT02112994)			0,35 mg/kg QOW	0 (0,0)	1
			1,0 mg/kg QOW	0 (0,0)	31
			1,0 mg/kg QW	0 (0,0)	2
			3,0 mg/kg QOW	0 (0,0)	11
			3,0 mg/kg QW	0 (0,0)	4

3.16.2. Ciężkie działania niepożądane

W abstrakcie konferencyjnym *Friedman 2016* do badania *LAL-CL06* podano informacje, iż ciężkie działania niepożądane stwierdzono u 1 chorego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
<i>LAL-CL06</i> (Friedman 2016)	Ciężkie działania niepożądane	b/d	1 (3,2)	31

3.16.3. Działania niepożądane

W abstrakcie konferencyjnym *Friedman 2016* do badania *LAL-CL06* podano informacje na temat działań niepożądanych, które odnotowano w badaniu. Zgodnie z tymi danymi, działań niepożądanych doświadczyło 8 (25,8%) chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
LAL-CL06 (Friedman 2016)	Działania niepożądane	b/d	8 (25,8)	31

3.16.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu LAL-CL06 oceniano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Według danych z rekordu z bazy *ClinicalTrials.gov* (NCT02112994) występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano w 2 z 5 podgrup chorych stosujących SEB w różnych dawkach (grupa przyjmująca SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW oraz 3,0 mg/kg QOW). W przypadku chorych stosujących SEB w dawce 3,0 mg/kg QOW częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 27,3% (3 chorych), natomiast w podgrupie chorych stosujących SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW wynosiła ona 25,8% (8 chorych). Zdarzeniem występującym u największej liczby chorych był ból brzucha w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (9,7% chorych), natomiast pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	8 (25,8)	31
			3,0 mg/kg QOW	3 (27,3)	11
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zapalenie płuc	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia układu immunologicznego					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Reakcja anafilaktyczna	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Przeciążenie płynami	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
Zaburzenia naczyniowe					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL06 (NCT02112994)	Wstrząs	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Odma płucna	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
Zaburzenia żołądka i jelit					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Ból brzucha	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
	Ból w dolnej części brzucha		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Krwotok z przewodu pokarmowego		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zaburzenia czynności wątroby	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Pęknięcie obojczyka	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
	Pęknięcie kości promieniowej			1 (3,2)	
Procedury medyczne i chirurgiczne					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Przeszczep wątroby	36 mies. (144 tyg.)	3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Uszkodzenie urządzenia	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31

3.16.5. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

W badaniu LAL-CL06 częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia powstałych w czasie leczenia analizowano jako pierwszorzędowy punkt końcowy.

W badaniu LAL-CL06 TEAE o ciężkim stopniu nasilenia zaobserwowano u 1 chorego z podgrupy wiekowej 2 ≤4 lat i u 1 chorego z podgrupy chorych od 4-18 r.ż. W podgrupie chorych >18 lat zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasileniu powstałe w czasie leczenia stwierdzono u 2 chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 48.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia powstałych w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa wiekowa [lata]	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia	36 mies. (144 tyg.)	2 ≤4	1 (16,7)	6
			4-18	1 (6,2)	16
			>18	2 (22,2)	9

3.16.6. Zdarzenia niepożądane

W badaniu LAL-CL06 występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano w 3 podgrupach stosujących SEB w różnych dawkach (1,0 mg/kg QOW, 3,0 mg/kg QOW oraz 3,0 mg/kg QW). W przypadku chorych stosujących SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 96,8% (30 chorych), natomiast w podgrupach chorych stosujących SEB w dawkach 3,0 mg/kg QOW i 3,0 mg/kg QW częstości te wynosiły kolejno 90,9 i 100,0% (odpowiednio 10 i 4 chorych).

Zdarzeniami występującymi u największej liczby chorych były: gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=15, 48,4% chorych), zapalenie nosogardzieli w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=13, 41,9% chorych) oraz biegunka w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=12, 38,7% chorych).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 49.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Ogółem	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	30 (96,8)	31
			3,0 mg/kg QOW	10 (90,9)	11
			3,0 mg/kg QW	4 (100,0)	4
LAL-CL06 (Burton 2017)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	24 mies. (96 tyg.)	Ogółem	0 (0,0)	31
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Katar	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zapalenie nosogardzieli		1,0 mg/kg QOW	13 (41,9)	31
			3,0 mg/kg QOW	4 (36,4)	11
			3,0 mg/kg QW	3 (75,0)	4
	Zakażenia górnych dróg oddechowych		1,0 mg/kg QOW	7 (22,6)	31

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
			3,0 mg/kg QW	2 (50,0)	4
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Nieżyt żołądka i jelit		1,0 mg/kg QOW	6 (19,4)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	2 (50,0)	4
			1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
	Wirusowy nieżyt żołądka i jelit		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Wirusowe zakażenie dróg oddechowych		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zapalenie migdałków		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
			1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Jęczmień oka		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
			1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
	Grypa		1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
	Ostre zapalenie ucha środkowego		1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Zakażenie dróg moczowych		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Infekcja wirusowa		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
			1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Infekcja oka		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Zakażenie dróg oddechowych		1,0 mg/kg QOW	7 (22,6)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
			1,0 mg/kg QOW		3 (9,7)
2 (6,5)					
3 (9,7)					
2 (6,5)					
	Zapalenie spojówek		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Infekcja ucha		1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Mięczak zakaźny		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
	Opryszczka jamy ustnej		1,0 mg/kg QOW	6 (19,4)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zapalenie gardła		1,0 mg/kg QOW	6 (19,4)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Zapalenie gardła i migdałków		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Zapalenie tchawicy		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zakażenie wirusem ospy wietrznej			1 (9,1)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Brodawczak skóry	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza	36 mies. (144 tyg.)	3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Makrocytoza		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia układu immunologicznego					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Alergia na ugryzienie stawonoga	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
Zaburzenia endokrynologiczne					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Opóźnione dojrzewanie płciowe	36 mies. (144 tyg.)	3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Niedobór witaminy D.	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	4 (12,9)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
	Niedobór żelaza		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Hipomagnezemia		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia układu nerwowego					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zawroty głowy	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Ból głowy		1,0 mg/kg QOW	10 (32,3)	31
	Hipestezja		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Migrena		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia serca					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Rozszerzenie lewej komory serca	36 mies. (144 tyg.)	3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Przerost lewej komory serca			1 (25,0)	
Zaburzenia naczyniowe					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Niedociśnienie	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Niedociśnienie ortostacyjne		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Krwiak		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
3,0 mg/kg QOW		2 (18,2)	11		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL06 (NCT02112994)	Kaszel	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	7 (22,6)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Wyciek z nosa		3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
			1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
	Krwawienie z nosa		1,0 mg/kg QOW	5 (16,1)	31
			3,0 mg/kg QOW	3 (27,3)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Ból jamy ustnej i gardła		1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Przerost migdałka gardłowego		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Skurcz oskrzeli		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
				2 (6,4)	
	Nieżyt		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Dysfonia			1 (9,1)	
	Duszność		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
3,0 mg/kg QOW		1 (9,1)	11		
Alergiczny nieżyt nosa	1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31		
	3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11		
Zaburzenia żołądka i jelit					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Wymioty	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	9 (29,0)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Biegunka		1,0 mg/kg QOW	12 (38,7)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Zaparcia		1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Ból brzucha		1,0 mg/kg QOW	11 (35,5)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
	Ból w górnej części brzucha		1,0 mg/kg QOW	5 (16,1)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
	Zapalenie błony śluzowej żołądka		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
	Wirusowe zapalenie błony śluzowej żołądka		1 (9,1)		
	Próchnica		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
Krwawienie z dziąseł	2 (6,5)				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Nudności			3 (9,7)	
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
	3,0 mg/kg QW		1 (25,0)	4	
	Kontuzja w obrębie jamy ustnej		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Wykwit języka		3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Ból zęba		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Kamica żółciowa	36 mies. (144 tyg.)	3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Wysypka	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Suchość skóry		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Wyprysk		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Zapalenie skóry		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Pokrzywka		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Rumień		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Wysypka grudkowa		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Siniak		1,0 mg/kg QOW	4 (12,9)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
	Wybroczyny		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zmiana skórna	1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Artralgia	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Ból pleców			2 (6,5)	
	Ból mięśniowo-szkieletowy			2 (6,5)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Nietrzymanie moczu	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zapalenie żołądki i wewnętrznej błazki napletka ²⁴	36 mies. (144 tyg.)	3,0 mg/kg QW	1 (33,3)	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Gorączka	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	15 (48,4)	31
			3,0 mg/kg QOW	4 (36,4)	11
			3,0 mg/kg QOW	1 (25,0)	4
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zmęczenie		1,0 mg/kg QOW	2 (6,4)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Wzrost temperatury ciała	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Obniżone stężenie całkowite białka w surowicy krwi		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi		3,0 mg/kg QOW	1 (25,0)	4
	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zwiększona aktywność AIAT		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Zwiększona aktywność AspAT		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Zwiększona aktywność ALP we krwi		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zwiększona aktywność GGT		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Zwiększone stężenie LDL		3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Wydłużony aktywowany częściowy czas protrombinowy		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Kontuzja	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	4 (12,9)	31
			3,0 mg/kg QOW	3 (27,3)	11
	Ból związany z zabiegiem		3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Otarcie skóry		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11

²⁴ tylko chorzy płci męskiej byli narażeni na to zdarzenie niepożądane

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Ukąszenie stawonoga		3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Kontuzja kości		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	1 (9,1)				
	Wstrząs mózgu		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Uraz twarzy				
	Pęknięcie kości przedramienia		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Uraz kończyny		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
				1 (9,1)	
	Zadrapanie		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zranienie	1 (9,1)				

3.16.7. Reakcje związane z infuzją

W badaniu *LAL-CL06* oceniano występowanie reakcji związanych z infuzją. Zgodnie z wynikami z abstraktu konferencyjnego *Burton 2018* reakcje związane z infuzją (IAR) w 24. miesiącu badania zaobserwowano u 9,7% chorych (n=3), przy czym u 2 chorych stwierdzono, iż nasilenie IAR było co najwyżej łagodne, a u 1 chorego określono je jako umiarkowane.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.
Częstość występowania reakcji związanych z infuzją

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
<i>LAL-CL06 (Burton 2018)</i>	Reakcja związana z infuzją	24 mies. (96 tyg.)	3 (9,7)	31

3.16.8. Powstawanie przeciwciał

W badaniu *LAL-CL06* oceniano odsetek chorych ze stwierdzoną obecnością ADA. W przypadku potwierdzenia u chorego występowania ADA, dokonywano także oceny pod kątem obecności przeciwciał neutralizujących, które mogą hamować aktywność sebelipazy alfa i/lub wychwyt komórkowy. Odsetek chorych, u których potwierdzono obecność ADA w 36. miesiącu badania wynosił 6,5%. U żadnego chorego nie zaobserwowano jednak występowania przeciwciał neutralizujących. Zgodnie z danymi zamieszczonymi w abstrakcie konferencyjnym *Burton 2018*, takie same wyniki zaobserwowano już w 24. miesiącu trwania badania.

Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Częstość powstawania przeciwciał

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
				n (%)	N
<i>LAL-CL06</i> (Burton 2018)	Obecność ADA	Potwierdzona obecność ADA	24 mies. (96 tyg.)	2 (6,5)	31
<i>LAL-CL06</i> (NCT02112994)			36 mies. (144 tyg.)	2 (6,5)	
<i>LAL-CL06</i> (Burton 2018)		Potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących	24 mies. (96 tyg.)	0 (0,0)	31
<i>LAL-CL06</i> (NCT02112994)			36 mies. (144 tyg.)	0 (0,0)	

NIEDOBÓR LAL U NIEMOWLĄT

3.17. Ocena skuteczności SEB na podstawie badania VITAL (LAL-CL03)

Skuteczność terapii SEB u niemowląt z niedoborem LAL oceniona została na podstawie otwartego badania VITAL (publikacja Jones 2017). W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania VITAL z dokumentu EMA 2015, abstraktu konferencyjnego Jones 2016, abstraktu konferencyjnego Jones 2017b, abstraktu konferencyjnego Friedman 2017, abstraktu konferencyjnego Jones 2018 i abstraktu konferencyjnego Jones 2018a. Uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione w ChPL Kanuma®. W raporcie uwzględniono również dane z badania VITAL przedstawione w bazie ClinicalTrials.gov. Przedstawiono także dane do badania VITAL z posteru konferencyjnego Vijay 2019 i dokumentu otrzymanego od Wnioskodawcy. W ramach uzupełnienia dodano również dodatkowe dane do badania z publikacji Vijay 2021, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.7.2021.TG.9).

Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania VITAL włączono 9 chorych z szybko postępującą postacią LAL-D w wieku poniżej 8 miesiąca życia²⁵ w chwili podania pierwszej infuzji, u których odnotowano zaburzenia wzrostu przed 6. miesiącem życia.

W badaniu VITAL (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu. Populacja nieleczonych²⁶ chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem wzrostu z badania LAL-1-NH01 opisującego naturalny przebieg choroby stanowiła historyczną grupę kontrolną. Jak wskazano w publikacji Jones 2017 szybka progresja choroby i wysoki wskaźnik śmiertelności u chorych z niedoborem LAL wykluczył w tym przypadku możliwość zastosowania grupy kontrolnej stosującej placebo w tym badaniu.

Jak wskazano w dokumencie EMA 2015, badanie LAL-1-NH01 to zakończone międzynarodowe, wieloośrodkowe, retrospektywne badanie naturalnego przebiegu choroby u

²⁵ Mediana wieku chorych w chwili rozpoczęcia leczenia wynosiła 3,0 (1,1; 5,8) mies.

²⁶ Chorych nieleczonych definiowano jako chorych u których nie wykonano HSCT, przeszczepienia wątroby i nie zastosowano ERT

osób z niedoborem LAL przed 2. rokiem życia, zdiagnozowanych od 1 stycznia 1985 r. do 30 września 2011 r. Celem badania było scharakteryzowanie przeżycia chorych i kluczowych aspektów przebiegu klinicznego niedoboru LAL / fenotypu Wolmana oraz stworzenie historycznej grupy kontrolnej dla badań oceniających skuteczność enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) u chorych z niedoborem LAL / fenotypem Wolmana. Należy podkreślić iż w dokumencie EMA wskazano iż w przypadku populacji niemowląt z LAL-D nie było etycznej możliwości przeprowadzenia badania kontrolowanego placebo.

Ponieważ w badaniu *VITAL* przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej z badania retrospektywnego, w raporcie dane te przedstawiono jedynie poglądowo. Nie wykonywano obliczeń parametrów OR, RD i nie określono istotności statystycznej dla różnic między porównywanymi grupami.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie chorych;
- parametry antropometryczne;
- niedożywienie;
- parametry laboratoryjne;
- ocena rozmiaru wątroby;
- ocena rozmiaru śledziony;
- przesiewowy test rozwoju Denver II.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.17.1. Przeżycie chorych

3.17.1.1. Częstość przeżycia chorych

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *VITAL* była ocena przeżycia chorych do 12. miesiąca życia. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano przeżycie chorych powyżej 24 miesiąca życia.

Wykazano istotny klinicznie wpływ sebelipazy alfa na poprawę przeżycia u niemowląt z niedoborem LAL, które wykazywały brak wzrostu lub inne oznaki szybko postępującej choroby w czasie pierwszych 6 miesięcy życia. Jak wskazano w tabeli poniżej w badaniu *VITAL* około 67% chorych stosujących SEB osiągnęło co najmniej 12 m.ż., a około 56% chorych osiągnęło

co najmniej 24 m.ż. W chwili odcięcia danych 26 stycznia 2016 r. mediana wieku chorych wynosiła aż 3 lata i 4 mies. (zakres: od 2 lat i 11 miesięcy do 5 lat i 2 miesięcy). Dla porównania w historycznej grupie kontrolnej z badania *LAL-1-NH01* żadne z 21 niemowląt nie dożyło do 8 m.ż.

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Jones 2017b*, *Jones 2018* i *Jones 2018a* aż około 56% chorych stosujących SEB osiągnęło co najmniej 36 m.ż.

W badaniu *VITAL 5* (55,6%) chorych przeżyło aż do ≥ 60 . m.ż. Mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 5,2 (4,8; 5,6) lat.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Częstość przeżycia chorych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		NPCh (historyczna grupa kontrolna)	
			n (%)	N	n (%)	N
Przeżycie chorych						
<i>VITAL, LAL-1-NH01 (Jones 2017, Vijay 2021)</i>	Przeżycie do ≥ 12 . m.ż.	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)*	9	0 (0,0)	21
<i>VITAL (ab.konf. Jones 2016)</i>	Przeżycie do ≥ 24 . m.ż.	Data odcięcia danych: 26 lipca 2015 r. 33,8 (b/d) [mies.] [^]	5 (55,6) ^{^^}		n/d	
<i>VITAL (Jones 2017)</i>		Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r. 2 lata i 10 mies. (b/d) ^{***}	5 (55,6) ^{***^^}		n/d	
<i>VITAL (ab. konf. Jones 2017b)</i>	Przeżycie do ≥ 36 . m.ż.	Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2016 r.	5 (55,6)		n/d	
<i>VITAL (ab. konf. Jones 2018, Jones 2018a)</i>		Data odcięcia danych: sierpień 2017 r. [#]	5 (55,6)		n/d	
<i>VITAL (poster Vijay 2019 (dane od Wnioskodawcy), NCT01371825, Vijay 2021)</i>	Przeżycie do ≥ 48 . m.ż.	60 mies. (5 lat)	5 (55,6)		n/d	
	Przeżycie do ≥ 60 . m.ż.		5 (55,6) ^{##\diamond}	n/d		

*jak wskazano w publikacji *Jones 2017* wiek chorych w chwili odcięcia danych wynosił 12,0, 15,7, 15,8, 20,4, 25,1 i 42,2 mies.

**w chwili odcięcia danych mediana wieku chorych wynosiła 3 lata i 4 mies. (zakres: od 2 lat i 11 miesięcy do 5 lat i 2 miesięcy). W publikacji *EMA 2015* wskazano, że 18. i 24. m.ż. osiągnięto u odpowiednio 3 (33,3%) i 2 (22,2%) chorych

***najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy

[^]wartość przedstawiona w postaci średniej, najstarszy chory otrzymał SEB od 4 lat i 3 mies.

^zakres: 2 lata i 5 mies.; 4 lata i 7 mies.

^^według danych wskazanych w publikacji *Jones 2017* w Tabeli S1: u chorego 01-002 w 23. tygodniu po raz pierwszy zastosowano SEB w dawce 3 mg/kg (dawka w chwili odcięcia danych wynosiła 5 mg/kg (dawkę zwiększono w 88. tygodniu leczenia z powodu niewystarczającego przyrostu masy ciała)) – u chorego odnotowano poprawę WFA, ale wartość pozostała niska i wykazano prawidłowe funkcjonowanie wątroby; u chorego 01-003 w 14. tygodniu po raz pierwszy zastosowano SEB w dawce 3 mg/kg (dawka w chwili odcięcia danych wynosiła 5 mg/kg (dawkę zwiększono w 122. tygodniu z uwagi na uporczywie niski poziom albumin i wysokie wartości transaminaz po zastosowaniu dawki 3 mg/kg co drugi tydzień między 96. a 108. tygodniem, a następnie podano dawkę 3 mg/kg co tydzień między 108. a 122. tygodniem) – u chorego wykazano WFA >75%, prawidłowe funkcjonowanie wątroby i niski poziom albumin; u chorego 02-001 w 91. tygodniu po raz pierwszy zastosowano SEB w dawce 3 mg/kg (dawka w chwili odcięcia danych wynosiła 3 mg/kg) – u chorego wykazano WFA >50%, prawidłowe funkcjonowanie wątroby i łagodną limfadenopatię; u chorego 02-002 w 12. tygodniu po raz pierwszy zastosowano SEB w dawce 3 mg/kg (dawka w chwili odcięcia danych wynosiła 3 mg/kg) – u chorego wykazano WFA wynoszące około 25%, prawidłowe funkcjonowanie wątroby; u chorego 02-003 w 6. tygodniu po raz pierwszy zastosowano SEB w dawce 3 mg/kg (dawka w chwili odcięcia danych wynosiła 3 mg/kg) – u chorego wykazano WFA wynoszące około 25%, prawidłowe funkcjonowanie wątroby

#czas trwania terapii SEB wynosił od 228 do 263 tygodni

##w bazie NCT i *dokumentacie otrzymanym od Wnioskodawcy* wskazano 3 (42,9%) z 7 chorych, gdyż 2 pozostali chorzy którzy przeżyli nie mogli zostać ocenieni bo nie osiągnęli jeszcze wieku określonego w analizie. W publikacji *Vijay 2021* także wskazano 3 chorych (chorzy osiągnęli 64., 62. i 67. mies. w chwili ostatniej oceny)

°mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 5,2 (4,8; 5,6) lat. Chorzy mogli kontynuować stosowanie SEB

3.17.1.2. Zgon

W badaniu *VITAL* w czasie 5 lat obserwacji zgon ogółem odnotowano u 4 (44,4%) chorych stosujących SEB, w tym u 1 chorego zgon wystąpił między 12. a 24. m.ż. Mediana wieku chorych w chwili zgonu wynosiła 3,63 (2,8; 15,0) mies. Przyczyny zgonu obejmowały niewydolność wątroby, nagłą śmierć z powodów kariologicznych, krwotok otrzewnowy i zatrzymanie akcji serca. Zostały one ocenione jako niezwiązane lub mało prawdopodobnie związane z badanym lekiem.

Dla porównania wśród chorych z historycznej grupy kontrolnej zgon wystąpił u wszystkich 21 chorych, a mediana wieku chorych w chwili zgonu wynosiła jedynie 3 mies.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 53.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		NPCh (historyczna grupa kontrolna)	
			n (%)	N	n (%)	N
Zgon						

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		NPCh (historyczna grupa kontrolna)	
			n (%)	N	n (%)	N
VITAL, LAL-1-NH01 (Jones 2017)	Zgon ogółem	Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r. 2 lata i 10 mies. (b/d)*	4 (44,4)	9	21 (100,0)***	21
	Zgon przed 12. m.ż.	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	3 (33,3)**^		21 (100,0)	
	Zgon między 12. a 24. m.ż.	Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r. 2 lata i 10 mies. (b/d)*	1 (11,1)^^^		0 (0,0)	
VITAL (ab. konf. Jones 2017b)	Zgon ogółem	Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2016 r.	4 (44,4)		n/d	
VITAL (ab. konf. Jones 2018, Jones 2018a)		Data odcięcia danych: sierpień 2017 r.#	4 (44,4)		n/d	
VITAL (Vijay 2021, poster Vijay 2019 (dane od Wnioskodawcy), NCT01371825)		60 mies. (5 lat)	4 (44,4)##		n/d	

*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy

**odnotowano po 1 przypadku zgonu z powodu niewydolności wątroby, zatrzymania akcji serca i krwotoku otrzewnowego. Zgony te nie były związane lub były mało prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem. Mediana wieku w chwili zgonu dla tych 3 chorych wynosiła 2,9 mies. (zakres 2,8; 4,3 mies.)

***w dokumencie EMA 2015 wskazano iż mediana wieku chorych w chwili zgonu wynosiła 3 (1,4; 7,1) mies.

^w tym u 2 chorych podano tylko jedną infuzję SEB a u jednego chorego podano 4 infuzje SEB

^^nagły zgon z powodu zaburzeń kardiologicznych w wieku 15 miesięcy. Ustalono iż mało prawdopodobne by zgon był związany ze stosowaniem SEB. Chory ten wykazywał inne choroby współistniejące, które zwykle nie są związane z niedoborem LAL, w tym nadciśnienie tętnicze, które poprzedziło rozpoznanie niedoboru LAL, ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i chorobę hemoglobiny E. Nadciśnienie tętnicze, które stwierdzono przed włączeniem chorego do badania, uważano za związane z hiperwolemią (przeciążeniem płynami) i było leczone furosemidem, amlodypiną i klonidyną. Zaobserwowano podwyższone stężenie reniny i aldosteronu, jednak rozmiar nerek (mierzony za pomocą ultradźwięków) mieścił się w górnej granicy normalnego zakresu. Ustalenia pośmiertne obejmowały dowody wczesnej marskości wątroby. Płuca i jelita wykazywały zmiany ksantomatyczne. Również śledziona i szpik kostny wykazywały szeroko rozpowszechnione wakuole lipidowe i obciążone lipidami makrofagi, zgodne z chorobą podstawową

#czas trwania terapii SEB wynosił od 228 do 263 tygodni

##mediana wieku chorych w chwili zgonu wynosiła 3,63 (2,8; 15,0) mies.


3.17.2. Parametry antropometryczne

3.17.2.1. WFA

W badaniu oceniano zmiany masy ciała zależnie od wieku (WFA) na siatce centylowej według standardów WHO.

U wszystkich 6 chorych, którzy osiągnęli ≥ 12 m.ż. wystąpił wzrost wskaźnika WFA na siatce centylowej w czasie terapii SEB.

Według danych przedstawionych w dokumencie EMA, u 1 (16,7%) chorego nastąpiła poprawa wyniku względem wartości początkowych o 2 główne centyle, u 2 (33,3% chorych) o 3 główne centyle, u 1 (16,7%) chorego nastąpiła poprawa wyniku o 4 główne centyle i u 1 (16,7%) chorego nastąpiła poprawa wyniku o 5 głównych centyli. Według danych odciętych 10 czerwca 2014 r. wartość ponad 90. centyli, ponad 75. centyli, około 25. centyli i poniżej 10. centyli odnotowano odpowiednio u 16,7%, 16,7%, 50,0% i 16,7% chorych. Według danych odciętych 26 stycznia 2016 r. u 5 chorych, którzy osiągnęli ≥ 24 m.ż., wartości około 75. centyli, około 25. centyli i około 5. centyli odnotowano odpowiednio u 40,0%, 40,0% i 20,0% chorych.

 Jak wskazano w badaniu *VITAL* u 2 z tych 6 chorych zaobserwowano znaczne zwiększenie wyniku WFA w czasie pierwszych 6 tygodni i wzrost ten był kontynuowany przez cały czas leczenia, u 1 chorego odnotowano stopniowy wzrost WFA podczas leczenia, a u 3 chorych wykazano początkowe spowolnienie, a następnie wzrost WFA między 3. a 6. miesiącem leczenia.

Dla porównania, według danych z publikacji *EMA 2015* w historycznej grupie kontrolnej w badaniu *LAL-1-NH01*, obserwowano szybki i znaczny spadek percentyli WFA w miarę upływu czasu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 54.

Częstość występowania poprawy WFA i częstość występowania określonego wskaźnika wzrostu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
Poprawa WFA względem wartości początkowych[#]				
VITAL (EMA 2015)	Poprawa wyniku o 2 główne centyle	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	1 (16,7)	6**
	Poprawa wyniku o 3 główne centyle		2 (33,3)	
	Poprawa wyniku o 4 główne centyle		1 (16,7)	
	Poprawa wyniku o 5 głównych centyli		1 (16,7)	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1
	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	
Wskaźnik WFA				
VITAL (EMA 2015)	> 90. centyl	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	1 (16,7)	6
	> 75. centyl		1 (16,7)	
	około 25. centyl		3 (50,0)	
	< 10. centyl		1 (16,7)	
VITAL (Jones 2017)	około 75. centyl	Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r. 2 lata i 10 mies. (b/d)*	2 (40,0)	5***^
	około 25. centyl		2 (40,0)	
	około 5. centyl		1 (20,0)	

*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy

**chorzy którzy przeżyli ≥12 mies.

***chorzy którzy przeżyli ≥24 mies.

^według danych przedstawionych w publikacji Jones 2017 na Figurze 3 u 5 chorych którzy przeżyli, wartość WFA wynosiła: około 15c w 45. mies. (chory 01-002), około 50c w 45. mies. (chory 01-003), około 75c w 65. mies. (chory 02-001), około 15c w 35. mies. (chory 02-002) i około 25c w 35. mies. (chory 02-003)

*według informacji wskazanej w ChPL Kanuma® średnia wartość centyla masy w stosunku do wieku zwiększyła się od punktu początkowego do tygodnia 48. z 12,74% do 29,83%

[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]

3.17.2.2. LFA

W badaniu oceniano zmiany długości/wysokości ciała zależnie od wieku (LFA) na siatce centylowej według standardów WHO.

W chwili rozpoczęcia badania mediana LFA wynosiła 1,8% (n=8 chorych). Po rozpoczęciu badania dane dotyczące LFA były dostępne dla 6 chorych którzy przeżyli ≥ 4 tygodnie. LFA ulegało wahaniom. [REDACTED]

Dla porównania, według danych z publikacji *EMA 2015* w historycznej grupie kontrolnej w badaniu *LAL-1-NH01*, obserwowano szybki i znaczny spadek percentyli LFA w miarę upływu czasu.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 56.
Częstość występowania poprawy LFA

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (Jones 2017)	Poprawa LFA	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	3 (50,0)	6*
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	

*chorzy, którzy przeżyli ≥ 4 tygodnie

[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]

3.17.2.3. Pozostałe parametry dotyczące wzrostu

Jak wskazano w publikacji *EMA 2015* i *danych od Wnioskodawcy* wyniki dla innych parametrów wzrostu (np. obwodu środkowej części ramienia w zależności od wieku, obwodu głowy w zależności od wieku, wskaźnika masy ciała w zależności od wieku) potwierdzają trendy obserwowane dla WFA/LFA. U 2 chorych wykazano tendencję wzrostową we wszystkich parametrach od początku leczenia, a 3 chorych wykazywało początkowo tendencję spadkową we wszystkich lub większości parametrów wzrostu, po czym zauważono poprawę we wszystkich parametrach, natomiast 1 chory miał bardziej stopniowy i zmienny trend wzrostu, ale wykazano ogólną poprawę wszystkich parametrów do momentu przeprowadzenia ostatniej oceny.

W publikacji *Vijay 2021* wskazano że mediana (zakres) wskaźnika z-score dla obwodu środkowej części ramienia w zależności od wieku zwiększyła się od -4,450 (-5,98; -2,50 n=4) w chwili rozpoczęcia badania do -0,490 (-1,96; 0,43 n=3) w tygodniu 84. (21. mies.) i -0,20 (n=2) w 96. tyg.

W tabeli podano dane szczegółowe dla wskaźnika z-score dla obwodu środkowej części ramienia w zależności od wieku.

Tabela 58.

Wartości wskaźnika z-score dla obwodu środkowej części ramienia w zależności od wieku na siatce centylowej

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Mediana (zakres)	N
VITAL (Vijay 2021)	Wskaźnik z-score dla obwodu środkowej części ramienia w zależności od wieku	4 tyg.*	-2,95 (b/d)	4
		8 tyg.*	-2,15 (b/d)	4
		12 tyg.*	-1,89 (b/d)	6
		16 tyg.*	-2,08 (b/d)	4
		36 tyg.*	-0,58 (b/d)	5
		48 tyg.*	-0,38 (b/d)	4
		60 tyg.*	-0,60 (b/d)	4
		72 tyg.*	-0,58 (b/d)	4
		84 tyg.	-0,490 (-1,96; 0,43)	3
		96 tyg.*	-0,20 (b/d)	2

*na podstawie danych odczytanych z wykresu

3.17.2.4. Zahamowanie rozwoju, wyniszczenie lub niedowaga





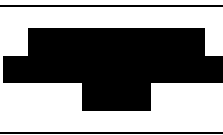

W chwili rozpoczęcia badania odsetek chorych spełniających kryteria niedożywienia (tzn. zahamowania wzrostu, wyniszczenia lub niedowagi) wynosił odpowiednio 50%, 25% i 25%.

Dane przedstawione w badaniu *VITAL* wskazują iż wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii SEB odnotowano zmniejszenie odsetka chorych spełniających kryteria niedożywienia (tzn. zahamowania wzrostu, wyniszczenia lub niedowagi). W 12. miesiącu badania tylko u 1 chorego odnotowano zahamowanie wzrostu (u żadnego chorego nie wykazano wyniszczenia lub niedowagi). W badaniu *VITAL* do 60 mies. terapii u wszystkich chorych stosujących SEB występował brak zahamowania wzrostu, wyniszczenia czy niedowagi.

Autorzy badania wskazali także iż według danych z datą odcięcia 10 czerwca 2014 r. wymagania dotyczące wsparcia żywieniowego zostały zmniejszone (wyeliminowane dla 2 chorych), a w analizie z datą odcięcia danych 26 stycznia 2016 r. wykazano iż żaden chory nie był żywiony pozajelitowo. Czterech chorych otrzymywało formułę z średnio-łańcuchowych trójglicerydów i dietę o obniżonej zawartości tłuszczu, a jeden otrzymywał dietę nieograniczoną. [REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 59.
Częstość występowania niedożywienia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N*
VITAL (Jones 2017) [^]	Zahamowanie wzrostu**	Tydzień 2.	3 (42,9)	7
		Tydzień 4.	3 (50,0)	6
		Tydzień 12.	1 (16,7)	6
		Tydzień 24.	2 (40,0)	5
		Tydzień 48.	1 (25,0)	4
VITAL (NCT01371825)		24 mies.	0 (0,0)	5
		36 mies.	0 (0,0)	5
		48 mies.	0 (0,0)	5
		60 mies.	0 (0,0)	5
				
VITAL (Jones 2017) [^]	Wyniszczenie***	Tydzień 2.	2 (28,6)	7
		Tydzień 4.	0 (0,0)	6
		Tydzień 12.	1 (16,7)	6
		Tydzień 24.	1 (20,0)	5
		Tydzień 48.	0 (0,0)	4
VITAL (NCT01371825)		24 mies.	0 (0,0)	5
		36 mies.	0 (0,0)	5
		48 mies.	0 (0,0)	5
		60 mies.	0 (0,0)	5
				
VITAL (Jones 2017) [^]	Niedowaga^^	Tydzień 2.	3 (42,9)	7
		Tydzień 4.	2 (33,3)	6
		Tydzień 12.	3 (50,0)	6
		Tydzień 24.	3 (60,0)	5
		Tydzień 48.	0 (0,0)	4
VITAL (NCT01371825)		24 mies.	1 (20,0)	5
	36 mies.	0 (0,0)	5	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N*
		48 mies.	0 (0,0)	5
		60 mies.	0 (0,0)	5
VITAL (Jones 2017) [^]	Brak niedowagi, zahamowania wzrostu lub wyniszczenia	Tydzień 2.	3 (42,9)	7
		Tydzień 4.	3 (50,0)	6
		Tydzień 12.	3 (50,0)	6
		Tydzień 24.	2 (40,0)	5
		Tydzień 48.	3 (75,0)	4
VITAL (NCT01371825)		24 mies.	4 (80,0)	5
		36 mies.	5 (100,0)	5
		48 mies.	5 (100,0)	5
		60 mies.	5 (100,0)	5

*liczba ocenianych chorych

**zahamowanie wzrostu definiowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej mediany dla LFA/HFA

***wyniszczenie definiuje się jako co najmniej 2 standardowe odchylenia poniżej mediany dla WFL/WFH
[^]data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. Chorzy spełniający kryteria niedożywienia w pierwotnej analizie skuteczności (analiza dla chorych którzy przeżyli do 12. m.ż.)

^{^^}niedowaga jest zdefiniowana jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej mediany WFA

3.17.3. Parametry laboratoryjne

3.17.3.1. Ocena funkcjonowania wątroby

Poprawę parametrów dotyczących wątroby odnotowano u wszystkich 6 chorych którzy osiągnęli 12 m.ż.

Normalizację poziomów transaminaz osiągnięto u 4 (66,7%) chorych z podwyższonym początkowym poziomem AspAT i wszystkich czterech chorych z podwyższonym wyjściowym poziomem AIAT. Prawidłowy poziom osiągnięto między 1. a 5. tygodniem leczenia.

Według danych odciętych 26 stycznia 2016 r. aktywność AIAT zmniejszyła się w stosunku do wartości wyjściowej aż o 67% i była poniżej górnej granicy normy u 4 (80,0) chorych.



W badaniu wykazano wzrost stężenia albumin od wartości wyjściowej u 3 z 5 chorych i nieznacznie zmniejszenie u 1 chorego.

Dla porównania, według danych z publikacji *EMA 2015* w historycznej grupie kontrolnej w badaniu *LAL-1-NH01* nie zaobserwowano normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 60.

Częstość występowania normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
Normalizacja parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby				
VITAL (Jones 2017)	AspAT	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (66,7)	6*
	AIAT		4 (100,0)	4**
			Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r. 2 lata i 10 mies. (b/d)***	4 (80,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
	Wzrost stężenia albumin względem wartości początkowych	Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r. 2 lata i 10 mies. (b/d) ^{^^^} ◇	3 (60,0)	5
	Spadek stężenia albumin względem wartości początkowych		1 (20,0)	
VITAL (dane od Wnioskodawcy, Vijay 2021)	AspAT	Tydzień 260. (5 lat)	4 (66,7)	6*◇◇
	AIAT		4 (100,0)	4**
	GGT		3 (75,0)	4^
	Bilirubina		1 (100,0)	1^^
	Fosfataza alkaliczna		2 (100,0)	2^^^
	Albuminy		3 (100,0)	3#

*chorzy z podwyższonym poziomem AspAT na początku badania

**chorzy z podwyższonym poziomem AIAT na początku badania

^chorzy z podwyższonym poziomem GGT na początku badania

***najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy

^chorzy z podwyższonym stężeniem bilirubiny na początku badania

^^chorzy z podwyższonym poziomem ALP na początku badania

#według danych przedstawionych w Tabeli S5 w publikacji Jones 2017 zmiana stężenia albuminy względem wartości początkowych wynosiła: chory 01-002: 63%, chory 01-003: 13%, chory 02-001: -5%, chory 02-002: 9%, chory 02-003: brak zmiany

◇data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r.: według informacji wskazanej w ChPL Kanuma® średnie stężenie albumin w surowicy zwiększyło się z 26,7 g/l do 38,7 g/l

◇◇w publikacji Vijay 2021 wskazano, że poprawa wystąpiła u wszystkich 4 (100,0%) chorych którzy żyli ponad 4. tyg.

Według danych przedstawionych w badaniu VITAL u chorych stosujących SEB obserwowano szybką redukcję stężenia AIAT, AspAT, bilirubiny i GGT już od pierwszego tygodnia terapii. W kolejnych miesiącach stężenie AIAT, AspAT, bilirubiny i GGT utrzymywało się na stabilnym poziomie.









Należy podkreślić iż w chwili rozpoczęcia badania VITAL mediana stężenia AIAT i AspAT wynosiła 145,0 i 125,0 j./l. Mediana stężenia tych parametrów po 60 mies. terapii uległa znacznemu obniżeniu i wynosiła odpowiednio 26,5 i 44,5 j./l.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 61.

Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych oceny funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Średnia (SD)	N
Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Średnia (SD)	N
VITAL (Jones 2017)	Stężenie AIAT [j./l]*	Tydzień 2.	-60,0 (84,3)	5
		Tydzień 4.	-85,8 (93,0)	5
		Tydzień 6.	-92,8 (101,7)	5
		Tydzień 12.	-91,6 (113,6)	5
		Tydzień 24.	-65,2 (101,1)	5
		Tydzień 48.	-34,0 (59,6)	4
		Tydzień 60.	-28,3 (62,9)	4
		Tydzień 72.	-27,8 (48,3)	4
		Tydzień 96.	18,4 (125,7)	5
		Tydzień 120.	-16,8 (50,6)	5
		Tydzień 144.	-3,4 (73,7)	5
		Tydzień 168.	-18,0 (24,0)	2
		Tydzień 192.	-31,0 (b/d)#	1
		Tydzień 216.	-31,0 (b/d)	1
		Tydzień 240.	-42,0 (b/d)***	1
				
VITAL (Jones 2017)	Stężenie AspAT [j./l]**	Tydzień 2.	-91,50 (110,00)	4
		Tydzień 4.	-139,5 (192,42)	4
		Tydzień 6.	-136,2 (188,85)	5
		Tydzień 12.	-136,00 (188,39)	5
		Tydzień 24.	-113,60 (185,84)	5
		Tydzień 48.	-44,50 (14,25)	4
		Tydzień 60.	-38,25 (18,89)	4
		Tydzień 72.	-32,0 (19,5)	3
		Tydzień 96.	-17,6 (48,2)	5
		Tydzień 120.	-30,2 (21,2)	5
		Tydzień 144.	-7,3 (62,6)	4
		Tydzień 168.	-70,0 (b/d)	1
		Tydzień 192.	-67,0 (b/d)##	1
		Tydzień 216.	-53,0 (b/d)	1
		Tydzień 240.	-84,0 (b/d)^	1
				
VITAL (Jones 2017)	Bilirubina [µmol/l]	Tydzień 2.	40,19 (78,13)	4
		Tydzień 4.	-9,30 (16,66)	4

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Średnia (SD)	N
		Tydzień 6.	-11,26 (20,00)	4
		Tydzień 12.	-14,59 (24,40)	3
		Tydzień 24.	-12,69 (20,09)	4
		Tydzień 48.	-2,67 (2,52)	3
		Tydzień 60.	-2,33 (2,08)	3
VITAL (Jones 2017)	GGT [j./l.]	Tydzień 2.	-133,67 (163,64)	3
		Tydzień 4.	-169,80 (319,87)	5
		Tydzień 6.	-193,40 (346,29)	5
		Tydzień 12.	-218,40 (372,20)	5
		Tydzień 24.	-176,20 (301,55)	5
		Tydzień 48.	-58,67 (70,87)	3
		Tydzień 60.	-58,67 (69,37)	3

*według danych przedstawionych w Tabeli S5 w publikacji Jones 2017 zmiana stężenia AIAT względem wartości początkowych wynosiła u poszczególnych chorych: chory 01-002: -44% (stężenie AIAT wynosiło 0,2 x GGN), chory 01-003: -9% (stężenie AIAT wynosiło 0,7 x GGN), chory 02-001: -62% (stężenie AIAT wynosiło 0,65 x GGN), chory 02-002: -36% (stężenie AIAT wynosiło 0,4 x GGN), chory 02-003: -67% (stężenie AIAT wynosiło 1,2 x GGN)

**według danych przedstawionych w Tabeli S5 w publikacji Jones 2017 zmiana stężenia AspAT względem wartości początkowych wynosiła u poszczególnych chorych: chory 01-002: -47%, chory 01-003: -65%, chory 02-001: -67%, chory 02-002: -48%, chory 02-003: -34%

Według danych z datą odcięcia w lipcu 2015 r., styczniu 2016 r. i w sierpniu 2016 roku u chorych stosujących SEB wykazano redukcję stężenia AIAT odpowiednio o około 46%, 36% i 38% oraz redukcję stężenia AspAT o około 39%, 48% i 59%. Należy podkreślić iż w chwili rozpoczęcia badania VITAL mediana stężenia albumin wynosiła 29,0 g/l. a po 60 mies. terapii wynosiła 32,0 g/l.

Jak wskazano w abstrakcie konferencyjnym Friedman 2017 według danych odciętych 26 stycznia 2016 r. w badaniu VITAL u chorych stosujących SEB wykazano wzrost stężenia albumin o 8,5%.

W abstrakcie konferencyjnym *Jones 2017b* wykazano wzrost stężenia albumin o 11% (dane odcięte w sierpniu 2016 roku).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 62.

Procentowa zmiana parametrów funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		
			Mediana (zakres)	N	
Zmiana parametrów funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych [%]					
<i>VITAL (ab.konf. Jones 2016)</i>	Zmiana stężenia AIAT	Data odcięcia danych: 26 lipca 2015 r. 33,8 (b/d) [mies.] [^]	-45,59 (-68,46; 80,00)	5	
	Zmiana stężenia AspAT		-39,36 (-65,33; -4,26)		
	Zmiana stężenia albumin		11,84 (3,81; 73,68)		
<i>VITAL (ab.konf. Friedman 2017)</i>	Zmiana stężenia AIAT	Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r. 2 lata i 10 mies. (b/d)*	-36,0 (-67,1; -6,3)		
	Zmiana stężenia AspAT		-47,9 (-67,2; -34,0)		
	Zmiana stężenia albumin		8,5 (-5,0; 63,2)		
<i>VITAL (ab. konf. Jones 2017b)</i>	Zmiana stężenia AIAT	Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2016 r.**	-38 (-85; 11)		
	Zmiana stężenia AspAT		-59 (-64; -34)		
	Zmiana stężenia albumin		11 (3; 79)		
<i>VITAL (ab. konf. Jones 2018, Jones 2018a)</i>	Zmiana stężenia AIAT	Data odcięcia danych: sierpień 2017 r. [#]	Tydzień 48.	-29,6 (b/d)	4
			Tydzień 96.	-7,4 (b/d)	5
			Tydzień 144.	-12,5 (b/d)	5

*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy

**dane dla chorych którzy przeżyli do ≥36. m.ż.

[^]wartość w postaci średniej, najstarszy chory otrzymywał SEB od 4 lat i 3 mies.

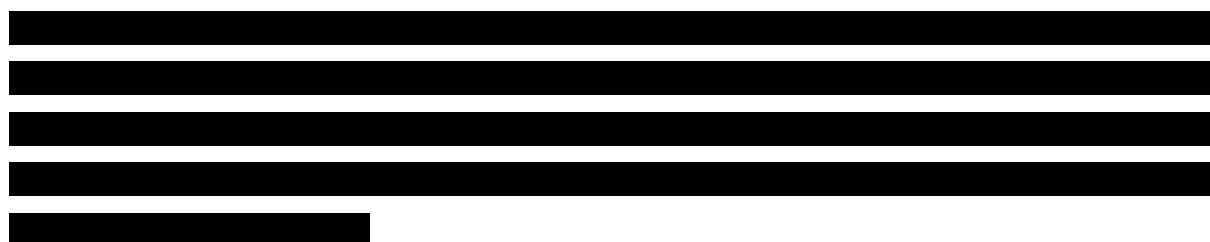
[#]czas trwania terapii SEB wynosił od 228 do 263 tygodni

3.17.3.2. Parametry hematologiczne

Poziomy hemoglobiny były nieprawidłowe na początku badania u 9 chorych (mediana (zakres) stężenia hemoglobiny 93,0 g/l (1,4; 103,0)). U 6 chorych wykazano niski poziom hemoglobiny w chwili rozpoczęcia badania. TFNH przez co najmniej 4 tygodnie podczas leczenia (poziomy hemoglobiny stale powyżej skorygowanej pod względem wieku wartości LLN przez minimalny okres 4 tygodni, bez transfuzji w tym okresie lub przez 2 tygodnie przed pierwszym pomiarem hemoglobiny w tym okresie) osiągnięto u 5 (83%) z 6 chorych (w tym u 3 chorych, którzy mieli niski poziom hemoglobiny na początku badania). U 2 chorych osiągnięto utrzymanie TFHN (brak transfuzji w 6. tygodniu i poziomy hemoglobiny poniżej dostosowanej do wieku dolnej granicy normy w 8. tygodniu i kontynuowane przez ≥13 tygodni).

W badaniu *VITAL* do 60 mies. osiągnięcie TFNH przez co najmniej 4 tygodnie podczas leczenia i utrzymanie TFHN odnotowano odpowiednio u 6 (100,0%) chorych (w tym u 3 chorych z niskim poziomem hemoglobiny na początku badania) i u 2 (33,3%) chorych stosujących SEB. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Vijay 2021*, szacowana mediana czasu do osiągnięcia TFHN wynosiła 4,6 (95% CI: 0,3; 16,6) miesiąca.

W przypadku analizy z datą odcięcia danych 26 stycznia 2016 r. stężenie hemoglobiny wzrosło od wartości początkowej u 4 (80,0%) chorych i pozostało niezmienione względem wartości wyjściowej u 1 chorego.



Poziomy ferrytyny w surowicy były podwyższone na początku badania u 6 z 7 chorych z dostępnymi danymi (mediana (zakres) wyniosła 586 µg/l (253; 48,740 µg/l). Po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano gwałtowne i wyraźne zmniejszenie stężenie ferrytyny w surowicy u wszystkich 6 chorych. Dla daty odcięcia danych 10 czerwca 2014 r. w ostatnim pomiarze, wartości ferrytyny dla 5 chorych mieściły się w normalnych granicach (w zakresie od 38 do 90 µg/l).

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 63.
Częstość występowania zmiany parametrów laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
Hemoglobina[#]				
<i>VITAL</i> (Jones 2017, EMA 2015)	Osiągnięcie TFNH przez co najmniej 4 tygodnie podczas leczenia* [^]	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	5 (83,3)**	6
	Utrzymanie TFHN***		2 (33,3)	
<i>VITAL</i> (<i>Vijay 2021</i> , poster <i>Vijay 2019</i> (dane od Wnioskodawcy), NCT01371825)	Osiągnięcie TFNH przez co najmniej 4 tygodnie podczas leczenia	60 mies. (5 lat)	6 (100,0)	6 [◊]
	Utrzymanie TFHN**** ^{◊◊}		2 (33,3)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (Jones 2017)	Wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych	Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r. 2 lata i 10 mies. (b/d) ^{^^}	4 (80,0)	5
	Brak zmiany stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych		1 (20,0)	
Płytki krwi				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
Ferrytyna				
VITAL (Jones 2017, EMA 2015)	Zmniejszenie stężenia ferrytyny względem wartości początkowych ^{##}	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (100,0)	6
	Prawidłowe wartości ferrytyny		5 (83,3) ^{###}	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

*poziomy hemoglobiny stale powyżej skorygowanej pod względem wieku wartości LLN przez minimalny okres 4 tygodni, bez transfuzji w tym okresie lub przez 2 tygodnie przed pierwszym pomiarem hemoglobiny w tym okresie

**w tym u 3 z 6 chorych, którzy mieli niski poziom hemoglobiny na początku badania

***brak transfuzji w 6. tygodniu i poziomy hemoglobiny poniżej dostosowanej do wieku dolnej granicy normy w 8. tygodniu i kontynuowane przez ≥ 13 tygodni

[^]według danych wskazanych w dokumencie EMA 2015 szacowana metodą Kaplan-Meier mediana czasu do wystąpienia krótkookresowej TFHN wynosiła 4,6 mies. (95%CI: 0,2; n/o)

^{^^}najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy

[#]według danych przedstawionych w Tabeli S5 w publikacji Jones 2017 zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych wynosiła: chory 01-002: 7%, chory 01-003: 75%, chory 02-001: 21%, chory 02-002: 17%, chory 02-003: brak zmiany

^{##}w pierwszym tygodniu mediana redukcji wynosiła -122 $\mu\text{g/l}$ (zakres: -6934; -72, n=4), a w tygodniu 6. poziom zmienił się o -269 $\mu\text{g/l}$ (zakres: -11,171; -215 $\mu\text{g/l}$, n=3)

^{###}w dokumencie EMA 2015 wskazano, iż stężenie ferrytyny zostało znormalizowane u wszystkich 4 chorych, którzy mieli podwyższony poziom wyjściowy (czas do normalizacji wynosił od około 1 tygodnia do 13 tygodni i, jak można się spodziewać, był dłuższy u osób z wyższym początkowym poziomem ferrytyny)

\diamond u 6 chorych u których można było przeprowadzić ocenę, w tym u 3 chorych u których występował niski poziom hemoglobiny w chwili rozpoczęcia badania

$\diamond\diamond$ utrzymanie przez 13 tygodni lub dłużej

Jak wskazano w abstrakcie konferencyjnym Friedman 2017 według danych odciętych 26 stycznia 2016 r. w badaniu VITAL u chorych stosujących SEB wykazano wzrost stężenia hemoglobiny o 6,5% oraz wzrost poziomu płytek krwi o 61,1%.

Według danych przedstawionych w publikacji *Vijay 2021* w chwili rozpoczęcia badania *VITAL* mediana stężenia hemoglobiny wynosiła 93,0 g/l a po 60 mies. terapii wzrosła do wartości 115,5 g/l. Mediana stężenia albumin wynosiła zaś 29,0 g/l w chwili rozpoczęcia badania a po 60 miesiącach 32,0 g/l.

W abstrakcie konferencyjnym *Jones 2017b* wykazano zaś wzrost stężenia hemoglobiny o 29% (dane odcięte w sierpniu 2016 roku).

Według danych zaprezentowanych na stronie *ClinicalTrials.gov*. w badaniu *VITAL* mediana zmiany stężenia ferrytyny względem wartości początkowych w kolejnych miesiącach utrzymywała się na zbliżonym poziomie.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 64.
Zmiana parametrów hematologicznych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			Mediana (zakres)	N
Zmiana parametrów hematologicznych względem wartości początkowych [%]				
<i>VITAL</i> (ab.konf. <i>Jones 2016</i>)	Zmiana stężenia hemoglobiny	Data odcięcia danych: 26 lipca 2015 r.	29,79 (4,21; 61,11)	5
	Zmiana poziomu płytek krwi	33,8 (b/d) [mies.] [^]	0,39 (-10,59; 97,69)	
<i>VITAL</i> (ab.konf. <i>Friedman 2017</i>)	Zmiana stężenia hemoglobiny	Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r.	6,5 (-7,5; 76,4)	5
	Zmiana poziomu płytek krwi	2 lata i 10 mies. (b/d)*	61,1 (-25,4; 164,2)	
<i>VITAL</i> (ab. konf. <i>Jones 2017b</i>)	Zmiana stężenia hemoglobiny	Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2016 r.**	29 (0; 75)	5
Zmiana parametrów hematologicznych względem wartości początkowych [µg/l]				
<i>VITAL</i> (NCT01371825)	Zmiana stężenia ferrytyny	12 mies.	-294,40 (-562,2; -271,0)	3
		24 mies.	-239,00 (-298,0; -235,0)	3
		36 mies.	-262,95 (-566,6; -166,0)	4
		48 mies.	-268,00 (-278,0; -179,0)	3
		60 mies.	-213,00 (-543,9; -155,0)	3

*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy

**dane dla chorych którzy przeżyli do ≥36. m.ż.

[^]wartość podana w postaci średniej, najstarszy chory otrzymywał SEB od 4 lat i 3 mies.

Żaden z pięciu chorych w badaniu *VITAL* nie wymagał transfuzji krwi od momentu osiągnięcia wieku 1 roku i 11 miesięcy. Natomiast w historycznej grupie kontrolnej z badania *LAL-1-NH01* transfuzje krwi wykonano u 62,9% chorych w badaniu i nie zaobserwowano zmiany poziomów hemoglobiny od momentu rozpoznania choroby aż do śmierci.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 65.
Częstość wykonywania transfuzji krwi

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		NPCh (historyczna grupa kontrolna)	
			n (%)	N	n (%)	N
VITAL, LAL-1-NH01 (Jones 2017, EMA 2015)	Transfuzja krwi	Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r. 2 lata i 10 mies. (b/d)*	0 (0,0)**	5	b/d (62,9)	b/d

*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy

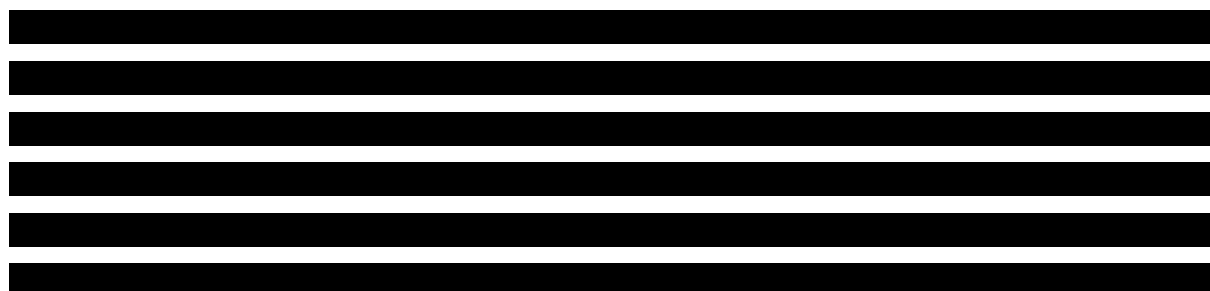
**transfuzje krwi od momentu osiągnięcia wieku 1 roku i 11 miesięcy przez chorego

3.17.3.3. Parametry dotyczące oceny dyslipidemii

Dane odnoszące się do analizy parametrów dotyczących oceny dyslipidemii analizowano w ramach eksploracyjnych punktów końcowych. U chorych odnotowano poprawę parametrów dotyczących oceny dyslipidemii.

Według danych odciętych 10 czerwca 2014 r. hipertriglicydemię obserwowano na początku badania u 4 chorych. U wszystkich czterech chorych stężenie triglicerydów w surowicy spadło po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa i osiągnęło prawidłowy poziom. Stężenie cholesterolu HDL było niskie na początku lub w pierwszej dostępnej ocenie u wszystkich sześciu chorych i wzrosło u 5 z tych chorych podczas leczenia. Poziom cholesterolu LDL zmniejszył się u większości (tj. 83%) chorych i uległ normalizacji u 2 (100,0%) chorych, którzy mieli podwyższony cholesterolu LDL na początku badania lub przy pierwszej dostępnej ocenie.

Przejściowy wzrost stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego i triglicerydów zaobserwowano jedynie w 1. tygodniu leczenia, co było zgodne z mechanizmem komórkowej mobilizacji lipidów w czasie stosowania sebelipazy alfa.



W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 66.
Częstość występowania zmian parametrów dotyczących oceny dyslipidemii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
Parametry dotyczące oceny dyslipidemii				
VITAL (Jones 2017)	Obniżenie i normalizacja stężenia triglicerydów u chorych z hipertriglicydemią	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (100,0)	4
	Wzrost stężenia cholesterolu HDL		5 (83,3)	6
	Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL		5 (83,3)	6
	Normalizacja stężenia cholesterolu LDL u chorych którzy mieli podwyższony cholesterol LDL na początku badania lub przy pierwszej dostępnej ocenie		2 (100,0)	2
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

Według danych przedstawionych w publikacji *Vijay 2021* w badaniu VITAL w czasie 60 miesięcy odnotowano redukcję mediany stężenia cholesterolu całkowitego z 139,2 mg/dl do 112,1 mg/dl, stężenia cholesterolu LDL z 109,4 mg/dl do 64,2 mg/dl, wzrost stężenia cholesterolu HDL z 8,9 mg/dl do 18,9 mg/dl oraz spadek stężenia triglicerydów z 163,9 mg/dl do 99,2 mg/dl.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 67.
Parametry dotyczące oceny dyslipidemii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			Mediana (zakres)	N
Parametry dotyczące oceny dyslipidemii [mg/dl]				
	Cholesterol całkowity	60 mies.	112,1 (93; 131)	3

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			Mediana (zakres)	N
VITAL (Vijay 2021)	Cholesterol LDL		64,2 (63; 75)	3
	Cholesterol HDL		18,9 (13; 19)	3
	Triglicerydy		99,2 (90; 237)	3

3.17.4. Ocena rozmiaru wątroby

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2015* podczas leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano poprawę w odniesieniu do hepatomegalii. W badaniu fizykalnym zaobserwowano poprawę w ocenie wielkości wątroby u wszystkich 6 chorych, którzy przeżyli do ≥ 4 . tygodnia, a niewyczuwalną wątrobę w badaniu palpacyjnym obserwowano u 3 z 4 chorych z dostępnymi danymi do 36. tygodnia.

Dodatkowo w publikacji *Vijay 2021* wskazano iż w badaniu *VITAL* u chorych stosujących SEB odnotowano obniżenie mediany objętości wątroby (w chwili rozpoczęcia badania mediana (zakres) objętości wątroby wynosiła 3,4 x norma (3; 4) a po 120 tyg. (3 mies.) 1,6 x norma (0,3; 3)).



W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

Tabela 68.
Częstość występowania poszczególnych ocen rozmiaru wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
Ocena rozmiaru wątroby				
VITAL (EMA 2015)	Poprawa w ocenie wielkości wątroby w badaniu fizykalnym, u chorych, którzy przeżyli do ≥ 4 . tygodnia	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r.	6 (100,0)	6
	Niewyczuwalna wątroba w badaniu palpacyjnym	60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	3 (75,0)	4*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*chorzy z dostępnymi danymi do 36. tygodnia

3.17.5. Wynik biopsji wątroby

W publikacji *Vijay 2021* wskazano, że w badaniu *VITAL* 1 chory został poddany biopsji wątroby (i węzła chłonnego) w 578. dniu z powodu adenomegalii brzucha i podejrzenia nowotworu złośliwego. Nie przedstawiono wyników patologicznych związanych z LAL-D. Żaden inny chory w badaniu *VITAL* nie został poddany biopsji wątroby.

3.17.6. Ocena rozmiaru śledziony

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2015* podczas leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano poprawę w odniesieniu do splenomegalii, ponieważ podczas badania przedmiotowego (USG lub MRI) obserwowano poprawę wielkości śledziony u wszystkich 5 chorych, którzy mieli wyczuwalną śledzionę w chwili rozpoczęcia badania *VITAL*. Śledzionę niewyczuwalną w badaniu palpacyjnym zaobserwowano u 2 z 4 chorych z dostępnymi danymi do 20. tygodnia, oraz u 3 chorych z dostępnymi danymi do 36. tygodnia. Ponadto, znaczące zmniejszenie śledziony zaobserwowano u 4 chorych, którzy mieli śledziony o długości od 4 do 8 cm poza marginesem łuku żeberowego w chwili rozpoczęcia badania. Śledziony wszystkich 4 chorych nie były wyczuwalne w ostatniej ocenie.

Dodatkowo w publikacji *Vijay 2021* wskazano iż w badaniu *VITAL* u chorych stosujących SEB odnotowano obniżenie mediany objętości śledziony (w chwili rozpoczęcia badania mediana (zakres) objętości wątroby wynosiła 7,0 x norma (3; 11) a po 120 tyg. (3 mies.) 2,6 x norma (2; 7).

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

Tabela 69.

Częstość występowania poszczególnych ocen rozmiaru śledziony

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
Ocena rozmiaru śledziony				
VITAL (EMA 2015)	Poprawa w ocenie wielkości śledziony w badaniu fizykalnym	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	5 (100,0)	5*
	Niewyczuwalna śledzioną w badaniu palpacyjnym		2 (50,0)	4**
	Znaczące zmniejszenie śledziony		3 (100,0)	3***
			4 (100,0)	4^

*chorzy, którzy mieli wyczuwalną śledzionę w chwili rozpoczęcia badania

**chorzy z dostępnymi danymi do 20. tygodnia

***chorzy z dostępnymi danymi do 36. tygodnia

^chorzy którzy mieli śledziony o długości od 4 do 8 cm poza marginesem łuku żebrowego w chwili rozpoczęcia badania

3.17.7. Przesiewowy test rozwoju Denver II

W badaniu VITAL wykonano przesiewowy test rozwoju Denver II, który służy do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych. Wyniki dla każdej z czterech kategorii testu zostały zinterpretowane przez oceniającego jako „normalne”, „podejrzane” lub „niestabilne”. Dane na temat wyników testu rozwoju Denver II były dostępne na początku tylko dla trzech chorych, ze względu na wymóg, że chorzy musieli być w wieku ≥ 1 m.ż. w dniu oceny i musieli być wystarczająco reagujący, aby można było ich ocenić w ramach każdego obszaru umiejętności w teście.

W 12. tygodniu u 4 z 5 chorych wykazano „normalne” zdolności adaptacyjne, językowe i osobowościowo-społeczne, a u jednego oceniono je jako „podejrzane”. Zdolności motoryczne zostały sklasyfikowane jako „normalne” u dwóch chorych i „podejrzane” u trzech chorych. Dane w późniejszych punktach czasowych były zgodne z danymi z 24. tygodnia, ponieważ stwierdzono, że rozwój był w większości „normalny”.

W analizie wykonanej dla chorych którzy osiągnęli ≥ 24 m.ż. czterech z pięciu chorych uzyskało wynik „normalny” w testowanych kategoriach. Wynik dla 1 chorego oceniono jako „normalny” w trzech z czterech kategorii, ale sklasyfikowany jako „podejrzany” pod względem językowym.

Według danych z datą odcięcia 28 sierpnia 2016 r. z abstraktu konferencyjnego *Jones 2017b*, u wszystkich 5 chorych wykazano „normalne” zdolności adaptacyjne, językowe, motoryczne i osobowościowo-społeczne. Natomiast w abstrakcie konferencyjnym *Friedman 2017* dla tej samej daty odcięcia wskazano, że u 80,0% chorych występowały zdolności „normalne”, a u 20,0% „podejrzane”.

Najstarszy chory w badaniu poszedł do przedszkola w wieku 3 lat i uczęszczał do szkoły bez żadnych trudności w porównaniu z rówieśnikami.

W publikacji *Vijay 2021* wskazano, że w badaniu *VITAL* żaden chory leczony przez co najmniej 24 tygodnie nie uzyskał wyniku „nieprawidłowy” w jakimkolwiek obszarze umiejętności w jakimkolwiek punkcie czasowym.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 70.
Częstość występowania poszczególnych wyników testu rozwoju Denver II

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
Test rozwoju Denver II				
<i>VITAL (Jones 2017)</i>	„Normalne” zdolności adaptacyjne, językowe i osobowościowo-społeczne	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (80,0)	5
	„Podejrzane” zdolności adaptacyjne, językowe i osobowościowo-społeczne		1 (20,0)	
	„Normalne” zdolności motoryczne		2 (40,0)	
	„Podejrzane” zdolności motoryczne		3 (60,0)	
<i>VITAL (ab. konf. Jones 2016)</i>	„Normalne” zdolności adaptacyjne, językowe, motoryczne i osobowościowo-społeczne	Data odcięcia danych: 26 lipca 2015 r. 33,8 (b/d) [mies.]^	4 (80,0)	5
	„Podejrzane” zdolności adaptacyjne, językowe, motoryczne i osobowościowo-społeczne		1 (20,0)	
<i>VITAL (Jones 2017)</i>	„Normalne” zdolności motoryczne, adaptacyjne, językowe i osobowościowo-społeczne	Data odcięcia danych: 26 stycznia 2016 r. 2 lata i 10 mies. (b/d)*	4 (80,0)	5
	„Normalne” zdolności adaptacyjne, motoryczne i osobowościowo-społeczne oraz „podejrzane” zdolności językowe		1 (20,0)	
<i>VITAL (ab. konf. Jones 2017b)</i>	„Normalne” zdolności adaptacyjne, językowe, motoryczne i osobowościowo-społeczne	Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2016 r.**	5 (100,0)	5
<i>VITAL (ab. konf.)</i>	„Normalne” zdolności		4 (80,0)	5

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
<i>Friedman 2017</i>	„Podejrzane” zdolności		1 (20,0)	5

*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy

**dane dla chorych którzy przeżyli do ≥36. m.ż.

^wartość w postaci średniej, najstarszy chory otrzymał SEB od 4 lat i 3 mies.

3.18. Ocena skuteczności SEB na podstawie jednoramiennego badania *LAL-CL08*

Skuteczność SEB została oceniana na podstawie jednoramiennego, otwartego badania *LAL-CL08*, w którym uczestniczyły niemowlęta (do 8 m.ż.) z szybko postępującą postacią LAL-D (N=10 chorych). [REDACTED]

W raporcie uwzględniono wyniki badania *LAL-CL08* z bazy *ClinicalTrials.gov* (NCT02193867), w której przedstawiono dane do 37 mies. obserwacji oraz dane z abstraktu konferencyjnego *Jones 2017a, Jones 2018, Jones 2018a* (dane do 144 tygodni obserwacji czyli 36 mies. obserwacji). [REDACTED]

[REDACTED] W ramach uzupełnienia dodano również dodatkowe dane do badania z publikacji *Vijay 2021*, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.7.2021.TG.9).

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie chorych;
- parametry antropometryczne;
- parametry oceny funkcjonowania wątroby;
- parametry dotyczące oceny dyslipidemii;
- parametry hematologiczne;
- ocena stanu wątroby i śledziony;

- zmiana wyniku w skali Denver II.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.18.1. Przeżycie chorych

3.18.1.1. Częstość przeżycia chorych

W badaniu *LAL-CL08* odsetek chorych, którzy osiągnęli 12. miesiąc życia w badaniu wynosił 90,0%, natomiast do 18. i 24. miesiąca przeżyło po 80,0% chorych. Odsetek chorych, którzy osiągnęli 36. miesiąc życia w badaniu wynosił 75,0%. W publikacji *Vijay 2021* wskazano, że szacowane przeżycie chorych do 3 lat wynosiło 80%. Według danych przedstawionych w publikacji *Vijay 2021* mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 3,2 (2,3; 3,4) lat; chorzy kontynuowali stosowanie SEB.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 71.
Częstość przeżycia chorych do 12., 18., 24. i 36. miesiąca życia

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
<i>LAL-CL08</i> (<i>NCT02193867</i> , <i>Vijay 2021</i>)	Przeżycie chorych do 12 m. ż.	36 mies.	9 (90,0)	10
	Przeżycie chorych do 18 m. ż.		8 (80,0)	10
	Przeżycie chorych do 24 m. ż.		8 (80,0)	10
	Przeżycie chorych do 36 m.ż.*^^		6 (75,0)**	8^

*w danych od Wnioskodawcy i w publikacji *Vijay 2021* (dane wskazano, że wiek chorych przy ostatniej obserwacji wynosił 27,76; 30,72; 36,80; 37,32; 39,10; 39,36; 40,05; 40,57 mies.,

**według danych przedstawionych w publikacji *Vijay 2021* mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 3,2 (2,3; 3,4) lat; chorzy kontynuowali stosowanie SEB

^dane dla 2 chorych niemożliwe do określenia. Po upływie 36 miesięcy badania, 2 chorych wciąż żyło i brało w nim udział, jednak do tego momentu nie osiągnęli oni jeszcze wieku określonego w analizie. W związku z tym, wykluczono ich z obliczeń dotyczących odsetka przeżycia

^^w publikacji *Vijay 2021* wskazano, że szacowane przeżycie chorych do 3 lat wynosiło 80%

3.18.1.2. Zgon

W badaniu *LAL-CL08* odnotowano 2 zgony, po jednym w grupie chorych stosujących SEB w dawce 1,0 mg/kg oraz 5,0 mg/kg. Wszystkie zgony zostały uznane jako niezwiązane z badanym lekiem.

Medianę wieku w momencie zgonu, dla chorych, którzy nie przeżyli do końca trwania badania (n=2) oceniano jako jeden z drugorzędowych punktów końcowych i wynosiła ona 9,33 (zakres: 4,9; 13,8) mies.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 72.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL08 (Vijay 2021)	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	36 mies.	Ogółem	2 (20,0)**	10
LAL-CL08* (NCT02193867)			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	0 (0,0)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			7,5 mg/kg	0 (0,0)	1

** NCT02193867: mediana wieku w chwili zgonu wynosiła 9,33 (4,9; 13,8)

3.18.2. Parametry antropometryczne

[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]

3.18.2.1. Zmiana wyniku WFA i LFA na siatce centylowej względem wartości początkowej

W badaniu LAL-CL08 oceniano zmianę wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości określonej na początku badania, którą rozumiano jako ostatnią dostępną ocenę przed podaniem pierwszej infuzji sebelipazy alfa. Na początku badania wskaźnik WFA był niski (mediana percentyli WFA wynosiła 1,059), a następnie obserwowano wzrost wyniku wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia (po 39 miesiącach mediana percentyli WFA wynosiła aż 76,143).

Wraz z długością trwania leczenia SEB obserwowana wartość zmiany wyniku WFA na siatce centylowej rosła. Dla 12. miesiąca wynosiła ona 27,76 a dla 24. i 36. miesiąca mediana zmiany wyniku wynosiła odpowiednio 41,276 i 59,310 percentyla. W tygodniu 156. (po 39 miesiącach badania) mediana zmiany wyniku wynosiła 59,072. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela poniższej zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 74.
Zmiana wyniku WFA i LFA na siatce centylowej względem wartości początkowej

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Mediana (zakres)	N
Zmiana WFA				
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zmiana wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości początkowej [percentyl]*	12 mies.	27,760 (1,34; 67,58)	8
		24 mies.	41,276 (7,54; 63,77)	8
		36 mies.	59,310 (36,39; 72,51)	5
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*zgodnie z informacjami zamieszczonymi w abstrakcie konferencyjnym *Jones 2018a*, mediana wyniku WFA uległa zmianie z wartości 0,2 na początku badania i wzrosła o 27,2 percentyli (n=7) w 48. tygodniu, 45,5 percentyli (n=5) w 96. tygodniu i 61,7 percentyli (n=3) w 144. tygodniu badania

3.18.2.2. Wskaźnik z-score

W badaniu *LAL-CL08* oceniano zmianę wskaźnika z-score dla WFH względem wartości określonej na początku badania. Mediany zmiany wskaźnika uległy obniżeniu w 4. tygodniu badania, jednak począwszy od 24. tygodnia obserwowano konsekwentnie następującą poprawę wyniku. W abstrakcie konferencyjnym *Jones 2017a* wskazano, że wskaźnik z-score

dla WFA w 48. tygodniu mieścił się w zakresie od -1,4 do 0,7, a mediana zwiększenia wyniku wynosiła 2,1.

[Redacted content]

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

W badaniu *LAL-CL08* oceniano także wartości wskaźników *z-score* dla wyników WFA i LFA na siatce centylowej po 39 miesiącach badania (dokładnie 156 tygodniach). Zaobserwowano wyraźną zmianę ich wartości w porównaniu do median otrzymanych na początku badania, które dla siatki centylowej WFA i LFA wynosiły odpowiednio: -2,515 (zakres: -4,45; 0,84) i -1,900 (zakres: -3,20; 0,47). Po zakończeniu leczenia SEB, dane te prezentowały się następująco, 0,711 (-0,51; 1,08) dla siatki centylowej WFA oraz 0,209 (-1,20; 0,73) dla siatki centylowej LFA.

W publikacji *Vijay 2021* wskazano że mediana (zakres) wskaźnika *z-score* dla obwodu środkowej części ramienia w zależności od wieku zwiększyła się od -4,200 (-5,88; -1,73 n=5) w chwili rozpoczęcia badania do 0,190 (-1,42; 1,08 n=5) w tygodniu 84. i do 1,95 w tygodniu 96.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 76.
Wartości wskaźników *z-score* na siatce centylowej

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Mediana (zakres)	N
<i>LAL-CL08</i> (<i>Vijay 2021</i>)	Wartości wskaźników <i>z-score</i> dla wyników na siatce centylowej	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Obwód środkowej części ramienia	4 tyg.*	-4,27 (b/d)	5
		8 tyg.*	-2,22 (b/d)	6
	12 tyg.*	-1,63 (b/d)	7	

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
				Mediana (zakres)	N
			16 tyg.*	-1,35 (b/d)	5
			36 tyg.*	-1,48 (b/d)	4
			48 tyg.*	-1,13 (b/d)	3
			60 tyg.*	0,18 (b/d)	3
			72 tyg.*	-0,02 (b/d)	3
			84 tyg.	0,190 (-1,42; 1,08)	5
			96 tyg.*	1,95 (b/d)	1

*na podstawie danych odczytanych z wykresu

3.18.2.3. Zahamowanie rozwoju, wyniszczenie lub niedowaga

W badaniu LAL-CL08 oceniano odsetek chorych z zahamowaniem rozwoju, wyniszczeniem lub niedowagą. W odniesieniu do wartości otrzymanych na początku badania, odnotowano znaczną poprawę w analizowanych objawach LAL-D po 39 miesiącach terapii. Odsetek ten zmniejszył się z 44,4% na początku badania [REDACTED] w przypadku parametru zahamowanie rozwoju, natomiast biorąc pod uwagę punkty końcowe wyniszczenie i niedowaga, dla obu zaobserwowano obniżenie [REDACTED] z odpowiednio 55,6% i 60,0% na początku badania. Co ważne zahamowania rozwoju, wyniszczenia czy niedowagi nie odnotowano u żadnego z chorych już po 12 miesiącach terapii SEB.

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe informacje.











Tabela 77.

Częstość występowania zahamowania rozwoju, wyniszczenia lub niedowagi

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zahamowanie rozwoju*	12 mies.	0 (0,0)	8
		24 mies.	0 (0,0)	8
		36 mies.	0 (0,0)	5
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LAL-CL08 (NCT02193867)	Wyniszczenie**	12 mies.	0 (0,0)	8
		24 mies.	0 (0,0)	8
		36 mies.	0 (0,0)	5

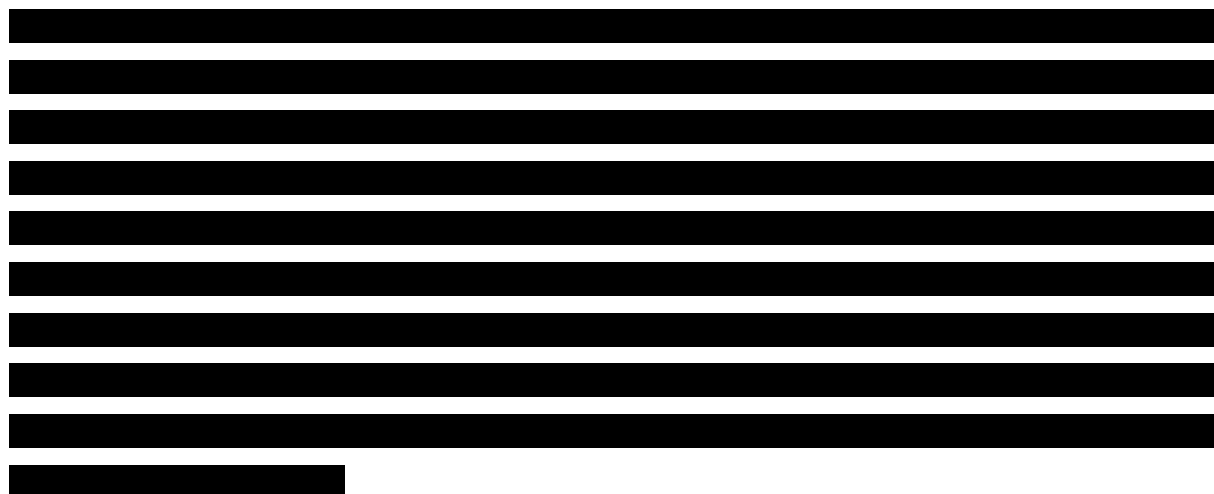
Tabela poniższej zawiera szczegółowe informacje.

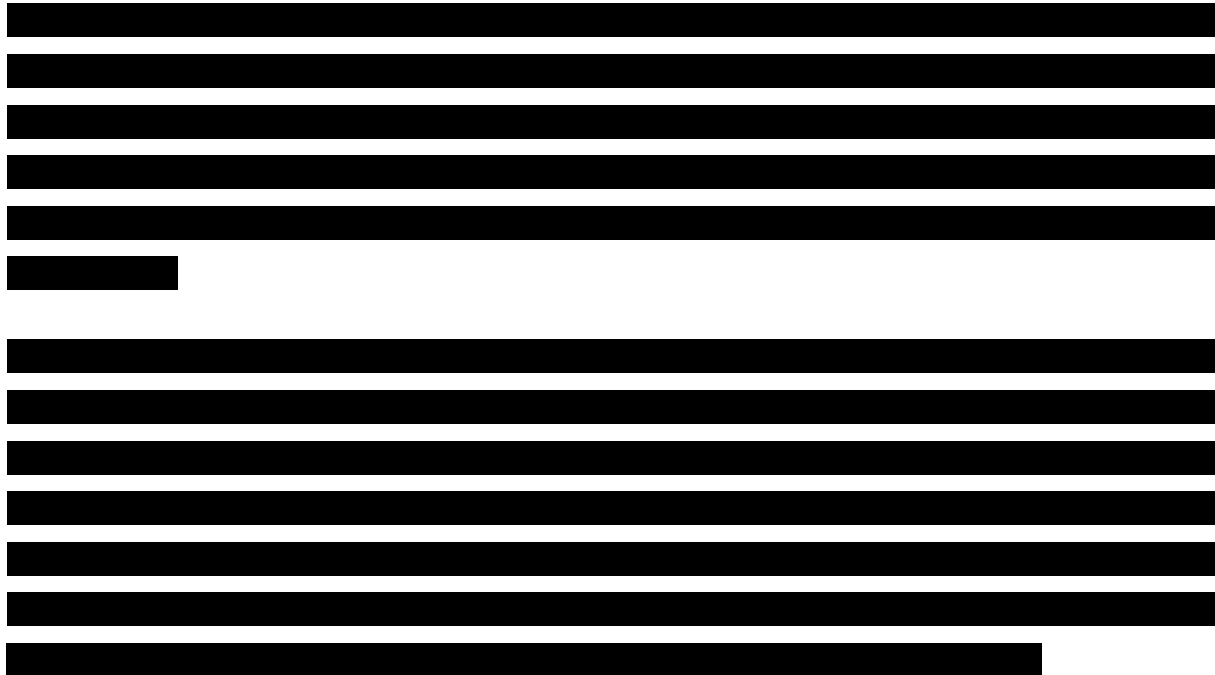
Tabela 78.
Częstość występowania normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
				n (%)	N
<i>LAL-CL08</i> (dane od Wnioskodawcy, Vijay 2021)	Normalizacja aktywności parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania	AIAT	39 mies. (156 tyg.)	3 (42,9)	7
		AspAT		3 (50,0)	6
					
					
					

3.18.3.2. Zmiana aktywności parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

W badaniu *LAL-CL08* oceniano aktywności transaminaz po 156 tygodniach leczenia. Zaobserwowano wyraźną zmianę ich wartości w porównaniu do median otrzymanych na początku badania, które dla AIAT i AspAT wynosiły odpowiednio: 37,0 (zakres: 28; 248) i 99,5 (zakres: 56; 441) j/l. Po zakończeniu leczenia SEB, dane te prezentowały się następująco, 29,0 (22; 106) dla AIAT oraz 44,0 (38; 110) j/l dla AspAT.





Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 79.
Zmiana aktywności parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
				Mediana (zakres)	N
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zmiana aktywności transaminaz w surowicy krwi względem wartości początkowych [j/l]	AIAT	12 mies.	0,0 (-175; 66)	7
			24 mies.	14,0 (-207; 80)	7
			36 mies.	-42,0 (-224; 6)	4
LAL-CL08 (NCT02193867)		AspAT	12 mies.	-33,5 (-322; 8)	6
			24 mies.	-4,0 (-90; 36)	5
			36 mies.	-101,0 (-351; -9)	3
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

3.18.4.2. Zmiana stężenia lipidów w surowicy krwi względem wartości początkowych

[Redacted text]

[Redacted text]

Jak wskazano w publikacji *Vijay 2021* na początku badania mediana stężenia cholesterolu LDL i HDL wynosiła odpowiednio 119,0 mg/dl i 9,4 mg/dl. W tygodniu 156. (39 mies.) mediana ta wynosiła 76,6 mg/dl i 13,1 mg/dl.

[Redacted text]

[Redacted text]

3.18.5. Parametry hematologiczne

3.18.5.1. Częstość występowania zmian parametrów laboratoryjnych

Jako osiągnięcie normalizacji hemoglobiny bez przeprowadzenia transfuzji krwi (TFHN) w badaniu *LAL-CLO8* rozumiano spełnienie przez chorego wszystkich poniżej wymienionych kryteriów:

- uzyskanie 2 wyników stężenia hemoglobiny, wykonanych po włączeniu do badania z co najmniej 4 tygodniowym odstępem czasowym, powyżej dolnej granicy normy (DGN) odpowiedniej dla grupy wiekowej;
- brak wyniku stężenia hemoglobiny poniżej DGN odpowiedniej dla grupy wiekowej w czasie co najmniej 4 tygodni;
- brak otrzymania transfuzji, w czasie co najmniej 4 tygodni lub co najmniej 2 tygodni przed dokonaniem pierwszego pomiaru stężenia hemoglobiny, w okresie wynoszącym co najmniej 4 tygodnie.


Jako utrzymanie TFHN rozumiano brak wykonania transfuzji w 6 tygodniu oraz uzyskanie prawidłowego wyniku stężenia hemoglobiny (wartość poniżej DGN odpowiedniej dla grupy wiekowej) rozpoczynając od 8 tygodnia badania i utrzymanie go przez co najmniej 13 tygodni.

Po 36. miesiącach badania, osiągnięcie TFHN zaobserwowano u 70,0% chorych, natomiast u żadnego z nich nie stwierdzono utrzymania TFHN.

[Redacted text block]

Tabela poniższej zawiera szczegółowe informacje.

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
LAL-CL08 (Vijay 2021)	Osiągnięcie TFHN (krótkoterminowe)	36 mies.	7 (70,0)*^	10
	Utrzymanie TFHN		0 (0,0)**	

**większość chorych utrzymała TFHN przez co najmniej 13 tyg., ale żaden chory nie spełnił formalnych kryteriów utrzymania TFHN, ponieważ TFHN został osiągnięty dopiero po 8 tygodniu

^szacowana mediana czasu do osiągnięcia TFHN wynosiła 5,5 (3,7; 19,6) mies.

3.18.5.2. Zmiana wartości parametrów hematologicznych względem wartości początkowej



Zmianę stężenia ferrytyny w surowicy krwi względem wartości początkowych w badaniu *LAL-CL08* oceniano wśród chorych, dla których dostępne były dane odnoszące się do tego parametru w poszczególnych punktach pomiarowych (na początku badania oraz po 12. i 24. miesiącach przyjmowania interwencji). W 12. miesiącu mediana zmiany wynosiła -2957,0 $\mu\text{g/l}$, a w 24. miesiącu -1722,0 $\mu\text{g/l}$. Dla 36. miesiąca obserwacji, dane dotyczące analizowanego punktu końcowego nie były dostępne dla ani jednego chorego.



[Redacted text block]

<i>LAL-CL08 (NCT02193867)</i>	Zmiana stężenia ferrytyny w surowicy krwi względem wartości początkowych [µg/l]	12 mies.	-2957,0 (-2957,0; -2957,0)	1
		24 mies.	-1722,0 (-2984,0; -460,0)	2
		36 mies.	n/d	0

3.18.5.3. Stężenie hemoglobiny

W badaniu *LAL-CL08* na początku badania stężenie hemoglobiny wynosiło 90,0 (zakres: 81; 131) g/l, a po zakończeniu leczenia SEB 113,0 (103; 129) g/l.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 85.
Stężenie hemoglobiny

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Mediana (zakres)	N
<i>LAL-CL08 (Vijay 2021)</i>	Stężenie hemoglobiny [g/l]	39 mies. (156 tyg.)	113,0 (103; 129)	4

3.18.6. Ocena stanu wątroby i śledziony

3.18.6.1. Zmiana wyniku biopsji wątroby względem wartości początkowej

Według danych przedstawionych w publikacji *Vijay 2021* w badaniu *LAL-CL08* analiza biopsji wątroby była opcjonalna, w związku z czym dane histopatologiczne były dostępne tylko dla 6 chorych. Podczas pierwszej oceny (w 48. tygodniu lub później) chorzy mieli na ogół stosunkowo niewielkie zwłóknienie (na co wskazuje wynik w skali Ishak), stłuszczenie mikropęcherzykowe i zapalenie zrazikowe lub wrotne, a także niskie wyniki odsetka kolagenu, makrofagów i komórek włókniaotwórczych. Czterech chorych biorących udział w badaniu miało powtórne oceny, przy czym pierwsza ocena miała miejsce w 48. tygodniu (3 chorych) lub w 63. tygodniu (1 chory), a późniejsza ocena w 96. tygodniu (3 chorych), 119. tygodniu (1 chory) i / lub tydzień 152 (1 chory). Przegląd zmian w histopatologii wątroby u tych 4 chorych nie sugerował spójnych trendów w czasie.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.18.6.2. Objętość organów wewnętrznych

W badaniu *LAL-CL08 (Vijay 2021)* oceniano wartość objętości organów wewnętrznych po 39 miesiącach badania (dokładnie 156 tygodniach). Zaobserwowano wyraźną zmianę ich wartości w porównaniu do median otrzymanych na początku badania, które dla objętości wątroby i śledziony wynosiły odpowiednio: 3,2 (zakres: 0,1; 4) i 5,8 (zakres: 0,7; 15) wielokrotności prawidłowej. Po zakończeniu leczenia SEB, dane te prezentowały się następująco, 1,9 (1; 2) wielokrotności prawidłowej objętości wątroby oraz 4,0 (2; 6) wielokrotności prawidłowej objętości śledziony.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na ten temat.

Tabela 87.
Objętość organów wewnętrznych

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
				Mediana (zakres)	N
<i>LAL-CL08 (Vijay 2021)</i>	Objętość organów wewnętrznych	Objętość wątroby [wielokrotność prawidłowej wartości]	39 mies. (156 tyg.)	1,9 (1; 2)	2
		Objętość śledziony [wielokrotność prawidłowej wartości]		4,0 (2; 6)	2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

W publikacji *Vijay 2021* wskazano, że w badaniu u żadnego chorego leczonego przez co najmniej 24 tygodnie ocena jakiegokolwiek obszaru umiejętności była niemożliwa do przeprowadzenia w dowolnym późniejszym punkcie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

3.19. Ocena bezpieczeństwa SEB na podstawie badania VITAL (LAL-CL03)

Bezpieczeństwo terapii SEB u niemowląt z niedoborem LAL ocenione zostało na podstawie otwartego badania VITAL (publikacja Jones 2017). W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania VITAL z dokumentu EMA 2015 oraz dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Jones 2017b i w abstrakcie konferencyjnym Jones 2018. Dodatkowo w raporcie uwzględniono dane z badania VITAL przedstawione w bazie ClinicalTrials.gov. W raporcie przedstawiono także dane do badania VITAL z posteru konferencyjnego Vijay 2019 otrzymanego od Wnioskodawcy oraz w dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy. W ramach uzupełnienia dodano również dodatkowe dane do badania z publikacji Vijay 2021, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.7.2021.TG.9).

Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania VITAL włączono 9 chorych z szybko postępującą postacią LAL-D w wieku poniżej 8 miesiąca życia²⁷ w chwili podania pierwszej infuzji, u których odnotowano zaburzenia wzrostu przed 6. miesiącem życia.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenie niepożądane;
- powstanie przeciwciał.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

²⁷ Mediana wieku chorych w chwili rozpoczęcia leczenia wynosiła 3,0 (1,1; 5,8) mies.

3.19.1. Zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych

W badaniu *VITAL* w czasie maksymalnie 5 lat obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu działań niepożądanych. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił w badaniu u 4 chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 89.
Częstość występowania zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)		SEB	
				n (%)	N
<i>VITAL</i> (Jones 2017)	Zgon z powodu działań niepożądanych	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	0 (0,0)	9
			0-3 mies.	0 (0,0)	9
			>3-6 mies.	0 (0,0)	6
			>6-12 mies.	0 (0,0)	6
<i>VITAL</i> (Vijay 2021)	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	60 mies. (5 lat)	Ogółem	0 (0,0)	9
			4 (44,4)*	9	

*w badaniu *VITAL* 3 z 4 chorych zmarło po podaniu do 4 dawek sebelipazy alfa (1 chory zmarł w wieku 2,8 miesiąca z powodu niewydolności wątroby w wyniku LAL-D, 1 chory zmarł w wieku 3,0 miesiący z powodu krwotoku otrzewnej po zabiegu niezwiązanym z badaniem [paracenteza brzuszna] i 1 chory zmarł w wieku 4,3 miesiąca z powodu zatrzymania krążenia). U 1 chorego wystąpiła nagła śmierć sercowa w wieku 15,0 miesiący

3.19.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *VITAL* ciężkie działanie niepożądane wystąpiły w czasie 5 lat obserwacji u 1 chorego (reakcje związane z wlewem).

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 90.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)		SEB	
				n (%)	N
<i>VITAL</i> (Jones 2017)	Ciężkie działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	1 (11,1)*	9
			0-3 mies.	1 (11,1)	9
			>3-6 mies.	0 (0,0)	6
			>6-12 mies.	0 (0,0)	6

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (Vijay 2021)		60 mies. (5 lat)	1 (11,1)**	9

*cztery ciężkie działania niepożądane którymi były reakcje związane z wlewem wystąpiły u jednego chorego (gorączka, bledność, dreszcze, tachykardia) w związku z tym samym wlewem. Trzy z tych zdarzeń uznano za zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia. Chory był hospitalizowany przez całą noc i otrzymał dożylnie antybiotyki z powodu możliwej bakteriemii. Wszystkie wyniki hodowli bakterii były negatywne

**reakcje związane z wlewem

3.19.3. Działania niepożądane

W badaniu VITAL działania niepożądane wystąpiły ogółem u 6 (66,7%) chorych, w tym u 4 chorych w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii.

Jak wskazano w *ChPL Kanuma*® jedno niemowlę było leczone w badaniu VITAL dawką SEB wynoszącą 5 mg/kg mc. raz na tydzień. Nie zgłoszono żadnych nowych działań niepożądanych dla tej dawki.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 91.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		
			n (%)	N	
VITAL (Jones 2017)	Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	6 (66,7)	9
			0-3 mies.	4 (44,4)	9
			>3-6 mies.	1 (16,7)	6
			>6-12 mies.	3 (50,0)	6
VITAL (Vijay 2021)		60 mies. (5 lat)	Ogółem	6 (66,7)*	9

*najczęściej zgłaszane TEAE, które uznano za związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) to: wymioty, gorączka i pokrzywka

3.19.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu VITAL ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych uczestniczących w badaniu, w tym u 7 (77,8%) chorych wystąpiły w pierwszych 3 miesiącach terapii.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń u 3 (33,3%) chorych wystąpiła gorączka. Zakażenie w miejscu cewnika, zakażenie związane z urządzeniem i infekcję wirusową odnotowano u 2 chorych (dla każdego ze zdarzeń).

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 92.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		
			n (%)	N	
VITAL (Jones 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	9 (100,0)	9
			0-3 mies.	7 (77,8)	9
			>3-6 mies.	4 (66,7)	6
			>6-12 mies.	4 (66,7)	6
VITAL (ab. konf. Jones 2017b)		Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2016 r.*	2 (40,0)**	5	
VITAL (ab. konf. Jones 2018, Jones 2018a)		Data odcięcia danych: sierpień 2017 r.#	9 (100,0)	9	
VITAL (Vijay 2021)^	60 mies. (240 tyg.)	9 (100,0)	9		
VITAL (NCT01371825)	260 tyg.	9 (100,0)	9		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
VITAL (NCT01371825)***	Zakażenie w miejscu cewnika	260 tyg.	2 (22,2)	9	
	Zakażenie związane z urządzeniem	260 tyg.	2 (22,2)	9	
	Infekcja wirusowa	260 tyg.	2 (22,2)	9	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
VITAL (NCT01371825)***	Gorączka	260 tyg.	3 (33,3)	9	

*dane dla chorych którzy przeżyli do ≥ 36 . m.ż.

**w czasie 1 roku przed oceną odnotowano kaszel z chrypą i zespół złego wchłaniania (hipoalbuminemia)

***przedstawiono jedynie zdarzenia występujące co najmniej u 2 chorych

#czas trwania terapii SEB wynosił od 228 do 263 tygodni

^w publikacji wskazano że u 1 chorego wystąpiły ciężkie zdarzenia zagrażające życiu (biegunka, odwodnienie i kwasica metaboliczna; niezwiązane z sebelipazą alfa i wyleczone)

3.19.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *VITAL* zdarzenia niepożądane wystąpiły w czasie maksymalnie 5 lat obserwacji u wszystkich chorych, w tym u 88,9% chorych w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.











W ramach poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych u chorych najczęściej występowały biegunka i wymioty (każde u 66,7%), gorączka, kaszel, katar i zapalenie nosogardzieli (każde u 55,6% chorych).

U 4 chorych zaobserwowano łagodne reakcje związane z wlewem. U 1 chorego stwierdzono zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia, które jednak wystąpiło jednocześnie z istotnymi zakażeniami niezwiązanymi z leczeniem. Wszystkie reakcje związane z wlewem skutecznie wyleczono przez przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji, konwencjonalne leczenie przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe i/lub inne leczenie wspomagające.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 93.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		
			n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane[^]					
VITAL (Jones 2017)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	9 (100,0)	9
			0-3 mies.	8 (88,9)	9
			>3-6 mies.	5 (83,3)	6
			>6-12 mies.	6 (100,0)	6
VITAL (Vijay 2021)◊		60 mies. (5 lat)	9 (100,0)	9	
VITAL (Jones 2017)*	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do modyfikacji dawki	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	7 (77,8)	9
			0-3 mies.	3 (33,3)	9
			>3-6 mies.	1 (16,7)	6
			>6-12 mies.	1 (16,7)	6
VITAL (Vijay 2021)		60 mies. (5 lat)	Ogółem	7 (77,8)	9
VITAL (Jones 2017)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do przerwania leczenia ^{^^}	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	0 (0,0)	9
			0-3 mies.	0 (0,0)	9
			>3-6 mies.	0 (0,0)	6
			>6-12 mies.	0 (0,0)	6
VITAL (ab. konf. Jones 2017b)	Zdarzenia niepożądane związane z tolerancją terapii lub powstawaniem reakcji w miejscu wlewu powstałe w czasie trwania leczenia i prowadzące do przerwania leczenia	Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2016 r. [#]	0 (0,0)	5	
VITAL (ab. konf. Jones 2018, Jones 2018a)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do przerwania leczenia	Data odcięcia danych: sierpień 2017 r. ^{##}	0 (0,0)	9	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (Vijay 2021)		60 mies. (5 lat)	0 (0,0)	9
VITAL (Vijay 2021)	TEAE o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia	60 mies. (5 lat)	0 (0,0)	9
				
				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
VITAL (Jones 2017)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)	9
	Katar		5 (55,6)	9
	Zapalenie nosogardzieli		5 (55,6)	9
	Zapalenie żołądka i jelit		2 (22,2)	9
	Zakażenie w miejscu cewnika		3 (33,3)	9
	Zakażenia związane ze stosowanym urządzeniem		3 (33,3)	9
	Zapalenie gardła		3 (33,3)	9
	Wirusowa infekcja ucha		2 (22,2)	9
	Infekcja wirusowa		2 (22,2)	9
	Zapalenie oskrzelików		2 (22,2)	9
	Zapalenie górnych dróg oddechowych		2 (22,2)	9
	Ospa wietrzna		2 (22,2)	9
	Infekcja ucha		2 (22,2)	9
	Pryszczyca		2 (22,2)	9
	Zapalenie dróg moczowych		2 (22,2)	9
	Katar	260 tyg.	5 (55,6)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (NCT01371825)***	Zapalenie nosogardzieli		5 (55,6)	9
	Infekcje związane z urządzeniem		2 (22,2)	9
	Wirusowa infekcja ucha		2 (22,2)	9
	Zapalenie oskrzelików		2 (22,2)	9
	Zakażenie w miejscu cewnikowania		2 (22,2)	9
	Zapalenie żołądka i jelit		4 (44,4)	9
	Zapalenie gardła		3 (33,3)	9
	Ospa wietrzna		3 (33,3)	9
	Infekcja wirusowa		3 (33,3)	9
	Grzybicza infekcja skórna		2 (22,2)	9
	Pryszczyca		2 (22,2)	9
	Zakażenie dróg moczowych		2 (22,2)	9
	Infekcja ucha		3 (33,3)	9
Zapalenie spojówek		2 (22,2)	9	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem		6 (66,7)	9
	Niedokrwistość	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (44,4)	9
	Niedokrwistość z niedoboru żelaza		2 (22,2)	9
	Limfadenopatia		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Niedokrwistość		260 tyg.	4 (44,4)
	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	2 (22,2)		9
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem		6 (66,7)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (Jones 2017)	Zmniejszenie apetytu	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	2 (22,2)	9
	Odwodnienie		2 (22,2)	9
	Niedobór witaminy D		2 (22,2)	9
	Niedobór witaminy K		2 (22,2)	9
	Niedobór witaminy E		2 (22,2)	9
	Kwasica metaboliczna		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Niedobór witaminy D	260 tyg.	3 (33,3)	9
	Zmniejszenie apetytu		2 (22,2)	9
	Niedobór witaminy K		2 (22,2)	9
	Niedobór witaminy E		2 (22,2)	9
Zaburzenia oka				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia oka ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	3 (33,3)	9
	Zapalenie spojówek		2 (22,2)	9
Zaburzenia ucha i błędnika				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia ucha i błędnika ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	2 (22,2)	9
	Ból ucha		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Ból ucha	260 tyg.	2 (22,2)	9
Zaburzenia serca				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia serca ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	5 (55,6)	9
	Tachykardia		2 (22,2)	9
	Bradykardia		2 (22,2)	9
	Tachykardia	260 tyg.	2 (22,2)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (NCT01371825)***	Bradykardia		2 (22,2)	9
Zaburzenia naczyniowe				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (44,4)	9
	Bładość		2 (22,2)	9
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)	9
	Kaszel		4 (44,4)	9
	Wyciek z nosa		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Kaszel	260 tyg.	5 (55,6)	9
	Wyciek z nosa		2 (22,2)	9
	Ból jamy ustnej i gardła		2 (22,2)	9
Zaburzenia żołądka i jelit				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	8 (88,9)	9
	Biegunka		6 (66,7)	9
	Wymioty		6 (66,7)	9
	Ząbkowanie		2 (22,2)	9
	Refluks żołądkowo-przelykowy		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Wymioty	260 tyg.	6 (66,7)	9
	Biegunka		6 (66,7)	9
	Ból brzucha		3 (33,3)	9
	Ząbkowanie		3 (33,3)	9
	Refluks żołądkowo-przelykowy		2 (22,2)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
	Hematochezja		2 (22,2)	9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)	9
	Wysypka		2 (22,2)	9
	Pokrzywka		3 (33,3)	9
	Pieluszkowe zapalenie skóry		4 (44,4)	9
	Wyprysk		3 (33,3)	9
	Rumień		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Pieluszkowe zapalenie skóry	260 tyg.	4 (44,4)	9
	Wysypka		3 (33,3)	9
	Pokrzywka		3 (33,3)	9
	Wypryska		3 (33,3)	9
	Rumień		2 (22,2)	9
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				
VITAL (Jones 2017)	Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	3 (33,3)	9
	Wodniak		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Wodniak	260 tyg.	2 (22,2)	9
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)	9
	Gorączka		5 (55,6)	9
	Hipertermia		2 (22,2)	9
	Drażliwość		2 (22,2)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (zakres)		SEB	
					n (%)	N
VITAL (NCT01371825)***	Gorączka		260 tyg.		5 (55,6)	9
Badania diagnostyczne						
VITAL (NCT01371825)***	Obniżenie stężenia albumin we krwi		260 tyg.		2 (22,2)	9
	Obniżenie stężenia białka				2 (22,2)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
VITAL (Jones 2017)	Reakcje związane z wlewem	Ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	5 (55,6)***	9
				0-3 mies.	3 (33,3)	9
				>3-6 mies.	2 (33,3)	6
				>6-12 mies.	3 (50,0)	6
		Zaburzenia serca	Ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	2 (22,2)	9
			Tachykardia		2 (22,2)	9
		Zaburzenia naczyniowe	Ogółem		2 (22,2)	9
			Bładość		2 (22,2)	9
			Nadciśnienie		1 (11,1)	9
		Zaburzenia układu nerwowego	Ogółem		1 (11,1)	9
			Hipotonia		1 (11,1)	9
		Zaburzenie psychiczne	Ogółem		1 (11,1)	9
			Niepokój (agitacja)		1 (11,1)	9
		Zaburzenia żołądka i jelit	Ogółem		4 (44,4)	9
			Wymioty		3 (33,3)	9
Biegunka	1 (11,1)		9			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		
			n (%)	N	
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Mdłości	1 (11,1)	9	
		Ogółem	1 (11,1)	9	
		Kaszel	1 (11,1)	9	
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ogółem	3 (33,3)	9	
		Pokrzywka	3 (33,3)	9	
		Świąd	1 (11,1)	9	
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ogółem	3 (33,3)	9	
		Gorączka	3 (33,3)	9	
		Dreszcze	1 (11,1)	9	
		Hipertermia	1 (11,1)	9	
		Wylew krwi	1 (11,1)	9	
		Obrzęk w miejscu infuzji	1 (11,1)	9	
		Drażliwość	1 (11,1)	9	
	Badania diagnostyczne	Ogółem	2 (22,2)	9	
		Podwyższona temperatura ciała	1 (11,1)	9	
		Zmniejszone nasycenie tlenem	1 (11,1)	9	
VITAL (Vijay 2021)	Reakcje związane z wlewem ^{###}	Ogółem	60 mies. (5 lat)	5 (55,6) ^{∞∞}	9

*wszystkie modyfikacje dawki były zwiększaniem dawki w oparciu o niewystarczającą odpowiedź kliniczną. Te objawy niewystarczającej odpowiedzi klinicznej zostały również zarejestrowane jako zdarzenia niepożądane

**według danych z dokumentu EMA 2015 u 4 chorych występowały łagodne reakcje związane z wlewem. U 1 chorego wystąpiło zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia, które jednak występowało jednocześnie z istotnymi zakażeniami niezwiązanymi z leczeniem. Wszystkie reakcje związane z wlewem skutecznie

wyleczono przez przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji, konwencjonalne leczenie przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe i/lub inne leczenie wspomagające

***przedstawiono tylko zdarzenia występujące u co najmniej 2 chorych

^dane dotyczące zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie były niedostępne dla jednego chorego od 0. tygodnia do 39. tygodnia (~ miesiąc 9.)

^^według danych z publikacji *EMA 2015* z badania utracono 1 chorego po podaniu pierwszej infuzji z powodu bradykardii uznanej za niezwiązaną ze stosowanym leczeniem; chory ten zmarł z powodu niewydolności wątroby przed podaniem następnej dawki leku

^^^ogółem odnotowano 54 reakcje związane z wlewem. Wszystkie pozostałe reakcje związane z wlewem były skutecznie wyleczone przez modyfikację szybkości infuzji i zastosowanie leczenia przeciwgorączkowego, leki przeciwhistaminowe i przeciwzapalne. Żadna z reakcji związanej z wlewem nie była reakcją anafilaktyczną i żadna nie spowodowała przerwania badanego leczenia

#dane dla chorych którzy przeżyli do ≥ 36 . m.ż.

##czas trwania terapii SEB wynosił od 228 do 263 tygodni

gorączka u 33% chorych, pokrzywka u 33% chorych, wymioty u 33% chorych, tachykardia u 22% chorych i błądź u 22% chorych. Reakcje ustąpiły po zastosowaniu odpowiedniego leczenia

∩u 4 chorych wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

∩∩wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane

[obejmuje zwiększanie dawki, zmniejszanie dawki, przerwy w podawaniu leku i wycofanie badanego leku

3.19.6. Powstawanie przeciwciał

W badaniu *VITAL* przeciwciała przeciwko lekowi w teście ELISA odnotowano u 4 (66,7%) chorych (w tym u 2 chorych wykazano występowanie przeciwciał neutralizujących). Tylko u 1 chorego utrzymywał się pozytywny wynik ADA do czasu ostatniej oceny. Jak wskazano w dokumencie *EMA 2015* u większości chorych wystąpienie ADA miało miejsce w czasie pierwszych 2 miesięcy ekspozycji na lek.

W związku z obecnością neutralizujących przeciwciał u 1 chorego zwiększono dawkę SEB do 5 mg/kg gdyż przy dawce 3 mg/kg u chorego wystąpiła nieoptymalna odpowiedź na leczenie (zgodnie z definicją z protokołu badania). U pozostałych 3 chorych z potwierdzoną obecnością ADA nie wykazano utraty odpowiedzi na leczenie w związku z powstaniem przeciwciał.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 94.
Częstość występowania przeciwciał przeciwko lekowi

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
<i>VITAL</i> (<i>Jones 2017, EMA 2015</i>)	ADA	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (66,7)*^	6
<i>VITAL</i> (<i>ab. konf. Jones 2017b</i>)		Data odcięcia danych: 28 sierpnia 2016 r.**	4 (57,1)^^	7
<i>VITAL</i> (<i>Vijay 2021</i>)		60 mies. (5 lat)	4 (57,1)***	7

*w tym u 2 chorych (01-002 i 02-003) wykazano neutralizujące przeciwciała hamujące pobieranie do komórek i przeciwciała neutralizujące enzym, a u pozostałych 2 chorych (01-003 i 02-001) odnotowano dodatnie przeciwciała przeciwko lekowi przed eskalacją dawki bez przeciwciał neutralizujących

**dane dla chorych którzy przeżyli do ≥36. m.ż.

***Obecność neutralizujących przeciwciał wykazano u 3 z 4 chorych. Pozytywne przeciwciała przeciwekowe wykryto po raz pierwszy w 5. tygodniu u 1 chorego, w 8. tygodniu u 2 chorych i w 59. tygodniu u 1 chorego, a dodatni wynik ADA utrzymywał się (> 1 ADA-dodatni wynik) u wszystkich 4 chorych. Jeden chory pozostawał dodatni pod względem ADA w większości ocen od początkowego wyniku dodatniego ADA w tygodniu 5. do końca badania, 2 chorych było dodatnich pod względem ADA w większości ocen przez okres 110 lub 208 tygodni, ale następnie badano ADA- ujemny dla pozostałej części badania, a 1 chory miał tylko sporadyczne ADA o niskim mianie, przeplatane okresami, podczas których wyniki były ujemne dla ADA. Wśród 4 chorych z dodatnim wynikiem ADA maksymalne miana mieściły się w zakresie od 223. do 4721.; były one zgłaszane podczas wizyty kontrolnej u chorego z okresowymi ADA o niskim mianie oraz między 35. a 216. tygodniem u pozostałych 3 chorych. Miana tych 3 chorych spadły w trakcie kontynuacji leczenia sebelipazą alfa; 2 z tych 3 pacjentów uzyskało ujemny wynik ADA w wielu ocenach pod koniec badania. Trzech z 4 chorych z dodatnim wynikiem ADA uzyskało dodatni wynik na obecność przeciwciał neutralizujących, które hamują wychwytywanie komórek

LAL, z których 2 uzyskało również dodatni wynik na obecność przeciwciał hamujących aktywność enzymu LAL

^w tym u 3 chorych stosujących SEB w dawce 1 mg/kg oraz u 1 chorego stosującego SEB w dawce 3 mg/kg

^^w tym u 2 chorych wykazano przeciwciała neutralizujące

3.20. Ocena bezpieczeństwa SEB na podstawie jednoramiennego badania LAL-CL08

Bezpieczeństwo SEB zostało oceniane na podstawie jednoramiennego, otwartego badania LAL-CL08, w którym uczestniczyły niemowlęta (do 8 m.ż.) z szybko postępującą postacią LAL-D (N=10 chorych). [REDACTED]

W raporcie uwzględniono wyniki badania LAL-CL08 z bazy *ClinicalTrials.gov* (NCT02193867), w której przedstawiono dane do 37 mies. obserwacji oraz dane z abstraktu konferencyjnego *Jones 2018*. [REDACTED]

[REDACTED] W ramach uzupełnienia dodano również dodatkowe dane do badania z publikacji *Vijay 2021*, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.7.2021.TG.9).

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu LAL-CL08 przeprowadzono zgodnie z podziałem na grupy chorych stosujących poszczególne dawki sebelipazy alfa: SEB w dawce 1,0 mg/kg QW (n=10), SEB w dawce 3,0 mg/kg QW (n=9), SEB w dawce 5,0 mg/kg QW (n=7) oraz SEB w dawce 7,5 mg/kg QW (n=1) – wyłącznie w przypadku ośrodków badawczych znajdujących się w Wielkiej Brytanii.

Ocenię poddano następujące punkty końcowe:

- zgony;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane;
- reakcje związane z infuzją (IAR);

- powstawanie przeciwciał.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.20.1. Zgon z powodu działań niepożądanych

W badaniu *LAL-CL08* nie odnotowano przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 95.
Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
<i>LAL-CL08 (Vijay 2021)</i>	Zgon z powodu działań niepożądanych	39 mies.	0 (0,0)*	10

*w publikacji wskazano dodatkowo że z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 2 chorych: 1 chory zmarł w wieku 4,9 miesiąca z powodu wysięku osierdziowego z uwagi na martwicę ściany przedsionka z wyciekami ze stałego przewodu dożylnego, a 1 chory zmarł w wieku 13,8 miesiąca z powodu posocznicy

3.20.2. Ciężkie działania niepożądane

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w publikacji *Vijay 2021*, dotyczącym badania *LAL-CL08*, ciężkie działania niepożądane w OBS wynoszącym 39 miesięcy, wystąpiły u 50,0% uczestników badania. U 4 stwierdzono wystąpienie IAR, natomiast u 1 chorego odnotowano obecność ADA i zespołu nerczycowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
<i>LAL-CL08 (Vijay 2021)</i>	Ciężkie działania niepożądane	39 mies. (156 tyg.)	5 (50,0)*	10

*u 4 chorych było to wystąpienie IAR, natomiast u 1 chorego stwierdzono obecność ADA i nadciśnienia z umiarkowanym białkomoczem. Chory był leczony amlodypiną, rytuksymabem i bortezomibem, a po 30 miesiącach przeszedł przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Sześć miesięcy po przeszczepieniu, u chorego podejrzewano zespół nerczycowy w wyniku odkładania krążących rozpuszczalnych kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych i chory otrzymywał wielokrotne wlewy albuminy, furosemid, prednizolon, lizynopryl i bortezomib. Białkomocz u chorego prawie się znormalizował po 8 miesiącach. U 1 chorego IAR wymagało zastosowania procedury

odczulania zgodnej z protokołem badania, a u pozostałych 3 chorych IAR były skutecznie leczone przy wykorzystaniu lokalnych, regularnych protokołów postępowania

3.20.3. Działania niepożądane

W badaniu *LAL-CL08* zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia związane lub prawdopodobnie związane z zastosowaną interwencją, obserwowano u 80,0% chorych z badania.

[Redacted text]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 97.
Częstość występowania działań niepożądanych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]
<i>LAL-CL08</i> (<i>Vijay 2021</i>) ²⁸	Działania niepożądane	39 mies. (156 tyg.)	8 (80,0)	10
[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]

²⁸najczęściej zgłaszanymi TEAE, które uznano za powiązane lub prawdopodobnie powiązane z zastosowaną interwencją (występujące u ≥30% chorych) były: tachykardia, wymioty, gorączka, drażliwość, pobudzenie, niewydolność oddechowa, tachypnoe i pokrzywka

I	II	III	IV	
			V	VI
I	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
VI				
I	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
VI				
I	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
VI				
I	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
VI				
I	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
VI				
I	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
VI				
I	II	III	IV	V
	II	III	IV	V
	II	III	IV	V











3.20.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w badaniu *LAL-CL08* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych biorących udział w badaniu. Według informacji z bazy *Clinical Trials* (*NCT02193867*) dotyczących badania *LAL-CL08* występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano w każdej z podgrup stosujących SEB w różnych dawkach. W przypadku chorych stosujących SEB w dwóch najwyższych dawkach (7,5 oraz 5,0 mg/kg) częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła po 100,0% (odpowiednio 1 i 7 chorych), natomiast w podgrupach chorych stosujących SEB w niższych dawkach (3,0 i 1,0 mg/kg) częstości te wynosiły kolejno 88,9 i 80,0% (po 8 chorych).

Zdarzeniami występującymi u największej liczby chorych były: nieżyt żołądka i jelit w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=6, przy 7 zdarzeniach), gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=6, przy 12 zdarzeniach) oraz wymioty w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=5, przy 8 zdarzeniach), wymioty w podgrupie stosującej SEB w dawce 5,0 mg/kg (n=4, przy 8 zdarzeniach) i biegunka w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=4, przy 6 zdarzeniach).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 98.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>LAL-CL08</i> (Vijay 2021)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	39 mies. (156 tyg.)	Ogółem	10 (100,0)	10
					
<i>LAL-CL08</i> (<i>NCT02193867</i>)		37 mies.	1,0 mg/kg	8 (80,0)	10
			3,0 mg/kg	8 (88,9)	9
			5,0 mg/kg	7 (100,0)	7
7,5 mg/kg	1 (100,0)		1		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
	Nieżyt żołądka i jelit				
		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL08 (NCT02193867)			3,0 mg/kg	6 (66,7)*	9
			5,0 mg/kg	3 (42,9)	7
	Posocznica ²⁹		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Zakażenia górnych dróg oddechowych		3,0 mg/kg	3 (33,3)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Zakażenie związane z urządzeniem		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Zakażenie w miejscu stomii		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)**	9
	Zapalenie oskrzeli		1,0 mg/kg	1 (10,0)***	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Posocznica związana z urządzeniem		5,0 mg/kg	3 (42,9)	7
			3,0 mg/kg	2 (22,2)**	9
	Nieżyt żołądka i jelit spowodowany norowirusem		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			3,0 mg/kg	2 (22,2)**	9
	Grypa		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Zapalenie tkanki łącznej		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Nieżyt żołądka i jelit spowodowany rotawirusem		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Zakażenie wirusem paragrypy		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Zakażenie rinowirusem		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
Zapalenie migdałków		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	

²⁹ pojedynczy przypadek wystąpienia posocznicy w grupie stosującej SEB w dawce 5,0 mg/kg doprowadził do zgonu i w opinii badacza nie był związany z przyjmowaną interwencją

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB			
				n (%)	N		
	Zapalenie ucha środkowego			1 (11,1) [^]			
				1 (11,1)			
	Wirusowe zakażenie dróg oddechowych		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1		
	Wirusowe zapalenie błony śluzowej żołądka		3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{***}	9		
	Wszawica			1 (11,1)			
	Zapalenie oskrzelików spowodowane syncytialnym wirusem oddechowym			1 (11,1)			
	Zakażenie spowodowane syncytialnym wirusem oddechowym			1 (11,1)			
	Zakażenie dróg oddechowych			1 (11,1)			
	Zakażenie gronkowcowe skóry			1 (11,1)			
	Paciorkowcowe zapalenie migdałków			1 (11,1)			
	Wirusowy nieżyt żołądka i jelit			5,0 mg/kg		2 (28,6)	7
	Zakażenie w miejscu cewnika					1 (14,3) ^{***}	
	Ropień bakteryjny					1 (14,3)	
	Krup		1 (14,3)				
	Infekcja ucha		1 (14,3)				
	Posocznica wywołana <i>E. coli</i>		1 (14,3)				
	Nieżyt żołądka i jelit spowodowany adenowirusem		1 (14,3)				
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych		1 (14,3)				
	Infekcja mosznowa ³⁰		1 (25,0)	4			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
LAL-CL08 (NCT02193867)	Limfadenopatia brzuszna	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9		
	Niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza			1 (11,1)			
	Limfadenopatia			1 (11,1)			
	Histiocytoza hematofagowa		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
Zaburzenia układu immunologicznego							
LAL-CL08 (NCT02193867)	Reakcja anafilaktyczna	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{***}	9		

³⁰ to zdarzenie niepożądane mogło wystąpić wyłącznie u mężczyzn

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zaburzenie odżywiania	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)***	10
			3,0 mg/kg	3 (33,3)	9
	Odwodnienie		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
Niedożywienie	1 (11,1)				
Zaburzenia psychiczne					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Drażliwość	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Pobudzenie		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Zaburzenia serca					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Tachykardia	37 mies.	3,0 mg/kg	2 (22,2)^	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Wysiłek osierdziowy ³¹	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
	Bradykardia zatokowa	1 (10,0)			
	Zaburzenia naczyniowe				
LAL-CL08 (NCT02193867)	Słaby dostęp żylny	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)***	7
	Krwawa wydzielina		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Niedociśnienie		1 (10,0)		
	Rumienienie się		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Zamknięcie żyły głównej górnej		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Choroba zarostowa żył	1 (14,3)				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Niewydolność oddechowa	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Niedotlenienie		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Tachypnea		3,0 mg/kg	1 (11,1)***	9
	Krwawienie z nosa		1 (11,1)		

³¹ pojedynczy przypadek wystąpienia wysięku osierdziowego w grupie chorych stosujących SEB w dawce 1,0 mg/kg doprowadził do zgonu i w opinii badacza nie był związany z zastosowaną interwencją

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Śródmiąższowa choroba płuc		5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
	Przerost migdałka gardłowego			1 (14,3)	
	Zespół bezdechu sennego			1 (14,3)	
	Przerost migdałków podniebiennych			1 (14,3)	
Zaburzenia żołądka i jelit					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Wymioty	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{***}	10
			3,0 mg/kg	5 (55,6) ^{^^}	9
			5,0 mg/kg	4 (57,1) ^{^^}	7
	Zapalenie jelita grubego		1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{***}	10
LAL-CL08 (NCT02193867)	Biegunka	37 mies.	3,0 mg/kg	4 (44,4) ^{^^^}	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{**}	7
	Niedrożność jelit		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Obrzęk warg			1 (11,1)	
	Zaburzenia wchłaniania			1 (11,1)	
	Rumień języka		5,0 mg/kg	1 (11,1)	7
	Wzdęcie brzucha			1 (14,3)	
	Zapalenie błony śluzowej żołądka			1 (14,3)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zaburzenia czynności wątroby	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Pokrzywka	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
	Nadmierna potliwość		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Obrzęk naczynioruchowy			1 (11,1) ^{***}	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zespół nerczycowy	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Oliguria			1 (11,1)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL08 (NCT02193867)	Gorączka	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	6 (66,7) [#]	9
			5,0 mg/kg	3 (42,9) ^{##}	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0) ^{***}	1
	Krwotok w miejscu cewnika		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Hipotermia	3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{***}	9		
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Wahania temperatury ciała	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Pozytywny wynik testu na obecność sapowirusa			1 (11,1)	
	Spadek masy ciała			1 (11,1)	
	Obecność przeciwciał przeciwko lewemu		5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{**}	7
	Wzrost temperatury ciała		1 (14,3)		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Krwak podtwardówkowy	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Reakcja na przebytą transfuzję			1 (10,0)	
	Pęknięcie czaszki		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
Procedury medyczne i chirurgiczne					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Przeszczep szpiku kostnego	37 mies.	7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Okluzja urządzenia	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Osadzenie się urządzenia			1 (11,1)	

*dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 7

**dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 3

***dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 2

^dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 5

^^dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 8

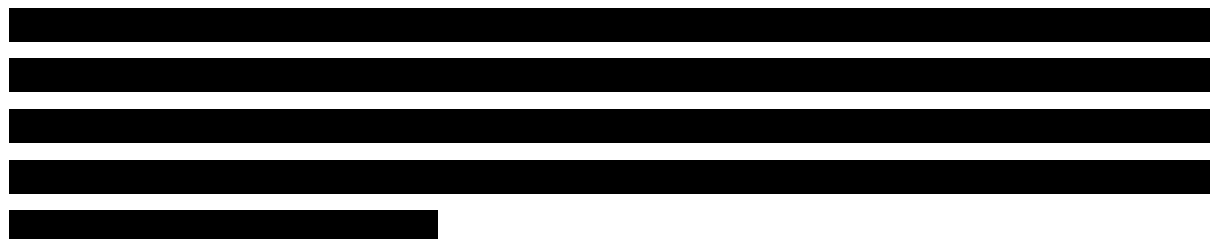
^^^dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 6

#dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 12

##dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 4

3.20.5. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

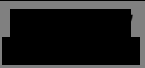



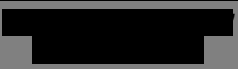





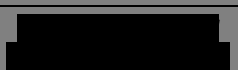





W badaniu *LAL-CL08* częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia powstałych w czasie leczenia analizowano jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdarzenia te odnotowano u 7 (70,0%) chorych.



Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 99.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia powstałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa wiekowa [lata]	SEB	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w trakcie leczenia					
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia		Ogółem		
<i>LAL-CL08</i> (NCT02193867)		37 mies.		7 (70,0)	10
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia występujące u >1 chorego³²					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
					
Zaburzenia serca					
					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					

³² zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w trakcie leczenia występujące u 1 chorego obejmowały: niedokrwistość, histiocytozę hematofagową, wysięk osierdziowy, bradykardię zatokową, niedrożność jelit, krwotok w miejscu cewnika, reakcję anafilaktyczną, zapalenie migdałków, odwodnienie, hipokalcemię, hipoalbuminemię, drażliwość, tachypnoe, niedotlenienie, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i niedociśnienie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa wiekowa [lata]	SEB	
				n (%)	N

3.20.6. Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w publikacji *Vijay 2021*, dotyczącym badania *LAL-CL08*, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w czasie 39 miesięcy wystąpiły u wszystkich uczestników badania, przy czym 30% tych zdarzeń charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

W badaniu *LAL-CL08* występowanie zdarzeń niepożądanych odnotowano w każdej z podgrup stosujących SEB w różnych dawkach. W przypadku chorych stosujących SEB w dwóch najwyższych dawkach (7,5 oraz 5,0 mg/kg) częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła po 100,0% (odpowiednio 1 i 7 chorych), natomiast w podgrupach chorych stosujących SEB w niższych dawkach (3,0 i 1,0 mg/kg) częstości te wynosiły kolejno 100,0 i 90,0% (po 9 chorych).

Modyfikacje dawki z powodu wystąpienia TEAE wystąpiły u 70,0% chorych, a wstrzymanie lub trwałe przerwanie interwencji z powodu TEAE odnotowano u 60,0% chorych.





















W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych ogółem najczęściej odnotowano gorączkę (100,0% chorych), biegunkę i wymioty (po 90,0% chorych) oraz tachykardię (80,0%).

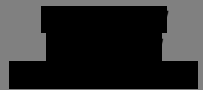





























Wyniki analizy w podgrupach wskazują że zdarzeniami występującymi u największej liczby chorych były: gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg (n=7, przy 15 zdarzeniach), gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=7, przy 43 zdarzeniach), tachykardia w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=6, przy 13 zdarzeniach), wymioty w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=6, przy 15 zdarzeniach), tachykardia w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg (n=5, przy 8 zdarzeniach), wymioty w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg (n=5, przy 11 zdarzeniach), biegunka w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=5, przy 23 zdarzeniach), gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 5,0 mg/kg (n=5, przy 36






zdarzeniach) oraz biegunka w podgrupie stosującej SEB w dawce 5,0 mg/kg (n=5, przy 29 zdarzeniach).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 100.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych


















Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
LAL-CL08 (Vijay 2021)	Zdarzenia niepożądane ogółem	39 mies.	Ogółem	10 (100,0) [¶]	10
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zdarzenia niepożądane ogółem	37 mies.	1,0 mg/kg	9 (90,0)	10
			3,0 mg/kg	9 (100,0)	9
			5,0 mg/kg	7 (100,0)	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
LAL-CL08 (Vijay 2021)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	39 mies.	Ogółem	0 (0,0)	10
LAL-CL08 (Vijay 2021)	Modyfikacja dawki z powodu wystąpienia TEAE ^{¶¶}	Ostatnia ocena		7 (70,0)	10
					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zakażenie związane z urządzeniem	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	4 (44,4)*	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)*	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
	Posocznica związana z urządzenie				
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
	Katar				
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	4 (44,4) ^{***}	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6) [^]	7



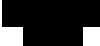




























Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Posocznica				
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	4 (44,4)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)^	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
	Zapalenie nosogardzieli				
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)^^	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)^^	7
	Zakażenia górnych dróg oddechowych				
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)^^^	9
			5,0 mg/kg	3 (42,9)	7
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych				
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Nieżyt żołądka i jelit				
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Zakażenie wirusem paragrypy				
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
	Zakażenie gronkowcowe		1 (10,0)	9	
	Ropień kończyny		1 (10,0)	10	
	Adenowirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych		1 (10,0)		
















































Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Wysypka pieluszkowa spowodowana grzybami <i>Candida</i>			1 (10,0)	
	Rumień nagły			1 (10,0)	
	Zakażenie grzybicze			1 (10,0)	
	Nieżyt żołądka i jelit spowodowany norowirusem			1 (10,0)	
	Kandydoza jamy ustnej			1 (10,0)	
	Zakażenie spowodowane parechowirusem			1 (10,0)	
	Infekcja skóry			1 (10,0)	
	Zakażenie rinowirusem				
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zakażenie spowodowane grzybami <i>Candida</i>	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{^^}	7
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Wirusowe zakażenie dróg oddechowych		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
	Zakażenie w miejscu stomii		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{**}	7
	Zapalenie migdałków		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
	Bakteryjna infekcja oka		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Jęczmień oka			1 (11,1)	
	Grypa		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Zapalenie ucha środkowego		3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{^^^}	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^^}	7
	Zapalenie płuc		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Zakażenie dróg moczowych			1 (11,1)	
	Infekcja wirusowa		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Infekcja adenowirusowa		5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^^}	7
	Ropień w miejscu cewnika			1 (14,3)	
	Wiremia spowodowana cytomegalowirusem			1 (14,3)	
	Infekcja spowodowana enterokokami			1 (14,3)	
Zakażenie dróg moczowych spowodowane <i>E. coli</i>	1 (14,3)				
Infekcja oka		1 (14,3)			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Nieżyt żołądka i jelit spowodowany rotawirusem		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Nieżyt żołądka i jelit spowodowany sapowirusem			1 (14,3)	
	Zapalenie oskrzelików spowodowane syncyjalnym wirusem oddechowym (RSV)			1 (14,3)	
	Zakażenie dróg oddechowych			1 (14,3) ^{^^}	
	Bakteriemia		7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Brodawczak skóry	37 mies.	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Niedokrwistość	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^}	7
	Limfadenopatia		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
	Niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Leukocytoza		1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{^^^}	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{^^^}	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^^}	7
	Limfocytoza		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Małopłytkowość		1,0 mg/kg	1 (10,0)	
	Neutropenia		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Hiporchromazja		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Mikrocytoza		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Neutrofilia		3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{**}	9
	Gorączka neutropeniczna		5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{**}	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
Leukopenia	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
Zwapnienie węzłów chłonnych		1 (14,3)			
Nadpłytkowość		1 (14,3) ^{**}			
Zaburzenia układu immunologicznego					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL08 (NCT02193867)	Alergia zwierzęca	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Nadwrażliwość		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
	Reakcja anafilaktyczna			1 (11,1)	
	Nadwrażliwość na lek		5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^}	7
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
I	■	■	■	■	■
LAL-CL08 (NCT02193867)	Hipoalbuminemia	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
	Hipokaliemia		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Hiponatremia		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
	Hipowitaminoza		5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Niedobór witaminy D.		5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
I	■	■	■	■	
LAL-CL08 (NCT02193867)	Odwodnienie	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0) ^{^^}	10
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Brak równowagi elektrolitowej		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
				1 (10,0)	
	Zaburzenie odżywiania		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
				1 (10,0)	10
	Hiperwoleミア		1,0 mg/kg	1 (10,0)	
				1 (10,0) ^{^^}	
	Hipofagia		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
				1 (10,0)	
	Hipofosfatemia		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
				1 (10,0)	
	Kwasica metaboliczna		3,0 mg/kg	2 (20,0)	10
				1 (10,0)	
Niedobór witaminy A.	5,0 mg/kg	1 (11,1)	9		
		1 (14,3) ^{^^}	7		
Niedobór witaminy E.	1,0 mg/kg	2 (20,0) ^{**}	10		
		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	






Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Hipokalcemia				
LAL-CL08 (NCT02193867)	Hipokalcemia	37 mies.	3,0 mg/kg	3 (33,3) ^{^^}	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Hiposyderemia		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Niedobór żelaza		5,0 mg/kg	1 (14,3)	
			Hiperglikemia	5,0 mg/kg	1 (14,3)
	Hipernatremia		1 (14,3)		
	Hipowolemia		1 (14,3)		
Zaburzenia psychiczne					
					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Drażliwość	37 mies.	1,0 mg/kg	3 (30,0)	10
			3,0 mg/kg	4 (44,4)*	9
					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Pobudzenie	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)**	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
	Wpatrywanie się		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Denerwowanie się		1 (10,0)		
	Niepokojenie się		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Nadużywanie leków		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
5,0 mg/kg	1 (14,3)	7			
Zaburzenia układu nerwowego					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Padaczka z napadem z małymi/słabymi objawami czynności ruchowej	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Senność			1 (10,0)	
Zaburzenia w obrębie oka					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Obrzęk powiek	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Wydzielina z oka		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB		
				n (%)	N	
	Wysypka w obrębie powiek		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
	Przekrwienie oka			1 (11,1)		
Zaburzenia serca						
						
LAL-CL08 (NCT02193867)	Tachykardia	37 mies.				
			1,0 mg/kg	5 (50,0)***	10	
			3,0 mg/kg	6 (66,7)#	9	
			5,0 mg/kg	3 (42,9)*	7	
			7,5 mg/kg	1 (100,0)**	1	
	Bradykardia	37 mies.				
LAL-CL08 (NCT02193867)			1,0 mg/kg	3 (30,0)^^^	10	
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	
			5,0 mg/kg	2 (28,6)**	7	
			Przerost przegrody sercowej	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			Kardiomiopatia	1 (10,0)		
			Sinica	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
Rozszerzenie lewej komory serca	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7			
Zaburzenia naczyńiowe						
						
LAL-CL08 (NCT02193867)	Nadciśnienie	37 mies.				
			1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	7,5 mg/kg		1 (100,0)	1		
	Przekrwienie		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
	Obrzęk limfatyczny		1 (10,0)			
	Słaby dostęp żylny		1 (10,0)			
	Niedociśnienie		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	
Mikroangiopatia	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7			
Zamknięcie żyły głównej górnej	1 (14,3)					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
						
	Kaszel					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB							
				n (%)	N						
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	3 (30,0) ^{##}	10						
			3,0 mg/kg	4 (44,4) ^{###}	9						
			5,0 mg/kg	4 (57,14) ^{***}	7						
	Wyciek z nosa										
37 mies.						1,0 mg/kg	1 (10,0)	10			
						3,0 mg/kg	3 (33,3) ^{##}	9			
	5,0 mg/kg	4 (57,1) ^{##}	7								
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zatkany nos	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10						
											
							3,0 mg/kg	3 (33,3) [*]	9		
	5,0 mg/kg	3 (42,7) ^{***}					7				
LAL-CL08 (NCT02193867)	Niewydolność oddechowa	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10						
											
							3,0 mg/kg	1 (11,1)	9		
	5,0 mg/kg	3 (42,7) ^{***}					7				
LAL-CL08 (NCT02193867)	Świszczący oddech	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{^^}	10						
											
								3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	
	5,0 mg/kg							2 (28,6)	7		
	Kichanie		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10						
	Korzystanie z dodatkowych mięśni oddechowych		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7						
			1,0 mg/kg	2 (20,0)	10						
Obrzęk nosa	1 (10,0)	10									
LAL-CL08 (NCT02193867)	Krwawienie z nosa	37 mies.									
											
5,0 mg/kg	3 (42,9) ^{##}	7									
LAL-CL08 (NCT02193867)	Tachypnea	37 mies.									
											
3 (33,3) ^{^^}	9										
2 (22,2)											
LAL-CL08 (NCT02193867)	Ból jamy ustnej i gardła	37 mies.									
											
3 (33,3) ^{^^}	9										
2 (22,2)											

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Astma		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Rumień gardłowy			1 (11,1)	
	Płyn w jamie opłucnej			1 (11,1)	
	Rumień migdałkowy			1 (11,1)	
	Przerost migdałków podniebiennych		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Przerost migdałka gardłowego			1 (14,3)	
	Mokry kaszel			1 (14,3)	
	Obrzęk płuc			1 (14,3)	
Kwasica oddechowa	1 (14,3) ^{^^}	7			
Zaburzenia żołądka i jelit					
I <i>LAL-CL08 (NCT02193867)</i>	Wymioty	37 mies.	1,0 mg/kg	5 (50,0) ^{\$}	10
			3,0 mg/kg	6 (66,7) ^{\$\$}	9
			5,0 mg/kg	4 (57,1) ^{\$}	7
I <i>LAL-CL08 (NCT02193867)</i>		37 mies.	1,0 mg/kg	4 (40,0) ^{\$\$\$}	10
			3,0 mg/kg	5 (55,6) ^{&}	9
			5,0 mg/kg	5 (71,4) ^{&&}	7
I <i>LAL-CL08 (NCT02193867)</i>	Zaparcia	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2) [*]	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{^^}	7
	Wzdęcie brzucha		1,0 mg/kg	2 (20,0) ^{**}	10
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
	Refluks żołądkowo-przłykowy		1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{^^^}	10
	Przepuklina pachwinowa			1 (10,0)	
Suchość warg	1 (10,0)				
I <i>LAL-CL08 (NCT02193867)</i>	Ząbkowanie	37 mies.	3,0 mg/kg	3 (33,3) [*]	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
			Ból brzucha	3,0 mg/kg	1 (11,1)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
	Ból w górnej części brzucha		3,0 mg/kg	2 (22,2) ^{##}	9
	Zapalenie błony śluzowej żołądka		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Dyskomfort w jamie brzusznej		5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^}	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{**}	9
	1 (11,1)				
	1 (11,1)				
	1 (11,1)				
	1 (11,1)				
	Wrzód aftowy		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Wymioty krwawe		1 (14,3) ^{^^}		
	Obrzęk warg		1 (14,3)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zwapnienie wątroby	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Kamica żółciowa		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Pieluszkowe zapalenie skóry	37 mies.	1,0 mg/kg	3 (30,0) [*]	10
			3,0 mg/kg	3 (33,3) ^{&&&}	9
			5,0 mg/kg	3 (42,9) ^{^^}	7
			Świąd	37 mies.	1,0 mg/kg
3,0 mg/kg	2 (22,2)	9			
5,0 mg/kg	2 (28,6)	7			
7,5 mg/kg	1 (100,0) [*]	1			
LAL-CL08 (NCT02193867)	Wysypka	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2) ^{^^}	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Suchość skóry		5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{^^}	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Wyprysk		5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{^^}	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{^^^}	10
	Zaburzenie pigmentacji		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{^^^}	9
	Choroba skóry		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
					7,5 mg/kg
	Pokrzywka				
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
	3,0 mg/kg		1 (11,1) ^{^^^}	9	
	5,0 mg/kg		1 (14,3) ^{**}	7	
	Wysypka grudkowo-plamkowa		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Łysienie		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
				1 (10,0) [*]	
	Nadmierna potliwość		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Ból blizny			1 (10,0)	
	Łojotokowe zapalenie skóry		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
				1 (10,0)	
	Podrażnienie skóry			1 (10,0)	
	Świąd uogólniony		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
				1 (11,1)	
	Wysypka świądowa		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Wysypka rumieniowa		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Wysypka uogólniona			1 (11,1) ^{^^^}	
Zespół czerwonego człowieka	1 (11,1)				
Opuchnięcie twarzy	1 (11,1)				
Rumień	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
Wysypka grudkowa	5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^^}	7		
Złuszczenie skóry	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB		
				n (%)	N	
LAL-CL08 (NCT02193867)	Obrzęk stawów	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
LAL-CL08 (NCT02193867)	Proteinuria	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
	Zatrzymanie moczu		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
	Zaburzenia czynności nerek		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
LAL-CL08 (NCT02193867)	Krwotok z pochwy ³³	37 mies.	5,0 mg/kg	1 (33,3)	3	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne						
LAL-CL08 (NCT02193867)	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
	Wodniak			1 (10,0)		
	Chimeryzm		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Delecja chromosomalna			1 (14,3)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
LAL-CL08 (NCT02193867)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			1,0 mg/kg	7 (70,0) ^{\$\$}	10	
			3,0 mg/kg	7 (77,8) [@]	9	
			5,0 mg/kg	5 (71,4) ^{@@}	7	
			7,5 mg/kg	1 (100,0) [*]	1	
			Rumień w miejscu cewnika	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
				3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
				5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^}	7
			Zapalenie błony śluzowej	1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{**}	10
				3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
				5,0 mg/kg	3 (42,9)	7
			Obrzęk obwodowy	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
				5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			Wydzielina w miejscu cewnika	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
				5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			Wyciek w miejscu cewnika	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^}	7				












³³ tylko chorzy płci żeńskiej byli narażeni na to zdarzenie niepożądane

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Obrzęk w miejscu cewnika		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Powikłania związane z urządzeniem		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Obrzęk twarzy		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Hipotermia		1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{^^}	10
3,0 mg/kg		2 (22,2)	9		
Wydzielina w miejscu nakłucia naczynia	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10		
LAL-CL08 (NCT02193867)	Ziarniniak w miejscu cewnika	37 mies.	3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
	Płacz		3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{^^}	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	
	Uczucie zimna		3,0 mg/kg	1 (11,1)	
	Stan zapalny		3,0 mg/kg	1 (11,1)	
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Guz		3,0 mg/kg	1 (11,1)	
	Ból w miejscu podania szczepionki		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Siniak w miejscu cewnika		5,0 mg/kg	1 (14,3)	
	Hipertrofia		7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
	Opuchlizna				
	Obrzęk				
	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zwiększona częstość oddechów	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	5,0 mg/kg		1 (14,3)	7	
	Zmniejszone stężenie wapnia we krwi		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2) ^{**}	9
	Wzrost temperatury ciała		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
3,0 mg/kg		1 (11,1) ^{^^}	9		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB		
				n (%)	N	
			5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^}	7	
			1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
			Podwyższone tętno	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
				5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
				3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			Obniżone stężenie całkowite białka w surowicy krwi	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
				5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
			Zwiększone stężenie ferrytyny w surowicy krwi	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
				3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
				5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			Obniżona zawartość witaminy D.	1,0 mg/kg	3 (30,0)	10
				3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
				5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			Obniżona zawartość witaminy E.	1,0 mg/kg	2 (20,0) ^{**}	10
				3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
				5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			Obniżone stężenie albuminy we krwi	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
				5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
				1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7			
	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10			
Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9			
	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10			
Obniżone stężenie potasu we krwi	3,0 mg/kg	2 (22,2)	9			
	1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{^^^}	10			
Zwiększone ciśnienie krwi	3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{^^^}	9			
	5,0 mg/kg	2 (28,6)	7			
	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10			
1 (10,0)						
1 (10,0)						
1 (10,0)						
1 (10,0)						
1 (10,0)						
Zwiększone stężenie alfa-fetoproteiny we krwi	1 (10,0)	10				
	1 (10,0)					
Pozytywny wynik testu na obecność bakterii	1 (10,0)	10				
Obecność przeciwciała przeciwko <i>beta-2-glikoproteinie</i>	1 (10,0)	10				
Obniżone stężenie aldosteronu we krwi	1 (10,0)	10				
Zwiększone stężenie aldosteronu we krwi	1 (10,0)	10				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB			
				n (%)	N		
	Zwiększone stężenie glukozy we krwi			1 (10,0) ^{^^}			
	Nieprawidłowe ciśnienie krwi			1 (10,0)			
	Zwiększone stężenie mocznika we krwi			1 (10,0) ^{^^}			
	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	3,0 mg/kg		1 (11,1) ^{**}	9		
		5,0 mg/kg		1 (14,3) [*]	7		
	Szmerły sercowe		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10		
	Zwiększone stężenie kalprotektyny w stolcu			1 (10,0)			
	Obniżone stężenie HDL			1 (10,0)			
	Pozytywny wynik testu na obecność ludzkiego rinowirusa			1 (10,0)			
	Pozytywny wynik testu na obecność norowirusa			1 (10,0)			
	Pozytywny wynik testu na obecność parwowirusa B19			1 (10,0)			
	Obniżona aktywność reniny			1 (10,0)			
	Pozytywny wynik testu na obecność gronkowca			1 (10,0)			
	Zwiększona aktywność transaminaz			1 (10,0)			
	Obniżona zawartość witaminy A.			1 (10,0)			
	Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi	3,0 mg/kg				2 (22,2)	9
		5,0 mg/kg				1 (14,3)	7
	Nieprawidłowa temperatura ciała	3,0 mg/kg				1 (11,1)	9
		5,0 mg/kg				1 (14,3)	7
	Zwiększona aktywność AIAT	3,0 mg/kg		1 (11,1) ^{^^^}	9		
		5,0 mg/kg		1 (14,3)	7		
	Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciała	3,0 mg/kg		1 (11,1)	9		
	Zwiększona aktywność AspAT			1 (11,1)			
	Zwiększone stężenie fibrynogenu we krwi	3,0 mg/kg		1 (11,1)	9		
		5,0 mg/kg		1 (14,3)	7		
	Obniżona temperatura ciała	3,0 mg/kg		1 (11,1)	9		
				1 (11,1)			
				1 (11,1)			
				1 (11,1)			
				1 (11,1)			
			1 (11,1)				
Pozytywny wynik testu na obecność bakterii z rodzaju <i>Brucella</i>			1 (11,1)	9			
Zwiększone stężenie D-dimeru fibryny			1 (11,1)				
Zwiększona wartość luki osmotycznej			1 (11,1)				
Zwiększone stężenie prokalcytoniny			1 (11,1)				
Obniżone stężenie protrombiny			1 (11,1)				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB			
				n (%)	N		
	Spadek masy ciała			1 (11,1)			
	Obecność przeciwciał przeciwko lekowi		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
	Zwiększone stężenie alfa1-antytrypsyny		7,5 mg/kg	1 (100,0)	1		
	Obniżona aktywność ALP we krwi		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
	Obniżone stężenie fibrynogenu we krwi			1 (14,3)			
	Wahanie stężenia glukozy we krwi		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
	Obniżone stężenie żelaza we krwi			1 (14,3)			
	Nieprawidłowe stężenie parathormonu we krwi			1 (14,3)			
	Obniżone stężenie sodu we krwi			1 (14,3)			
	Obniżone stężenie triglicerydów we krwi			1 (14,3)			
	Obniżone stężenie mocznika we krwi			1 (14,3)			
	Obniżone stężenie kwasu moczowego we krwi			1 (14,3)			
	Temperatura ciała			1 (14,3)			
	Zwiększone stężenie kortyzolu			1 (14,3)			
	Przeciwciała przeciwko lekowi			1 (14,3)			
	Zwiększona aktywność GGT			1 (14,3)			
	Nieprawidłowy wynik badania soku żołądkowego			5,0 mg/kg		1 (14,3) ^{^^}	7
	Zwiększone stężenie LDL					1 (14,3)	
	Nieprawidłowy wynik badania nasogastrycznego		5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^}	7		
	Zwiększona liczba neutrofilów			1 (14,3)			
	Obecność azotynów w moczu			1 (14,3)			
	Obniżone nasycenie tlenem			1 (14,3)			
	Wydłużony czas protrombinowy			1 (14,3)			
Nieprawidłowy wynik badania czynności nerek	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
LAL-CL08 (NCT02193867)	Upadek	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10		
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
	Uraz głowy		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10		
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9		
	Rumień w miejscu stomii			2 (22,2)			
				5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
Kontuzja	3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{^^}	9				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Ból związany z zabiegiem		5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^^}	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{^^^}	9
	Otarcie skóry		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Hipergranulacja z miejsca stomii		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{**}	9
	Powikłanie w miejscu gastrostomii		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Rana darta			1 (11,1) ^{^^^}	
	Blizna			1 (11,1)	
	Wyciek w miejscu stomii			1 (11,1)	
	Krwotok w miejscu stomii			1 (11,1) ^{^^^}	
	Błąd w podaniu leku		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Zwichnięcie więzadła			1 (14,3)	
	Przedawkowanie			1 (14,3)	
	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issues)				
					
<i>LAL-CL08 (NCT02193867)</i>	Problem z wlewem urządzenia	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Okluzja urządzenia				
<i>LAL-CL08 (NCT02193867)</i>					
	5,0 mg/kg	4 (57,1)	7		
	Przemieszczenie urządzenia	3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	
		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
Uszkodzenie urządzenia		1 (14,3)			

[†]30% tych zdarzeń była łagodna lub umiarkowana w nasileniu; u 70% chorych wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia

^{††}modyfikacje dawki obejmowały zwiększenie dawki, zmniejszenie dawki, przerwanie infuzji, zatrzymanie infuzji lub zmianę jej szybkości podawania

*dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 5

**dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 3

***dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 8

[^]dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 7

^{^^}dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 4

^{^^^}dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 2

[#]dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 13

^{###}dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 6

###dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 19
 \$dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 11
 \$\$dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 15
 \$\$\$dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 12
 &dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 23
 &&dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 29
 &&&dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 9
 @dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 43
 @@dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 36

3.20.7. Reakcje związane z infuzją

W badaniu *LAL-CL08* oceniano występowanie reakcji związanych z infuzją (IAR). Ogółem, zgodnie z danymi z publikacji *Vijay 2021* występowanie IAR odnotowano u 80,0% chorych z badania.

W ramach badania *LAL-CL08*, reakcja związana z infuzją (IAR), która wymagała zastosowania procedury odczulania zgodnej z protokołem badania została odnotowana u 1 chorego.

[Redacted text block]

Większość IAR ustąpiła po zmniejszeniu / przerwaniu / przerwaniu całkowitym wlewu i / lub po zastosowaniu terapii konwencjonalnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 101.
Częstość występowania reakcji związanych z infuzją

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

LAL-CL08 (Vijay 2021)	Reakcja związana z infuzją ogółem	39 mies. (156 tyg)	LAL-CL08 (Vijay 2021)	
			8 (80,0) ³⁴	10
LAL-CL08 (Vijay 2021)	Reakcja związana z infuzją o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia	36 mies. (144 tyg.)	6 (60,0)	10
LAL-CL08 (Vijay 2021)	Reakcja związana z infuzją (IAR), która wymagała zastosowania procedury odczulania zgodnej z protokołem badania		1 (10,0)	10
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] ³⁵	■
	[REDACTED]		[REDACTED] ³⁶	■
[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]	■

³⁴ dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 98, a najczęściej zgłaszanymi IAR u chorych, którzy ich doświadczyli były: tachykardia (70%), gorączka (60%), drażliwość (50%), pobudzenie (40%) i pokrzywka (40%). U jednego chorego wystąpiły IAR, które wymagały procedury odczulania zgodnej z protokołem, obejmującej podawanie roztworów sebelipazy alfa o niższym stężeniu w czasie przedłużonej infuzji, przy stopniowym zwiększaniu szybkości wlewu i zwiększaniu dawki od 0,35 mg / kg raz w tygodniu (qw) do pełnej planowanej dawki 3,0 mg / kg qw w ciągu pierwszych 4 wlewów w okresie odczulania. U wszystkich innych chorych IAR były skutecznie leczone i usuwane przy użyciu lokalnych protokołów regularnego leczenia

³⁵ [REDACTED]

³⁶ [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]	

3.20.8. Powstawanie przeciwciał

W badaniu *LAL-CL08*, w 39 miesiącu jego trwania, obecność ADA potwierdzono u 60,0% chorych. U wszystkich tych chorych stwierdzono także obecność przeciwciał neutralizujących.

Nie wykazano by powstanie ADA wpływało na bezpieczeństwo terapii, ale u 3 chorych odnotowano wpływ neutralizujących ADA na odpowiedź kliniczną na leczenie.

Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 102.
Częstość powstawania przeciwciał

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL08 (Vijay 2021)	Obecność ADA	Potwierdzona obecność ADA	39 mies. (156 tyg.)	6 (60,0)*	10
		Potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących		6 (100,0)	6

*u 6 chorych wystąpiły ADA podczas leczenia, z dodatnim wynikiem wykrytym po raz pierwszy w 5. tygodniu u 1 chorego, w 8. tygodniu u 2 chorych oraz w 12., 20. i 60. tygodniu (po 1 chorego). Dwóch z tych chorych uzyskało wynik ADA-dodatni podczas pierwszej oceny po podaniu dawki (w 8. i 12. tygodniu), w związku z czym ADA mogły rozwinąć się przed tym czasem. Wszyscy czterej chorzy, u których wykryto ADA-dodatni w 12. tygodniu lub wcześniej, mieli wysokie miana przeciwciał, z maksymalnymi mianami w zakresie od 46 774 do 302 963 między 86. a 118. tygodniem; chorego, u którego wykryto ADA-dodatnie w 20. tygodniu, miał umiarkowane miano przeciwciał, które osiągało szczyt w 2958 w 84. tygodniu i wahało się, ale wykazywało tendencję spadkową do końca badania, a chorego, u którego wykryto ADA-dodatni w 60. tyg. miał ADA o niskim mianie przez cały okres leczenia, a szczytowe miano wynosiło 292 podczas wizyty kontrolnej. U wszystkich 6 chorych z dodatnim wynikiem ADA uzyskano pozytywny wynik na obecność przeciwciał neutralizujących, które hamowały zarówno aktywność enzymu LAL, jak i wychwyty komórkowy. Dane sugerowały, że przeciwciała neutralizujące miały wpływ na odpowiedź kliniczną u 3 chorych. Tych 3 chorych miało uporczywie oraz znacznie wyższe miana ADA (maksymalne miano w zakresie od 222 070 do 302 963) niż u chorych z dodatnim wynikiem ADA, u których skuteczność sebelipazy alfa nie uległa zmianie (maksymalne miano wahało się od 292 do 46 774). U 3 chorych rozwój wysokich mian ADA był związany ze zmniejszeniem masy ciała w zależności od wieku i innymi parametrami niepowodzenia w rozwoju, co sugeruje zmniejszoną skuteczność kliniczną. Utrata skuteczności spowodowała zwiększenie dawki sebelipazy alfa (u wszystkich 3 chorych) i podjęcie innych działań klinicznych, takich jak przeszczep szpiku kostnego (tydzień 101) oraz terapię immunomodulacyjną bortezomibem (tydzień 108) (n = 1) oraz terapię immunomodulacyjną i suplementację immunologiczną immunoglobuliną dożylną, rytuksymabem i bortezomibem (z przerwami między 85. a 128. tygodniem), a następnie przeszczepienie komórek krwiotwórczych i bortezomib (131. tydzień) (n = 1). Po przeszczepieniu szpiku kostnego lub komórek krwiotwórczych chorzy byli w stanie przywrócić kliniczną skuteczność przy zmniejszonej dawce sebelipazy alfa, co wiązało się ze spadkiem miana ADA. Nie było wyraźnego związku między statusem ADA a ryzykiem IAR

3.21. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie [REDAKTOWANE], danych z *Planu Zarządzania Ryzykiem* (RMP 2015) oraz dokumentu *EMA 2015*.

3.21.1. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

3.21.2. Ocena na podstawie dokumentu *RMP 2015*

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie *Planu Zarządzania Ryzykiem* zamieszczonego w dokumencie *RMP 2015*.

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń należą:

- reakcje alergiczne, w tym ryzyko wystąpienia reakcji całego ciała o ciężkim nasileniu (reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja).

Do potencjalnych zagrożeń należą:

- rozwój przeciwciał przeciwko sebelipazie alfa (rozwój ADA wpływający na odpowiedź na lek);
- stosowanie w populacji chorych z alergią na jaja.

Do obecnie brakujących informacji należą:

- kwestie związane z bezpieczeństwem i skutecznością stosowania sebelizapy alfa u chorych powyżej 65 r.ż.;
- kwestie związane z bezpieczeństwem i skutecznością stosowania sebelizapy alfa u chorych pediatrycznych pomiędzy 2 a 4 r.ż.;
- dane na temat przyjmowania sebelipazy alfa w populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią;
- dane na temat długookresowego bezpieczeństwa i skuteczności terapii.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej, w tym reakcji całego ciała o ciężkim nasileniu należy podjąć kroki aby jej zapobiec. W ramach tego u podatnych chorych należy, przed przeprowadzeniem infuzji, podać leki przeciwhistaminowe i/lub kortykosteroidy. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych na infuzję można zastosować czasowe przerwanie lub obniżenie szybkości jej podawania (jeżeli wdrożono tymczasowe przerwanie, infuzję można wznowić z zastosowaniem mniejszej szybkości z ewentualnym jej zwiększeniem

zgodnym z tolerancją). Należy także przeprowadzać monitorowanie chorego przez godzinę pod kątem objawów reakcji alergicznych, zarówno po pierwszym wlewie, jak i po każdorazowym zwiększeniu dawki.

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Kanuma® jest białkiem wytwarzanym z białka jaja kurzego, a chorzy z potwierdzonymi alergiami na jaja nie byli włączani do badań klinicznych, nie należy stosować go u chorych z zagrażającą życiu alergią na jaja.

Ze względu na rzadkie występowanie choroby nie wszystkie grupy chorych mogły być dobrze reprezentowane w całkowitej badanej populacji klinicznej. Z uwagi na fakt, iż program rozwoju badań klinicznych koncentrował się na populacji najczęściej dotkniętej chorobą: niemowlątach i dzieciach, skuteczność produktu leczniczego Kanuma® nie była badana u chorych w wieku powyżej 65 lat, u których diagnozowanie LAL-D jest bardzo rzadkie. Nie istnieją dowody sugerujące, że korzyści z leczenia byłyby inne u tej grupy chorych. Dla populacji w przedziale wiekowym od 2. do 4. lat dostępne są tylko ograniczone dane. Dodatkowo, pochodzenie etniczne także nie było odpowiednio reprezentowane w badanej populacji klinicznej, jednak nie oczekuje się, aby miało ono wpływ na reakcję na leczenie. Nie przeprowadzono osobnych badań w populacji chorych z zaburzeniami czynności nerek, ale nie przewiduje się, aby zmniejszona czynność nerek skutkowałą zmianą sposobu eliminacji sebelipazy alfa z organizmu.

W RMP 2015 wskazano iż planowane jest przeprowadzanie:

- badania *LAL-CL06* – jednoramiennego badania II fazy prowadzanego dla szerokiej populacji chorych dorosłych i dzieci (w tym chorych w wieku 2-4 r.ż.) z LAL-D którzy nie kwalifikowali się do włączenia do innych badań SEB;
- badania *LAL-CL08* – otwartego badania fazy II prowadzanego w populacji niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D. Badanie ma na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa SEB;
- rejestru chorych z LAL-D, który ma na celu dalsze zrozumienie choroby, jej postępu i wszelkich powikłań, ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa SEB, poprawę opieki nad chorym w oparciu o dowody naukowe, zrozumienie związku między LAL-D a dostępem do opieki. Rejestr ma być prowadzony przez 10 lat.

Należy zauważyć iż w raporcie przedstawiono dostępne dane z badań *LAL-CL06* i *LAL-CL08*.

3.21.3. Ocena na podstawie dokumentu *EMA 2015*

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono także na podstawie informacji z dokumentu *EMA 2015*.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2015*, do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kanuma® należą:

- reakcje nadwrażliwości w tym anafilaksja.

Wśród **potencjalnych zagrożeń** w dokumencie *EMA 2015* wskazano:

- rozwój ADA wpływający na odpowiedź chorego na zastosowany lek;
- stosowanie produktu w populacji chorych z alergią na jaja.

Dodatkowo w analizowanym dokumencie *EMA 2015* wskazano także na **brakujące informacje** dotyczące:

- bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rozważanego produktu w populacji chorych powyżej 65 r.ż.;
- bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rozważanego produktu w populacji chorych pediatrycznych w wieku od 2 do 4 r.ż.;
- stosowania produktu w populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią;
- danych odnoszących się do długookresowego bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania leku.

Obecnie nie jest znane skuteczne leczenie przeciwko wyniszczającemu i istotnie wpływającemu na obserwowaną jakość życia LAL-D, zwłaszcza u chorych z szybko postępującą postacią (choroba Wolmana). W tej populacji oczekiwana długość życia nie przekracza 6. miesiąca życia, w związku z czym istnieje wyraźna i pilna potrzeba uzyskania skutecznej i bezpiecznej terapii dla chorych z niedoborem LAL.

Ze względu na charakter tej choroby sierocej, liczba osób kwalifikujących się do badań klinicznych jest niska a dostępne dane na temat oceny skuteczności i bezpieczeństwa są ograniczone. Pilna potrzeba wdrożenia skutecznego leczenia, a także obiecujące wyniki spowodowały, iż proces oceny leku przez CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) został przyspieszony.

Stwierdzono, że dostarczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stanowią kompleksowy pakiet bezpieczeństwa uzasadniający pełne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ponieważ przedstawiono informacje obejmujące wszystkie grupy wiekowe oraz podgrupy chorych będące na różnym etapie rozwoju choroby.

Podsumowując, leczenie sebelipazą alfa skutkowało pozytywnymi wynikami otrzymanymi w głównych punktach końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności, które były spójne w różnych badaniach klinicznych, z imponującymi wynikami w zakresie przeżycia u niemowląt z chorobą Wolmana.

Ogółem, potwierdzono, iż zastosowana terapia jest bezpieczna – ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano rzadko. Informacje na temat bezpiecznej ekspozycji na produkt leczniczy pozostają ograniczone, z powodu charakteru choroby, zwłaszcza w postaci wcześniej występującej i szybko postępującej u niemowląt.

Niemniej jednak, ciągle istnieje potrzeba dalszego monitorowania długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu u wszystkich chorych, ze szczególnym uwzględnieniem:

- oceny czynności wątroby (skuteczność);
- reakcji nadwrażliwości;
- anafilaksji;
- obecności ADA (bezpieczeństwo).

Monitorowanie to będzie odbywać się przez rejestr chorych z niedoborem LAL.

Ponadto, trwające obecnie (w chwili powstania dokumentu *EMA 2015*) badanie kliniczne przeprowadzane na populacji niemowląt (*LAL-CL08*) uważa się za kluczowe do uzyskania większej ilości informacji na temat ryzyka stosowania analizowanego produktu leczniczego, ponieważ pozwoli na dalsze scharakteryzowanie długookresowej skuteczności i profilu bezpieczeństwa u niemowląt z chorobą Wolmana.

Połączenie pilnej potrzeby wdrożenia terapii i zaobserwowanych pozytywnych wyników dotyczących skuteczności wraz z długookresowym monitorowaniem skuteczności i bezpieczeństwa po zatwierdzeniu produktu, pozwala na stwierdzenie, że pakiet dostępnych

aktualnie danych jest wystarczający do wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka u chorych z niedoborem LAL we wszystkich grupach wiekowych.

W dokumencie wydanym przez EMA w 2015 roku uznano, iż **stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Kanuma® w leczeniu LAL-D we wszystkich grupach wiekowych jest pozytywny** [EMA 2015].

3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Kanuma®;
- PRAC 2019, PRAC 2018, PRAC 2018a, PRAC 2017, PRAC 2017a, PRAC 2016, PRAC 2016a, PRAC 2016b, PRAC 2016c, PRAC 2015 oraz PRAC 2015a;
- FDA 2015;
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (strona internetowa *ADRReports*);
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowo w poniższych rozdziałach.

3.22.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Przeciwwskazaniami do stosowania rozważanego preparatu, wskazanymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Kanuma®* są:

- zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, w przypadku kiedy próby ponownego podania preparatu okażą się nieskuteczne;
- nadwrażliwość na jaja;
- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.22.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna

Zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej, u chorych leczonych sebelipazą alfa, w związku z czym, w razie jej podawania, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego zaplecza medycznego. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji konieczne jest natychmiastowe przerwanie podawania sebelipazy alfa i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Po wystąpieniu ciężkiej reakcji, należy rozważyć wszystkie zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem sebelipazy alfa.

Po podaniu pierwszej infuzji sebelipazy alfa (także po pierwszej infuzji po zwiększeniu stosowanej dawki), należy przez 1 godzinę obserwować chorych pod kątem wystąpienia u nich jakichkolwiek przedmiotowych lub podmiotowych objawów reakcji anafilaktycznej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

Postępowanie stosowane w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości może obejmować: chwilowe zatrzymanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji i/lub podanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i/lub kortykosterydów. W przypadku chorych, u których zaobserwowano reakcję alergiczną w czasie infuzji, należy zachować szczególną ostrożność przy próbie ponownego podania produktu. W sytuacji, gdy zastosowano przerwanie infuzji można ją wznowić z mniejszą szybkością, powoli zwiększając ją w zależności od tolerancji wykazywanej przez chorego. Premedykacja z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i/lub przeciwhistaminowych może potencjalnie zapobiec wystąpieniu kolejnych reakcji u chorych wymagających leczenia objawowego.

U chorych, u których stwierdzono wystąpienie ciężkiej reakcji na infuzję oraz u których doszło do utraty działania produktu leczniczego lub u których zaobserwowano brak efektu po zastosowanej terapii, należy przeprowadzić test na obecność przeciwciał przeciwko lekowi (ADA).

Produkt leczniczy Kanuma® może zawierać śladowe ilości białek jaja, a chorzy, u których rozpoznano alergię na jaja byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Kanuma® zawiera 33 mg sodu w każdej fiolece i podawany jest po rozcieńczeniu w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji – należy wziąć to pod uwagę w przypadku chorych kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, ale ponieważ sebelipaza alfa jest rekombinowanym białkiem ludzkim, jest bardzo mało prawdopodobne, aby wchodziła ona w interakcje z innymi lekami w związku z metabolizmem przez cytochrom P450 lub o innym podłożu.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania sebelipazy alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję, jednak w celu zachowania ostrożności zaleca się, aby unikać stosowania sebelipazy alfa w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych uzyskanych z badań obejmujących populację kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy sebelipaza alfa przenika do mleka ludzkiego, w związku z czym, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowanego leczenia dla matki, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie sebelipazy alfa.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu sebelipazy alfa na płodność, a badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały żadnego upośledzenia płodności.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kanuma® nie ma wpływu bądź wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

3.22.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość odnotowanych poważnych działań niepożądanych, jakie wystąpiły u 3% chorych obserwowanych w badaniach klinicznych, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy

reakcji anafilaktycznej. Obejmowały one: dyskomfort w klatce piersiowej, przekrwienie spojówek, duszność, uogólnioną i swędzącą wysypkę, przekrwienie, łagodny obrzęk powiek, wysięk z nosa, ciężkie zaburzenia oddechowe, częstoskurcz, przyspieszony oddech oraz pokrzywkę.

Dane zaprezentowane w poniższej tabeli opisują działania niepożądane obserwowane u niemowląt otrzymujących produkt leczniczy Kanuma® w badaniach klinicznych w dawce do 3 mg/kg mc. podawanej co tydzień.

Działania niepożądane wymienione są według klasyfikacji układów i narządów. W tabeli poniżej przedstawiono wyłącznie występujące bardzo często ($\geq 1/10$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Kanuma®.

Działaniom niepożądanym występującym bardzo często przypisano odpowiednie kody ICD-10 według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych.

Tabela 103.

Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych u niemowląt* otrzymujących produkt leczniczy Kanuma®

	Kanuma®	
	Działania niepożądane	Częstość występowania**
Zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk powiek (ICD-10: H02.8)	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie*** (ICD-10: R45.1) Drażliwość*** (ICD-10: R45.4)	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Hipotonia (ICD-10: M62.8)	Bardzo często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz*** (ICD-10: R00.0)	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze (ICD-10: I10) Bładość*** (ICD-10: R23.1)	Bardzo często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niewydolność oddechowa (ICD-10: R06.0) Świszczący oddech (ICD-10: R06.2) Kaszel (ICD-10: R05) Nieżyt nosa (ICD-10: J00) Niedrożność nosa (ICD-10: R09.81) Kichanie (ICD-10: R06.7)	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (ICD-10: R19.8) Choroba refluksowa przełyku (ICD-10: K21) Odruchy wymiotne (ICD-10: R11) Wymioty*** (ICD-10: R11)	Bardzo często

	Kanuma®	
	Działania niepożądane	Częstość występowania**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka*** (ICD-10: L50) Wysypka*** (ICD-10: R21) Wyprysk*** (ICD-10: L20.8) Świąd (ICD-10: L29) Wysypka plamisto-grudkowa (ICD-10: R21)	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze (ICD-10: R68.8) Hipertermia (ICD-10: R50.9) Gorączka*** (ICD-10: R50.9) Obrzęk (ICD-10: R60)	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Wzrost temperatury ciała (ICD-10: R50.9) Zmniejszenie saturacji tlenem (ICD-10: R09.0) Wzrost ciśnienia krwi (ICD-10: R03.0) Przyspieszenie akcji serca (ICD-10: R00.8) Przyspieszenie oddechu (ICD-10: R06.8)	Bardzo często

*wiek w chwili podania pierwszej dawki: 1 do 6 miesięcy

**jako bardzo często występujące działania niepożądane rozumiano takie, które zgłaszano u ≥ 1 chorego otrzymującego produkt leczniczy Kanuma®

***działanie niepożądane zgłoszone u ≥ 2 chorych otrzymujących produkt leczniczy Kanuma®

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kanuma®* oraz *Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych* [Klasyfikacja ICD-10]

Dane zaprezentowane w poniższej tabeli opisują działania niepożądane obserwowane u dzieci i dorosłych otrzymujących produkt leczniczy Kanuma® w badaniach klinicznych w dawce do 1 mg/kg mc. podawanej co 2 tygodnie.

Działania niepożądane wymienione są według klasyfikacji układów i narządów. W tabeli poniżej przedstawiono wyłącznie występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Kanuma®.

Tabela 104.

Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych u dzieci i dorosłych* otrzymujących produkt leczniczy Kanuma®

	Kanuma®	
	Działania niepożądane	Częstość występowania**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna Obrzęk powiek	Często

	Kanuma®	
	Działania niepożądane	Częstość występowania**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przemijająca hipercholesterolemia Przemijająca hipertriglicydemia	Często
Zaburzenia psychiczne	Lęk*** Bezsenna	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Często
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie^ Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk krtani^ Duszność***, ^, ^^	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka^, ^^ Ból brzucha^, ^^ Rozdęcie jamy brzusznej Nudności^, ^^	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka Wysypka***, ^ (w tym wysypka grudkowa i wysypka swędząca) Świąd^ Wyprysk^	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nadmierne krwawienia miesiączkowe	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze Dyskomfort w klatce piersiowej***, ^ Obrzęk Zmęczenie Stwardnienie w miejscu infuzji Gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Wzrost temperatury ciała***, ^^	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją***	Często

*wiek w chwili podania pierwszej dawki: 4 do 58 lat

**jako często występujące działania niepożądane rozumiano takie, które zgłaszano u ≥ 1 chorego otrzymującego produkt leczniczy Kanuma®

***działanie niepożądane zgłoszone jako element działania niepożądanego u pojedynczego chorego otrzymującego produkt leczniczy Kanuma® w badaniu LAL-CL02

^działanie niepożądane zgłoszone u ≥ 2 chorych otrzymujących produkt leczniczy Kanuma®

^^działanie niepożądane zgłaszane z taką samą częstością u chorych otrzymujących produkt leczniczy Kanuma® lub placebo, lub częściej u chorych otrzymujących placebo w podwójnie zaślepionym etapie badania LAL-CL02

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kanuma®*

3.22.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

U 3 ze 106 (3%) chorych leczonych produktem leczniczym Kanuma®, w tym u 1 z 14 (7%) niemowląt oraz 2 z 92 (2%) dzieci i dorosłych, w badaniach klinicznych zaobserwowano wystąpienie podmiotowych i przedmiotowych objawów odpowiadających reakcji anafilaktycznej. Możliwość pojawienia się reakcji anafilaktycznej obserwowanej podczas infuzji stwierdzono nawet do 1 roku po rozpoczęciu leczenia.

W badaniach klinicznych u 21 ze 106 (20%) chorych leczonych produktem leczniczym Kanuma®, w tym 9 z 14 (64%) niemowląt oraz 12 z 92 (13%) dzieci i dorosłych stwierdzono wystąpienie podmiotowych i przedmiotowych objawów odpowiadających reakcji anafilaktycznej lub o możliwym związku z taką reakcją. Wspomniane objawy, które wystąpiły u dwóch lub więcej chorych, obejmowały: ból brzucha, pobudzenie, dreszcze, biegunkę, wyprysk, nadciśnienie tętnicze, drażliwość, obrzęk krtani, nudności, obrzęk, bladość, świąd, gorączkę/wzrost temperatury ciała, wysypkę, częstoskurcz, pokrzywkę i wymioty. Większość z wymienionych działań wystąpiła podczas infuzji lub w czasie 4 godzin od jej zakończenia.

Przemijająca hiperlipidemia

Zgodnie ze znanym mechanizmem działania rozważanego leku, po rozpoczęciu jego stosowania zaobserwowano bezobjawowe zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi. Ogółem, występowało ono w czasie pierwszych 2 do 4 tygodni trwania terapii, natomiast zmniejszenie tych stężeń obserwowano w czasie dalszych 8 tygodni leczenia.

Immunogenność

U chorych odnotowano pojawienie się przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) skierowanych przeciwko substancji czynnej produktu leczniczego Kanuma® – sebelipazie alfa. Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne ograniczone dane, wydaje się, że ADA występują z większą częstością u niemowląt.

W badaniu LAL-CL03 pojawienie się ADA podczas leczenia produktem leczniczym Kanuma® odnotowano u 4 z 7 kwalifikujących się do oceny niemowląt (57%). W momencie pierwszego stwierdzenia obecności ADA 3 chorych otrzymywało dawkę 1 mg/kg mc. podawaną raz na tydzień, a jeden chory stosował lek w dawce wynoszącej 3 mg/kg mc. podawanej raz na

tydzień. U większości chorych, u których stwierdzono występowanie ADA, ich obecność potwierdzono w czasie pierwszych 2 miesięcy ekspozycji. U 3 z 4 chorych miano ADA spadło do niewykrywalnego poziomu przy kontynuacji leczenia. U 2 chorych potwierdzono obecność przeciwciał, które w warunkach *in vitro* hamowały aktywność enzymu oraz jego wychwyt przez komórki. W osobnym badaniu obejmującym w populacji badanej niemowlęta, u jednego z pięciu kwalifikujących się do oceny chorych potwierdzono występowanie ADA.

W badaniu *LAL-CL02*, ADA potwierdzono u 5 z 35 kwalifikujących się do oceny dzieci i dorosłych (14%), którym podawano produkt leczniczy Kanuma® podczas 20-tygodniowego zaślepionego etapu. Wszyscy chorzy otrzymywali dawkę wynoszącą 1 mg/kg mc. podawaną raz na 2 tygodnie. U każdego chorego, u którego wystąpiły ADA, ich obecność potwierdzono w czasie pierwszych 3 miesięcy ekspozycji. U wszystkich chorych miano ADA spadło do niewykrywalnego poziomu przy kontynuacji leczenia. U 2 chorych stwierdzono obecność ADA tylko w jednym punkcie czasowym. U żadnego z chorych nie potwierdzono występowania przeciwciał, które w warunkach *in vitro* hamowałyby aktywność enzymu, natomiast u 1 chorego wystąpiły przeciwciała hamujące wychwyt enzymu przez komórki w warunkach *in vitro*.

Nie określono związku pomiędzy wystąpieniem ADA przeciwko sebelipazie alfa a zmniejszeniem skuteczności leczenia lub wystąpieniem działań niepożądanych.

3.22.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 11 dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do produktu leczniczego Kanuma®. Wśród zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych, informacje o zdarzeniach zostały, zgodnie z zaleceniem Komitetu, zamieszczone w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego Kanuma® (wyjątek stanowią jedynie sygnały dotyczące zespołu nerczycowego).

Wśród odnalezionych pozycji znalazły się dokumenty *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Draft agenda for the meeting on 30 September – 03 October 2019* (PRAC 2019), *Draft agenda for the meeting on 03-06 September 2018* (PRAC 2018a), *Draft agenda for the meeting on 05-08 March 2018* (PRAC 2018), *Draft agenda for the meeting on 25-29 September 2017* (PRAC 2017a), *Draft agenda for the meeting on 6-9 March 2017* (PRAC 2017), *Draft agenda for the meeting on 26-29 September 2016* (PRAC 2016c), *Draft agenda*

for the meeting on 10-13 May 2016 (PRAC 2016b), Minutes of the PRAC meeting on 08-11 February 2016 (PRAC 2016a), Draft agenda for the meeting on 08-11 February 2016 (PRAC 2016), Draft agenda for the meeting on 08-11 June 2015 (PRAC 2015a) oraz Draft agenda for the meeting on 07-10 April 2015 (PRAC 2015).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje zawarte w poszczególnych dokumentach.

Tabela 105.
Podsumowanie informacji zawartych w dokumentach PRAC

Dokument	Informacja	Czy uwzględniono w ChPL? (TAK/NIE)
PRAC 2019	W dokumencie Komisja zaleciła odniesienie się do sygnałów dotyczących zespołu nerczycowego w dokumencie PRAC.	NIE
PRAC 2018	W dokumencie Komisja zaleciła ocenę dokumentu zawierającego procedurę PSUSA (okresowa aktualizacja raportów bezpieczeństwa w ramach pojedynczej oceny) dla produktu leczniczego Kanuma®. Komisja zaleciła także, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie CHMP odniósł się do oceny tej procedury.	NIE
PRAC 2018a	W dokumencie Komisja zaleciła ocenę dokumentu zawierającego procedurę PSUSA dla produktu leczniczego Kanuma®. Komisja zaleciła także, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie CHMP odniósł się do oceny tej procedury.	NIE
PRAC 2017	W dokumencie Komisja zaleciła ocenę dokumentu zawierającego procedurę PSUSA dla produktu leczniczego Kanuma®. Komisja zaleciła także, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie CHMP odniósł się do oceny tej procedury.	NIE
PRAC 2017a	W dokumencie Komisja zaleciła ocenę dokumentu zawierającego procedurę PSUSA dla produktu leczniczego Kanuma®. Komisja zaleciła także, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie CHMP odniósł się do oceny tej procedury.	NIE
PRAC 2016	W dokumencie Komisja zaleciła odniesienie się do protokołu PASS (rejestr chorych z niedoborem LAL: nieinterwencyjny, wielośrodkiowy prospektywny rejestr przebiegu choroby i skutków klinicznych) w celu dalszego zrozumienia choroby, jej postępu i wszelkich powiązanych z nią powikłań oraz dokonania długookresowej oceny skuteczności (normalizacja czynności wątroby) i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kanuma® (w szczególności reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja i rozwój ADA potencjalnie wpływających na odpowiedź na lek) w raporcie oceniającym PRAC oraz dokumencie wynikowym PRAC.	TAK

Dokument	Informacja	Czy uwzględniono w ChPL? (TAK/NIE)
PRAC 2016a	<p>W dokumencie Komisja zaleciła odniesienie się do protokołu PASS (rejestr chorych z niedoborem LAL: nieinterwencyjny, wieloośrodkowy prospektywny rejestr przebiegu choroby i skutków klinicznych) w celu dalszego zrozumienia choroby, jej postępu i wszelkich powiązanych z nią powikłań oraz dokonania długookresowej oceny skuteczności (normalizacja czynności wątroby) i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kanuma® (w szczególności reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja i rozwój ADA potencjalnie wpływających na odpowiedź na lek), które zostało przedłożone przez podmiot odpowiedzialny zgodnie z warunkami dotyczącymi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Po rozważeniu projektu protokołu w wersji 2.0 zgodnie z art. 107n Dyrektywy 2001/83/EC, PRAC sprzeciwił się projektowi protokołu dla wyżej wymienionego produktu leczniczego, ponieważ Komitet uznał, że metodyka badania nie spełniła celów badania. Przed ostatecznym zatwierdzeniem protokołu badania należy rozwiązać wiele obaw dotyczących znaczących zagadnień, celów badania, zmiennych i gromadzenia danych.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć EMA poprawiony protokół PASS w czasie 60 dni. Zastosowany zostanie 60-dniowy harmonogram oceny.</p>	TAK
PRAC 2016b	<p>W dokumencie Komisja zaleciła odniesienie się do protokołu PASS (rejestr chorych z niedoborem LAL: nieinterwencyjny, wieloośrodkowy prospektywny rejestr przebiegu choroby i skutków klinicznych) w celu dalszego zrozumienia choroby, jej postępu i wszelkich powiązanych z nią powikłań oraz dokonania długookresowej oceny skuteczności (normalizacja czynności wątroby) i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kanuma® (w szczególności reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja i rozwój ADA potencjalnie wpływających na odpowiedź na lek) w dokumentach PRAC.</p>	TAK
PRAC 2016c	<p>W dokumencie Komisja zaleciła ocenę dokumentu zawierającego procedurę PSUSA (okresowa aktualizacja raportów bezpieczeństwa w ramach pojedynczej oceny) dla produktu leczniczego Kanuma®. Komisja zaleciła także, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie CHMP odniósł się do oceny tej procedury.</p>	NIE
PRAC 2015	<p>W dokumencie Komisja zaleciła odniesienie się do leczenia LAL-D w Planie zarządzania ryzykiem i dokumencie CHMP.</p>	TAK
PRAC 2015a	<p>W dokumencie Komisja zaleciła odniesienie się do leczenia z zastosowaniem enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) w Planie zarządzania ryzykiem i dokumencie CHMP.</p>	TAK

3.22.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie FDA, zaktualizowanym w grudniu 2015 roku, wskazano na brak jakichkolwiek przeciwwskazań względem stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa), natomiast w ramach rozdziału dotyczącego ostrzeżeń i środków ostrożności związanych ze stosowaniem tego preparatu podkreślono, iż należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania leku u chorych z reakcjami nadwrażliwości, w tym anafilaksją oraz nadwrażliwością na jaja lub produkty jajeczne.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi podczas stosowania produktu leczniczego Kanuma® były:

- w populacji chorych z postacią LAL-D wczesnie występującą i szybko postępującą (objawiającą się w czasie pierwszych 6 miesięcy życia) ($\geq 30\%$): biegunka, wymioty, gorączka, nieżyt nosa, niedokrwistość, kaszel, zapalenie nosogardzieli i pokrzywka;
- w populacji pediatrycznej i dorosłych chorych ($\geq 8\%$): ból głowy, gorączka, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie nosogardzieli, astenia, zaparcia i nudności.

1..1.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje nadwrażliwości w tym anafilaksja

W badaniach klinicznych u 3 (3%) na 106 chorych leczonych produktem leczniczym Kanuma® wystąpiły objawy podmiotowe i przedmiotowe odpowiadające anafilaksji. U tych chorych podczas infuzji zaobserwowano reakcje związane z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, w tym: dyskomfort w klatce piersiowej, przekrwienie spojówek, duszność, uogólniona i swędząca wysypka, przekrwienie, obrzęk powiek, nieżyt nosa, zaburzenia oddechowe o ciężkim nasileniu, tachykardia, tachypnea i pokrzywka. Najwcześniej i najpóźniej obserwowana anafilaksja wystąpiła odpowiednio w momencie podania 6 infuzji i po 1 roku od rozpoczęcia leczenia.

W badaniach klinicznych u 21 (20%) ze 106 chorych leczonych produktem leczniczym Kanuma®, w tym u 9 (64%) z 14 niemowląt i 12 (13%) z 92 chorych pediatrycznych (w wieku 4 lat i starszych) oraz dorosłych, wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe, które odpowiadały lub mogły odpowiadać reakcji nadwrażliwości. Objawy te wystąpiły u ≥ 2 chorych

i obejmowały: ból brzucha, pobudzenie, gorączkę, dreszcze, biegunkę, wyprysk, obrzęk, nadciśnienie, drażliwość, obrzęk krtani, nudności, bladość, świąd, wysypkę i wymioty. Większość reakcji wystąpiła podczas lub w czasie 4 godzin od zakończenia infuzji. W analizowanych badaniach klinicznych, przed podaniem infuzji produktu leczniczego Kanuma® chorzy nie byli wcześniej rutynowo leczeni (nie stosowano premedykacji).

Z uwagi na możliwość wystąpienia anafilaksji należy zapewnić dostęp do odpowiedniej pomocy medycznej, w czasie podawania rozważanego produktu leczniczego. Jeśli dojdzie do reakcji anafilaksji, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie. Konieczna jest także uważna obserwacja chorych w czasie trwania i po infuzji. Należy poinformować chorych o tym, na jakie oznaki anafilaksji powinni zwracać uwagę i poinstruować ich aby niezwłocznie zgłosili się do lekarza, jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe.

To jakie postępowanie zostanie zastosowane w przypadku wystąpienia anafilaksji zależy od stopnia jej nasilenia. Ogółem działania te obejmują: czasowe przerwanie infuzji, obniżenie szybkości infuzji i/lub zastosowanie dodatkowej terapii lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i/lub kortykosteroidami. W przypadku zatrzymania infuzji, może ona zostać wznowiona, z początkowym niższym tempem podawania, które można zwiększać zgodnie z obserwowaną tolerancją. Wstępna terapia przeciwgorączkowa i/lub przeciwhistaminowa może zapobiegać występowaniu kolejnych reakcji w tych przypadkach, w których wymagane było leczenie objawowe. Jeżeli obserwowana jest reakcja nadwrażliwości o ciężkim nasileniu, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka ponownego podania produktu, w przypadku chorych, u których nastąpiła reakcja nadwrażliwości o ciężkim nasileniu. Jeżeli podjęta zostanie decyzja o ponownym podaniu produktu leczniczego, konieczne jest monitorowanie chorych oraz dostęp do odpowiednich środków resuscytacyjnych.

Nadwrażliwość na jaja i produkty jajeczne

Produkt leczniczy Kanuma® produkowany jest w białku jaj genetycznie zmodyfikowanych kurczaków. Chorzy z potwierdzoną alergią na jaja byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. W związku z powyższym, należy wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem terapii produktem leczniczym Kanuma® u chorych ze zdiagnozowanymi ogólnoustrojowymi reakcjami nadwrażliwości na jaja lub produkty jajeczne.

1..1.1.2. Działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

Ponieważ badania kliniczne są prowadzone w bardzo różnych warunkach, częstości występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych leku nie można bezpośrednio porównać z częstościami otrzymanymi w badaniach klinicznych innego leku ponieważ mogą one nie odzwierciedlać wskaźników obserwowanych w praktyce klinicznej.

W badaniach klinicznych łącznie 106 chorych było leczonych produktem leczniczym Kanuma®. Dane opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na rozważany produkt u 75 chorych, którzy w badaniach klinicznych otrzymywali sebelipazę alfa w dawkach do 3 mg/kg mc. podawaną raz w tygodniu.

Poniższa tabela przedstawia najczęściej występujące działania niepożądane obserwowane u >30% chorych z postacią LAL-D wcześniej występującą i szybko postępującą (objawiającą się w czasie pierwszych 6 miesięcy życia), którzy otrzymywali produkt leczniczy Kanuma®.

Tabela 106.

Najczęstsze działania niepożądane* odnotowane u chorych z postacią LAL-D wcześniej występującą i szybko postępującą

Działanie niepożądane	Kanuma® (N=9), n (%)
Biegunka	6 (67)
Wymioty	6 (67)
Gorączka	5 (56)
Nieżyt nosa	5 (56)
Niedokrwistość	4 (44)
Kaszel	3 (33)
Zapalenie nosogardzieli	3 (33)
Pokrzywka	3 (33)

*obserwowane u więcej niż 30% chorych stosujących produkt leczniczy Kanuma®

Inne rzadziej występujące działania niepożądane zgłaszane w tej samej populacji chorych obejmowały: hipotonię, zmniejszone nasycenie tlenem, odruchy wymiotne, kichanie i tachykardię.

Poniższa tabela przedstawia najczęściej występujące działania niepożądane obserwowane u $\geq 8\%$ chorych pediatrycznych i dorosłych z postacią LAL-D wcześniej występującą i szybko postępującą, którzy otrzymywali produkt leczniczy Kanuma® w dawce 1 mg/kg mc. podawany raz na dwa tygodnie podczas 20-tygodniowego zaślepionego etapu badania.

Tabela 107.

Najczęstsze działania niepożądane* obserwowane u pediatrycznych i dorosłych chorych z niedoborem LAL

Działanie niepożądane	Kanuma® (N=36), n (%)	PLC (N=30), n (%)
Ból głowy	10 (28)	6 (20)
Gorączka	9 (25)	7 (23)
Ból jamy ustnej i gardła	6 (17)	1 (3)
Zapalenie nosogardzieli	4 (11)	3 (10)
Astenia	3 (8)	1 (3)
Zaparcia	3 (8)	1 (3)
Nudności	3 (8)	2 (7)

*obserwowane u co najmniej 8% chorych pediatrycznych i dorosłych stosujących produkt leczniczy Kanuma® i występujące z większą częstością w porównaniu z grupą stosującą PLC

Inne rzadziej występujące działania niepożądane zgłaszane u dzieci i dorosłych, którzy otrzymywali produkt leczniczy Kanuma®, obejmowały niepokój i dyskomfort w klatce piersiowej.

Hiperlipidemia

Wzrost stężenia cholesterolu LDL we krwi (LDL-c) i trójglicerydów powyżej wartości otrzymanych przed zastosowaniem leczenia zaobserwowano odpowiednio u 29 z 36 (81%) oraz 21 z 36 (58%) chorych, kolejno po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Kanuma®. Maksymalny średni procentowy wzrost wynosił 18% dla LDL-c w 2. tygodniu i 5% dla trójglicerydów w 4. tygodniu badania.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, tak i w przypadku produktu leczniczego Kanuma® istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. U chorych występowały przypadki pojawienia się przeciwciała przeciwko rozważanemu produktowi leczniczemu (ADA). Wyniki testu immunogenności są w dużym stopniu zależne od jego czułości i swoistości. Dodatkowo mogą na nie wpływać różne czynniki, takie jak: metodologia testu, sposób obchodzenia się z próbkami, czas pobierania próbek, przyjmowane przez

chorego leki towarzyszące i sama w sobie choroba. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Kanuma® z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może być mylące.

Chorzy z postacią LAL-D wcześniej występującą i szybko postępującą (pojawiającą się w czasie pierwszych 6 miesięcy życia)

U 7 z 9 niemowląt z rozważanej populacji chorych dokonano przynajmniej jednej oceny występowania ADA po zastosowanym leczeniu – u 4 z nich (57%) stwierdzono obecność ADA. U 2 z 4 chorych z pozytywnym wynikiem ADA potwierdzono występowanie przeciwciał neutralizujących, które hamują aktywność enzymu *in vitro* i jego wychwyt przez komórkę. W momencie uzyskania początkowego pozytywnego wyniku na obecność ADA, 3 chorych otrzymywało dawkę 1 mg/kg mc. podawaną raz w tygodniu, a 1 chory otrzymywał dawkę 3 mg/kg mc. stosowaną raz w tygodniu. U 3 z 4 chorych z dodatnim wynikiem ADA dokonano monitorowania miana ADA od momentu rozpoczęcia leczenia i stwierdzono, że mierzalne miano ADA rozwinęło się u nich w czasie pierwszych 2 miesięcy ekspozycji. U 1 z 4 chorych z dodatnim wynikiem ADA stwierdzono trwałe miano ADA. Miano ADA zmniejszyły się do niewykrywalnych poziomów u pozostałych 3 chorych podczas ciągłego leczenia (w dawce 3 mg/kg mc. raz w tygodniu).

Reakcje nadwrażliwości wystąpiły u wszystkich 4 chorych z potwierdzoną obecnością ADA, podczas gdy ich pojawienie się stwierdzono tylko u 1 z pośród 3 chorych, u których nie zaobserwowano ADA. Żaden z chorych nie przerwał leczenia. U 1 chorego zaobserwowano zmniejszoną szybkość wzrostu w związku ze stwierdzeniem u niego przeciwciał neutralizujących przeciwko produktowi leczniczemu Kanuma®.

Pediatryczni i dorośli chorzy z niedoborem LAL

U 5 z 35 (14%) chorych pediatrycznych i dorosłych leczonych produktem leczniczym Kanuma®, którzy ukończyli 20-tygodniowy, podwójnie zaślepiiony etap badania, zaobserwowano pojawienie się ADA. Wszyscy chorzy otrzymywali lek w dawce 1 mg/kg mc. podawany raz na dwa tygodnie. U wszystkich 5 chorych z potwierdzonym występowaniem ADA pierwsze wykrywalne miano zaobserwowano w czasie początkowych 3 miesięcy ekspozycji. U 2 z tych chorych stwierdzono mierzalne miano ADA tylko w jednym punkcie czasowym. U pozostałych 3 chorych z mierzalnymi mianami ADA w wielu punktach czasowych, stwierdzono spadek ich wartości do niewykrywalnych poziomów podczas

kontynuowania leczenia. U 2 chorych zaobserwowano przeciwciała neutralizujące *in vitro* podczas otwartej fazy przedłużonej badania, odpowiednio po 20 i 52 tygodniach stosowania produktu. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy rozwojem ADA a zmniejszoną skutecznością u dzieci i dorosłych leczonych produktem leczniczym Kanuma®.

1..1.1.3. Stosowanie w specjalnych populacjach chorych

Ciąża

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kanuma® u kobiet w ciąży, które mogłyby informować o ryzyku związanym z przyjmowaniem tego produktu leczniczego. Badania na zwierzętach dotyczące reprodukcji w przypadku stosowania sebelipazy alfa nie wykazały wpływu na śmiertelność zarodków, toksycznego oraz teratogennego oddziaływania na płód ani powodowania nieprawidłowości we wczesnym rozwoju zarodka w dawkach do 164 i 526 razy większych niż wartość 1 mg/kg mc. podawana co drugi tydzień (określono na podstawie pola powierzchni pod krzywą odpowiednio u szczurów i królików).

Ryzyko występowania poważnych wad wrodzonych i poronień we wskazanej populacji nie jest znane. W populacji ogólnej w Stanach Zjednoczonych szacunkowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronień w klinicznie rozpoznanych ciążach wynosiło odpowiednio 2–4% i 15–20%.

Laktacja

Nie ma dostępnych danych dotyczących obecności sebelipazy alfa w mleku ludzkim, jej oddziaływania na niemowlę karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Nie wiadomo, czy sebelipaza alfa jest obecna w mleku zwierzęcym. Należy wziąć pod uwagę korzyści rozwojowe i zdrowotne karmienia piersią, kliniczne zapotrzebowanie matki karmiącej na produkt leczniczy Kanuma®, a także możliwość wystąpienia wszelkich potencjalnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem sebelipazy alfa lub występowaniem choroby matki, które mogą pojawić się u karmionego piersią niemowlęcia.

Stosowanie w populacji pediatrycznej

Ustalono, że preparat Kanuma® jest bezpieczny i skuteczny w stosowaniu u dzieci w wieku 1 miesiąca i starszych. Badania kliniczne rozważanego produktu przeprowadzono w populacji dzieci i młodzieży, N=56 (w wieku od 1 miesiąca do <18 r.ż.).

Stosowanie w populacji geriatrycznej

Badania kliniczne produktu leczniczego Kanuma® nie obejmowały chorych w wieku 65 lat i starszych. Nie wiadomo, czy reakcja na zastosowany produkt jest u nich inna niż u młodszych chorych.

3.22.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kanuma® w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 07.03.2020 roku.

Tabela 108.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Kanuma®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	24
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5
Zaburzenia układu immunologicznego	12
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	13
Zaburzenia psychiczne	8
Zaburzenia układu nerwowego	7
Zaburzenia w obrębie oka	2
Zaburzenia ucha i błędnika	1

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia serca	7
Zaburzenia naczyniowe	3
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	13
Zaburzenia żołądka i jelit	28
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	11
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	39
Badania diagnostyczne	31
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	20
Uwarunkowania społeczne	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	1
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	4
Ogółem	97

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

3.22.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kanuma®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 109.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Kanuma®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	57
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13
Zaburzenia układu immunologicznego	24
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	20
Zaburzenia psychiczne	22
Zaburzenia układu nerwowego	35
Zaburzenia w obrębie oka	9
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia serca	16
Zaburzenia naczyniowe	25
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	35
Zaburzenia żołądka i jelit	72
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	23
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	35
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	9
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	130
Badania diagnostyczne	114
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	52
Uwarunkowania społeczne	1
Procedury medyczne i chirurgiczne	6
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	11
Ogółem	379

U chorych leczonych produktem leczniczym Kanuma® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

4. Ograniczenia

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

- część wyników badania *ARISE*, *VITAL* i *LAL-CL08* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono uzupełniające dane m.in. przedstawione w abstraktach konferencyjnych czy w bazie *The U.S. National Institutes of Health*;
- wyniki z badania *LAL-CL06* nie zostały dotychczas opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji dlatego też wyniki (w tym dane dla analiz końcowych) zostały przedstawione w raporcie na podstawie innych dostępnych źródeł danych tj. na podstawie danych z abstraktów konferencyjnych, danych z bazy *The U.S. National Institutes of Health* oraz na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy;
- w fazie przedłużonej badania *ARISE* oraz w badaniach *VITAL*, *LAL-CL06* i *LAL-CL08* nie zastosowano zaślepienia gdyż wszyscy chorzy otrzymywali terapię SEB. Należy jednak podkreślić iż wiedza na temat stosowanego leczenia nie mogła wpływać na większość ocenianych punktów końcowych (parametry laboratoryjne oceny funkcjonowania wątroby, parametry hematologiczne, parametry oceny dyslipidemii, przeżycie chorych czy też wyniki biopsji wątroby). Ponadto ocena bezpieczeństwa w rozpatrywanych badaniach prowadzona była przez niezależny komitet oceniający;
- porównawcza ocena skuteczności SEB w populacji niemowląt została wykonana na podstawie badania *VITAL* tylko dla części punktów końcowych. W jednoramiennym badaniu *VITAL* (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu *VITAL*. Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych³⁷ chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem wzrostu z badania *LAL-1-NH01* opisującego naturalny przebieg choroby. Badanie *LAL-1-NH01* to zakończone międzynarodowe, wieloośrodkowe, retrospektywne badanie naturalnego przebiegu choroby u osób z niedoborem LAL, zdiagnozowanych od 1 stycznia 1985 r. do 30 września 2011 r. Celem badania było scharakteryzowanie

³⁷ Chorych nieleczonych definiowano jako chorych u których nie wykonano HSCT, przeszczepienia wątroby i nie zastosowano ERT

przeżycia chorych i kluczowych aspektów przebiegu klinicznego niedoboru LAL oraz stworzenie historycznej grupy kontrolnej dla badań oceniających skuteczność enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem LAL. Jak wskazali autorzy badania VITAL gwałtowny postęp choroby i wysoki wskaźnik umieralności u chorych z niedoborem LAL w przypadku niemowląt z szybko postępującą chorobą wykluczały utworzenie w badaniu grupy kontrolnej stosującej placebo, dlatego też jako ramię kontrolne zastosowano historyczną grupę kontrolną z badania naturalnego przebiegu choroby. **Należy jednak podkreślić iż podejście to zostało uznane za odpowiednie przez EMA** gdyż w populacji niemowląt z szybko postępującą LAL-D brak jest obecnie skutecznej metody leczenia a chorzy umierają zwykle w ciągu kilku miesięcy. Ponieważ w badaniu VITAL przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej z badania retrospektywnego, w raporcie dane te przedstawiono jedynie poglądowo. Nie wykonywano obliczeń parametrów OR, RD i nie określono istotności statystycznej dla różnic między porównywanymi grupami;

- w jednoramiennych badaniach LAL-CL06 i LAL-CL08 nie wykonano porównawczej oceny SEB, w związku z tym na podstawie tym badań nie było możliwe wykonanie obliczeń statystycznych dla różnic między grupami. Badania te stanowią jednak uzupełniające źródło danych dla chorych z LAL-D (w tym dla chorych, którzy nie mogli być włączeni do badania VITAL czy ARISE);
- w otwartej fazie przedłużonej badania ARISE wszyscy chorzy otrzymali SEB. W badaniu nie wyodrębniono grupy kontynuującej stosowanie PLC, dlatego też wyniki długookresowe z tego badania przedstawiono w raporcie tylko dla chorych kontynuujących stosowanie SEB (brak danych dla grupy kontrolnej uniemożliwia wykonanie porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Należy jednak podkreślić iż taka metodyka badania ARISE została uznana za odpowiednią przez EMA – podkreślono że w populacji chorych z LAL-D zastosowanie w badaniu grupy PLC przez krótki okres czasu jest akceptowalne a w badaniu ARISE faza kontrolowana PLC trwała 20 tygodni);
- w badaniu ARISE i LAL-CL06 nie analizowano bezpośrednio wpływu terapii na SEB na przeżycie chorych, ale należy podkreślić iż w badaniach tych uczestniczyła populacja dzieci i dorosłych, a ryzyko wczesnego zgonu jest największe w przypadku niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D. W przypadku osób u których LAL-D diagnozowane jest w wieku późniejszym zgon następuje głównie w wyniku rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (w tym miażdżycy). Należy zauważyć iż raporcie

analizowano m.in. dane z abstraktu konferencyjnego *Shah 2015*, w którym oceniano ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u osób uczestniczących w badaniu *ARISE*. Analizowano 10-letni wskaźnik ryzyka FRS i ryzyko rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej;

- w badaniach włączonych do raportu dla szybko postępującej postaci LAL-D występującej u niemowląt, uczestniczyła dosyć niewielka liczba chorych. Należy jednak podkreślić iż LAL-D jest chorobą rzadką, co poważnie ogranicza potencjalną liczbę chorych których można włączyć do badań klinicznych. Jest to szczególnie istotne u niemowląt z szybko postępującą postacią choroby, które zwykle nie dożywają 6. miesiąca życia, co dodatkowo obniża już i tak niską dostępność potencjalnych chorych w tej grupie. Co więcej z uwagi na niską świadomość dotyczącą tej choroby wśród lekarzy często występuje znaczne opóźnienie między pojawieniem się pierwszych objawów choroby a ustaleniem prawidłowej diagnozy. Zmienna prezentacja kliniczna LAL-D i znaczące podobieństwo fenotypowe z innymi zaburzeniami, takimi jak bezalkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby i różne formy dyslipidemii sprawiają że wiele chorych z LAL-D prawdopodobnie pozostaje nierozpoznanych lub są oni źle diagnozowani przez wiele lat. W związku z tym liczba chorych uczestniczących we włączonych do raportu badaniach dla szybko postępującej postaci LAL-D występującej u niemowląt nie powinna być rozpatrywana jako ograniczenie analizy – przedstawiono najlepsze dostępne dane dla tej populacji chorych;
- w badaniu *LAL-CL08* chorzy rasy białej stanowili tylko 10,0% ogólnej populacji chorych;
- zgodnie z treścią *ChPL Kanuma®* zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej. W badaniu *VITAL* stosowano SEB w dawce 0,35 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień, z możliwym zwiększeniem dawki do 3 mg/kg mc., którego dokonywano na podstawie obserwowanej odpowiedzi klinicznej na leczenie. Dalsze zwiększenie dawki do 5 mg/kg mc. 1 raz w tyg. było możliwe w tych przypadkach, w których odpowiedź kliniczna u chorych z potencjalnie neutralizującymi przeciwciałami

przeciwko lekowi była niewystarczająca. Należy jednak zauważyć iż u 7 z 9 włączonych do badania chorych zastosowano SEB w dawce 1 mg/kg co tydzień;

- w badaniach włączonych do analizy część wyników analizowano w ramach eksploracyjnych punktów końcowych (np. zmiany stężenia apolipoprotein B i A1 względem wartości początkowych w badaniu *ARISE*);
 - część wyników w raporcie analizowano dla podgrup chorych o małej liczebności w związku z tym wyniki dla tych podgrup powinny być rozpatrywane z ostrożnością;
 - część danych analizowano na podstawie informacji odczytanych z wykresów w związku z tym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
 - do części wyników z badania *ARISE* w dokumencie *EMA 2015* nie przedstawiono danych liczbowych a jedynie informacje o istotności statystycznej różnic między grupami. Dane te przedstawiono jedynie poglądowo z uwagi na brak dokładnych danych umożliwiających samodzielne obliczenia istotności statystycznej;
 - nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej.
-

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej:

- **w populacji dzieci i dorosłych** z LAL-D – przeprowadzono bezpośrednie porównanie SEB+BSC względem PLC+BSC³⁸ na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania **ARISE (LAL-CL02)**, w którym uczestniczyli chorzy ≥ 4 r.ż. Dodatkowo w analizie uwzględniono wyniki dla chorych kontynuujących stosowanie SEB w otwartej fazie przedłużonej badania **ARISE**. W raporcie przedstawiono także wyniki jednoramiennego, otwartego badania **LAL-CL06**, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D > 8 m.ż (w tym chorzy w wieku 2-4 r.ż. z LAL-D którzy nie kwalifikowali się do włączenia do innych badań SEB);
- **w populacji niemowląt** z LAL-D – do analizy włączono jednoramienne, otwarte badanie **VITAL (LAL-CL03)**, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D < 8 m.ż., wykazujący zahamowanie wzrostu lub inne dowody na obecność szybko postępującej choroby z początkiem potwierdzonym przed 6. miesiącem życia. Jako ramię kontrolne zastosowano historyczną grupę kontrolną z badania naturalnego przebiegu choroby (badanie **LAL-1-NH01**) [NCT01358370], obejmującego nieleczonych chorych z LAL-D z zahamowaniem wzrostu. W raporcie przedstawiono także wyniki jednoramiennego, otwartego badania **LAL-CL08**, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D < 8 m.ż., u których stwierdzono obecność istotnych, objawów klinicznych, świadczących o szybkim postępie choroby, wymagających pilnej interwencji medycznej. Badanie to miało na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa SEB. Uczestniczyła w nim szersza populacja chorych niż w badaniu **VITAL** (do badania włączono chorych z szybko postępującą postacią choroby ale brak był konieczności spełnienia kryterium zahamowania wzrostu przed 6. miesiącem życia).

³⁸ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC

Dowody naukowe pochodzące z odnalezionych badań uzupełniono dodatkową analizą bezpieczeństwa opiniowanej technologii medycznej na podstawie danych odnalezionych na stronie EMA, FDA, WHO UMC czy ADRReports.

Analiza skuteczności badanej interwencji wykazała że w **populacji dzieci i dorosłych z LAL-D** leczenie sebelipazą alfa u znacznego odsetka chorych pozwala uzyskać redukcję i normalizację aktywności parametrów oceny funkcjonowania wątroby (m.in. AIAT, AspAT, GGT). Co więcej uzyskane wartości utrzymują się na stabilnym poziomie w miarę wydłużenia czasu trwania terapii SEB. Zastosowanie terapii SEB umożliwia także poprawę parametrów dotyczących oceny dyslipidemii tj. istotnie statystycznie większą zmianę (obniżenie) stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów oraz większą zmianę (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL niż w przypadku zastosowania PLC+BSC. Wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii SEB obserwowano dalszą poprawę biomarkerów aterogenności. Wykazano również iż terapia SEB jest związana z poprawą parametrów antropometrycznych, ze znacznym zmniejszeniem stłuszczenia wątroby, zmniejszeniem zaawansowania zwłóknienia wątroby oraz zmniejszeniem częstości występowania zwłóknienia wątroby oraz z obniżeniem objętości wątroby i śledziony. Sebelipaza alfa obniża także inkrementalne ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej.

W **populacji niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D** wykazano znaczący wpływ terapii SEB na poprawę przeżycia chorych – w badaniu *VITAL* około 56% chorych przeżyło **do ≥60. m.ż, mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 5,2 (4,8; 5,6) lat, natomiast w badaniu LAL-CL08 odsetek chorych, którzy osiągnęli 36. miesiąc życia wynosił 75,0%³⁹, a mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 3,2 (2,3; 3,4) lat.** Dla porównania w historycznej grupie kontrolnej z badania *LAL-1-NH01* żadne z 21 niemowląt nie dożyło do 8 m.ż. Wyniki przedstawione w raporcie wskazują także iż terapia SEB wpływa na znaczne zmniejszenie odsetka chorych spełniających kryteria niedożywienia (tzn. zahamowania wzrostu, wyniszczenia lub niedowagi). Podobnie jak w przypadku populacji dzieci i dorosłych, wykazano iż stosowanie SEB u niemowląt pozwala na obniżenie i normalizację parametrów oceny funkcjonowania wątroby (np. AIAT, AspAT, bilirubiny i GGT), poprawę parametrów antropometrycznych (wzrost WFA i LFA na siatce centylowej) oraz poprawę parametrów oceny dyslipidemii (tj. stężenia triglicerydów i cholesterolu). Wykazano także korzystny wpływ sebelipazy alfa w odniesieniu do parametrów hematologicznych

³⁹ W publikacji *Vijay 2021* wskazano, że szacowane przeżycie chorych do 3 lat wynosiło 80%.

(osiągnięcie i utrzymanie TFNH, zwiększenie stężenia hemoglobiny czy normalizację liczby płytek krwi). U niemowląt stosujących SEB odnotowano także obniżenie objętości watroby i śledziony. Wykazano również korzystny wpływ SEB na zdolności adaptacyjne, ogólną motorykę, zdolności językowe i umiejętności osobiste i społeczne oceniane w teście przesiewowym Denver II.

Należy podkreślić iż otrzymane wyniki były spójne we włączonych do raportu badaniach klinicznych, a w raporcie uwzględniono dane obejmujące wszystkie grupy wiekowe oraz podgrupy chorych będących na różnym etapie progresji choroby.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania badanej interwencji i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa SEB jest akceptowalny. W analizowanych badaniach nie odnotowano przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych. Większość odnotowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie (u chorych stosujących SEB najczęściej występował m.in. ból głowy, gorączka, zakażenie górnych oddechowych, biegunka, wymioty, kaszel, katar, zapalenie nosogardzieli, tachykardia i ból jamy ustnej). Odnotowane reakcje związane z wlewem najczęściej nie były ciężkie, miały łagodny stopień nasilenia i były możliwe do wyleczenia przez przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji, konwencjonalne leczenie przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe i/lub inne leczenie wspomagające. U części chorych odnotowano powstanie ADA jednak nie wykazano by obecność ADA wpływała na profil bezpieczeństwa SEB. Wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii SEB nie obserwowano pogorszenia profilu bezpieczeństwa terapii. W opinii EMA stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Kanuma® w leczeniu LAL-D we wszystkich grupach wiekowych jest pozytywny.

Jak podkreślono w dokumencie *EMA 2015 LAL-D* jest chorobą wyniszczającą zwłaszcza u chorych z szybko postępującą postacią. W tej populacji oczekiwana długość życia nie przekracza 6. miesiąca życia, w związku z czym istnieje wyraźna i pilna potrzeba wdrożenia skutecznej i bezpiecznej terapii dla chorych z niedoborem LAL.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Kanuma® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Podsumowanie wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz dodatkowej oceny bezpieczeństwa dla wnioskowanej technologii medycznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 110.

Podsumowanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa sebelipazy alfa u chorych z niedoborem LAL

Źródło danych	Podsumowanie
NIEDOBÓR LAL U DZIECI I DOROSŁYCH	
ARISE (LAL-CL02)	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo terapii SEB u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL oceniono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy tj. badania <i>ARISE</i>. W badaniu wykonano porównawczą ocenę SEB+BSC względem grupy PLC+BSC⁴⁰. Okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby trwał w badaniu <i>ARISE</i> 20 tygodni.</p> <p style="text-align: center;">Ocena skuteczności (faza podwójnie zaślepiena i otwarta faza przedłużona)</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu <i>ARISE</i> była ocena częstości występowania normalizacji aktywności AIAT. W 20. tygodniu badania normalizację aktywności AIAT odnotowano ogółem u około 31% chorych stosujących SEB oraz jedynie u około 7% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a <u>niska wartość parametru NNT wynosząca 5 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji</u>. Normalizację aktywności AspAT i normalizację aktywności GGT po 20 tygodniach terapii w badaniu <i>ARISE</i> także odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. <u>W fazie przedłużonej badania <i>ARISE</i> w czasie 256 tygodni terapii SEB normalizację aktywności AIAT i AspAT u chorych kontynuujących stosowanie SEB odnotowano odpowiednio u 55,6% i 69,4% chorych</u>. W grupie stosującej SEB odnotowano po 20 tygodniach terapii zmianę (redukcję) aktywności AIAT i AspAT średnio o odpowiednio 53% i 44%, tymczasem w grupie kontrolnej średnia zmiana (redukcja) wynosiła odpowiednio jedynie 6% i 7%.</p> <p>W ogólnej populacji chorych w badaniu <i>ARISE</i> odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę (obniżenie) stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wykazano także większą zmianę (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL w grupie stosującej SEB+BSC niż w grupie PLC+BSC, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Co ważne istotnie większą poprawę biomarkerów aterogenności (tj. liczby cząstek LDL, stężenia cholesterolu LDL, stężenia cholesterolu HDL i cholesterolu nie-HDL) u chorych stosujących SEB obserwowano niezależnie od statusu dotyczącego stosowania leków obniżających poziom lipidów w chwili rozpoczęcia badania.</p> <p style="background-color: black; color: white; padding: 2px;">[REDACTED]</p> <p><u>W otwartej fazie przedłużonej badania <i>ARISE</i> obserwowano dalszą poprawę biomarkerów aterogenności (w tym zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, triglicerydów i cholesterolu nie-HDL oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL) u chorych kontynuujących stosowanie SEB. Co ważne poprawę biomarkerów aterogenności obserwowano zarówno w podgrupie chorych stosujących LLM, jak i u chorych nie stosujących LLM.</u></p>

⁴⁰ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC

W 20. tygodniu badania *ARISE* średnia zmiana (zmniejszenie) **zawartości tłuszczu w wątrobie** wynosiła w populacji ogólnej, w grupie badanej 32% a w grupie kontrolnej 4,2%. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. W podgrupie chorych dla których dostępne były wyniki dwóch biopsji, ogółem u 63% chorych stosujących SEB doszło do zmniejszenia **stłuszczenia wątroby** (zmniejszenie o $\geq 5\%$) ocenianego morfometrią w porównaniu z 40% chorych otrzymujących PLC+BSC. Różnica między grupami nie była jednak statystycznie znamienna. U chorych kontynuujących stosowanie SEB w czasie 52 tygodni terapii zmniejszenie stłuszczenia wątroby ocenianego morfometrią o ≥ 5 pkt odnotowano u 58,3% chorych. Odnotowana średnia **zmiana objętości wątroby** w badaniu MRI wynosiła po 20 tygodniach terapii -10,3% w grupie stosującej SEB i -2,7% w grupie kontrolnej. Według wyników dla fazy przedłużonej badania *ARISE* w czasie 256 tygodni średnia zmiana objętości wątroby w badaniu MRI wynosiła -24,0%. Co ważne w badaniu wykazano także iż u 12 chorych kontynuujących stosowanie SEB, u których wykonano biopsję wątroby w chwili rozpoczęcia badania i w tygodniu 52., u 50% wykazano **zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby** o ≥ 2 stopnie, a u 16,7% chorych wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o 1 stopień.

W badaniu *ARISE* u chorych stosujących SEB odnotowano także **zmniejszenie rozmiaru śledziony** względem wartości początkowych (o 6,8%). W grupie kontrolnej wykazano zaś wzrost rozmiaru śledziony o 5,8%. Różnica między grupami według danych przedstawionych przez autorów badania była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Shah 2015* po 20 tygodniach terapii w grupie badanej wykazano **redukcję inkrementalnego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej** o 206,7% a w grupie kontrolnej redukcja ta wynosiła 14,3%.



Ocena bezpieczeństwa (faza podwójnie zaślepiena i otwarta faza przedłużona)

W badaniu *ARISE* w czasie 20 tygodni fazy podwójnie zaślepionej oraz w fazie przedłużonej badania u chorych kontynuujących stosowanie SEB nie odnotowano ani jednego przypadku **zgonu**.

W badaniu *ARISE* ciężkie **działania niepożądane** odnotowano w czasie 20 tygodni fazy podwójnie zaślepionej u 2,8% chorych w grupie badanej natomiast nie zaobserwowano ich u chorych w grupie kontrolnej. Działania niepożądane odnotowano zaś u 13,9% chorych w grupie badanej i u 20,0% chorych w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. W fazie otwartej był spójny z profilem ustalonym w czasie fazy podwójnie zaślepionej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w badaniu *ARISE* u 5,6% chorych w grupie badanej i u 3,3% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano w czasie 20 tygodni fazy podwójnie zaślepionej badania u 8,3% chorych w grupie badanej i 3,3% chorych w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. U chorych kontynuujących stosowanie SEB w fazie przedłużonej ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 16,7% chorych. Poszczególne zdarzenia występowały jedynie u pojedynczych chorych (nie częściej niż u 5,6%).

Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 20 tygodni odnotowano u około 86% chorych w grupie badanej i u około 93% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Większość odnotowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie. U chorych kontynuujących stosowanie SEB w badaniu *ARISE* w fazie przedłużonej zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 97,2% chorych (większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych także miała nasilenie łagodne lub umiarkowane). Żaden chory nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

	<p>W ramach poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych w fazie zaślepionej badania u chorych stosujących SEB najczęściej występował ból głowy (27,8% chorych), gorączka (19,4% chorych) oraz zakażenie górnych oddechowych, biegunka i ból jamy ustnej (każde u 16,7% chorych). W grupie kontrolnej najczęściej odnotowywano ból głowy, krwawienie z nosa, zakażenie górnych oddechowych, gorączkę (każde u 20% chorych). Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść badanej interwencji) odnotowano dla częstości występowania zapalenia gardła. Dla żadnego z pozostałych odnotowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami. W fazie przedłużonej badania u chorych najczęściej występował ból głowy (52,8% chorych), zapalenie nosogardzieli (47,2% chorych), gorączka (41,7% chorych), kaszel (33,3% chorych) i zakażenie górnych dróg oddechowych/ból nadbrzusza (po 27,8% chorych).</p> <p>W czasie 20 tygodni leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej ≥ 1 pozytywny wynik testu ELISA na obecność ADA odnotowano u 5 (14,3%) chorych stosujących SEB. Miana przeciwciał były na ogół niskie i nietrwale, a <u>obecność przeciwciała nie miało wpływu na zmienne wyniki bezpieczeństwa czy skuteczności.</u></p>
<p>LAL-CL06</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo SEB zostały ocenione na podstawie jednoramiennego, otwartego badania LAL-CL06, w którym uczestniczyły dzieci (powyżej 8 m.ż.) i osoby dorosłe z LAL-D (N=31 chorych). Łącznie okres leczenia SEB w badaniu trwał 144 tygodnie tj. 36 mies.</p> <p style="text-align: center;">Ocena skuteczności</p> <p>Odsetek chorych ze stwierdzoną aktywnością AIAT oraz AspAT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ wyniósł w badaniu odpowiednio 84,2% i 94,7% po 36 miesiącach terapii SEB. Wyniki badania wskazują iż stosowanie SEB skutkowało obniżeniem aktywności transaminaz w 36. miesiącu badania o odpowiednio -43,2% i -32,7% dla AIAT i AspAT oraz obniżeniem aktywności GGT o 34,3%.</p> <p>W badaniu LAL-CL06 wartości stężeń cholesterolu LDL i nie-HDL w 24. miesiącu badania uległy obniżeniu o 28,0% względem wartości początkowych. Wartość stężenia cholesterolu HDL w tym samym punkcie czasowym uległa zwiększeniu o 31% względem wartości na początku badania. W 36. miesiącu badania obserwowano dalsze zmiany stężenia lipidów. Dla cholesterolu LDL, HDL i całkowitego cholesterolu zmiany ta wyniosły kolejno -34,3%, 30,3% i -24,4%, natomiast dla triglicerydów -19,4%.</p> <p style="text-align: center;">[REDACTED]</p> <p>W badaniu LAL-CL06 oceniano także odsetek chorych z zaobserwowaną zmianą wyniku w klasyfikacji Child-Pugh. Skala ta jest stosowana w praktyce klinicznej do oceny rokowania u osób z przewlekłą chorobą wątroby, natomiast w tym badaniu wykorzystano ją w celu oceny wpływu sebelipazy alfa na czynność wątroby. Im wyższa wartość, tym wyższa klasa w skali Child-Pugh i gorszy stan wątroby chorego. U większości chorych nie zaobserwowano pogorszenia czynności wątroby w 36. miesiącu badania względem wartości otrzymanej na początku badania a u 1 (5,6%) chorego stwierdzono obniżenie wyniku w klasyfikacji Child-Pugh z klasy A na klasę B. Obniżenie o ≥ 2 punkty w skali dla stłuszczenia mikropęcherzykowego oraz dla zapalenia komórek zrazikowych zaobserwowano u 26,7% chorych i 6,7% chorych. Wzrost wyniku o ≥ 2 punkty zaobserwowano u 6,7% chorych dla zapalenia komórek zrazikowych. Na początku badania u 20 chorych stwierdzono zwłóknienie wątroby a u 8 marskość. Zwłóknienie wątroby w 24. miesiącu badania stwierdzono jedynie u 12 chorych, a marskość wątroby u 4 chorych.</p> <p>W badaniu LAL-CL06 odnotowano znaczne obniżenie objętości wątroby i śledziony względem wartości obserwowanych na początku badania [REDACTED]. Długookresowe stosowanie SEB (36. miesięcy) wiązało się z obserwowaniem dalszych zmian, które wyniosły -19,7 i -16,8% odpowiednio dla objętości wątroby i śledziony. [REDACTED]</p> <p style="text-align: center;">Ocena bezpieczeństwa</p>

	<p>W badaniu <i>LAL-CL06</i> nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu. Ciężkie działania niepożądane stwierdzono u 1 chorego, a działań niepożądanych doświadczyło 8 (25,8%) chorych. TEAE o ciężkim stopniu nasilenia zaobserwowano u 1 chorego z podgrupy wiekowej $2 \leq 4$ lat i u 1 chorego z podgrupy chorych od 4-18 r.ż. W podgrupie chorych >18 lat zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasileniu powstałe w czasie leczenia stwierdzono u 2 chorych.</p> <p>W badaniu <i>LAL-CL06</i> w przypadku chorych stosujących SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 96,8% (30 chorych), natomiast w podgrupach chorych stosujących SEB w dawkach 3,0 mg/kg QOW i 3,0 mg/kg QW częstości te wynosiły kolejno 90,9 i 100,0% (odpowiednio 10 i 4 chorych). Zdarzeniami występującymi u największej liczby chorych były: gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=15, 48,4% chorych), zapalenie nosogardzieli w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=13, 41,9% chorych) oraz biegunka w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=12, 38,7% chorych). Reakcje związane z infuzją w 24. miesiącu badania zaobserwowano u 9,7% chorych, przy czym u 2 chorych stwierdzono, iż nasilenie IAR było co najwyżej łagodne, a u 1 chorego określono je jako umiarkowane.</p> <p>Odsetek chorych, u których potwierdzono obecność ADA w 36. miesiącu badania wynosił 6,5%. U żadnego chorego nie zaobserwowano jednak występowania przeciwciał neutralizujących.</p>
<p>NIEDOBÓR LAL U NIEMOWLĄT</p>	
<p><i>VITAL (LAL-CL03)</i></p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo terapii SEB u niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D oceniona została na podstawie otwartego badania <i>VITAL</i>. W badaniu <i>VITAL</i> (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o <u>zbliżonej charakterystyce klinicznej</u> do grupy stosującej SEB w badaniu. Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych⁴¹ chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem rozwoju z badania <i>LAL-1-NH01</i> opisującego naturalny przebieg choroby. Jak wskazano w publikacji <i>Jones 2017</i> szybka progresja choroby i wysoki wskaźnik śmiertelności u chorych z niedoborem LAL <u>wykluczył w tym przypadku możliwość zastosowania grupy kontrolnej stosującej placebo w tym badaniu.</u></p> <p style="text-align: center;">Ocena skuteczności</p> <p>W badaniu <i>VITAL</i> wykazano istotny klinicznie wpływ sebelipazy alfa na poprawę przeżycia u niemowląt z niedoborem LAL, które wykazywały brak wzrostu lub inne oznaki szybko postępującej choroby w czasie pierwszych 6 miesięcy życia. Około 67% chorych stosujących SEB osiągnęło co najmniej 12 m.ż., a około 56% chorych przeżyło aż do ≥ 60. m.ż. <u>Mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 5,2 (4,8; 5,6) lat.</u> Dla porównania w historycznej grupie kontrolnej z badania <i>LAL-1-NH01</i> <u>żadne z 21 niemowląt nie dożyło do 8 m.ż.</u></p> <p>W badaniu odnotowano u chorych stosujących SEB poprawę wskaźnika WFA i LFA na siatce centylowej w czasie terapii SEB. Dla porównania, według danych z publikacji <i>EMA 2015</i> w historycznej grupie kontrolnej w badaniu <i>LAL-1-NH01</i>, obserwowano szybki i znaczny spadek WFA i LFA w miarę upływu czasu.</p> <p>W chwili rozpoczęcia badania odsetek chorych spełniających kryteria niedożywienia (tzn. zahamowania wzrostu, wyniszczenia lub niedowagi) wynosił odpowiednio 50%, 25% i 25%. Wraz w wydłużeniem czasu trwania terapii SEB odnotowano zmniejszenie odsetka chorych spełniających kryteria niedożywienia. W 12. miesiącu badania tylko u 1 chorego odnotowano zahamowanie wzrostu (u żadnego chorego nie wykazano</p>

⁴¹ Chorych nieleczonych definiowano jako chorych u których nie wykonano HSCT, przeszczepienia wątroby i nie zastosowano ERT

wyniszczenia lub niedowagi). W badaniu VITAL do 60 mies. terapii u wszystkich chorych stosujących SEB występował brak zahamowania wzrostu, wyniszczenia czy niedowagi.

Według danych przedstawionych w badaniu VITAL u chorych stosujących SEB obserwowano szybką redukcję stężenia **AIAT, AspAT, bilirubiny i GGT** już od pierwszego tygodnia terapii. W kolejnych miesiącach stężenie AIAT, AspAT, bilirubiny i GGT utrzymywało się na stabilnym poziomie. Należy podkreślić iż w chwili rozpoczęcia badania VITAL mediana stężenia AIAT i AspAT wynosiła 145,0 i 125,0 j./l. a po 60 mies. terapii uległa znacznemu obniżeniu i wynosiła odpowiednio 26,5 i 44,5 j./l. Normalizację poziomów transaminaz osiągnięto w badaniu u 4 (66,7%) chorych z podwyższonym początkowym poziomem AspAT i wszystkich czterech chorych z podwyższonym wyjściowym poziomem AIAT.

Dla porównania, według danych z publikacji EMA 2015 w historycznej grupie kontrolnej w badaniu LAL-1-NH01 nie zaobserwowano normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby.

W badaniu VITAL do 60 mies. osiągnięcie **TFNH** przez co najmniej 4 tygodnie podczas leczenia i utrzymanie TFHN odnotowano odpowiednio u 6 (100,0%) chorych (w tym u 3 chorych z niskim poziomem hemoglobiny na początku badania) i u 2 (33,3%) chorych stosujących SEB. Szacowana mediana czasu do osiągnięcia TFHN wynosiła 4,6 (95% CI: 0,3; 16,6) miesiąca. Należy podkreślić iż w chwili rozpoczęcia badania VITAL mediana stężenia hemoglobiny wynosiła 93,0 g/l a po 60 mies. terapii wzrosła do wartości 115,5 g/l.

Według danych przedstawionych w publikacji Vijay 2021 w badaniu VITAL w czasie 60 miesięcy odnotowano redukcję mediany stężenia cholesterolu całkowitego z 139,2 mg/dl do 112,1 mg/dl, stężenia cholesterolu LDL z 109,4 mg/dl do 64,2 mg/dl, wzrost stężenia cholesterolu HDL z 8,9 mg/dl do 18,9 mg/dl oraz spadek stężenia triglicerydów z 163,9 mg/dl do 99,2 mg/dl.

W badaniu VITAL wykonano przesiewowy **test rozwoju Denver II**, który służy do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych. W analizie wykonanej dla chorych którzy osiągnęli ≥ 24 m.ż. czterech z pięciu chorych uzyskało wynik „normalny” w testowanych kategoriach. Wynik dla 1 chorego oceniono jako „normalny” w trzech z czterech kategorii (sklasyfikowany jako „podejrzany” pod względem językowym). Najstarszy chory w badaniu poszedł do przedszkola w wieku 3 lat i uczęszczał do szkoły bez żadnych trudności w porównaniu z rówieśnikami.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu VITAL w czasie maksymalnie 5 lat obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu z powodu działań niepożądanych**. Ciężkie **działania niepożądane** wystąpiły u 1 chorego (reakcje związane z wlewem), a działania niepożądane wystąpiły ogółem u 6 (66,7%) chorych (głównie reakcje związane z wlewem).

	<p>W badaniu <i>VITAL</i> zdarzenia niepożądane wystąpiły w czasie maksymalnie 5 lat obserwacji u wszystkich chorych, w tym u 88,9% chorych w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W ramach poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych u chorych najczęściej występowały biegunka i wymioty (każde u 66,7%), gorączka, kaszel, katar i zapalenie nosogardzieli (każde u 55,6% chorych). U 4 chorych zaobserwowano łagodne reakcje związane z wlewem. U 1 chorego stwierdzono zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia, które jednak wystąpiło jednocześnie z istotnymi zakażeniami niezwiązanymi z leczeniem. Wszystkie reakcje związane z wlewem skutecznie wyleczono przez przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji, konwencjonalne leczenie przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe i/lub inne leczenie wspomagające.</p> <p>W badaniu <i>VITAL</i> przeciwciała przeciwko leкови w teście ELISA odnotowano u 4 (66,7%) chorych (w tym u 2 chorych wykazano występowanie przeciwciał neutralizujących). U większości chorych wystąpienie ADA miało miejsce w czasie pierwszych 2 miesięcy ekspozycji na lek.</p>
<p>LAL-CL08</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo SEB zostało oceniane na podstawie jednoramiennego, otwartego badania <i>LAL-CL08</i>, w którym uczestniczyli niemowlęta (do 8 m.ż.) z szybko postępującą postacią LAL-D (N=10 chorych).</p> <p style="text-align: center;">Ocena skuteczności</p> <p>W badaniu <i>LAL-CL08</i> odsetek chorych, którzy osiągnęli 12. miesiąc życia wynosił 90,0%, natomiast do 18. i 24. miesiąca przeżyło po 80,0% chorych. Odsetek chorych, którzy osiągnęli 36. miesiąc życia w badaniu wynosił 75,0%. W publikacji <i>Vijay 2021</i> wskazano, że szacowane przeżycie chorych do 3 lat wynosiło 80%. Mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 3,2 (2,3; 3,4) lat. W badaniu odnotowano 2 zgony. Wszystkie zgony zostały uznane jako niezwiązane z badanym lekiem. Mediana wieku w momencie zgonu wynosiła 9,33 (zakres: 4,9; 13,8) mies.</p> <p>U chorych uczestniczących w badaniu odnotowano poprawę parametrów antropometrycznych. Na początku badania wskaźnik WFA był niski (mediana percentyli WFA wynosiła 1,059), a następnie obserwowano wzrost wyniku wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia (po 39 miesiącach mediana percentyli WFA wynosiła aż 76,143).</p> <p>W badaniu <i>LAL-CL08</i> oceniano odsetek chorych z zahamowaniem rozwoju, wyniszczeniem lub niedowagą. Odnotowano znaczną poprawę w analizowanych parametrach po 39 miesiącach terapii. Odsetek chorych zmniejszył się z 44,4% na początku badania [redacted] w przypadku parametru zahamowanie rozwoju, natomiast biorąc pod uwagę punkty końcowe wyniszczenie i niedowaga, dla obu zaobserwowano obniżenie [redacted] z odpowiednio 55,6% i 60,0% na początku badania. <u>Co ważne zahamowania rozwoju, wyniszczenia czy niedowagi nie odnotowano u żadnego z chorych już po 12 miesiącach terapii SEB.</u></p> <p>Po zakończeniu leczenia SEB normalizację aktywności AIAT i AspAT odnotowano u 42,9 i 50,0% chorych [redacted]</p> <p>[redacted] Po 156 tygodniach leczenia SEB zaobserwowano wyraźną zmianę aktywności transaminaz w porównaniu do median otrzymanych na początku badania, które dla AIAT i AspAT wynosiły odpowiednio: 37,0 (zakres: 28; 248) i 99,5 (zakres: 56; 441) j/l. Po zakończeniu leczenia SEB, dane te prezentowały się następująco, 29,0 (22; 106) dla AIAT oraz 44,0 (38; 110) j/l dla AspAT.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] Jak wskazano w publikacji <i>Vijay 2021</i> na początku badania mediana stężenia cholesterolu LDL i HDL wynosiła odpowiednio 119,0 mg/dl i 9,4 mg/dl. W tygodniu 156. (39 mies.) mediana ta wynosiła 76,6 mg/dl i 13,1 mg/dl.</p>

W badaniu odnotowano poprawę stężenia hemoglobiny (na początku badania stężenie hemoglobiny wynosiło 90,0 g/l, a po zakończeniu leczenia SEB 113,0 g/l). Po 36. miesiącach badania, osiągnięcie TFHN zaobserwowano u 70,0% chorych. Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia **TFHN** wynosiła 5,5 (zakres: 3,7; 19,6) miesięcy. Większość chorych utrzymała TFHN przez ≥ 13 tygodni, jednakże żaden z tych chorych nie spełnił kryteriów dotyczących utrzymania TFHN ponieważ normalizacja została osiągnięta dopiero po 8 tygodniu. Odsetek chorych z normalizacją **liczby płytek krwi** w badaniu *LAL-CL08* wynosił 75,0% chorych. U chorych tych odnotowano szybkie zwiększenie liczby płytek krwi już od 1. tygodnia i wartość prawidłowa była utrzymana do ostatniej oceny.

Zaobserwowano wyraźną zmianę wartości w porównaniu do median otrzymanych na początku badania, które dla objętości wątroby i śledziony wynosiły odpowiednio: 3,2 i 5,8 wielokrotności prawidłowej. Po zakończeniu leczenia SEB, dane te prezentowały się następująco, 1,9 wielokrotności prawidłowej objętości wątroby oraz 4,0 wielokrotności prawidłowej objętości śledziony.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *LAL-CL08* nie odnotowano przypadków **zgonu** z powodu działań niepożądanych. Ciężkie **działania niepożądane** w okresie obserwacji wynoszącym 39 miesięcy, wystąpiły u 50,0% uczestników badania, a zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane lub prawdopodobnie związane z zastosowaną interwencją, obserwowano u 80,0% chorych z badania (najczęściej: tachykardia i gorączka).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych biorących udział w badaniu. Zdarzeniami występującymi u największej liczby chorych były: nieżyt żołądka i jelit w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=6, przy 7 zdarzeniach), gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=6, przy 12 zdarzeniach) oraz wymioty w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=5, przy 8 zdarzeniach), wymioty w podgrupie stosującej SEB w dawce 5,0 mg/kg (n=4, przy 8 zdarzeniach) i biegunka w podgrupie stosującej SEB w dawce 3,0 mg/kg (n=4, przy 6 zdarzeniach).

W badaniu *LAL-CL08* częstość występowania **zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia** powstałych w czasie leczenia analizowano jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdarzenia te odnotowano u 7 (70,0%) chorych.

Zdarzenia niepożądane w czasie 39 miesięcy wystąpiły u wszystkich uczestników badania, przy czym 30% tych zdarzeń charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych ogółem najczęściej odnotowano gorączkę (100,0% chorych), biegunkę i wymioty (po 90,0% chorych) oraz tachykardię (80,0%).

Reakcją związaną z infuzją występującą u największej liczby chorych była tachykardia (7 chorych). Większość IAR ustąpiła po zmniejszeniu / przerwaniu / przerwaniu całkowitym wlewu i / lub po zastosowaniu terapii konwencjonalnej.

W badaniu *LAL-CL08*, w 39 miesiącu jego trwania, **obecność ADA** potwierdzono u 60,0% chorych. U wszystkich tych chorych stwierdzono także obecność przeciwciał neutralizujących. Nie wykazano by powstanie ADA wpływało na bezpieczeństwo terapii, ale u 3 chorych odnotowano wpływ neutralizujących ADA na odpowiedź kliniczną na leczenie.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

RMP 2015, EMA 2015,
ChPL Kanuma®,
FDA 2015,

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem SEB należą:

- reakcje alergiczne, w tym ryzyko wystąpienia reakcji całego ciała o ciężkim nasileniu (reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja).

komunikaty PRAC,
ADRReports i WHO
UMC

Do potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem SEB należą:

- rozwój przeciwciał przeciwko sebelipazie alfa (rozwój ADA wpływający na odpowiedź na lek);
- stosowanie w populacji chorych z alergią na jaja.

Jak wskazano w *ChPL Kanuma*® większość odnotowanych poważnych działań niepożądanych, jakie wystąpiły u chorych obserwowanych w badaniach klinicznych, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej. Wspomniane objawy, które wystąpiły u dwóch lub więcej chorych, obejmowały: ból brzucha, pobudzenie, dreszcze, biegunkę, wyprysk, nadciśnienie tętnicze, drażliwość, obrzęk krtani, nudności, obrzęk, błądność, świąd, gorączkę/wzrost temperatury ciała, wysypkę, częstoskurcz, pokrzywkę i wymioty. Większość z wymienionych działań wystąpiła podczas infuzji lub w czasie 4 godzin od jej zakończenia.

Zgodnie ze znanym mechanizmem działania rozważanego leku, po rozpoczęciu jego stosowania zaobserwowano bezobjawowe zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi. Ogółem, występowało ono w czasie pierwszych 2 do 4 tygodni trwania terapii, natomiast zmniejszenie tych stężeń obserwowano w czasie dalszych 8 tygodni leczenia.

U chorych odnotowano także pojawienie się przeciwciał skierowanych przeciwko substancji czynnej produktu leczniczego Kanuma® – sebelipazie alfa. Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne ograniczone dane, wydaje się, że ADA występują z większą częstością u niemowląt. Nie określono związku pomiędzy wystąpieniem ADA przeciwko sebelipazie alfa a zmniejszeniem skuteczności leczenia lub wystąpieniem działań niepożądanych.

W bazie *ADRReports* i *WHO UMC* u chorych stosujących SEB najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Jak podkreślono w dokumencie *EMA 2015* połączenie pilnej potrzeby wdrożenia terapii i zaobserwowanych pozytywnych wyników dotyczących skuteczności wraz z długookresowym monitorowaniem skuteczności i bezpieczeństwa po zatwierdzeniu leku, pozwala na stwierdzenie, że dostępne obecnie dane są wystarczające do wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka u chorych z niedoborem LAL we wszystkich grupach wiekowych. W dokumencie wydanym przez EMA w 2015 roku uznano, iż **stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Kanuma® w leczeniu LAL-D we wszystkich grupach wiekowych jest pozytywny** [EMA 2015].

6. Dyskusja

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest ciężką, progresywną chorobą związaną z dużą liczbą ciężkich powikłań. U niemowląt powikłania te obejmują brak rozwoju (zahamowanie wzrostu) z postępującym uszkodzeniem wątroby i szybki rozwój zwłóknienia wątroby. Hepatosplenomegalia jest niezmienną cechą choroby i może być masywna, prowadząc do ograniczenia możliwości oddychania z powodu mechanicznego ucisku klatki piersiowej. Niedobór LAL występujący u niemowląt jest nagłym stanem medycznym. Postać ta postępuje bardzo szybko i kończy się śmiercią zwykle w pierwszym roku życia (**mediana przeżycia u chorych nieleczonych wynosi według danych literaturowych 3,7 mies., a u chorych z wczesnymi objawami zaburzenia wzrostu 3,5 mies.**) [Jones 2016]. Przegląd opisów przypadku wskazuje, że przeżywalność powyżej 12 miesięcy życia jest niezwykle rzadka dla chorych z zaburzeniami rozwoju fizycznego spowodowanymi ciężkim niedoborem LAL w pierwszym roku życia. U dzieci i dorosłych, przewlekłe uszkodzenie wątroby ze zwłóknieniem wątroby prowadzi do takich powikłań jak znaczące zaburzenia metabolizmu lipidów i dyslipidemia, co zwiększa ryzyko przedwczesnego rozwoju miażdżycy i zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych (w tym w wyniku zawału serca i udaru) [UPRP, ChPL Kanuma[®], CADTH 2018, Ługowska, NICE 2015, Jurecka 2013a, Pastores 2020, Strebinger 2019].

Chorzy w Polsce nie mają obecnie dostępu do skutecznej terapii LAL-D. W praktyce klinicznej stosuje się jedynie terapie wspomagające mające na celu jedynie kontrolę objawów i leczenie powikłań choroby. **Stosowane obecnie opcje terapeutyczne nie leczą choroby podstawowej** (nie wpływają na etiologię choroby). W związku z tym istnieje pilna potrzeba umożliwienia chorym dostępu do skutecznej terapii która przywróci chorym normalny rozwój fizyczny, znormalizuje funkcjonowanie wątroby i umożliwi chorym prowadzenie w miarę normalnego życia [UPRP]. **U chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna.**

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Kanuma[®]. Substancja czynna leku Kanuma[®], sebelipaza alfa, jest kopią enzymu, którego brakuje u chorych z deficytem lizosomalnej kwaśnej lipazy. **Sebelipaza alfa zastępuje brakujący enzym, pomagając rozkładać tłuszcze i zatrzymując ich gromadzenie się w komórkach organizmu** [EPAR 2015]. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że korzyści ze

stosowania produktu Kanuma® przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w krajach Unii Europejskiej. **Komitet zwrócił uwagę na brak skutecznych metod leczenia deficytu lizosomalnej kwaśnej lipazy i wysoką śmiertelność niemowląt z szybko postępującą chorobą.** CHMP uznał, że stosowanie leku Kanuma® prowadzi do istotnego zwiększenia przeżywalności niemowląt, a lek okazał się skuteczny w łagodzeniu objawów choroby u chorych w każdym wieku. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania nie stwierdzono żadnych większych zagrożeń [EPAR 2015].

Produkt leczniczy Kanuma® jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych z niedoborem LAL. Ponieważ sebelipaza alfa zastępuje brakujący enzym, może wpływać na poprawę istniejących objawów, jak i minimalizować dalsze związane z chorobą zaburzenia, poprzez zatrzymanie postępu choroby. Sebelipaza alfa oferuje podejście terapeutyczne które może zmienić naturalny przebieg choroby. **Lek ten może więc stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.**

W ramach *Analizy klinicznej w populacji dzieci i dorosłych* z LAL-D przeprowadzono bezpośrednie porównanie SEB+BSC względem PLC+BSC⁴² na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania **ARISE (LAL-CL02)**, w którym uczestniczyli chorzy ≥ 4 r.ż. Dodatkowo w analizie uwzględniono wyniki długookresowe dla chorych kontynuujących stosowanie SEB w otwartej fazie przedłużonej badania *ARISE*. W raporcie przedstawiono także wyniki jednoramiennego, otwartego badania **LAL-CL06**, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D >8 m.ż (w tym chorzy w wieku 2-4 r.ż. z LAL-D którzy nie kwalifikowali się do włączenia do innych badań SEB).

W populacji niemowląt z LAL-D do analizy włączono jednoramienne, otwarte badanie **VITAL (LAL-CL03)**, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D <8 m.ż., wykazujący zahamowanie wzrostu lub inne dowody na obecność szybko postępującej choroby z początkiem potwierdzonym przed 6. miesiącem życia. W raporcie przedstawiono także wyniki jednoramiennego, otwartego badania **LAL-CL08**, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D <8 m.ż., u których stwierdzono obecność istotnych, objawów klinicznych, świadczących o szybkim postępie choroby, wymagających pilnej interwencji medycznej. W tym badaniu uczestniczyła

⁴² W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC

szersza populacja chorych niż w badaniu *VITAL* (do badania włączono chorych z szybko postępującą postacią choroby ale brak był konieczności spełnienia kryterium zahamowania wzrostu przed 6. miesiącem życia).

W jednoramiennym badaniu *VITAL* (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu *VITAL*. Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych⁴³ chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem wzrostu z badania *LAL-1-NH01* opisującego naturalny przebieg choroby. Badanie *LAL-1-NH01* to zakończone międzynarodowe, wieloośrodkowe, retrospektywne badanie naturalnego przebiegu choroby u osób z niedoborem LAL zdiagnozowanych od 1 stycznia 1985 r. do 30 września 2011 r. Celem badania było scharakteryzowanie przeżycia chorych i kluczowych aspektów przebiegu klinicznego niedoboru LAL oraz stworzenie historycznej grupy kontrolnej dla badań oceniających skuteczność enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem LAL. Jak wskazano w publikacji *Jones 2017* szybka progresja choroby i wysoki wskaźnik śmiertelności u chorych z niedoborem LAL wykluczył w badaniu *VITAL* możliwość wyodrębnienia grupy kontrolnej stosującej placebo w tym badaniu. **Należy jednak podkreślić iż podejście to zostało uznane za odpowiednie przez EMA** gdyż w populacji niemowląt z szybko postępującą LAL-D brak jest obecnie skutecznej metody leczenia a chorzy umierają zwykle w ciągu kilku miesięcy.

W przypadku populacji dzieci i dorosłych w badaniu *ARISE* wykonano porównanie względem grupy PLC+BSC, przy czym faza podwójnie zaślepią trwała przez 20 tygodni. **Podejście to również zostało uznane przez EMA za odpowiednie**, gdyż ta postać LAL-D nie jest związana z aż tak dużym ryzykiem szybkiego wystąpienia zgonu jak w przypadku niemowląt, więc zastosowanie w badaniu grupy PLC przez krótki okres czasu jest akceptowalne (po zakończeniu fazy podwójnie zaślepią w badaniu *ARISE*, chorzy z obu grup otrzymywali SEB w ramach fazy przedłużonej badania).

W badaniu *ARISE* obie grupy chorych były zrównoważone pod względem danych demograficznych w chwili rozpoczęcia badania. Należy jednak zauważyć iż w badaniu *ARISE* uczestniczyli chorzy ze znacznym obciążeniem chorobą. U chorych włączonych do badania

⁴³ Chorych nieleczonych definiowano jako chorych u których nie wykonano HSCT, przeszczepienia wątroby i nie zastosowano ERT

występował bardzo wysoki poziom cholesterolu LDL (stężenie ≥ 190 mg/dl odnotowano u 50% chorych w grupie badanej i u około 67% chorych w grupie kontrolnej), u znacznego odsetka chorych występowała podwyższona aktywność GGT (36% w grupie badanej i 40% w grupie kontrolnej). Co więcej zwłóknienie wątroby na początku badania odnotowano u wszystkich chorych dla których dostępne były wyniki biopsji wątroby. Jednocześnie należy zauważyć iż mediana wieku chorych uczestniczących w badaniu nie była duża – wynosiła 13,5 i 13,0 lat odpowiednio w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Oznacza to **znaczne obciążenie chorobą mimo względnie młodego wieku chorych** uczestniczących w badaniu *ARISE*.

Program badań klinicznych dla leku Kanuma® **dostarcza dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii we wszystkich grupach wiekowych** tj. u niemowląt, dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym LAL-D. Podkreślenia wymaga także fakt iż w raporcie przedstawiono dane dla **długiego okresu obserwacji chorych** – w populacji niemowląt przedstawiono dane do 5 lat obserwacji (badanie *VITAL*) i do 39 mies. obserwacji w badaniu *LAL-CL08* natomiast w populacji dzieci i dorosłych przedstawiono dane dla 144 tygodni terapii SEB tj. 36 mies. w badaniu *LAL-CL06* i do 256 tygodni z badania *ARISE*.

W badaniach włączonych do analizy nie uczestniczyła duża liczba chorych (zwłaszcza w przypadku szybko postępującej postaci LAL-D). Nie powinno to jednak być rozpatrywane jako ograniczenie analizy gdyż niedobór LAL w obu jego postaciach (szybko postępujący u niemowląt i postać wolniej postępująca u dzieci/dorosłych) jest chorobą rzadką, co poważnie **ogranicza potencjalną liczbę chorych których można włączyć do badań klinicznych**. Jest to szczególnie istotne u niemowląt z szybko postępującą postacią choroby, które zwykle nie dożywają 6. miesiąca życia, co dodatkowo obniża już i tak niską dostępność potencjalnych chorych w tej grupie [EMA 2015]. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt iż z uwagi na małą świadomość dotyczącą tej choroby i niespecyficzne objawy w początkowej fazie choroby, chorzy z LAL-D często są błędnie diagnozowani.

Dawkowanie SEB w rozpatrywanych badaniach było generalnie zgodne z dawkowaniem wskazanym w *ChPL Kanuma*®. Co więcej w przypadku analiz bezpieczeństwa przedstawiono dostępne dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w zależności od dawki SEB stosowanej przez chorych. Zgodnie z treścią *ChPL Kanuma*® zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień w zależności od odpowiedzi

klinicznej. W badaniu *LAL-CL08* wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu. U 9 chorych dawkę zwiększono do 3 mg/kg co tydz., a u 7 chorych dawkę zwiększono następnie do 5 mg/kg co tydz., co było zgodne z protokołem badania i jeden chory otrzymał dawkę 7,5 mg/kg co tydz. W badaniu *VITAL* stosowano SEB w dawce 0,35 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień, z możliwym zwiększeniem dawki do 3 mg/kg mc., którego dokonywano na podstawie obserwowanej odpowiedzi klinicznej na leczenie. Dalsze zwiększenie dawki do 5 mg/kg mc. 1 raz w tyg. było możliwe w tych przypadkach, w których odpowiedź kliniczna u chorych z potencjalnie neutralizującymi przeciwciałami przeciwko lekowi była niewystarczająca. Należy jednak zauważyć iż u 7 z 9 włączonych do badania chorych zastosowano SEB w dawce 1 mg/kg co tydzień.

W przypadku dzieci i dorosłych bez szybko postępującej postaci niedoboru LAL, który wystąpił przed 6. miesiącem życia, zalecana dawka początkowa SEB wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na dwa tygodnie. W badaniu *ARISE* wszyscy chorzy otrzymywali SEB w dawce początkowej wynoszącej 1 mg/kg mc. co drugi tydzień. Zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. co 2 tyg. było dozwolone w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, a zmniejszenie dawki do 0,35 mg/kg mc. co 2 tyg. było dozwolone w przypadku niskiej tolerancji. Wszystkich zmian dawki dokonywano według decyzji badacza w porozumieniu ze sponsorem badania. Podobnie w badaniu *LAL-CL06* wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie. U 13 chorych zastosowano eskalację dawki zgodnie z protokołem badania, przy czym u 11 zastosowano dawkę 3 mg/kg co 2 tyg. i u 4 z tych chorych dawkowanie zwiększono do 3 mg/kg co tydz.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Wiarygodność badania randomizowanego *ARISE* oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. W związku z losowym przydziałem chorych do grup, utajnieniem kodu randomizacji, zaślepieniem uczestników i badaczy i przedstawieniem danych na temat utraty chorych, ryzyko błędu wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych czy z wykluczaniem oceniono jako niskie. W skali Jadad badanie *ARISE* oceniono na 5 pkt w 5-punktowej skali. Dodatkowo w analizie uwzględniono 3 jednoramienne badania eksperymentalne: *VITAL*, *LAL-CL06* i *LAL-CL08*. W badaniach jednoramiennych nie stosowano zaślepienia ale należy podkreślić iż wiedza na temat stosowanego leczenia nie

mogła wpływać na większość ocenianych punktów końcowych (parametry laboratoryjne oceny funkcjonowania wątroby, parametry hematologiczne, parametry oceny dyslipidemii, przeżycie chorych czy też wyniki biopsji wątroby). Ponad to ocena bezpieczeństwa w rozpatrywanych badaniach prowadzona była przez niezależny komitet oceniający. Badania włączone do analizy przeprowadzono na reprezentatywnej grupie chorych (włączano chorych z różnym stopniem zaawansowania choroby oraz w szerokim zakresie wiekowym). Populacja chorych poddana analizie w niniejszym raporcie odpowiadała populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym. Uznano więc iż **badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.**

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia, ponieważ wnioski oparto o 1 wysokiej jakości badanie kliniczne bezpośrednio porównujące SEB z PLC+BSC oraz o 3 badania jednoramienne. Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako niska, ponieważ w raporcie uwzględniono badania eksperymentalne (nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy). Należy jednak podkreślić iż w raporcie przedstawiono uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa badanej interwencji na podstawie danych odnalezionych na stronie EMA, danych z bazy WHO UMC czy danych z bazy ADRReports.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii SEB w leczeniu LAL-D. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o włączeniu do analizy badań pierwotnych, gdyż przeszukiwanie baz w analizowanych przeglądach zakończono najpóźniej w kwietniu 2018 roku i dlatego przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Skuteczność interwencji oceniono w badaniach włączonych do analizy za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych. Objawy LAL-D u niemowląt z szybko postępującą chorobą obejmują m.in. brak rozwoju, biegunkę, wzdęcie brzucha, niedokrwistość, powiększenie wątroby i śledziony oraz zaburzenia czynności wątroby. Wyniki badań przedstawione w raporcie wskazują, że leczenie sebelipazą jest skuteczne w leczeniu szybko postępującego niedoboru LAL u niemowląt. Wykazano, że sebelipaza alfa wpływa na klinicznie znaczącą poprawę w zakresie wieloukładowych i zagrażających życiu objawów LAL-D u

niemowląt, w tym na poprawę wzrostu (WFA), na biochemiczne markery uszkodzenia wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, nieprawidłowości hematologiczne takie jak niedokrwistość i trombocytopenia, profil lipidowy oraz stężenie ferrytyny w surowicy.

Jeśli niemowlę z LAL-D nie jest leczone, zgon następuje zwykle w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia (mediana wieku w chwili zgonu wynosi 3,7 miesiąca). **Leczenie LAL-D w okresie niemowlęcym ma zatem na celu poprawę przeżycia, gdyż szybko postępująca postać LAL-D u niemowląt jest chorobą zagrażająca życiu.** Dane z obu badań włączonych do raportu wskazują na **bardzo dobre wyniki skuteczności sebelipazy alfa względem przeżycia niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D.** W badaniu *VITAL* około 56% chorych przeżyło aż do ≥ 60 . m.ż, mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 5,2 (4,8; 5,6) lat, natomiast w badaniu *LAL-CL08* odsetek chorych, którzy osiągnęli 36. miesiąc życia wynosił aż 75,0⁴⁴%, a mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 3,2 (2,3; 3,4) lata. Dla porównania w historycznej grupie kontrolnej z badania *LAL-1-NH01* żadne z 21 niemowląt nie dożyło do 8 m.ż. **Wyniki te wskazują na kluczową rolę terapii lekiem Kanuma® w przedłużaniu przeżycia niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D,** które są zagrożone wczesnym wystąpieniem zgonu.

Niemowlęta z szybko postępującą prezentacją LAL-D często doświadczają poważnego zaburzenia wchłaniania składników odżywczych i zaburzeń wzrostu, które są dwoma głównymi czynnikami przyczyniającymi się do przedwczesnej śmiertelności w tej populacji. Zmniejszenie wskaźników zaburzenia rozwoju, w tym zahamowania wzrostu i wyniszczenia wśród niemowląt LAL-D jest ważne w przedłużaniu przeżycia niemowląt. W populacji niemowląt z zaburzeniami wzrostu wykazano **korzystny wpływ SEB na parametry antropometryczne, w tym na WFA – kluczowy parametr oceny wzrostu u niemowląt.** Należy zauważyć iż badaniu naturalnego przebiegu choroby wykazano u chorych pogorszenie parametrów antropometrycznych. W badaniach klinicznych SEB u niemowląt oceniano wpływ terapii w zakresie niedożywienia, zahamowania wzrostu i wyniszczenia. Dane przedstawione w badaniu *VITAL* wskazują iż wraz w wydłużeniem czasu trwania terapii SEB odnotowano **zmniejszenie odsetka chorych spełniających kryteria niedożywienia** (tzn. zahamowania wzrostu, wyniszczenia lub niedowagi). W 12. miesiącu badania tylko u 1 chorego odnotowano zahamowanie wzrostu (u żadnego chorego nie wykazano wyniszczenia lub niedowagi). W

⁴⁴ W publikacji *Vijay 2021* wskazano, że szacowane przeżycie chorych do 3 lat wynosiło 80%.

badaniu VITAL do 60 mies. obserwacji u wszystkich chorych stosujących SEB występował brak zahamowania wzrostu, wyniszczenia czy niedowagi. Ponadto wśród chorych leczonych SEB zaobserwowano tendencję do normalizacji wsparcia żywieniowego (zmniejszyło się zapotrzebowanie na żywienie dojelitowe / pozajelitowe podczas leczenia sebelipazą alfa).

Nieprawidłowości hematologiczne, takie jak niedokrwistość, są często obserwowane u niemowląt z LAL-D i są prawdopodobnie wynikają z kombinacji złego wchłaniania wtórnego do powikłań żołądkowo-jelitowych i są związane ze stanem zapalnym wtórnym do zespołu aktywacji makrofagów i hipersplenizmu z powodu często występującej splenomegalii obserwowanej u tych chorych. **Wyniki przedstawione w raporcie wskazują iż terapia SEB pozwala na zmniejszenie konieczności wykonywania transfuzji krwi** (w badaniu VITAL do 60 mies. osiągnięcie TFNH przez co najmniej 4 tygodnie podczas leczenia odnotowano u wszystkich 6 ocenianych chorych a utrzymanie TFHN u 2 (33,3%) chorych stosujących SEB. Szacowana mediana czasu do osiągnięcia TFHN wynosiła 4,6 miesiąca). Co więcej, żaden z pięciu chorych w badaniu VITAL nie wymagał transfuzji krwi od momentu osiągnięcia wieku 1 roku i 11 miesięcy. Natomiast w historycznej grupie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 transfuzje krwi wykonano u 62,9% chorych w badaniu i nie zaobserwowano zmiany poziomów hemoglobiny od momentu rozpoznania choroby aż do śmierci.

Podwyższone poziomy transaminaz (AIAT i AspAT) są markerami uszkodzenia komórek wątroby i są one często odnotowywane wśród chorych z LAL-D. Należy zauważyć iż w badaniu *ARISE* już w 20. tygodniu stosowania SEB normalizację aktywności AIAT odnotowano ogółem u około 31% chorych stosujących SEB (dla porównania w grupie kontrolnej jedynie u około 7% chorych, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej). Co więcej w fazie przedłużonej badania u chorych kontynuujących stosowanie SEB, w czasie 256 tygodni normalizację aktywności AIAT i AspAT u chorych kontynuujących stosowanie SEB odnotowano odpowiednio aż u 55,6% i 69,4% chorych. W badaniu *LAL-CL06* odsetek chorych ze stwierdzoną aktywnością AIAT oraz AspAT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ wynosił odpowiednio 81,5 i 92,6% chorych w 24. miesiącu badania w 36. miesiącu badania odsetki te uległy zwiększeniu i wynosiły kolejno 84,2 i 94,7% chorych. W przypadku populacji niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D poziomy transaminaz w surowicy również uległy poprawie. W badaniu VITAL normalizację poziomów transaminaz osiągnięto u 66,7% chorych z podwyższonym początkowym poziomem AspAT i wszystkich czterech chorych z podwyższonym wyjściowym poziomem AIAT. Co więcej prawidłowy poziom transaminaz osiągnięto między 1. a 5. tygodniem leczenia. Dla porównania w historycznej grupie kontrolnej

w badaniu LAL-1-NH01 do chwili zgonu nie zaobserwowano u chorych normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby.

Lizosomalne estry cholesterolu i triglicerydy wydają się być silnymi induktorami zwłóknienia wątroby, znaczące obniżenie poziomów aminotransferazy i innych markerów choroby wątroby sugeruje że SEB może zmniejszać ryzyko zwłóknienia wątroby i progresji do marskości wątroby u chorych z LAL-D. Należy zauważyć iż w raporcie analizowano dane dotyczące zwłóknienia wątroby u chorych z LAL-D. Zmiany w zwłóknieniu wątroby oceniano przy użyciu skali oceny stopnia zaawansowania Ishaka (0–6 pkt). Wyodrębniono 7 kategorii, od braku zwłóknienia (wynik 0) do postępującego zwłóknienia (wynik 1-5) i marskość wątroby (wynik 6). W badaniu *ARISE* u chorych kontynuujących stosowanie SEB, u których wykonano biopsję wątroby, w 52. tygodniu leczenia aż u 50% wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o ≥ 2 stopnie, a u 16,7% chorych wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o 1 stopień. W badaniu *LAL-CL06* na początku badania u 20 chorych stwierdzono zwłóknienie wątroby a u 8 marskość. Zwłóknienie wątroby w 24. miesiącu badania stwierdzono jedynie u 12 chorych, a marskość wątroby u 4 chorych. **Długotrwałe stosowanie SEB może więc umożliwić zatrzymanie lub odwrócenie procesu zwłóknienia wątroby.**

LAL-D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dyslipidemii, wynikającym z nagromadzenia biomarkerów lipidowych, w tym cholesterolu o niskiej gęstości (LDL), cholesterolu o dużej gęstości (HDL), triglicerydów oraz zwiększenia poziomu cholesterolu całkowitego. Dowody z badań klinicznych włączonych do niniejszego raportu jednoznacznie wskazują, że **sebelipaza alfa mobilizuje nagromadzone lipidy i obniża poziomy biomarkerów lipidowych.** U chorych stosujących SEB występuje poprawa profilu lipidowego w surowicy. W badaniach klinicznych obserwowano iż SEB wpływa korzystnie na redukcję cholesterolu LDL, nie-HDL i triglicerydów oraz na wzrost stężenia cholesterolu HDL u dzieci i dorosłych. W populacji niemowląt też wykazano korzystny wpływ terapii na poprawę profilu lipidowego, w tym na normalizację cholesterolu LDL, triglicerydów czy cholesterolu LDL. Utrzymanie korzystnego wpływu terapii SEB na poprawę profilu lipidowego wykazano w długim okresie obserwacji chorych w programie badań klinicznych.

Lizosomalne estry cholesterolowe i triglicerydy wydają się być silnymi induktorami chorób sercowo-naczyniowych, dlatego też znaczące zmniejszenie tych biomarkerów podczas leczenia wskazuje, że lek Kanuma® może mieć potencjalną wartość nie tylko w

poprawie dyslipidemii u chorych z LAL-D, ale także może zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Liczba i rozmiar cząstek LDL są dobrym parametrem prognostycznym dla oceny ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. U chorych uczestniczących w badaniu *ARISE* na początku występowało podwyższone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych gdyż liczba cząstek LDL i stężenie apolipoproteiny B było podwyższone a stężenie apolipoproteiny A1 było obniżone. W badaniu wykazano iż terapia SEB wpływa na istotne zmniejszenie liczby cząstek LDL, obniżenie cholesterolu LDL czy apolipoproteiny B oraz na istotne zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i apolipoproteiny A1. Obserwowane zmiany wiążą się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u chorych z LAL-D. Co ważne jak wykazano w publikacji *Wilson 2018*, poprawa aterogennych biomarkerów u chorych z LAL-D stosujących SEB wystąpiła niezależnie od jednoczesnego stosowania LLM. W abstrakcie konferencyjnym *Shah 2015* analizowano ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u osób uczestniczących w badaniu *ARISE*. W chwili rozpoczęcia badania ogółem FRS odpowiadał średniemu zwiększeniu ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych o 54% względem normalnej populacji chorych. Po 20 tygodniach terapii odnotowano redukcję inkrementalnego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej o 206,7%.

W badaniach klinicznych SEB oceniano także wpływ terapii na **jakość życia chorych**. W badaniach klinicznych u niemowląt oceniano wpływ terapii na rozwój niemowląt za pomocą przesiewowego testu rozwoju Denver II, który służy do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych. W badaniu VITAL już w 12. tygodniu terapii SEB u 4 z 5 chorych wykazano „normalne” zdolności adaptacyjne, językowe i osobowościowo-społeczne, a tylko u jednego oceniono je jako „podejrzane”. W analizie wykonanej dla chorych którzy osiągnęli ≥ 24 m.ż. czterech z pięciu chorych uzyskało wynik „normalny” w testowanych kategoriach. Wynik dla 1 chorego oceniono jako „normalny” w trzech z czterech kategorii, ale sklasyfikowany jako „podejrzany” pod względem językowym. W populacji dzieci i dorosłych do oceny jakości życia zastosowano skale CLDQ, PedQL czy FACIT-F. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki z badań włączonych do analizy wskazują iż profil bezpieczeństwa SEB jest akceptowalny. W analizowanych badaniach nie odnotowano przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych. Większość odnotowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie. Odnotowane reakcje związane z wlewem najczęściej nie były ciężkie, miały łagodny stopień nasilenia i były możliwe do wyleczenia. **U dzieci i dorosłych częstość występowania ADA nie była duża** – w czasie 20 tygodni leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej badania *ARISE* ≥ 1 pozytywny wynik testu ELISA na obecność ADA odnotowano u 14,3% chorych stosujących SEB. **Miana przeciwciał były na ogół niskie i nietrwałe, a obecność przeciwciała nie miało żadnego wpływu na zmienne wyników bezpieczeństwa czy skuteczności.** W przypadku populacji niemowląt w badaniu *VITAL* przeciwciała przeciwko lekowi w teście ELISA odnotowano u 66,7% chorych (w tym u 2 chorych wykazano występowanie przeciwciał neutralizujących). W związku z obecnością neutralizujących przeciwciał u 1 chorego zwiększono dawkę SEB do 5 mg/kg gdyż przy dawce 3 mg/kg u chorego wystąpiła nieoptymalna odpowiedź na leczenie (zgodnie z definicją z protokołu badania). U pozostałych 3 chorych z potwierdzoną obecnością ADA nie wykazano jednak utraty odpowiedzi na leczenie w związku z powstaniem przeciwciał.

Dane z przeszukiwania baz dodatkowych wskazują iż obecnie prowadzony jest rejestr chorych z LAL-D. Celem rejestru jest zbieranie danych i utworzenia bazy danych pozwalającej na poprawę opieki nad chorym i poprawę metod leczenia LAL-D. Rejestr służy też uzyskaniu dodatkowych informacji dotyczących długoterminowych korzyści i bezpieczeństwa stosowania leku Kanuma®, w szczególności w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych i wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi. Dane mają być zbierane do 2029 r.

Należy także podkreślić iż w celu zapewnienia możliwie najbezpieczniejszego stosowania produktu leczniczego Kanuma® opracowano plan zarządzania ryzykiem. W oparciu o ten plan w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce dla pacjenta dotyczących leku Kanuma® zawarto informacje dotyczące bezpieczeństwa, w tym odpowiednie środki ostrożności obowiązujące personel medyczny i chorych. Ponadto jak wskazano w dokumencie EPAR (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) firma wprowadzająca produkt leczniczy Kanuma® do obrotu dostarczy materiały edukacyjne dla lekarzy, którzy mieliby przepisywać lek Kanuma®, zachęcając ich do umieszczania chorych w rejestrze i informując o sposobie

kontrolowania chorych pod kątem wytworzenia przeciwciał i sposobie postępowania z chorymi, u których pojawiły się ciężkie reakcje alergiczne.

W opinii EMA stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Kanuma® w leczeniu LAL-D we wszystkich grupach wiekowych jest pozytywny.

Podsumowując, niedobór LAL jest ciężką, progresywną chorobą związaną z dużą liczbą ciężkich powikłań. LAL-D występujący u niemowląt jest nagłym stanem medycznym. Postać ta postępuje bardzo szybko i kończy się śmiercią zwykle w pierwszym roku życia. **W rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna, gdyż stosowane obecne opcje terapeutyczne nie wpływają na etiologię choroby.**

Substancja czynna leku Kanuma®, sebelipaza alfa, jest kopią enzymu, którego brakuje u chorych z deficytem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Sebelipaza alfa zastępuje brakujący enzym, pomagając rozkładać tłuszcze i zatrzymując ich gromadzenie się w komórkach organizmu. **Produkt leczniczy Kanuma® jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych z niedoborem LAL.** Ponieważ sebelipaza alfa zastępuje brakujący enzym, może wpływać na poprawę istniejących objawów, jak i minimalizować dalsze związane z chorobą zaburzenia, poprzez zatrzymanie postępu choroby. Sebelipaza alfa oferuje podejście terapeutyczne które może zmienić naturalny przebieg choroby.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują na kluczową rolę terapii lekiem Kanuma® w przedłużaniu przeżycia niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D. Wykazano, że sebelipaza alfa wpływa na klinicznie znaczącą poprawę w zakresie wieloukładowych i zagrażających życiu objawów LAL-D, w tym na poprawę wzrostu i niedożywienie u niemowląt, na biochemiczne markery uszkodzenia wątroby, objętość wątroby i śledziony, nieprawidłowości hematologiczne i profil lipidowy. Wykazano, że terapia SEB może zmniejszać ryzyko zwłóknienia wątroby i progresji do marskości wątroby u chorych z LAL-D. **Co więcej lek Kanuma® może mieć potencjalną wartość nie tylko w poprawie dyslipidemii u chorych z LAL-D, ale także może zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.**

W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kanuma® w ramach Programu lekowego leczenia chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Lek

Kanuma[®] wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie wysoce niezaspokojonej potrzeby medycznej.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 111

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla sebelipazy alfa w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health/ EU Clinical Trials Register</i>							
<i>A Phase 2, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, and Pharmacokinetics of Sebelipase Alfa in Infants With Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency</i>	NCT02193867 EU: 2014-000533-22	Zakończone, nieopublikowane	Alexion Pharmaceuticals	Jednoramiennie, otwarte, fazy II	Otwarte badanie wielokrotnego podawania sebelipazy alfa u niemowląt z szybko postępującym LAL-D.	Czerwiec 2014 r.	Październik 2018 r.
<i>A Multi-Center, Open-Label Study of Sebelipase Alfa in Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency</i>	NCT02112994 EU: 2011-004287-30	Zakończone, nieopublikowane	Alexion Pharmaceuticals	Jednoramiennie, otwarte, fazy II	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności sebelipazy alfa w szerokiej populacji chorych z LAL-D.	Czerwiec 2014 r.	Grudzień 2017 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>An Observational Disease and Clinical Outcomes Registry of Patients With Lysosomal Acid Lipase (LAL) Deficiency</i>	NCT01633489	Badanie w fazie rekrutacji	Alexion Pharmaceuticals	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Obserwacyjny, wielośrodkowy, międzynarodowy rejestr chorych z LAL-D prowadzony w celu zbierania danych i utworzenia bazy danych pozwalającej na poprawę opieki nad chorym i metod leczenia LAL-D.	Grudzień 2012 r.	Czerwiec 2029 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 9.03.2020 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 112.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Kanuma OR "sebelipase alfa" OR "sbc 102" OR sbc102 OR "sbc-102" OR "sebelipase alpha"	27*	172 [^]
#2	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	16158750 ^{^^}
#3	#1 AND #2	n/d	117
#4	[embase OR conference abstracts]/lim	n/d	117

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (27), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 0

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 09.03.2020 r.

Tabela 113.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"Kanuma" [All Fields] OR "sebelipase alfa" [All Fields] OR "sbc 102" [All Fields] OR "sbc102" [All Fields] OR "sbc-102" [All Fields] OR "sebelipase alpha" [All Fields]	134

#2	<p>"random" [All Fields] OR "randomised" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "randomly" [All Fields] OR "randomisation" [All Fields] OR "randomization" [All Fields] OR "RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "controls" [All Fields] OR "prospective" [All Fields] OR "prospectived" [All Fields] OR "prospectives" [All Fields] OR "prospectively" [All Fields] OR "comparative" [All Fields] OR "comparated" [All Fields] OR "comparatively" [All Fields] OR "study" [All Fields] OR "studies" [All Fields] OR "cohort" [All Fields] OR "cohorts" [All Fields] OR "retrospective" [All Fields] OR "retrospectived" [All Fields] OR "retrospectives" [All Fields] OR "retrospectively" [All Fields] OR "observational" [All Fields] OR "experimental" [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "cross sectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] OR "follow-up" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trials" [All Fields] OR "blind" [All Fields] OR "blinded" [All Fields] OR "blinding" [All Fields] OR "mask" [All Fields] OR "masked" [All Fields] OR "masking" [All Fields] OR "systematic overview" [All Fields] OR "systematic review" [All Fields] OR "metaanalysis" [All Fields] OR "meta-analysis" [All Fields] OR "meta analysis" [All Fields]</p>	15068045
#3	#1 AND #2	75

Data wyszukiwania: 09.03.2020 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 114.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Kanuma OR "sebelipase alfa"	91
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Kanuma OR "sebelipase alfa"	1
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Kanuma OR "sebelipase alfa"	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Kanuma	41
	"sebelipase alfa"	38
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Kanuma OR "sebelipase alfa"	23
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Kanuma OR "sebelipase alfa"	5
URPLWMIPIB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Kanuma	0
	sebelipaza alfa	0

*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

**zastosowano także zapytanie w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 09.03.2020 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 115.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
CADTH 2018	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza Medline (od 1946 r. wraz z rekordami będącymi w trakcie procesu publikacji i codzienną aktualizacją); Baza Embase (od 1974 r.). Dodatkowo dokonano także przeszukania szarej literatury, poprzez przegląd odpowiednich stron internetowych z poniższych sekcji listy kontrolnej <i>Gray Matters</i> (https://www.cadth.ca/grey-matters): strony agencji oceny technologii medycznych, strony dotyczące ekonomii zdrowia, wytycznych odnoszących się do praktyki klinicznej, decyzji prawnych dotyczących leków i urzędzeń, porad i ostrzeżeń, przeglądów dotyczących klas leków, portali z rekordami badań klinicznych oraz innych baz danych. Także Google i inne wyszukiwarki internetowe zostały wykorzystane do odnalezienia dodatkowych materiałów internetowych. Wyszukiwania te	Dokonanie przeglądu systematycznego oceniającego korzyści oraz ryzyko związane ze stosowaniem sebelipazy alfa w leczeniu niemowląt, dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym niedoborem LAL.	<p>W ramach przeglądu systematycznego analizowano 2 badania spełniające kryteria włączenia: badanie <i>ARISE</i> oraz badanie <i>VITAL</i>.</p> <p>Wykazano, że SEB wpływa na poprawę wzrostu, markerów biochemicznych i przeżycia u chorych z niedoborem LAL (choroba Wolmana) w badaniu <i>VITAL</i> (z odsetkiem chorych leczonych SEB, którzy przeżyli do 12. miesiąca życia wynoszącym 67%). Wciąż istnieją jednak niepewności co do długookresowej skuteczności SEB w przypadku dalszego leczenia w populacji niemowląt, które przeżyły do 12. miesiąca życia.</p> <p>W badaniu <i>ARISE</i> zastosowana terapia SEB spowodowała zmniejszenie wielu nieprawidłowości parametrów dotyczących wątroby i lipidów związanych z chorobą u niektórych dzieci i dorosłych z niedoborem LAL. Jednakże, nie jest pewne, czy SEB opóźnia lub zatrzymuje istotne związane z niedoborem LAL problemy zdrowotne, w tym: rozwój marskości wątroby, pojawienie się raka wątrobowo-komórkowego, wystąpienie konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby lub wystąpienie zdarzenia sercowo-naczyniowego obserwowanego w populacji chorych z wyłączeniem noworodków.</p> <p>W badaniu <i>ARISE</i> niemożliwe było przeprowadzenie oceny przeżycia. Dodatkowo nie zaobserwowano poprawy w jakości życia związanej z chorobą w porównaniu z grupą przyjmującą PLC.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>uzupełniono dokonując przeglądu bibliografii najistotniejszych artykułów oraz informacji uzyskanych na skutek kontaktu z odpowiednimi ekspertami. Ponadto, w celu otrzymania informacji dotyczących niepublikowanych badań, skontaktowano się z producentem leku.</p> <p>Pierwsze przeszukiwanie baz zostało zakończone 27 listopada 2017 r. po czym zastosowano opcję regularnych powiadomień (natomiast w bazach danych, które nie zapewniają usług alarmowych, przeprowadzono regularne wyszukiwania), aby móc zaktualizować wyszukiwanie do czasu spotkania CADTH CDEC w dniu 11 kwietnia 2018 r.</p> <p>W trakcie wyszukiwania nie zastosowano filtrów dotyczących typu badania w celu ograniczenia uzyskanych rekordów. Tam, gdzie to możliwe, wyszukiwanie było ograniczone do populacji ludzkiej. Wyszukiwanie nie było ograniczone rokiem publikacji ani językiem. Abstrakty konferencyjne zostały wykluczone z uzyskanych wyników wyszukiwania.</p>		<p>Profil bezpieczeństwa SEB uzyskany w etapie kontrolowanym badania był podobny do tego odpowiadającego PLC za wyjątkiem powstawania ADA. Chociaż nie stwierdzono oczywistych różnic w wynikach bezpieczeństwa dla SEB uzyskanych pomiędzy kontrolowanym a otwartym etapem rozszerzonym badania, wnioski dotyczące długookresowego bezpieczeństwa SEB u chorych z niedoborem LAL są ograniczone, ze względu na brak grupy leczonej komparatorem oraz krótki czas trwania terapii.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>Frampton 2016</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączania i wykluczania dla badań klinicznych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Baza Medline (od 1946 r.); Baza PubMed (od 1946 r.); Baza Embase (1996 r.). Przeszukano istotne dane literaturowe (także z uwzględnieniem danych nieopublikowanych) dotyczącą SEB. Dodatkowo dokonano przeglądu bibliografii opublikowanej literatury, rejestrów badań klinicznych/baz danych oraz stron internetowych. Poproszono również o dodatkowe informacje od podmiotu odpowiedzialnego. Aktualizacji przeszukiwania baz dokonano 13.10.2016 r.</p>	<p>Podsumowanie właściwości farmakologicznych sebelipazy alfa i omówienie danych dotyczących skuteczności terapeutycznej i tolerancji odnoszących się do jej zastosowania u niemowląt, dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym LAL-D.</p>	<p>Skuteczność SEB u niemowląt z wczesną postacią LAL-D została oceniona w otwartym, jednoramiennym, międzynarodowym badaniu fazy 2/3 (LAL-CL03 – badanie VITAL).</p> <p>Według wyników badania, terapia SEB wiąże się z istotną poprawą przeżycia niemowląt w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej oraz z istotną klinicznie poprawą parametrów aktywności choroby u niemowląt z wczesną postacią LAL-D.</p> <p>Dodatkowo obserwowano także: zmniejszenie hepatosplenomegalii i poprawę przyrostu masy ciała (mediana percentyli masy ciała wzrosła z 3,6% oznaczonej na początku badania do 35,1% uzyskanej w momencie odciążenia danych).</p> <p>Skuteczność SEB u dzieci i dorosłych z postacią LAL-D występującą później została oceniona w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, placebo-kontrolowanym, międzynarodowym badaniu fazy 3 (LAL-CL02 – badanie ARISE).</p> <p>Terapia SEB spowodowała poprawę wielu nieprawidłowych parametrów wątrobowych i lipidowych związanych z LAL-D u dzieci i dorosłych.</p> <p>W trakcie otwartego etapu badania, chorzy, który początkowo zostali zrandomizowani do SEB utrzymali poprawę we wspomnianych parametrach, natomiast u chorych, u których początkowo stosowano PLC odnotowano i utrzymano znaczącą poprawę, która odzwierciedlała tę obserwowaną w grupie SEB w okresie podwójnego zaślepienia w badaniu.</p> <p>Większe zmniejszenie zwłóknienia wątroby zwykle osiągnęto wraz ze wzrostem ekspozycji na SEB.</p> <p>Dożylna terapia SEB, według dotychczas dostępnych danych z trwających badań klinicznych, była ogólnie</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>dobrze tolerowana. Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż liczba chorych wystawionych na działanie leku, zwłaszcza niemowląt, pozostaje ograniczona.</p> <p>Według dotychczas zgromadzonych danych, żaden z chorych otrzymujących SEB w badaniach klinicznych nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego i nie nastąpił żaden zgon z przyczyn związanych z lekiem.</p> <p>Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi występującymi u chorych stosujących SEB były objawy podmiotowe i przedmiotowe odpowiadające anafilaksji. Odnotowano je u 3 (3%) ze 105 chorych w badaniach klinicznych, w tym u 1 (7%) z 14 niemowląt i u 2 (2%) z 92 dzieci i dorosłych. Wystąpienie anafilaksji odnotowano najwcześniej przy podaniu 6. infuzji, a najpóźniej po upływie 1 roku od rozpoczęcia leczenia. Większość reakcji wystąpiła podczas lub w czasie 4 godzin od zakończenia infuzji. Warto zauważyć, że w tych przypadkach, u chorych nie zastosowano rutynowej premedykacji przed otrzymaniem SEB.</p> <p>Istotnym aspektem bezpieczeństwa stosowania SEB jest możliwość pojawienia się przeciwciał przeciwko lekowi (ADA), które obserwowano u chorych leczonych SEB w badaniach klinicznych. ADA zwykle rozwijały się w czasie pierwszych 2 do 3 miesięcy ekspozycji i stwierdzono, że występowały częściej u niemowląt niż u dzieci lub dorosłych, chociaż zwykle, był to stan przejściowy, który nie miał żadnego wpływu na zmienne odnoszące się do bezpieczeństwa (lub skuteczności) badanego leku.</p> <p>Ogółem, dostępne dane dla ograniczonej liczby chorych (będącej odzwierciedleniem rzadkości występowania rozważanej choroby) wskazują, że SEB jest skuteczną terapią swoistą dla chorych z LAL-D, u których w</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				przeszłości leczenie odbywało się jedynie za pomocą terapii wspomagających.

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 116.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		CADTH 2018	Frampton 2016
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	Nie można odpowiedzieć
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	Nie można odpowiedzieć
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		CADTH 2018	Frampton 2016
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	NIE	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badanie *ARISE*

<i>ARISE (LAL-CL02) [Burton 2015, EMA 2015, Wilson 2018, NCT01757184]</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (etap z gr. kontrolną)/otwarte (etap przedłużony), wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3</p> <p>Do badania włączono dorosłych oraz dzieci z LAL-D, których zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy SEB lub PLC⁴⁵. Etap I z grupą kontrolną PLC trwał 20 tygodni, a po nim nastąpił przedłużony, otwarty, etap II badania, w którym wszyscy chorzy byli aktywnie leczeni. Z otwartej fazy przedłużonej w raporcie nie uwzględniono danych dla chorych, którzy zmienili terapię PLC na SEB – grupa ta nie spełniała kryteriów włączenia do analizy (uwzględniono jedynie dane dla chorych kontynuujących stosowanie SEB w fazie przedłużonej); W publikacji <i>Wilson 2018</i> dokonano uprzednio określonej analizy danych dotyczących biomarkerów aterosklerozy, zebranych prospektywnie z badania <i>ARISE</i>.</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja blokowa (wielkość bloku: 4) w stosunku 1:1 do grup SEB lub PLC z wykorzystaniem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub interaktywnego systemu odpowiedzi sieci. Randomizacja stratyfikowana względem: wieku chorego (<12 r.ż. vs. ≥12 r.ż.), aktywności AIAT⁴⁶ (<3x GGN vs. ≥3x GGN) oraz stosowania lub braku stosowania leczenia obniżającego stężenie lipidów na początku badania (tak vs. nie);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: z publikacji <i>EMA 2015</i> – podawana infuzja PLC była identyczna pod względem objętości (w zależności od masy ciała chorego) i podawano ją z taką samą szybkością, co infuzję SEB w grupie badanej. Chorzy (i ich rodzice lub opiekunowie prawni), badacze i osoby zaangażowane w badanie byli zaślepieni pod kątem leczenia;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z podwójnie zaślepionego etapu badania utracono łącznie 1 (1,5%) z 66 zrandomizowanych chorych, z publikacji <i>EMA 2015</i> – ten 1 chory (z grupy SEB) otrzymał jedynie 2 z 11 wymaganych infuzji i został wykluczony z fazy podwójnie zaślepionej z powodu wystąpienia nietypowej reakcji związanej z infuzją o ciężkim nasileniu. Według danych przedstawionych w bazie <i>Clinical Trials</i> z otwartej fazy badania utracono łącznie 7 (10,6%) z 66 chorych, w tym 4 (11,1%) z 36 chorych w grupie SEB → SEB (2 (5,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i po 1 (2,8%) chorym z powodu wycofania zgody na udział i wykluczenia chorego przez sponsora badania) oraz 3 (10,0%) chorych w grupie PLC → SEB (1 (3,3%) chory wycofał zgodę na udział w badaniu i 2 (6,6%) chorych zostało wykluczonych przez sponsora badania);</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT⁴⁷: analizy przeprowadzono w populacji FAS (chorzy, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę SEB lub PLC) oraz PP (populacja zgodna z protokołem badania);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Synageva BioPharma;</p> <p>Liczba ośrodków: 55 (Australia, Chorwacja, Republika Czeska, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Polska, Rosja, Hiszpania, Wielka Brytania, Turcja, Stany Zjednoczone, Kanada, Argentyna, Japonia i Meksyk);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> z publikacji <i>Burton 2015</i>:

⁴⁵ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC

⁴⁶ średnia z 2 pomiarów aminotransferazy alaninowej wykonanych podczas badań przesiewowych

⁴⁷ populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

ARISE (LAL-CL02) [Burton 2015, EMA 2015, Wilson 2018, NCT01757184]

- etap 0 badania, badania przesiewowe;
- etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.;
- etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania (16 tyg.): do 36 tygodnia badania;
- z publikacji *EMA 2015*:
 - etap 0 badania, badania przesiewowe (maksymalnie 6 tyg.): do 0 tyg.;
 - etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.;
 - etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania: do 130 tyg.;
 - etap III badania, dodatkowy okres obserwacji z kontaktem telefonicznym: co najmniej 4 tyg. po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku;
- z publikacji *Wilson 2018*:
 - etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.;
 - etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania (32 tyg.): do 52 tygodnia badania;
- *NCT01757184*:
 - etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.;
 - etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania: przedstawiono dane do 256 tyg.

Analiza statystyczna: całkowitą liczbę włączonych do badania chorych oparto na założeniu, że 71% chorych zrandomizowanych do grupy SEB i 17% chorych zrandomizowanych do PLC osiągnęłoby pierwszorzędowy punkt końcowy. Badanie przesiewowe miało na celu włączenie 50 chorych, z około połową populacji w każdej grupie terapeutycznej aby zapewnić 97% mocy w celu wykrycia statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami SEB i PLC za pomocą dokładnego testu Fishera przy założonym poziomie istotności $\alpha=0,05$.

Analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na danych z populacji FAS, która obejmowała wszystkich chorych poddanych randomizacji i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w ramach skuteczności (normalizacja aktywności AIAT) był analizowany przy użyciu dokładnego testu Fishera z dwustronnym poziomem istotności $\alpha=0,05$.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe były analizowane za pomocą testu sumy rang Wilcozona, a istotność statystyczną oceniono za pomocą wcześniej określonego podejścia do testowania hipotez o ustalonej sekwencji, aby zapewnić silną kontrolę błędów typu I na poziomie $\alpha=0,05$.

Testowanie istotności przerywano, jeśli wartość p była większa niż 0,05 dla punktu końcowego, a wszelkie pozostałe punkty końcowe uznawano za statystycznie nieistotne. Opisowe wartości p przedstawiono dla innych analiz różnic pomiędzy badanymi grupami.

Podejście do testowania hipotezy: superiority

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 4 r.ż.;
- rozpoznanie LAL-D (za pomocą badania aktywności enzymu LAL);
- aktywność AIAT $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ (GGN dla chorej płci żeńskiej w wieku od 4 do 69 lat oraz dla chorego płci męskiej w wieku od 4 do 10 lat wynosi: 34 j/l, natomiast dla chorego płci męskiej w wieku od 10 do 69 lat wynosi 43 j/l);
- w przypadku przyjmowania leków obniżających stężenie lipidów, konieczne było stosowanie stałej dawki przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym i kontynuacja leczenia przez cały czas trwania badania;

Kryteria wykluczenia:

- przeżyta transplantacja;
- niewydolność wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C w klasyfikacji Child-Pugh).

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (SEB)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		36	30
Mężczyźni, n (%)		18 (50,0)	15 (50,0)
Wiek chorego w momencie badania przesiewowego	Średnia (SD) [lata]	17 (12)	15 (10)
	Mediana (zakres) [lata]	13,5 (4; 54)	13,0 (4; 58)

ARISE (LAL-CL02) [Burton 2015, EMA 2015, Wilson 2018, NCT01757184]			
	<12 r.ż., n (%)	14 (38,9)	10 (33,3)
	≥12 do <18 r.ż., n (%)	9 (25,0)	14 (46,7)
	≥18 r.ż., n (%)	13 (36,1)	6 (20,0)
Wiek chorego w momencie wystąpienia objawów choroby	Średnia (SD) [lata]	8 (8)	5 (5)
	Mediana (zakres) [lata]	5,0 (0; 42)	4,0 (0; 20)
Rasa*	Biała	27 (75,0)	28 (93,3)
	Inna	9 (25,0)	2 (6,7)
Wzrost <5. centyla w populacji chorych ≤18 r.ż., n (%)		3 (11,5)/N=26	3 (12,5)/N=24
Występowanie mutacji w genie <i>LIPA</i>	Homozygotyczna dla c894 G→A	11 (30,6)	10 (33,3)
	Złożona heterozygotyczna dla c894 G→A	17 (47,2)	18 (60,0)
	Inny rodzaj mutacji	8 (22,2)	2 (6,7)
Aktywność AIAT	Średnia (SD) [j/l]	105 (45)	99 (42)
	Mediana (zakres) [j/l]	90,0 (52; 212)	86,5 (50; 237)
	≥3xGGN**, n (%)	10 (27,8)	8 (26,7)
Aktywność AspAT	Średnia (SD) [j/l]	87 (34)	78 (35)
	Mediana (zakres) [j/l]	74,5 (41; 173)	71,0 (39; 220)
	≥3xGGN***, n (%)	7 (19,4)	2 (6,7)
Aktywność GGT	Średnia (SD) [j/l]	52 (46)	52 (60)
	Mediana (zakres) [j/l]	37,5 (14; 239)	34,0 (13; 333)
	Zwiększona aktywność [^] , n (%)	13 (36,1)	12 (40,0)
Bilirubina całkowita, [μmol/l]	Średnia (SD)	18 (16)	19 (16)
	Mediana (zakres)	13,5 (6; 76)	13,0 (5; 80)
Zawartość tłuszczu w wątrobie ^{^^} , [%]	Średnia (SD)	8,7 (4,0)	8,2 (2,8)
	Mediana (zakres)	7,7 (3,3; 25,4)	7,9 (2,2; 13,1)
	Zwłóknienie	19 (100,0)/N=19	13 (100,0)/N=13
	Włóknienie mostkowe	10 (52,6)/N=19	5 (38,5)/N=13

ARISE (LAL-CL02) [Burton 2015, EMA 2015, Wilson 2018, NCT01757184]			
Wynik biopsji ⁴⁸ wątroby ^{^^^} , n (%)	Marskość	5 (26,3)/N=19	5 (38,5)/N=13
Objętość wątroby – wielokrotność prawidłowej wartości [#]	Średnia (SD)	1,4 (0,4)	1,4 (0,3)
	Mediana (zakres)	1,4 (0,8; 2,9)	1,4 (1,1; 2,2)
Cholesterol całkowity, [mg/dl]	Średnia (SD)	252,5 (60,7)	296,7 (75,4)
	Mediana (zakres)	253,0 (121; 355)	278,0 (191; 440)
Cholesterol LDL	Średnia (SD) [mg/dl]	189,9 (57,2)	229,5 (70,0)
	Mediana (zakres) [mg/dl]	193,0 (70; 280)	213,0 (135; 378)
	≥190 mg/dl, n (%)	18 (50,0)	20 (66,7)
Cholesterol nie-HDL, [mg/dl]	Średnia (SD)	220,5 (61,4)	263,8 (75,4)
	Mediana (zakres)	223,5 (93; 332)	241,5 (155; 408)
Cholesterol HDL, [mg/dl]	Średnia (SD)	32,4 (7,1)	33,4 (7,4)
	Mediana (zakres)	32,0 (18; 48)	33,5 (16; 47)
Trójglicerydy	Średnia (SD) [mg/dl]	152,8 (54,4)	174,4 (65,9)
	Mediana (zakres) [mg/dl]	138,0 (65; 307)	170,0 (66; 361)
	≥200 do <500 mg/dl, n (%)	6 (16,7)	8 (26,7)
Stosowane leki obniżające stężenie lipidów, n (%)	Statyny	14 (38,9)	9 (30,0)
	Inne ^{##}	3 (8,3)	1 (3,3)
	≥1 lek	15 (41,7)	11 (36,7)
Dodatkowe dane demograficzne			
ApoA1, [mg/dl]	Średnia (SD)	102,5 (17,9)/N=34	102,1 (17,6)/N=28
	Mediana (zakres)	101,0 (60; 146)/N=34	102,0 (58; 133)/N=28
ApoB, [mg/dl]	Średnia (SD)	148,0 (36,3)/N=34	168,9 (32,2)/N=28
	Mediana (zakres)	146,5 (65; 200)/N=34	172,5 (104; 200)/N=28
Czas protrombinowy, [s]	Średnia (SD)	13,5 (3,2)/N=27	13,8 (2,8)/N=23
	Mediana (zakres)	12,3 (9,7; 26,0)/N=27	12,9 (11,1; 20,0)/N=23
	Średnia (SD)	31,5 (5,4)/N=32	31,7 (4,9)/N=29

⁴⁸ w przypadku chorych <18 r.ż. wykonywanie biopsji wątroby podczas badań przesiewowych było opcjonalne i wymagało zgody rodzica/opiekuna prawnego oraz zgody chorego (jeśli było to możliwe) i realizowano je tylko w przypadku, kiedy było to zezwolone przez lokalne przepisy

ARISE (LAL-CL02) [Burton 2015, EMA 2015, Wilson 2018, NCT01757184]			
Czas częściowej tromboplastyny, [s]	Mediana (zakres)	31,2 (21,0; 48,8)/N=32	30,8 (24,5; 42,3)/N=29
Międzynarodowy współczynnik znormalizowany	Średnia (SD)	1,2 (0,2)/N=35	1,1 (0,1)/N=30
	Mediana (zakres)	1,1 (0,9; 2,2)/N=35	1,1 (0,9; 1,3)/N=30
Liczba płytek krwi, [mm³]	Średnia (SD)	226,800 (76,520)/N=33	242,900 (83,030)/N=29
	Mediana (zakres)	235,000 (37,000; 414,000)/N=33	228,000 (80,000; 442,000)/N=29
Stężenie albumin, [g/l]	Średnia (SD)	42,1 (2,8)	43,3 (3,0)
	Mediana (zakres)	42,0 (33; 47)	43,5 (32; 47)
Aktywność ALP, [j/l]	Średnia (SD)	255,7 (139,8)	268,5 (129,1)
	Mediana (zakres)	273,5 (62; 519)	303,0 (59; 490)
INTERWENCJA			
Etap I badania (20-tygodniowy etap badania z grupą kontrolną placebo):			
Interwencja badana: chorzy otrzymywali SEB w dawce 1 mg/kg mc. co drugi tydzień, podawaną w postaci infuzji, przez 20 tygodni (11 infuzji);			
Interwencja kontrolna: chorzy otrzymywali PLC co drugi tydzień, podawane w postaci infuzji, przez 20 tygodni (11 infuzji).			
Z publikacji <i>EMA 2015</i> : w trakcie trwania etapu I badania nie były dozwolone żadne modyfikacje dawki przyjmowanej interwencji. Osobom, u których stwierdzono znaczący postęp kliniczny choroby w etapie I badania, pozwolono na jego przerwanie i przejście do II etapu, otwartego, w którym podawano im SEB w dawce 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie.			
Etap II badania (otwarty, przedłużony etap badania): po przejściu do otwartego, przedłużonego etapu badania, wszyscy chorzy otrzymywali aktywne leczenie SEB w dawce 1 mg/kg mc. co 2 tyg. Czas trwania infuzji wynosił około 1 godz., jednak w przypadku gdy infuzja nie była dobrze tolerowana, jej szybkość można było zmniejszyć do poprzednio tolerowanej. Chory mógł otrzymać w sumie do 64 infuzji w czasie maksymalnie 130-tygodniowego etapu otwartego badania.			
Zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. co 2 tyg. było dozwolone w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, a zmniejszenie dawki do 0,35 mg/kg mc. co 2 tyg. było dozwolone w przypadku niskiej tolerancji. Wszystkie zmiany dawki dokonywano według uznania badacza w porozumieniu ze Sponsorem badania.			
Leczenie wspomagające: leki obniżające stężenie lipidów (szczegółowe dane przedstawiono w tabeli powyżej).			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • parametry oceny funkcjonowania wątroby; • parametry oceny dyslipidemii; • ocena wątroby; • ocena śledziony; • parametry dotyczące wzrostu i masy ciała; • parametry hematologiczne; • ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla chorych którzy w otwartej fazie przedłużonej badania zmieli terapię PLC na SEB; • dane z badania <i>ARISE</i> dla pośrednich (częstkowych) okresów obserwacji tj. innych niż 20 i 36 tydzień z publikacji <i>Burton 2015</i> oraz 20 i 52 tydzień z publikacji <i>Wilson 2018</i> np. dane przedstawione w publikacji <i>Burton 2015</i> na Figurze 1 – analizowano dane dla najdłuższych dostępnych kresów obserwacji; • dane przedstawione dla pojedynczych chorych: publikacja <i>Burton 2015</i>: z Figury 2, Figury S2A, Figury S2C, Figury S2D i publikacja <i>Wilson 2018</i>: z Figury 2; 			

ARISE (LAL-CL02) [Burton 2015, EMA 2015, Wilson 2018, NCT01757184]

- dane w danym punkcie czasowym jeśli dostępne są dane dotyczące zmiany wyniku względem wartości początkowych - w przypadku danych ciągłych, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno zmianę wyniku względem wartości początkowych i wynik w danym punkcie czasowym, to w raporcie uwzględniono jedynie zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe;
- publikacja *Wilson 2018* - zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów względem wartości początkowej przedstawiona jako mediana. Zgodnie z zasadami ekstrakcji jeśli w badaniu dla danego punktu końcowego przedstawiono różne miary np. mediana, średnia, to zdecydowano o przedstawieniu w raporcie tylko jednego typu danych dla takich punktów końcowych (w tym przypadku średniej (SD));
- z dokumentu *EMA 2015* i z dokumentu *Wnioskodawcy*: dane przedstawione łącznie dla kilku badań.
- z bazy *Clinical Trials* (NCT01757184) nie przedstawiono danych dotyczących zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) które wystąpiły z zerową częstością w obu grupach;
- ab. konf. *Goodman 2016*: nie przedstawiono danych które przedstawiono łącznie dla obu grup lub nie wskazano czy dotyczą one tylko chorych kontynuujących SEB w fazie przedłużonej;
- z publikacji *Wilson 2018* nie analizowano danych dotyczących profilu bezpieczeństwa dla fazy przedłużonej (z wyjątkiem tych z zerową częstością) gdyż nie wskazano której grupy (SEB→SEB czy PLC→SEB) one dotyczą.

*rasa była deklarowana przez samych chorych

**GGN dla aktywności AIAT, którą zastosowano w centralnym laboratorium, wynosiła 34 j/l w przypadku chorych płci żeńskiej w wieku od 4 do 69 lat i chorych płci męskiej w wieku od 4 do 10 lat oraz 43 j/l dla chorych płci męskiej w wieku od 10 do 69 lat. Informacje dostarczone przez centralne laboratorium obejmowały nakładające się przedziały wiekowe

***prawidłowy zakres wartości AspAT, stosowany przez centralne laboratorium wynosił, w przypadku chorych płci żeńskiej: 10-48 j/l dla wieku od 4 do 7 lat, 10-40 j/l dla wieku od 7 do 18 lat oraz 9-34 j/l dla wieku od 18 do 59 lat, natomiast w przypadku chorych płci męskiej: 10-59 j/l dla wieku od 4 do 7 lat, 10-40 j/l dla wieku od 7 do 18 lat oraz 11-36 j/l dla wieku od 18 do 59 lat. Informacje dostarczone przez centralne laboratorium obejmowały nakładające się przedziały wiekowe

^GGN dla aktywności GGT, którą zastosowano w centralnym laboratorium wynosiła, w przypadku chorych płci żeńskiej: 24 j/l dla wieku od 4 do 10 lat, 33 j/l dla wieku od 10 do 18 lat oraz 49 j/l dla wieku od 18 do 59 lat, natomiast w przypadku chorych płci męskiej: 24 j/l dla wieku od 4 do 10 lat, 51 j/l dla wieku od 10 do 18 lat oraz 61 j/l dla wieku od 18 do 59 lat. Informacje dostarczone przez centralne laboratorium obejmowały nakładające się przedziały wiekowe

^brak danych dla 1 chorego z grupy SEB oraz 4 chorych z grupy PLC. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do średniego odsetka zawartości tłuszczu w wątrobie na początku badania pomiędzy chorymi, którzy stosowali leki obniżające stężenie lipidów, a tymi, którzy tego nie robili (odpowiednio 9% i 8%).

^^zwłóknienie zdefiniowano jako wynik w skali Ishaka ≥ 1 , mieszczący się w zakresie od 0 do 6, przy czym wyższe wyniki wskazywały na wyższy stopień zwłóknienia. Włóknienie mostkowe zdefiniowano jako uzyskanie wartości 3 lub 4 w skali Ishaka, natomiast marskość wątroby jako wynik w skali Ishaka wynoszący 5 lub 6

#brak danych dla 3 chorych z grupy SEB oraz 2 chorych z grupy PLC

##z publikacji *Wilson 2018*: pod pojęciem inne rozumiano: ezetymib, kolestyraminę, colestilan, fenofibrat i olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3)

7.6.2. Badanie LAL-CL06

Badanie LAL-CL06 (abstrakt konf. Burton 2019, abstrakt konf. Burton 2018, abstrakt konf. Burton 2017, abstrakt konf. Goodman 2017a, abstrakt konf. Friedman 2016 oraz rekord NCT02112994 z bazy ClinicalTrials.gov⁴⁹, dane od Wnioskodawcy)*

METODYKA

Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy 2

Przydział chorych do grupy: w badaniu uczestniczyła szeroka populacja chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, przy czym co najmniej 4 chorych musiało mieć więcej niż 2 a mniej niż 4 lata;

Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 5 (16,1%) z 31 zrandomizowanych do badania chorych, w tym 2 (40,0%) chorych z powodu ciąży oraz po 1 (20,0%) chorym z powodu: postępującej choroby, konieczności dokonania przeszczepu wątroby i rezygnacji chorego z dalszego udziału w badaniu⁵⁰;

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);

Wyniki dla populacji ITT: nie, bezpieczeństwo i skuteczność oceniano w populacji FAS, która obejmowała chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę SEB;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 21 (Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Chorwacja, Dania, Niemcy, Meksyk, Holandia, Rosja, Hiszpania, Turcja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone i Włochy);

Okres obserwacji: do 3 lat (36 mies.), dokładnie 144 tygodnie (± 30 dni) (długość okresu badań przesiewowych wynosiła do 45 dni, długość głównego etapu badania wynosiła do 96 tyg., długość przedłużonego etapu badania wynosiła do 48 tygodni, a dodatkowy okres obserwacji (ang. *follow-up*) dotyczył danych zebranych po około 30 dniach od zakończenia badania).

Analiza statystyczna: dział Alexion Pharmaceuticals zajmujący się biostatystyką dokonał analizy statystycznej danych uzyskanych w niniejszym badaniu klinicznym.

Dla binominalnych punktów końcowych i ciągłych punktów końcowych z t-rozkładem wykonano przybliżenia oparte na dokładnym rozkładzie binominalnym, uzyskane za pomocą metody Cloppera-Pearsona i z zastosowaniem dwustronnego przedziału ufności (95% CI).

Wartości p i 95% przedziały ufności przedstawiono opisowo, w celu ułatwienia interpretacji wyników przeglądu klinicznego.

Podejście do testowania hipotezy: n/d

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek powyżej 8 miesięcy życia w momencie podania pierwszej dawki badanego leku;
- zgoda rodzica lub opiekuna na udział w badaniu;
- udokumentowana diagnoza LAL-D (potwierdzona przez laboratorium centralne) bądź w przypadku chorych po przebytych HSCT lub przeszczepie wątroby:
 - dostępne wyniki badań wykazujące stwierdzenie LAL-D, uzyskane przed wykonaniem przeszczepienia, uzyskane za pomocą metody suchej kropli krwi (DBS) z analizą przeprowadzoną na leukocytach lub fibroblastach, potwierdzające obniżenie aktywności enzymów lub;
 - wyniki badania molekularnego, potwierdzające występowanie mutacji w obu allelach genu *LIPA* (uwaga: w badaniu mogli wziąć udział chorzy, u których w przypadku wysoce prawdopodobnego występowania niedoboru LAL (zidentyfikowanie tylko 1 mutacji) uzyskano odpowiedni wynik testu aktywności enzymu na podstawie analizy fibroblastów);
- w przypadku uczestników badania >8 miesięcy życia i <4 r.ż. spełnione co najmniej 1 z następujących kryteriów, oznaczone w badaniu przesiewowym:

⁴⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02112994>

⁵⁰

Badanie LAL-CL06 (abstrakt konf. Burton 2019, abstrakt konf. Burton 2018, abstrakt konf. Burton 2017, abstrakt konf. Goodman 2017a, abstrakt konf. Friedman 2016 oraz rekord NCT02112994 z bazy ClinicalTrials.gov⁴⁹, dane od Wnioskodawcy)*

- dyslipidemia (zdefiniowana jako uzyskane w badaniu przesiewowym stężenie cholesterolu LDL wynoszące >130 mg/dl, trójglicerydów >200 mg/dl);
- zwiększona aktywność transaminaz (wartość ALAT $\geq 1,5 \times$ GGN ustalonej w oparciu o obowiązujące normy odpowiednie dla wieku i płci, stosowanej przez laboratorium wykonujące analizę);
- zahamowany rozwój (uzyskanie wartości poniżej 5. percentyla według standardowej siatki centylowej WFA lub SFA sporządzonej przez WHO (dla osób ≤ 24 miesiąca życia) lub według standardowej siatki centylowej WFA lub SFA sporządzonej przez CDC (dla osób >24 miesiąca życia i <4 r.ż.) w czasie co najmniej 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub nieprawidłowe zwiększanie masy ciała ocenione w co najmniej 2 głównych centylach (99., 97., 95., 90., 75., 50., 25., 10., 5., 3., 1.) według standardowej siatki centylowej WFA sporządzonej przez WHO (dla osób ≤ 24 miesiąca życia) lub CDC (dla osób >24 miesiąca życia i <4 r.ż.) przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania);
- podejrzenie występowania zespołu złego wchłaniania (utrzymujące się niewyjaśnione objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, biegunka, ból brzucha i wzdęcia bądź niewyjaśniona niedokrwistość lub inne nieprawidłowości sugerujące zaburzenia wchłaniania (np. osteomalacja, hipoalbuminemia czy wydłużony czas krwawienia z powodu niedoboru witaminy K. oraz udokumentowane występowanie choroby jelita cienkiego stwierdzone w biopsji jelita cienkiego wykonanej w czasie 1 roku od badania przesiewowego);
- inne kliniczne objawy LAL-D stwierdzone przez badacza w konsultacji ze Sponsorem badania (np. nieprawidłowa czynność serca lub płuc lub stwierdzona na podstawie badań obrazowania obecność limfadenopatii lub palpacji);
- w przypadku uczestników badania ≥ 4 r.ż. spełnione co najmniej 1 z następujących kryteriów, oznaczone w badaniu przesiewowym:
 - dowody na występowanie zaawansowanej choroby wątroby (np. stwierdzona w badaniu przesiewowym, na podstawie badań obrazowania lub biopsji marskość wraz z: istotnym klinicznie nadciśnieniem wrotnym zdefiniowanym jako gradient ciśnienia w żyły wątrobowej (HVPG) większy lub równy 10 mmHg bądź udokumentowane występowanie żyłaków przełyku, w wywiadzie lub w badaniu EGD wykonanym podczas badań przesiewowych (chyba że istnieje przeciwwskazanie medycznie ze względu na wysokie ryzyko krwawienia związanego z endoskopią z powodu obecności żyłaków przełyku, których występowanie potwierdzono w badaniu EGD przeprowadzonym w czasie 3 miesięcy od badania przesiewowego);
 - potwierdzony histologicznie nawrót choroby pomimo przeprowadzenia przeszczepu wątroby lub HSCT (np. ponowne gromadzenie się lipidów zawierających komórki Kupffera, nawrót włóknienia);
 - przetrwała dyslipidemia (zdefiniowana jako uzyskana w badaniu przesiewowym wartość cholesterolu LDL wynosząca >130 mg/dl, trójglicerydów >200 mg/dl lub cholesterolu HDL <40 mg/dl u mężczyzn i <50 mg/dl u kobiet, która utrzymywała się pomimo co najmniej 3 miesięcznego leczenia za pomocą ≥ 1 produktu leczniczego obniżającego stężenie lipidów, takiego jak: statyna, inhibitor wchłaniania cholesterolu (ezetymib), terapia skojarzona (w postaci pojedynczej pigułki: ezetymib/symwastatyna, niacyna/symwastatyna), fibraty (fenofibrat, gemfibrozyl, kwas fenofibrynowy), niacyna lub sekwestranty kwasów żółciowych (cholestyramina, kolestypol, kolesewelam));
 - podejrzenie występowania zespołu złego wchłaniania (udokumentowane występowanie choroby jelita cienkiego stwierdzone w biopsji jelita cienkiego wykonanej w czasie 1 roku od badania przesiewowego wraz z niewyjaśnionym niedoborem żelaza, osteopenią, utratą masy ciała lub przewlekłą biegunką lub stwierdzonym zahamowanym rozwojem w populacji pediatrycznej (uzyskanie wartości poniżej 5. percentyla według standardowej siatki centylowej WFA lub SFA sporządzonej przez CDC przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub nieprawidłowe zwiększanie masy ciała ocenione w co najmniej 2 głównych centylach (99., 97., 95., 90., 75., 50., 25., 10., 5., 3., 1.) według standardowej siatki centylowej WFA sporządzonej przez CDC przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania);
 - inne kliniczne objawy LAL-D stwierdzone przez badacza w konsultacji ze Sponsorem badania (np. nieprawidłowa czynność serca lub płuc lub stwierdzona na podstawie badań obrazowania obecność limfadenopatii lub palpacji);
- w przypadku mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym, zgoda na stosowanie wysoce niezawodnej metody antykoncepcji (z oczekiwanym odsetkiem niepowodzeń poniżej 5% rocznie) od momentu wizyty przesiewowej przez cały okres trwania badania i do 4 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku;

Badanie LAL-CL06 (abstrakt konf. Burton 2019, abstrakt konf. Burton 2018, abstrakt konf. Burton 2017, abstrakt konf. Goodman 2017a, abstrakt konf. Friedman 2016 oraz rekord NCT02112994 z bazy ClinicalTrials.gov⁴⁹, dane od Wnioskodawcy)*

- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, uzyskanie ujemnego wyniku testu ciążyowego z surowicy krwi przed rozpoczęciem badania;
- w przypadku chorych przyjmujących leki obniżające stężenie lipidów, konieczne było przyjmowanie stabilnej dawki leku lub stosowanie stabilnego schematu aferezy przez czas co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz gotowość utrzymania tych form leczenia przez co najmniej pierwsze 12 tygodni trwania badania;
- w przypadku chorych otrzymujących leczenie przeciwko niealkoholowej tłuszczeniowej chorobie wątroby (np. glitazony, wysoka dawka witaminy E., metformina, kwas ursodeoksycholowy) konieczne było przyjmowanie stałej dawki przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia i gotowość jej utrzymania przez co najmniej pierwsze 12 tygodni trwania badania.

Kryteria wykluczenia:

- obecność aktywnej choroby wątroby innej niż spowodowanej przez LAL-D, która nie była prawidłowo leczona (np. przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby);
- przebyty HSCT lub przeszczep wątroby w czasie <2 lat od momentu podania pierwszej dawki badanego leku;
- obecność jakiegokolwiek istotnej klinicznie choroby innej niż spowodowanej przez LAL-D, której (w opinii badacza uzyskanej w oparciu o konsultację ze Sponsorem) następstwa były nieodwracalne lub związane z wysokim ryzykiem zgonu w czasie najbliższych 6 miesięcy lub która mogłaby wpływać na stosowanie się chorego do protokołu badania lub interpretację otrzymanych w badaniu danych (np. nadmierne spożywanie alkoholu);
- spełnienie kryteriów kwalifikacji do innego interwencyjnego badania prowadzonego dla SEB w leczeniu niedoboru LAL, które jest w otwartej fazie rekrutacji w regionie, w którym chory będzie leczony;
- brak możliwości lub chęci stosowania się do protokołu badania;
- kobiety karmiące lub będące w ciąży;
- ekspozycja na jakikolwiek będący obecnie w fazie badań produkt leczniczy w czasie 30 dni przed badaniem przesiewowym (dla małej cząsteczki) i w czasie 60 dni przed badaniem przesiewowym (dla leku biologicznego);
- potwierdzona nadwrażliwość na jaja.

Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (SEB)	
Liczba chorych	31	
Mężczyźni, n (%)	19 (61,3)	
Wiek	Średnia (SD) [lata]	16,82 (14,674)
	2 do <4 r.ż., n (%)	6 (19,4)
	4 do 18 r.ż., n (%)	16 (51,6)
	>18 r.ż., n (%)	9 (29,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpan lub Latynos	6 (19,4)
	Inne niż Hiszpan lub Latynos	25 (80,6)
	Nieznane lub niezadeklarowane	0 (0,0)
Rasa, n (%)	Biała	27 (87,1)
	Inna niż biała	4 (12,9)
Dodatkowe dane demograficzne (abstrakt konf. Burton 2017)		
Aktywność transaminaz, n (%)	AIAT >1,5xGGN	18 (58,1)
	AspAT >1,5xGGN	15 (48,4)
Cholesterol nie-HDL, mediana [mg/dl]		206
Dodatkowe dane demograficzne (abstrakt konf. Burton 2018)		

Badanie LAL-CL06 (abstrakt konf. Burton 2019, abstrakt konf. Burton 2018, abstrakt konf. Burton 2017, abstrakt konf. Goodman 2017a, abstrakt konf. Friedman 2016 oraz rekord NCT02112994 z bazy ClinicalTrials.gov⁴⁹, dane od Wnioskodawcy)*

Wiek, mediana (zakres) [lata]		12 (3; 55)
Stężenie transaminaz, [j/l]	AIAT	63,5
	AspAT	65,5
Wynik w skali UK-MELD		46,5/N=24
Wynik w klasyfikacji Childa zmodyfikowanej przez Pugh'a		5,0/N=28
Objętość organu wewnętrznego, mediana [krotność prawidłowej objętości]	Wątroba	1,4/N=27
	Śledziona	2,6/N=27
Zawartość tłuszczu w wątrobie, [%]		8,1/N=28
Dodatkowe dane demograficzne (abstrakt konf. Burton 2019)		
Przyjmowanie leków obniżających stężenie lipidów, n (%)		17 (54,8)
Wyniki biopsji wątroby, n (%)	Włóknienie**	20 (66,7)/N=30
	Marskość***	8 (26,7)^/N=30
	Brak włóknienia lub marskości^^	2 (6,7)/N=30
Stężenie GGT, [j/l]		31,5
Stężenie lipidów, mediana [mg/dl]	Cholesterol całkowity	233
	Cholesterol LDL	160/N=30
	Cholesterol HDL	31
	Trójglicerydy	159

INTERWENCJA

Interwencja badana: wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg mc. 1 raz na 2 tygodnie (QOW).

[Redacted text]

[Redacted text]

Wszystkie infuzje początkowo podawane były w ośrodku badawczym. Po 48. tygodniu leczenia, chorzy mogli skorzystać z infuzji domowych, jeżeli w czasie ostatnich 24 tygodni leczenia nie wystąpiły u nich umiarkowane do ciężkich reakcje nadwrażliwości wymagające interwencji/postępowania medycznego oraz ciężkie działania niepożądane. Pozwolenie to było zależne od: decyzji Sponsora, lokalnych przepisów oraz dostępności ustalonej regionalnej infrastruktury i dostępnych zasobów do przeprowadzania infuzji domowych.

Chorzy, którzy spełniali zdefiniowane w protokole kryteria dotyczące zwiększenia dawki SEB, po przyjęciu co najmniej 8 kolejnych infuzji, mogli zostać rozważeni (w oparciu o decyzję badacza i Sponsora) do stosowania zwiększonej dawki (3 mg/kg mc. QOW). Jeśli po przyjęciu co najmniej 8 kolejnych infuzji (w dawce 3 mg/kg mc. QOW) chory wciąż spełniał kryteria odnoszące się do zwiększenia dawki, można było rozważyć dalsze zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. QW.

Kryteria odnoszące się do zwiększenia stosowanej dawki SEB:

Zwiększenie stosowanej przez chorego dawki mogło zostać rozważone, w przypadku gdy chory spełniał co najmniej 1 z poniżej przedstawionych kryteriów:

- aktywność AIAT lub AspAT pozostawała nieprawidłowa i albo nie uległa poprawie albo uległa pogorszeniu względem wartości otrzymanej w badaniu przesiewowym, pomimo otrzymania 8 kolejnych

Badanie LAL-CL06 (abstrakt konf. Burton 2019, abstrakt konf. Burton 2018, abstrakt konf. Burton 2017, abstrakt konf. Goodman 2017a, abstrakt konf. Friedman 2016 oraz rekord NCT02112994 z bazy ClinicalTrials.gov⁴⁹, dane od Wnioskodawcy)*

infuzji SEB bądź uległa pogorszeniu względem poprzednio uzyskanej najniższej wartości w czasie 8 kolejnych, uprzednio dokonanych infuzji z częstotnością co 2 tygodnie;

- stężenie LDL lub trójglicerydów pozostawało nieprawidłowe i albo nie uległo poprawie albo uległo pogorszeniu względem wartości otrzymanej w czasie 8 kolejnych, uprzednio dokonanych infuzji z częstotnością co 2 tygodnie;
- chory miał <18 lat w momencie rozważania zmiany dawkowania, uzyskał wartość co najmniej 2 SD poniżej średniej w standardowej siatce centylowej WFA, która albo nie uległa poprawie albo uległa pogorszeniu w czasie poprzednich 6 miesięcy, a także chory nie opuścił więcej niż 20% infuzji w czasie poprzednich 6 miesięcy. Wszystkie możliwe powody nieprawidłowego przybierania na wadze, niezwiązane z niedoborem LAL, zostały wykluczone przez badacza przed rozważeniem zwiększenia dawki.

Kryteria odnoszące się do przyspieszenia zwiększenia stosowanej dawki SEB:

Zwiększenie dawki mogło zostać przyspieszone w wyjątkowych przypadkach ze szczególnie ciężkim obrazem klinicznym lub z dowodami szybkiego lub znacznego pogorszenia się stanu klinicznego, w tym, między innymi: nieprawidłowego przyrostu masy ciała, ciągłej utraty masy ciała uważanej za związaną z niedoborem LAL lub objawowego postępu choroby wątroby.

Zwiększenie dawki mogło nastąpić na podstawie opinii wydanej przez badacza i za zgodą Sponsora. Dawka 3 mg/kg mc. QOW mogła być rozważona po otrzymaniu co najmniej 4 kolejnych infuzji przy początkowej dawce 1 mg/kg mc. QOW. Dalszy wzrost dawki do 3 mg/kg mc. QW mógł zostać rozważony, jeśli chory nadal wykazywał znaczący postęp kliniczny choroby pomimo otrzymania co najmniej 4 kolejnych infuzji przy dawce 3 mg/kg mc. QOW. W szczególnych przypadkach i tylko za zgodą Sponsora można było zwiększyć dawkę do 3 mg/kg mc. QW, bez konieczności podawania 4 infuzji dawki SEB z częstotnością QOW.

Istotny postęp kliniczny choroby wątroby definiowano jako spełnienie przez chorego następujących kryteriów:

- potwierdzone zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT do >5x GGN oraz co najmniej podwojenie wartości otrzymanej przed leczeniem i spełnienie 1 z poniższych kryteriów:
 - zwiększenie stężenia całkowitego bilirubiny do >3x GGN oraz co najmniej podwojenie wartości otrzymanej przed leczeniem;
 - wydłużenie czasu protrombinowego (INR) $\geq 4s$ powyżej wartości otrzymanej na początku badania;
 - rozwój lub pogorszenie wodobrzusza;
 - rozwój encefalopatii.

W dowolnym momencie badania u chorego można było dokonać obniżenia stosowanej dawki (w oparciu o decyzję badacza) do 0,35 mg/kg mc. QOW, w przypadku gdy wyższa dawka nie była dobrze tolerowana.

Chorzy, którzy otrzymywali dawkę: 3 mg/kg mc. QW, 3 mg/kg mc. QOW lub 1 mg/kg mc. QOW lecz jej nie tolerowali, mogli uzyskać pozwolenie na jej obniżenie do kolejno: 1 mg/kg mc. QW, 1 mg/kg mc. QOW lub 0,35 mg/kg mc. QOW.

Obniżenie dawki przez badacza mogło zostać rozważone także w przypadku chorych wykazujących dowody klinicznej poprawy i stabilności (badania aktywności AIAT, AspAT i stężenia LDL), którzy przyjmowali dawkę 3 mg/kg mc. QW przez co najmniej 24 tygodnie. W takim przypadku mógł zostać rozważony harmonogram dawkowania QOW, przy czym konieczna była konsultacja ze Sponsorem badania.

Dodatkowe leczenie: w trakcie trwania badania chorzy mogli przyjmować leki obniżające stężenie lipidów oraz leczenie przeciwko niealkoholowej tłuszczeniowej chorobie wątroby, pod warunkiem stosowania stałych dawek przez co najmniej 12 pierwszych tygodni badania.

W przypadku kiedy dawka SEB przyjmowana przez chorego została zwiększona w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia, chory musiał kontynuować przyjmowanie tego samego leku obniżającego stężenie lipidów przez dodatkowe 12 tygodni.

Dostosowanie dawki lub odstawienie dodatkowo przyjmowanych leków mogło nastąpić jedynie w przypadku, gdy istniało ku temu uzasadnienie medyczne i musiało zostać zatwierdzone przez Sponsora. Dostosowanie leku obniżającego stężenie lipidów było dozwolone, jeśli zostało uznane za konieczne z medycznego punktu widzenia, w celu utrzymania wysokiego stężenie lipidów w surowicy krwi lub w przypadkach, gdy ich stężenie było odpowiednio kontrolowane za pomocą samej SEB.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- parametry antropometryczne;
- parametry oceny funkcjonowania wątroby;

Badanie LAL-CL06 (abstrakt konf. Burton 2019, abstrakt konf. Burton 2018, abstrakt konf. Burton 2017, abstrakt konf. Goodman 2017a, abstrakt konf. Friedman 2016 oraz rekord NCT02112994 z bazy ClinicalTrials.gov⁴⁹, dane od Wnioskodawcy)*

- parametry dotyczące oceny dyslipidemii;
- ocena stanu wątroby i śledziony;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wynik w danym punkcie czasowym jeśli dla danego punktu końcowe dostępne były dane dotyczące zmiany wyniku względem wartości początkowych (zgodnie z zasadami ekstrakcji: w przypadku danych ciągłych, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno zmianę wyniku względem wartości początkowych i wynik w danym punkcie czasowym, to w raporcie uwzględniono jedynie zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe);
- jeśli w badaniu dla danego punktu końcowego przedstawiono różne miary np. mediana, średnia, to zdecydowano o przedstawieniu w raporcie tylko jednego typu danych dla takich punktów końcowych;
- dane dotyczące wyników oceny bezpieczeństwa w poszczególnych interwałach czasowych z *danych otrzymanych od Wnioskodawcy* (uwzględniono jedynie dane podane ogółem);
- dane przedstawione dla kilku badań łącznie;
- z bazy *Clinical Trials* nie przedstawiono danych dla zdarzeń występujących z zerową częstością (0,0% chorych).

*metodyka badania została opisana głównie w oparciu o informacje zawarte w bazie *ClinicalTrials.gov* (dokładnie w protokole badania i dokumencie *Statistical Analysis Plan*), a dane demograficzne uzupełniono o informacje zawarte w abstraktach konferencyjnych

**włóknienie zdefiniowano jako osiągnięcie wyniku w skali Ishak o wartości od 1 do 4

***marskość zdefiniowano jako osiągnięcie wyniku w skali Ishak o wartości od 5 do 6

^zgodnie z informacjami z abstraktu konferencyjnego *Burton 2017 2* z tych chorych osiągnęło wartość w skali Ishak wynoszącą 6

^^1 chory miał <4 lata i 1 chory doświadczył przeszczepu wątroby

7.6.3. Badanie VITAL

VITAL (LAL-CL03) [Vijay 2021, Jones 2017, EMA 2015]
METODYKA
<p>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z historyczną grupą kontrolną⁵¹, otwarte, fazy 2/3, powtarzanej dawki, oceniające zwiększenie stosowanej dawki</p> <p>Do badania włączono niemowlęta z zahamowaniem wzrostu stwierdzonym przed 6. miesiącem życia oraz z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z 9 włączonych do badania chorych utracono łącznie 4 (44,4%), w tym 3 (33,3%) chorych w I etapie badania (do osiągnięcia ≥ 12. miesiąca życia) z powodu zgonu: po 1 (11,1%) chorym z powodu: niewydolności wątroby, zatrzymania akcji serca i krwotoku otrzewnowego oraz 1 (11,1%) chorego w II etapie badania (do osiągnięcia ≥ 24. miesiąca życia) z powodu zgonu – wystąpienia nagłego zatrzymania akcji serca w wieku 15 miesięcy. Zgony nie były związane z podaniem SEB;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 12 (Wielka Brytania, Stany Zjednoczone, Francja, Turcja, Arabia Saudyjska, Tajwan, Włochy, Egipt i Irlandia)⁵²;</p> <p>Okres obserwacji: do 5 lat (zbieranie danych rozpoczęto 11 kwietnia 2011 r. (data odcięcia dla danych dotyczących analizy przeżycia do 12. miesiąca życia: 10 czerwca 2014 r., mediana (zakres) ekspozycji wynosiła 60,3 (0,1; 164,7) tyg., natomiast data odcięcia dla danych dotyczących analizy przeżycia do 24. miesiąca życia: 26 stycznia 2016 r., mediana ekspozycji wynosiła 2 lata i 10 mies., a maksymalny czas ekspozycji wynosił 4 lata i 9 mies., w dokumencie EMA przedstawiono dla 4 lat obserwacji (dane odcięto po 3 latach, 1 mies. i 6 dniach od rozpoczęcia leczenia);</p> <p>Analiza statystyczna: w pierwszorzędowej analizie skuteczności oceniano chorych w populacji FAS, którzy w dniu pierwszej infuzji mieli 8 lub mniej miesięcy życia (n=9). Przeżycie porównano do przeżycia w historycznej grupie nieleczonych niemowląt z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru LAL, <u>charakteryzujących się podobnymi danymi demograficznymi</u>. Wszystkie analizy hematologiczne, badania biochemiczne dotyczące wątroby oraz analiza lipidów zostały przeprowadzone przez lokalne laboratoria i ocenione z uwzględnieniem wartości prawidłowych, specyficznych dla wieku i płci, obowiązujących w momencie wykonania testu.</p> <p>Odsetek chorych, którzy przeżyli do 12. miesiąca życia, wraz z dokładnym przedziałem ufności (95% CI) obliczono za pomocą metody Cloppera-Pearsona.</p> <p>Jako analizę uzupełniającą, wygenerowano krzywe przeżycia Kaplana-Meiera, obejmujące czas od urodzenia do 12. miesiąca życia i od pierwszej infuzji SEB do 12. miesiąca życia. Przeprowadzono także oszacowanie Kaplana-Meiera oraz podano dokładny 95% CI dla mediany przeżycia po pierwszej infuzji SEB.</p> <p>W celu umożliwienia dokonania porównania wskaźników przeżycia chorych leczonych w analizowanym badaniu VITAL i nieleczonych niemowląt z niedoborem LAL w badaniu z historyczną grupą kontrolną (badanie LAL-1-NH01), odsetek (z dokładnym 95% CI) chorych, którzy przeżyli do 12. miesiąca życia w badaniu LAL-1-NH01 ponownie przeanalizowano przy użyciu metody Cloppera-Pearsona, która zapewnia dokładniejsze oszacowanie przedziału ufności przy małych próbach chorych lub skrajnych proporcjach. Dodatkowo, dla historycznej grupy kontrolnej wygenerowano krzywe przeżycia Kaplana-Meiera. Medianę wieku w momencie zgonu oszacowano za pomocą metodologii Kaplana-Meiera.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek poniżej 8 miesiąca życia w momencie podania pierwszej infuzji;

⁵¹ gwałtowny postęp choroby i wysoki wskaźnik umieralności u chorych z niedoborem LAL wykluczały utworzenie w badaniu grupy kontrolnej stosującej placebo, dlatego też jako ramię kontrolne zastosowano historyczną grupę kontrolną z badania naturalnego przebiegu choroby (badanie LAL-1-NH01), obejmującego nieleczonych chorych z niedoborem LAL z zahamowaniem wzrostu

⁵² W publikacji Vijay 2021 wskazano liczbę ośrodków – 8

VITAL (LAL-CL03) [Vijay 2021, Jones 2017, EMA 2015]

- rozpoznanie LAL-D (za pomocą badania aktywności enzymu LAL i/lub analizy na obecność mutacji *LIPA*);
- wykazanie zahamowania wzrostu lub innych dowodów na obecność szybko postępującej choroby z początkiem potwierdzonym przed 6. miesiącem życia. Kryteria potwierdzające zahamowanie wzrostu obejmowały: zmniejszenie masy ciała ocenione w co najmniej 2 z 11 głównych centyli (99., 97., 95., 90., 75., 50., 25., 10., 5., 3., 1.) według standardowej siatki centylowej WFA sporządzonej przez WHO lub masa ciała poniżej 10. centyla na tej samej siatce centylowej wraz z brakiem przyrostu masy ciała w czasie 2 tygodni przed badaniem przesiewowym lub utrata >5% masy urodzeniowej po 2 tygodniach życia. Chorzy, którzy nie spełniali kryteriów zahamowania wzrostu, mogli zostać włączeni do badania, w przypadku gdy badacz miał poważne obawy dotyczące danego chorego, w oparciu o istniejące dowody szybkiego postępu choroby wymagającej pilnej interwencji medycznej, w tym okoliczność posiadania przez chorego starszego rodzeństwa z udokumentowanym szybko postępującym niedoborem LAL z zahamowaniem wzrostu przed ukończeniem 6. miesiąca życia. Włączenie chorego do badania, z uwzględnieniem powyżej wymienionych okoliczności wymagało przedłożenia pisemnego streszczenia stanu zdrowia chorego w celu dokonania przez sponsora oceny, a także zatwierdzenia (po konsultacji z Komitetem ds. bezpieczeństwa badania) udziału chorego w badaniu. Chory musiał spełnić wszystkie pozostałe kryteria włączenia do badania;

Kryteria wykluczenia:

- przebyte przygotowanie do terapii mieloablacyjnej lub innego rodzaju kondycjonowanie transplantacyjne;
- przebyty przeszczep HSCT lub przeszczep wątroby.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (SEB)
Liczba chorych		9
Mężczyźni, n (%)		5 (55,6)
Wiek chorego	w momencie rozpoczęcia podawania interwencji, mediana (zakres) [mies.]	3,0 (1,1; 5,8)
	w momencie wystąpienia objawów choroby, (zakres) [mies.]	0–5,0
	w momencie zdiagnozowania choroby, (zakres) [mies.]	0–5,8
Rasa	Biała	4 (44,4)
	Czarna	1 (11,1)
	Azjatycka	1 (11,1)
	Nieznana*	3 (33,3)
Parametry antropometryczne, mediana (IQR)	WFA, percentyle WHO [^]	3,1 (1; 8)
	LFA, percentyle WHO [^]	1,8 (0,1; 39)
	Obwód środkowej części ramienia w zależności od wieku, percentyle WHO [^]	0,01 (0,0; 0,3)
Objawy LAL-D, n (%)	Hepatosplenomegalia i/lub splenomegalia	9 (100,0)
	Wzdęcie brzucha	9 (100,0)
	Wymioty	9 (100,0)
	Biegunka	9 (100,0)
	Zwapnienie nadnerczy	9 (100,0)

VITAL (LAL-CL03) [Vijay 2021, Jones 2017, EMA 2015]		
	Brak prawidłowego rozwoju	9 (100,0)
	Niedokrwistość	6 (66,7)
	Wodobrzusze	4 (44,4)
	Trombocytopenia (<150 × 10 ⁹ /l)	3 (33,3)
Parametry hematologiczne, mediana (zakres)	Hemoglobina, [g/l]	93 (1,4; 103,0)
	Liczba płytek krwi, [10 ⁹ /l]	173 (2,6; 563)
	Obecność ferrytyny w surowicy, [µg/l]	586 (253; 48,740)
	Albumina, [g/l]	29,0 (13; 40)
Niewydolność wielonarządowa, n (%)		3 (33,3)
Spełnione kryteria dotyczące zahamowania wzrostu (kryteria włączenia do badania)**, n (%)	Zmniejszenie masy ciała w ≥2 z 11 głównych centyli	7 (77,8)
	Masa ciała <10. centyla i brak zwiększenia masy ciała przez 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym	1 (11,1)
	Utrata >5% masy urodzeniowej po 2 tygodniach życia	0 (0,0)
	Szybko postępujący przebieg niedoboru LAL bez spełnienia kryteriów zahamowania wzrostu	1 (11,1)
Spełnione kryteria niedożywienia w pierwotnej analizie skuteczności (populacja chorych, którzy przeżyli do 12. miesiąca życia)***, n (%)	Zahamowany rozwój	4 (50,0)
	Wyniszczenie	2 (25,0)
	Niedowaga	2 (25,0)
	Brak stwierdzenia zahamowania rozwoju lub wyniszczenia oraz niedowagi	3 (37,5)
Stężenie AIAT, mediana (zakres)	[j./l]	145 (16,0; 297,0)
	[µkat/l]	2,42 µkat/l (0,27; 4,96)
Stężenie AspAT, mediana (zakres)	[j./l]	125 (71,0; 716,0)
	[µkat/l]	2,09 (1,19; 11,96)
GGT, mediana (zakres) [j./l]		46,50 (14,0; 1000,0)
Nieprawidłowo wysoka aktywność GGT, n (%)		4 (50,0)/N=8
Stężenie całkowite bilirubiny, mediana (zakres) [µmol/l]		28,95 (3,0; 464,0) /N=8
Nieprawidłowe stężenie całkowite bilirubiny, n (%)		3 (37,5)/N=8
Objętość wątroby, wielokrotności normy, mediana (zakres)		3,4 (3; 4)/N=3
Objętość śledziony, wielokrotności normy, mediana (zakres)		7,0 (3; 10)/N=2
Stężenie cholesterolu całkowitego, mediana (zakres) [mg/dl]		139,2 (67; 225)/N=5

VITAL (LAL-CL03) [Vijay 2021, Jones 2017, EMA 2015]	
Stężenie cholesterolu LDL, mediana (zakres) [mg/dl]	109,4 (19; 194)/N=5
Stężenie cholesterolu HDL, mediana (zakres) [mg/dl]	8,9 (0; 10)/N=5
Stężenie triglicerydów, mediana (zakres) [mg/dl]	163,9 (31; 218)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 0,35 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień, z możliwym zwiększeniem dawki do 3 lub 5 mg/kg mc., którego dokonywano na podstawie obserwowanej odpowiedzi klinicznej na leczenie, oceny badacza i sponsora badania.</p> <p>Dostosowanie dawki w zależności od uzyskanej odpowiedzi klinicznej</p> <p>Po uwzględnieniu wszelkich innych potencjalnych przyczyn obserwowanych objawów klinicznych w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia chorego (np. pominiętych infuzji produktu badanego, początku występowania objawów ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego lub choroby wirusowej bądź rozpoczęcia przyjmowania potencjalnie hepatotoksycznego leczenia skojarzonego), suboptymalna odpowiedź kliniczna była zdefiniowana jako spełnienie co najmniej dwóch z poniżej opisanych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak osiągnięcia średniej poprawy w wartości masy ciała o 5 g/kg /dobę oraz obecność któregokolwiek z następujących wymogów: <ul style="list-style-type: none"> • wynik z-score w standardowej siatce centylowej WFA/WFH sporządzonej przez WHO o wartości <-2; • wynik z-score w standardowej siatce centylowej LFA/HFH sporządzonej przez WHO o wartości <-2; • wartość stężenia albuminy <35 g/l; • aktywność AIAT >2xGGN; • trwająca potrzeba przeprowadzenia transfuzji krwi i/lub płytek krwi. <p>Po ukończeniu przez chorego co najmniej 3 miesięcy leczenia, suboptymalną odpowiedź kliniczną definiowano jako jakikolwiek klinicznie istotny objaw niedoboru LAL (stwierdzony podczas badania klinicznego, oceny laboratoryjnej lub obrazowania), który: nie uległ poprawie względem wartości początkowej lub uległ poprawie oraz osiągnął <i>plateau</i> (stwierdzone na podstawie co najmniej trzech przeprowadzonych ocen) ale jak dotąd nie uległ normalizacji lub nie osiągnął jej w czasie 12 miesięcy leczenia.</p> <p>Dalsze zwiększenie dawki do 5 mg/kg mc. 1 raz w tyg. było możliwe w tych przypadkach, w których odpowiedź kliniczna u chorych z potencjalnie neutralizującymi przeciwciałami przeciwko lekowi była niewystarczająca (decyzja wydawana po odbyciu konsultacji pomiędzy badaczem a sponsorem badania).</p> <p>U chorych, u których zastosowano leczenie przez co najmniej 96 tyg. i którzy otrzymywali stabilną dawkę przez co najmniej 24 tyg., mogło nastąpić zmniejszenie częstości dawkowania do 1 raz na 2 tyg. (w oparciu o decyzję badacza i Sponsora). W przypadku kiedy chory ten spełnił kryteria dotyczące zwiększenia dawki (ciągle przyjmując SEB co 2 tyg.), mógł on albo powrócić do stosowania SEB 1 raz w tyg. albo zwiększyć dawkę do 3 mg/kg mc. co 2 tyg.</p> <p>Wszelkie eskalacje dawek zależały od akceptowalnego bezpieczeństwa i tolerancji poprzednich infuzji i decyzje na temat ich zastosowania były podejmowane za obopólną zgodą badacza i Sponsora oraz po zatwierdzeniu przez niezależny komitet bezpieczeństwa.</p> <p>Obniżenie częstości podawania SEB do 1 dawki co dwa tygodnie, było możliwe. Zmiany dokonywano w oparciu o odpowiedź kliniczną i decyzję badacza podjętą w porozumieniu ze sponsorem.</p> <p>U siedmiu z dziewięciu chorych, stosowane dawki sebelipazy alfa były zwiększane do wartości: 1 mg/kg, 3 mg/kg lub 5 mg/kg podawanych raz w tygodniu. Jeden chory, u którego stwierdzono występowanie przeciwciał neutralizujących i mniejszą niż oczekiwana poprawę wzrostu w porównaniu z innymi niemowlętami, otrzymał zwiększenie dawki do 5 mg/kg. Drugi chory otrzymał zwiększenie dawki do 5 mg/kg tygodniowo z powodu utrzymywania się podwyższonego poziomu transaminaz, hipoalbuminemii, słabego przyrostu masy ciała i ogólnego złego samopoczucia.</p> <p>W dniu odcięcia danych dla pierwotnej analizy, chorzy otrzymali łącznie 462 infuzje (w tym 141 infuzji w dawce 1,0 mg/kg, 295 infuzji w dawce 3,0 mg/kg i 8 infuzji w dawce 5,0 mg/kg). Na dzień zakończenia dodatkowego okresu obserwacji (26 stycznia 2016 r.) wśród 5 chorych, którzy osiągnęli 24 m.ż., podano łącznie 838 infuzji SEB. U wszystkich 5 chorych wymagane było zwiększenie dawki do 3,0 mg/kg, a 2 chorych otrzymywało SEB w dawce 5,0 mg/kg.</p> <p>Z dokumentu <i>EMA 2015</i>: liczba chorych, którzy w badaniu otrzymali określone dawki wynosiła odpowiednio: 8, 7, 1, 6 i 1 dla kolejnych wartości dawek SEB: 0,35 mg/kg qw, 1 mg/kg qw, 3 mg/kg qow, 3 mg/kg qw oraz 5</p>	

VITAL (LAL-CL03) [Vijay 2021, Jones 2017, EMA 2015]

mg/kg qw. Warto zauważyć, iż aż 7 z wszystkich chorych biorących udział w badaniu otrzymywało dawkę 1 mg/kg qw.

W publikacji *Vijay 2021* wskazano, że końcowa dawka u chorych którzy przeżyli wynosiła 3,0 mg/kg (3 chorych) i 5,0 mg/kg qw (2 chorych).

Leczenie wspomagające: w czasie trwania okresu przesiewowego, w ramach leczenia dodatkowego chorzy mogli stosować: dietę niskotłuszczową/niskocholesterolową, suplementy diety (w tym średnio-łańcuchową formułę triglicerydów, żywienie pozajelitowe, podawanie chelatorów kwasów żółciowych, takich jak cholestyramina) oraz transfuzje.

Jak wskazano w publikacji *Vijay 2021* w badaniu 4 chorych otrzymywało leki modyfikujące stężenie lipidów (cholestyramina, n = 3; inne, n = 1). Spośród tych 4 chorych, 3 przyjmowało środek modyfikujący lipidy na początku badania i kontynuowało przyjmowanie go przez całe badanie w tej samej lub wyższej dawce; czwarty chory w trakcie badania rozpoczął terapię modyfikującą lipidy, a następnie dawkę zwiększano.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie chorych;
- parametry antropometryczne;
- niedożywienie;
- parametry laboratoryjne;
- ocena rozmiaru wątroby;
- ocena rozmiaru śledziony;
- przesiewowy test rozwoju Denver II;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- z publikacji *Jones 2017*: Tabela S2 dotycząca aktywności LAL i genotypu LIPA;
- z dokumentu *EMA 2015*: dane z badania *LAL-1-NH01* dla innej liczby chorych niż N=21 czyli chorych o zbliżonej charakterystyce do grupy chorych z badania *VITAL*;
- - z publikacji *Jones 2017*: dane z tabeli S3 i *dane od Wnioskodawcy* – przedstawiamy jedynie zmianę względem wartości początkowych w postaci średniej (SD). Nie przedstawiamy mediany (zakres) i obserwowanej wartości w danym punkcie czasowym. Zgodnie z zasadami ekstrakcji jeśli w badaniu dla danego punktu końcowego przedstawiono różne miary np. mediana, średnia, to zdecydowano o przedstawieniu w raporcie tylko jednego typu danych dla takich punktów końcowych. W przypadku danych ciągłych, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno zmianę wyniku względem wartości początkowych i wynik w danym punkcie czasowym, to w raporcie uwzględniono jedynie zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe;
- wyniki które przedstawiono łącznie dla 2 lub więcej badań;
- z bazy *Clinical Trials* przedstawiono dane tylko i wyłącznie dla zdarzeń występujących u co najmniej 2 chorych (tych występujących tylko u 1 chorego nie przedstawiono w raporcie);
- w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa nie analizowano liczby zdarzeń jeśli była podana liczba chorych u których to zdarzenie wystąpiło;
- dane z publikacji *Vijay 2021* z fig 2. i 3. – z uwagi na sposób prezentacji danych;
- dane z publikacji *Vijay 2021* przedstawione łącznie dla 2 badań;
- dane z publikacji *Vijay 2021* dotyczące genotypów.

*w związku z regulacjami obowiązującymi we Francji, rasa chorych biorących udział w badaniu w tamtejszych ośrodkach badawczych nie została odnotowana

**chorzy musieli spełnić co najmniej 1 z wymienionych kryteriów

***dane demograficzne dostępne były dla 8 chorych

^Na podstawie wielośrodkowej referencyjnej grupy badawczej i standardów WHO ds. wzrostu, 2006 i 2007. Po ukończeniu 2 lat standaryzacja opierała się na wykresie wzrostu CDC z 2000 roku

7.6.4. Badanie LAL-1-NH01

Badanie LAL-1-NH01 [NCT01358370, EMA 2015]		
METODYKA		
<p>Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe</p> <p>Przedstawiono jedynie poglądowo gdyż w badaniu VITAL (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu LAL-1-NH01 (N=21). Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem wzrostu z badania LAL-1-NH01 opisującego naturalny przebieg choroby (chorych nieleczonych definiowano jako chorych u których nie wykonano HSCT, przeszczepienia wątroby i nie zastosowano ERT). Celem tego badania jest scharakteryzowanie kluczowych aspektów przebiegu klinicznego niedoboru LAL u niemowląt, w tym między innymi parametrów przeżycia i wzrostu, m.in. w celu zapewnienia odniesienia do badań skuteczności nowych terapii</p> <p>Kwestionariusz został wysłany do około 500 lekarzy, zidentyfikowanych na podstawie przeglądu literatury medycznej i poprzez odniesienia przez innych lekarzy otrzymujących kwestionariusz, w 44 krajach. Określone dane demograficzne i kliniczne od kwalifikujących się chorych zostały wyodrębnione poprzez przegląd kart klinicznych i wprowadzone do formularzy raportów przypadków w celu dalszej analizy. W przypadku każdego żywego chorego od czasu ostatniego przeglądu danych, skontaktowano się z jego lekarzem w celu ustalenia statusu przeżycia chorego przed zablokowaniem bazy danych;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: dane zostały zebrane dla 36 kwalifikujących się chorych, ale jeden chory okazał się być częścią jednego z badań przeprowadzonych dla wnioskowanej interwencji. Ostatecznie do analizy włączono 35 kwalifikujących się chorych (w publikacjach do badania VITAL analizowano dane z badania LAL-1-NH01 dla grupy o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB (N=21));</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: Alexion Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d – badanie wieloośrodkowe;</p> <p>Okres obserwacji: b/d;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci i dorośli.; • nieżyjący chorzy, u których zdiagnozowano niedobór LAL / fenotyp Wolmana między 1 stycznia 1985 r. a 30 września 2011 r., pod warunkiem, że dostępne były dla nich wymagane dane w dokumentacji medycznej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak dostępu do wymaganych danych; • żyjący chorzy z niedoborem LAL. 		
Dane demograficzne		
Liczba chorych		35
Rasa, n (%)	Kaukaska	17 (48,6)
	Azjatycka	8 (22,9)
Czas pojawienia się objawów, n (%)	do 1. m.ż.	15 (42,9)
	do 3. m.ż.	2 (5,7)
Leczenie wspomagające, n (%)	Ogółem	33 (94,3)
	Wsparcie żywieniowe	25 (71,4)
	Transfuzje krwi	22 (62,9)

Badanie LAL-1-NH01 [NCT01358370, EMA 2015]		
	Terapia steroidowa	5 (14,3)
HSCT, n (%)		10 (28,6)
Stężenie cholesterolu całkowitego w chwili rozpoznania [mg/dl]		115,4/ N=18
Stężenie triglicerydów w chwili rozpoznania [mg/dl]		213,3/N=16
Stężenie cholesterolu HDL w chwili rozpoznania [mg/dl]		13,9/N=7
Stężenie cholesterolu LDL w chwili rozpoznania [mg/dl]		26,8/N=2
Nieprawidłowa aktywność AIAT, n (%)		b/d (61,5)
Nieprawidłowa aktywność AspAT, n (%)		b/d (90,4)
Nieprawidłowa aktywność GGT, n (%)		b/d (83,3)
Nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej, n (%)		b/d (52,4)
Dane demograficzne dla N=21 chorych z dokumentu EMA 2015		
Liczba chorych		21
Mężczyźni, n (%)		10 (47,6)
Rasa biała, n (%)		6 (28,6)
Wiek w chwili wystąpienia objawów, średnia (SD) [lata]		0,12 (0,09)
Wiek w chwili rozpoznania, średnia (SD) [lata]		0,23 (0,08)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: nie dotyczy – badanie naturalnego przebiegu choroby. Terapie wspomagające stosowane przez chorych wskazano powyżej.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki przedstawione w publikacjach włączonych do raportu dla badania VITAL dla chorych o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu VITAL (N=21); <p>Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie:</p> <p>inne niż wyniki przedstawione w publikacjach włączonych do raportu dla badania VITAL dla chorych o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu VITAL (N=21).</p>		

7.6.5. Badanie LAL-CL08

Badanie LAL-CL08 (Vijay 2021, abstrakt konf. Jones 2017a, Jones 2018, abstrakt konf. Jones 2018a, poster Vijay 2019, dane od Wnioskodawcy oraz rekord NCT02193867 z bazy ClinicalTrials.gov⁵³)*

METODYKA

Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy 2, badanie zwiększenia dawki

Przydział chorych do grupy: w badaniu uczestniczyli niemowlęta z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy;

Opis utraty chorych z badania⁵⁴: łącznie utracono 4 (40,0%) z 10 zrandomizowanych do badania chorych, w tym 2 (20,0%) chorych z powodu zgonu (niezwiązany z podaniem SEB) oraz 2 (20,0%) chorych z powodu przedwczesnego zakończenia badania przez Sponsora;

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);

Wyniki dla populacji ITT: nie, bezpieczeństwo i skuteczność oceniano w populacji FAS, która obejmowała chorych, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę SEB;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 5 (Wielka Brytania, Stany Zjednoczone, Finlandia i Włochy);

Okres obserwacji: do 3 lat (± 7 tyg.), długość okresu badań przesiewowych: 3 tyg., a główne wizyty odbyte w badaniu wypadły w: 2. tyg., 4. tyg., 12. tyg., 24. tyg., 48 tyg., 60. tyg., 96. tyg., 144. tyg., 156. tyg. oraz po dodatkowym okresie obserwacji (ang. *follow-up*), który dotyczył danych z około 30 dni po zakończeniu trwania badania.

Analiza statystyczna: dział Alexion Pharmaceuticals zajmujący się biostatystyką dokonał analizy statystycznej danych uzyskanych w niniejszym badaniu klinicznym.

Dla binominalnych punktów końcowych i ciągłych punktów końcowych z t-rozkładem wykonano przybliżenia oparte na dokładnym rozkładzie binominalnym, uzyskane za pomocą metody Cloppera-Pearsona i z zastosowaniem dwustronnego przedziału ufności (95% CI). Przeżycie analizowano jako odsetek chorych, którzy przeżyli do 12, 18, 24 i 36 miesięcy, wraz z dokładnym 95% CI w oparciu o metodę Cloppera-Pearsona. Ponadto określono oszacowanie Kaplana-Meiera i dokładny 95% CI dla mediany przeżycia oraz oszacowanie Kaplana-Meiera i 95% CI dla mediany czasu do krótkookresowej TFHN.

Podejście do testowania hipotezy: n/d

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek poniżej 8 miesiąca życia;
- zgoda rodzica lub opiekuna na udział w badaniu;
- udokumentowane obniżenie aktywności LAL w odniesieniu do prawidłowego zakresu (stosowanego w laboratorium wykonującym test) bądź rozpoznanie LAL-D za pomocą badania molekularnego (zgodnie z ustaleniami centralnego laboratorium zatwierdzonego przez Sponsora badania);
- obecność istotnych, w opinii badacza i Sponsora, objawów klinicznych, świadczących o szybkim postępie choroby, wymagających pilnej interwencji medycznej, w tym między innymi:
 - wyraźne wzdęcie brzucha i powiększenie wątroby;
 - zahamowanie rozwoju (wartość 2 lub więcej SD poniżej średniej wartości odpowiedniej dla płci i wieku oraz zmniejszenie masy ciała w co najmniej 2 głównych centylach (99., 97., 95., 90., 75., 50., 25., 10., 5., 3., 1.) według standardowej siatki centylowej WFA sporządzonej przez WHO);
 - zaburzenia krzepnięcia (konieczność zastosowania FFP (świeżo mrożone osocze), uzyskanie 2 wartości PT (czas protrombinowy)>15 s lub PTT (czas częściowej tromboplastyny)>40 s);

⁵³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193867>

⁵⁴ W publikacji *Vijay 2021* wskazano że 8 chorych badanie ukończyło lub rozpoczęło stosowanie leku w ramach dostępu komercyjnego po zakończeniu badania

Badanie LAL-CL08 (Vijay 2021, abstrakt konf. Jones 2017a, Jones 2018, abstrakt konf. Jones 2018a, poster Vijay 2019, dane od Wnioskodawcy oraz rekord NCT02193867 z bazy ClinicalTrials.gov⁵³)*

- niedokrwistość o ciężkim nasileniu (konieczność zastosowania transfuzji krwi lub stężenie hemoglobiny <8 g/dl);
- posiadanie rodzeństwa ze zdiagnozowanym szybko postępującym LAL-D.

Kryteria wykluczenia:

- obecność istotnej klinicznie choroby współistniejącej, która w opinii badacza i Sponsora mogłaby wpłynąć na możliwość udziału chorego w badaniu, w tym m.in.:
 - dodatkowa wrodzona nieprawidłowość o ciężkim nasileniu;
 - obecność zakażenia o ciężkim nasileniu, które wymagało zastosowania pozajelitowych leków zwalczających infekcję w czasie ostatnich 14 dni;
 - stwierdzona w wywiadzie zapaść krążeniowa, w której konieczne było zastosowanie wsparcia inotropowego przez więcej niż 48 godzin;
 - zastoinowa niewydolność serca;
 - ostra lub przewlekła niewydolność nerek;
 - inne problemy takie jak zagrażające życiu niedożywienie lub szybko postępująca choroba wątroby;
- wiek >8 miesiąca życia w momencie otrzymania pierwszej dawki badanego leku;
- przyjmowanie, innego niż SEB, produktu leczniczego będącego w fazie badań klinicznych w czasie 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki SEB;
- przebyte przygotowanie do terapii mieloablacyjnej lub innego rodzaju systemowe kondycjonowanie transplantacyjne w celu wykonania HSCT lub przeszczepu wątroby;
- przebyty HSCT lub przeszczep wątroby;
- potwierdzona nadwrażliwość na jaja.

Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (SEB)	
Liczba chorych	10	
Mężczyźni, n (%)	5 (50,0)	
Wiek, średnia (SD) [mies.]	4,13 (2,859)	
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres) [mies.]	2,8 (0,5; 4,1)	
Pochodzenie etniczne	Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (10,0)
	Azjaci	6 (60,0)
	Rasa biała	1 (10,0)
	Egipcjanie	1 (10,0)
	Kurdowie Tureccy	1 (10,0)
Wskaźnik z-score dla WFA, mediana (zakres)	-2,97 (-4,5; 0,8) ⁵⁵	
Wskaźnik z-score dla LFA, mediana (zakres)	-1,900 (-3,20; 0,47)/ N=9	
WFA, mediana (IQR ⁵⁶) [percentyle]	1,1 (0,0; 8,2)	
LFA, mediana (IQR) [percentyle]	2,9 (0,6; 50,0)/ N=9	

⁵⁵

⁵⁶ Rozstęp ćwiartkowy

Badanie LAL-CL08 (Vijay 2021, abstrakt konf. Jones 2017a, Jones 2018, abstrakt konf. Jones 2018a, poster Vijay 2019, dane od Wnioskodawcy oraz rekord NCT02193867 z bazy ClinicalTrials.gov⁵³)*	
Obwód środkowej części ramienia w zależności od wieku, percentyle WHO [^]	0,001 (0,0; 0,3)/N=5
Aktywność AIAT, mediana (zakres) [j/l]	37,0 (28; 248)/N=9**
Aktywność GGT, mediana (zakres) [j./l]	95,0 (42; 484)
Bilirubina całkowita, mediana (zakres) [μmol/l]	12,00 (4,0; 52,0)
Aktywność AspAT, mediana (zakres) [j/l]	99,5 (56; 441)/N=8***
Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [g/l]	90,0 (81; 131)/N=7
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [10 ⁹ /l]	146,0 (56; 235)/N=7
Stężenie ferrytyny, mediana (zakres) [ng/ml]	1 750,5 (481; 3 020)/N=2
Stężenie albumin, mediana (zakres) [g/l]	20,0 (18; 29)/ N=9
Stężenie cholesterolu całkowitego, mediana (zakres) [mg/dl]	12,7 (97; 1 063)/N=6
Stężenie cholesterolu LDL, mediana (zakres) [mg/dl]	119,0 (62; 143)/N=3
Stężenie cholesterolu HDL, mediana (zakres) [mg/dl]	9,4 (8; 12)/N=4
Stężenie triglicerydów, mediana (zakres) [mg/dl]	265, 7 (71; 424)/N=5
Masa ciała, mediana (zakres) [centyl]	0,2 (b/d)/N=9
Masa urodzeniowa, średnia (SD) [kg]	3,430 (0,6469)
Objętość wątroby, mediana (zakres) [wielokrotność normy]	3,2 (0,1; 4,4)/N=7
Objętość śledziony, mediana (zakres) [wielokrotność normy]	5,8 (0,7; 15,1)/N=8
Biegunka/wymioty	9 (90,0)
Hepatosplenomegalia i/lub splenomegalia, n (%)	9 (90,0)
Zaburzenia rozwoju ⁵⁷ , n (%)	8 (80,0)
Anemia o ciężkim stopniu nasilenia/trombocytopenia, n (%)	7 (70,0)
Zwapnienie nadnerczy, n (%)	5 (50,0)
Niedożywienie, n (%)	6 (60,0)
Zahamowanie wzrostu, n (%)	4 (44,4)/ N=9
Wyniszczenie, n (%)	5 (55,6)/N=9
INTERWENCJA	
Interwencja badana: wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu.	

Badanie LAL-CL08 (Vijay 2021, abstrakt konf. Jones 2017a, Jones 2018, abstrakt konf. Jones 2018a, poster Vijay 2019, dane od Wnioskodawcy oraz rekord NCT02193867 z bazy ClinicalTrials.gov⁵³)*

Na 20-30 minut przed (lub zgodnie z obowiązującymi lokalnymi zasadami) dokonaniem infuzji lub pobraniem koniecznej próbki krwi dozwolone było zastosowanie miejscowego leku przeciwbólowego w postaci maści (eutektyczna mieszanka znieczulenia miejscowego).

Chorzy, którzy spełniali zdefiniowane w protokole kryteria dotyczące zwiększenia dawki SEB, po przyjęciu co najmniej 4 infuzji, mogli zostać rozważeni do stosowania zwiększonej dawki (3 mg/kg mc. 1 raz w tyg.). Jeśli po przyjęciu co najmniej 4 infuzji (w dawce 3 mg/kg mc. 1 raz w tyg.) chory wciąż spełniał kryteria odnoszące się do zwiększenia dawki, można było rozważyć dalsze zwiększenie dawki do 5 mg/kg mc. 1 raz w tyg. Zgodnie z przepisami obowiązującymi w poszczególnych krajach (dotyczy tylko Wielkiej Brytanii), chorzy mogliby zostać rozważeni do dalszej eskalacji dawki do 7,5 mg/kg mc. 1 raz w tyg., w sytuacji gdy dokładna analiza przypadku wykazałaby, że przy stosowanej dawce SEB wynoszącej 5 mg/kg mc. 1 raz w tyg. u chorego nadal obserwuje się postęp choroby.

U chorych, u których zastosowano leczenie przez co najmniej 96 tyg. i którzy otrzymywali stabilną dawkę przez co najmniej 24 tyg., mogło nastąpić zmniejszenie częstości dawkowania do 1 raz na 2 tyg. (w oparciu o decyzję badacza i Sponsora). W przypadku kiedy chory ten spełnił kryteria dotyczące zwiększenia dawki (ciągle przyjmując SEB co 2 tyg.), mógł on albo powrócić do stosowania SEB 1 raz w tyg. albo zwiększyć dawkę do 3 mg/kg mc. co 2 tyg.

Wszelkie eskalacje dawek zależały od akceptowalnego bezpieczeństwa i tolerancji poprzednich infuzji i decyzje na temat ich zastosowania były podejmowane za obopólną zgodą badacza i Sponsora oraz po zatwierdzeniu przez niezależny komitet bezpieczeństwa.

Kryteria odnoszące się do zwiększenia stosowanej dawki SEB:

Zwiększenie stosowanej przez chorego dawki może zostać rozważone, po pierwszych 3 miesiącach leczenia, w przypadku gdy chory przyjmujący dawkę 1 mg/kg mc. 1 raz w tyg. spełnia 2 lub więcej z poniżej przedstawionych kryteriów:

- brak przybierania na wadze średnio o 5 g/kg mc. w czasie 1 dnia oraz stwierdzenie: wskaźnika z-score WFL lub WFH według standardowej siatki centylowej sporządzonej przez WHO o wartości <-2 i/lub wskaźnika z-score LFA lub HFA według standardowej siatki centylowej sporządzonej przez WHO o wartości <-2 i/lub wskaźnika z-score WFA według standardowej siatki centylowej sporządzonej przez WHO o wartości <-2;
- stężenie albuminy <3,5 g/dl;
- aktywność AIAT >2x GGN;
- potrzeba stosowania transfuzji krwi lub płytek krwi;

Zwiększenie stosowanej dawki SEB mogło zostać rozważone u każdego chorego (po co najmniej 3 miesiącach leczenia), jeżeli oprócz spełnienia powyżej opisanych kryteriów dla chorego prawdziwe były także poniższe założenia:

- występowanie jakiegokolwiek istotnego klinicznie objawu LAL-D stwierdzonego w trakcie badania klinicznego, badania laboratoryjnego lub badania obrazowego, który:
 - nie uległ poprawie względem wartości na początku badania;
 - uległ poprawie i osiągnął *plateau* (*plateau* rozpoznawano gdy wynik dla danego parametru utrzymywał się przez minimum 3 przeprowadzone oceny) ale wciąż nie był prawidłowy;
 - nie uległ poprawie i nie stał się prawidłowy w czasie 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia.

Objawy LAL-D na jakie zwracano uwagę obejmowały m.in.: spadek masy ciała zdefiniowany jako przekroczenie ≥ 2 głównych centyli względem średniej masy ciała dla standardowej siatki centylowej WFA, aktywność transaminaz, stężenie albuminy <3,5 g/dl, hepatomegalię, splenomegalię lub limfadenopatię.

Jeżeli u chorego po zastosowaniu co najmniej 4 infuzji SEB w dawce 3 mg/kg mc. 1 raz w tyg. wciąż występowały powyżej wymienione objawy, badacz mógł poprosić Sponsora badania (konsultacja z niezależnym komitetem bezpieczeństwa) o zwiększenie dawki w szczególnych przypadkach do maksymalnie 5 mg/kg mc. 1 raz w tyg. W żądanych sytuacjach, zwiększenie dawki do 5 mg/kg mc. 1 raz w tyg. mogło zostać rozważone przed dokonaniem 4 infuzji w dawce 3 mg/kg mc. 1 raz w tyg. Potrzeba było do tego zgody Sponsora oraz niezależnego komitetu bezpieczeństwa.



W publikacji *Vijay 2021* wskazano, że końcowa dawka u chorych którzy przeżyli wynosiła 1,0 mg/kg qw (1 chory), 3,0 mg/kg (3 chorych) i 5,0 mg/kg qw (4 chorych).

Badanie LAL-CL08 (Vijay 2021, abstrakt konf. Jones 2017a, Jones 2018, abstrakt konf. Jones 2018a, poster Vijay 2019, dane od Wnioskodawcy oraz rekord NCT02193867 z bazy ClinicalTrials.gov⁵³)*

Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu stosowali leczenie wspomagające m.in. leki przeciwbólowe, leki na zubrzyenia związane z wydzielaniem kwasów, układowe leki antybakteryjne, substytuty krwi i roztwory perfuzyjne, leki obniżające stężenie lipidów.

Jak wskazano w publikacji *Vijay 2021* w badaniu leki modyfikujące stężenie lipidów (fenofibrat 145 mg raz na dobę) podawano rutynowo jednemu choremu przez całe badanie. Ten chory otrzymał również 2 środki potencjalnie modyfikujące lipidy (*Carthamus tinctorius* i ester etylowy kwasu omega-3) od dnia 651. do końca badania. Dwóch innych chorych otrzymywało przejściowo leki modyfikujące stężenie lipidów (atorwastatyna [13-dniowy cykl] lub cholestyramina [kilka krótkich cykli]).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie chorych;
- parametry antropometryczne;
- parametry oceny funkcjonowania wątroby;
- parametry dotyczące oceny dyslipidemii;
- parametry hematologiczne;
- ocena stanu wątroby i śledziony;
- zmiana wyniku w skali Denver II;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wynik w danym punkcie czasowym jeśli dla danego punktu końcowe dostępne były dane dotyczące zmiany wyniku względem wartości początkowych (zgodnie z zasadami ekstrakcji: w przypadku danych ciągłych, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno zmianę wyniku względem wartości początkowych i wynik w danym punkcie czasowym, to w raporcie uwzględniono jedynie zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe);
- jeśli w badaniu dla danego punktu końcowego przedstawiono różne miary np. mediana, średnia, to zdecydowano o przedstawieniu w raporcie tylko jednego typu danych dla takich punktów końcowych;
- dane dotyczące wyników oceny bezpieczeństwa w poszczególnych interwałach czasowych z *danych otrzymanych od Wnioskodawcy* (uwzględniono jedynie dane podane ogółem);
- dane przedstawione dla kilku badań łącznie;
- dane przedstawione tylko dla pojedynczych chorych (brak danych ogółem);
- z bazy *Clinical Trials* nie przedstawiono danych dla zdarzeń niepożądanych występujących z zerową częstością (0,0% chorych);
- dane dotyczące liczby odnotowanych zdarzeń jeśli dla danego punktu końcowego przedstawiono częstość występowania tych zdarzeń;
- dane z publikacji *Vijay 2021* z fig 2 i 3 – z uwagi na sposób prezentacji danych;
- dane z publikacji *Vijay 2021* przedstawione łącznie dla 2 badań;
- dane z publikacji *Vijay 2021* dotyczące genotypów.

*metodyka badania została opisana głównie w oparciu informacje zawarte w bazie *ClinicalTrials.gov* (dokładnie w protokole badania i dokumencie *Statistical Analysis Plan*)

** μ kat/l: 0,62 (0,5; 4,1)

*** μ kat/l: 1,66 (0,9; 7,4)

^Na podstawie wielośrodkowej referencyjnej grupy badawczej i standardów WHO ds. wzrostu, 2006 i 2007. Po ukończeniu 2 lat standaryzacja opiera się na wykresie wzrostu CDC z 2000 roku

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 117.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Abel 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego z analizy badania przedłużonego <i>LAL-CL04</i> prowadzonego u chorych którzy ukończyli badanie fazy 1/2 (<i>LAL-CL01</i>).	Abel F., Whitley C.B., Valayannopoulos V. i in., Effect of sebelipase alfa after 2 years in adults with lysosomal acid lipase deficiency., Journal of Inherited Metabolic Disease. Conference: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, SSIEM 2014. Innsbruck Austria. Conference Publication: (var.pagings). 37 (1 SUPPL. 1) (pp S160), 2014
<i>Abel 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania otwartego <i>LAL-CL06</i> . Dane z tego abstraktu przedstawiono już w raporcie na podstawie innych źródeł.	Abel F., Burton B., Sanchez A.C., i in., Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Switzerland. 66 (Supplement 2) (pp 680-681), 2018. Date of Publication: April 2018.
<i>Balistreri 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do rejestru chorych z LAL-D. W abstrakcie przedstawiono jedynie dane demograficzne. Brak jest wyników.	Balistreri W., Balwani M., D'Antiga L., i in., Clinical manifestations of lysosomal acid lipase deficiency: The international LAL-D registry™., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, NASPGHAN 2019. United States. 69 (Supplement 2) (no pagination)
<i>Balwani 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pełnotekstowa do badania <i>LAL-CL01</i> i jego fazy przedłużonej tj. <i>LAL-CL04</i> . Badanie <i>LAL-CL01</i> to otwarte badanie eskalacji dawki fazy 1/2. Chorzy którzy ukończyli badanie <i>LAL-CL01</i> mogli zostać włączeni do fazy przedłużonej w badaniu <i>LAL-CL04</i> . W badaniu <i>LAL-CL01</i> uczestniczyli wyłącznie chorzy dorośli. Chorzy stosowali SEB w dawce 0,35, 1,0 lub 3,0 mg/kg raz w tygodniu. W fazie przedłużonej chorzy stosowali SEB przez 4 tygodnie w takich samych dawkach jak w badaniu	Balwani M., Breen C., Enns G.M., i in., Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease., Hepatology. 2013 Sep;58 (3): 950-7

		<p>LAL-CL01 a następnie w dawce 1,0 lub 3,0 mg/kg co 2 tygodnie. Badanie LAL-CL01 nie spełnia kryteriów włączenia do analizy gdyż dawkowanie SEB w badaniu nie było zgodne z dawkowaniem z ChPL (zalecana dawka początkowa dla dzieci i dorosłych bez szybko postępującej postaci niedoboru LAL, który wystąpił przed 6. miesiącem życia, wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na dwa tygodnie.). Badanie w fazie przedłużonej także nie spełnia kryteriów włączenia do analizy gdyż początkowa dawka SEB jest niezgodna z ChPL. Ponad to po zmianie dawkowania, dawkę SEB zgodną z ChPL stosowało jedynie 5 chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia do raportu włączano badania, w których udział brało powyżej 5 chorych z populacji docelowej.</p>	
Burton 2015a	Niewłaściwa metodyka	<p>Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i>. W abstrakcie nie przedstawiono nowych danych, inny niż te zaprezentowane w pełnotekstowej publikacji <i>Burton 2015</i>.</p>	<p>Burton B., Balwani M., Feillet F., i in., Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Results of a phase 3 trial., <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i>. Conference: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, SSIEM 2015. Lyon France. Conference Publication: (var.pagings). 38 (1 SUPPL. 1) (pp S57-S58)</p>
Burton 2015b	Niewłaściwa metodyka	<p>Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i>. W abstrakcie nie przedstawiono nowych danych, inny niż te zaprezentowane w pełnotekstowej publikacji <i>Burton 2015</i></p>	<p>Burton B., Results of a global phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of sebelipase alfa as an enzyme replacement therapy in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., <i>Molecular Genetics and Metabolism</i>. Conference: 11th Annual Research Meeting of the Lysosomal Disease Network, WORLD Symposium, 2015. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 114 (2) (pp S27)</p>
Burton 2017a	Niewłaściwa metodyka	<p>Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i>. W abstrakcie przedstawiono dane dla 100 tygodni fazy przedłużonej badania, ale wyniki zaprezentowano łącznie dla chorych którzy kontynuowali terapię SEB oraz chorych którzy zmielili terapię PLC na SEB.</p>	<p>Burton B.K., Feillet F., Furuya K., i in., Long-term benefit of sebelipase alfa over 100 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (arise study)., <i>Hepatology</i>. Conference: 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2017. United States. 66 (Supplement 1) (pp 433A), 2017</p>
Burton 2017b	Niewłaściwa metodyka	<p>Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i>. W abstrakcie przedstawiono dane dla 100 tygodni fazy przedłużonej badania, ale wyniki zaprezentowano łącznie dla chorych którzy kontynuowali terapię SEB oraz chorych którzy zmielili terapię PLC na SEB.</p>	<p>Burton B.K., Marulkar S., Friedman M., i in., Long-term benefit of sebelipase alfa over 76 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (LALD) <i>ARISE</i>., <i>Molecular Genetics and Metabolism</i>. Conference: 13th Annual WORLDSymposium 2017. United States. 120 (1-2) (pp S33), 2017</p>

Burton 2018a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania otwartego <i>LAL-CL06</i> . W abstrakcie nie przedstawiono wyników.	Burton B., Sanchez A.C., Kostyleva M., i in., Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency, <i>Journal of Hepatology</i> . Conference: 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2018. France. 68 (Supplement 1) (pp S81)
Carter 2019	Niewłaściwe punkty końcowe	W ramach przeglądu analizowano dane dotyczące częstości występowania LAL-D.	Carter A., Brackley S., Gao J., Mann J., The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD., <i>J Hepatol</i> . 2019 Jan,70 (1):142-150
Enns 2012	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego z analizy badania <i>LAL-CL01</i> .	Enns G., Balwani M., Deegan P. i in., Initial human experience with SBC-102, a recombinant enzyme replacement therapy in adults with lysosomal acid lipase deficiency., <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . Conference: 8th Annual Research Meeting of the Lysosomal Disease Network, WORLD Symposium 2012. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 105 (2) (pp S29), 2012
Erwin 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Erwin A., The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency., <i>Therap Adv Gastroenterol</i> . 2017 Jul,10 (7):553-562
Fouchier 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Fouchier S.W., Defesche J.C., Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype., <i>Current Opinion in Lipidology</i> 2013. 24 (4) (pp 332-338)
Furuya 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . W abstrakcie przedstawiono dane dla 52 tygodni fazy przedłużonej badania, ale wyniki zaprezentowano łącznie dla chorych którzy kontynuowali terapię SEB oraz chorych którzy zmielili terapię PLC na SEB.	Furuya K., Marulkar S., Friedman M., i in., Long-term benefit of sebelipase alfa over 52 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (<i>ARISE</i> trial)., <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> . Conference: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016. Canada. 63 (Supplement 2) (pp S50), 2016
Furuya 2016a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . W abstrakcie przedstawiono dane dla 52 tygodni fazy przedłużonej badania, ale wyniki zaprezentowano łącznie dla chorych którzy kontynuowali terapię SEB oraz chorych którzy zmielili terapię PLC na SEB.	Furuya K.N., Marulkar S., Friedman M., i in., Long-term Benefit of Sebelipase alfa over 76 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (<i>ARISE</i> Trial)., <i>Hepatology</i> . Conference: 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2016. United States. 64 (1 Supplement 1) (pp 281A), 2016
Furuya 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . W abstrakcie przedstawiono dane dla fazy przedłużonej badania. Dane te zaprezentowano jednak łącznie dla chorych którzy zmieli terapię PLC na SEB oraz chorych którzy kontynuowali terapię SEB.	Furuya K., Marulkar S., Friedman M., i in., Long-term benefit of sebelipase Alfa over 76 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (<i>ARISE</i> Trial). <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> . Conference: 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and

			Nutrition, ESPGHAN 2017. Czechia. 64 (Supplement 1) (pp 616), 2017. Date of Publication: April 2017.
<i>Goodman 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . Dane przedstawione w abstrakcie powtarzają się z danymi z abstraktu konferencyjnego <i>Goodman 2016</i>	Goodman Z., Burton B., Alaparthi L., i in., Change in liver fibrosis in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 52 Weeks of sebelipase alfa (<i>ARISE</i> trial)., <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> . Conference: 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2017. Czechia. 64 (Supplement 1) (pp 623), 2017
<i>Jimenez Nunez 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do obserwacyjnego, retrospektywnego badania prowadzonego jedynie dla N=3 chorych stosujących SEB. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano badania w których udział brało ponad 5 chorych z populacji docelowej.	Jimenez Nunez C., Alvarez Criado J., Perez Robles T. i in., Sebelipase alfa as enzyme replacement therapy in three paediatric patients., <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> . Conference: 24th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists, EAHP 2019. Spain. 26 (Supplement 1) (pp A204-A205), 2019
<i>Jones 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego z analizy badania przedłużonego <i>LAL-CL04</i> i badania fazy 1/2 (<i>LAL-CL01</i>)	Jones S., Enns G., Balwani M., i in., Recombinant human lysosomal acid lipase (LAL) demonstrates pharmacodynamic activity in Cholesteryl Ester Storage Disease (CESD), the late onset form of lal deficiency., <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . Conference: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, SSIEM 2012. Birmingham United Kingdom. Conference Publication: (var.pagings). 35 (1 SUPPL. 1) (pp S11), 2012
<i>Jones 2012a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego z analizy badania przedłużonego <i>LAL-CL04</i> i badania fazy 1/2 (<i>LAL-CL01</i>)	Jones S., Enns G.M., Balwani M., i in., Enzyme replacement with recombinant human lysosomal acid lipase (rhLAL) in patients with cholesteryl ester storage disease, the late onset form of LAL deficiency, produces sustained decreases in transaminases and reduction in liver fat content., <i>Hepatology</i> . Conference: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2012. Boston, MA United States. Conference Publication: (var.pagings). 56 (SUPPL. 1) (pp 824A-825A), 2012
<i>Jones 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VITAL</i> . Wyniki przedstawione w abstrakcie zostały już uwzględnione w raporcie na podstawie publikacji pełnotekstowej <i>Jones 2017</i> .	Jones S.A., Rojas-Caro S., Quinn A.G., i in., Impact of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency, <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . Conference: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, SSIEM 2015. Lyon France. Conference Publication: (var.pagings). 38 (1 SUPPL. 1) (pp S303), 2015
<i>Jones 2015a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VITAL</i> . W abstrakcie przedstawiono dane z datą odcięcia 1 listopada 2014. Dane wskazane w abstrakcie konferencyjnym zostały już	Jones S., Plantaz D., Vara R., i in., Impact of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency., <i>Journal of Hepatology</i> . Conference: 50th Annual Meeting of the European

		uwzględnione w raporcie na podstawie pełnotekstowej publikacji <i>Jones 2017</i> .	Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2015. Vienna Austria. Conference Publication: (var.pagings). 62 (SUPPL. 2) (pp S811), 2015
<i>Jones 2015b</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VITAL</i> . W abstrakcie przedstawiono dane z datą odcięcia 10 czerwca 2014. Dane wskazane w abstrakcie konferencyjnym zostały już uwzględnione w raporcie na podstawie pełnotekstowej publikacji <i>Jones 2017</i> .	Jones S.A., Plantaz D., Vara R., i in., Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency., Molecular Genetics and Metabolism. Conference: 11th Annual Research Meeting of the Lysosomal Disease Network, WORLD Symposium, 2015. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 114 (2) (pp S59), 2015
<i>Jones 2016a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VITAL</i> . Dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym są identyczne jak dane z abstrakcie konferencyjnym <i>Jones 2016</i> który został uwzględniony w raporcie.	Jones S.A., Brassier A., Hughes J., i in., Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens Greece. Conference Publication: (var.pagings). 62 (SUPPL. 1) (pp 529), 2016
<i>Jones 2016b</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VITAL</i> . Dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym są identyczne jak dane w abstrakcie konferencyjnym <i>Jones 2016</i> który został uwzględniony w raporcie.	Jones S.A., Brassier A., Hughes J., i in., Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data., Molecular Genetics and Metabolism. Conference: 12th Annual WORLDSymposium 2016. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 117 (2) (pp S63), 2016
<i>Maciejko 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania prowadzonego u 4 braci. W wynikach w abstrakcie konferencyjnym podano dane dla innych chorych niż wskazani w metodyce badania.	Maciejko J., Lyons H., Anne P., Safety and efficacy of sebelipase alfa administered for 52 weeks in four male siblings diagnosed with lysosomal acid lipase deficiency., Journal of Clinical Lipidology. Conference: 2017 Annual Scientific Sessions of the National Lipid Association. United States. 11 (3) (pp 814), 2017
<i>Malinova 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego z analizy badania przedłużonego <i>LAL-CL04</i>	Malinova V., Balwani M., Sharma R., i in., Improvements in serum transaminases, lipids, and liver volume in adults with lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) treated with sebelipase alfa (SA) are sustained for up to 5 years., Hepatology. Conference: 69th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2018. United States. 68 (Supplement 1) (pp 724A), 2018
<i>Mitsinikos 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu łącznie analizowano dane z 4 badań klinicznych dla sebelipazy.	Mitsinikos T., Ovchinsky N., Kohli R., Being overweight does not rule out lysosomal acid lipase deficiency in children., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, NASPGHAN 2018. United States. 67 (Supplement 1) (pp S365-S366), 2018

Ng 2018	Niewłaściwa metodyka	W ramach niesystematycznego przeglądu analizowano m.in. rolę rejestrów chorych.	Ng D., Hooper A. Bellgard M, Burnett J., The role of patient registries for rare genetic lipid disorders., <i>Curr Opin Lipidol.</i> 2018 Apr,29 (2): 156-162
Pastores 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Pastores G., Hughes D., Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options., <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2020 Feb 11,14:591-601
Paton 2016	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Paton D., Sebelipase alfa: enzymatic replacement treatment for lysosomal acid lipase deficiency., <i>Drugs Today (Barc).</i> 2016 May,52 (5): 287-93
Quinn 2013	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przeglądu opisów przypadków.	Quinn M.C., Wiesmann C., Martin D.R., Quinn A.G., Cholesteryl ester storage disease, the late onset form of lysosomal acid lipase (LAL) deficiency, is a rare disease with a common liver and lipid phenotype., <i>Gastroenterologie. Conference: 22. Kongresses der Mitteldeutschen Gesellschaft fur Gastroenterologie. Frankfurt am Main Germany. Conference Publication: (var.pagings).</i> 8 (3) (pp 269-270), 2013
Reiner 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Reiner Ž., Guardamagna O., Nair D., i in., Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction., <i>Atherosclerosis.</i> 2014 Jul, 235 (1): 21-30
Reynders 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . W abstrakcie analizowano mutacje w genie LIPA u chorych uczestniczących w badaniu. Brak wyników dotyczących oceny skuteczności czy bezpieczeństwa	Reynders J., Burton B., Del Angel G., Novel LIPA mutations resulting in lysosomal acid lipase deficiency., <i>Journal of Inherited Metabolic Disease. Conference: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, SSIEM 2016. Italy.</i> 39 (Supplement 1) (pp S199), 2016
Reynders 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . W abstrakcie analizowano mutacje w genie LIPA u chorych uczestniczących w badaniu. Brak wyników dotyczących oceny skuteczności czy bezpieczeństwa	Reynders J., Burton B.K., Del Angel G., Novel LIPA mutations resulting in lysosomal acid lipase deficiency., <i>Molecular Genetics and Metabolism. Conference: 13th Annual WORLDSymposium 2017. United States.</i> 120 (1-2) (pp S114-S115), 2017
Rojas-Caro 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . Dane przedstawione w abstrakcie uwzględniono już w raporcie na podstawie pełnotekstowej publikacji do badania <i>ARISE</i> .	Rojas-Caro S., Burton B., Valayannopoulos V., i in., Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Results of a phase 3 trial., <i>Journal of Clinical Lipidology. Conference: 2015 Annual Scientific Sessions of the National Lipid Association, NLA 2015. United States.</i> 9 (3) (pp 429-430), 2015
Rojas-Caro 2015a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . Dane przedstawione w abstrakcie uwzględniono już w raporcie na podstawie pełnotekstowej publikacji do badania <i>ARISE</i> .	Rojas-Caro S., Balwani M., Bialer M., i in., Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Results of a phase 3 trial., <i>Atherosclerosis. Conference: 83rd European Atherosclerosis Society</i>

			Congress, EAS 2015. Glasgow United Kingdom. Conference Publication: (var.pagings). 241 (1) (pp e25), 2015
<i>Rojas-Caro 2015b</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . Dane przedstawione w abstrakcie uwzględniono już w raporcie na podstawie pełnotekstowej publikacji do badania <i>ARISE</i> .	Rojas-Caro S., Baric I., Camarena Grande C., i in., Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Results of a phase 3 trial., <i>Journal of Hepatology</i> . Conference: 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2015. Vienna Austria. Conference Publication: (var.pagings). 62 (SUPPL. 2) (pp S811), 2015
<i>Rojas-Caro 2015c</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego z analizy badania przedłużonego <i>LAL-CL04</i>	Rojas-Caro S., Whitley C., Valayannopoulos V., i in., Effect of sebelipase alfa after 2 years in adults with lysosomal acid lipase deficiency., <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . Conference: 11th Annual Research Meeting of the Lysosomal Disease Network, WORLD Symposium, 2015. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 114 (2) (pp S99), 2015
<i>Sathiyakumar 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Sathiyakumar V., Kapoor K., Jones S.R., i in., Novel Therapeutic Targets for Managing Dyslipidemia., <i>Trends in Pharmacological Sciences</i> . 39 (8) (pp 733-747), 2018
<i>Shah 2015a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . Dane przedstawione w abstrakcie powtarzają się z danymi z abstraktu konferencyjnego <i>Shah 2015</i>	Shah D.S., Bower A.G., Yang Y., Rojas-Caro S., Estimation of 10 year framingham cardiovascular (CV) risk of adults with lysosomal acid lipase (LAL) deficiency. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> . Conference: 2015 Annual Scientific Sessions of the National Lipid Association, NLA 2015. United States. 9 (3) (pp 455-456), 2015
<i>Slae 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono opis dotyczący odżywiania 21 chorych stosujących SEB	Slae M., Ghosh A., Arvonen M., i in., Experience of the nutritional management of infantile onset lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D), <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> . Conference: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Switzerland. 66 (Supplement 2) (pp 928), 2018
<i>Slae 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny w którym opisywano potrzebę stworzenia wytycznych dla chorych z LAL-D	Slae M., Al-Sayed M., Aleck K., i in., Management guidelines for infantile onset lysosomal acid lipase deficiency., <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> . Conference: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Switzerland. 66 (Supplement 2) (pp 394), 2018
<i>Solomon 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Solomon M., Muro S., Lysosomal enzyme replacement therapies: Historical development, clinical outcomes, and future perspectives., <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i> . 118 (pp 109-134), 2017

<i>Su 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Su K., Donaldson E., Sharma R., Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa., <i>Appl Clin Genet.</i> 2016 Oct 17;9: 157-167. eCollection 2016
<i>Tripuraneni 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego z analizy badania przedłużonego <i>LAL-CL04</i>	Tripuraneni R., Sharma R., Balwani M., i in., Sebelipase alfa improves dyslipidemia in patients with cholesteryl ester storage disease., <i>Journal of Clinical Lipidology.</i> Conference: 2013 Annual Scientific Sessions of the National Lipid Association. Las Vegas, NV United States. Conference Publication: (var.pagings). 7 (3) (pp 286), 2013
<i>Tripuraneni 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do rejestru chorych z LAL-D. Przedstawiono opis co zostanie zrobione w rejestrze i dane demograficzne. Brak wyników.	Tripuraneni R., Fang S., International lysosomal acid lipase deficiency registry., <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.</i> Conference: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016. Canada. 63 (Supplement 2) (pp S337), 2016
<i>Valayannopoulos 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego z analizy badania przedłużonego <i>LAL-CL04</i>	Valayannopoulos V., Malinova V., Sharma R., i in., Long term effect of sebelipase alfa after one year in patients with late onset lysosomal acid lipase deficiency (LAL deficiency)., <i>Journal of Inherited Metabolic Disease.</i> Conference: 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, ICIEM 2013. Barcelona Spain. Conference Publication: (var.pagings). 36 (2 SUPPL. 1) (pp S301), 2013
<i>Valayannopoulos 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Pełen tekst do wykluczonego z analizy badania przedłużonego <i>LAL-CL04</i>	Valayannopoulos V., Malinova V., Honzík T., i in., Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency., <i>J Hepatol.</i> 2014 Nov;61(5):1135-42
<i>Valayannopoulos 2014a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego z analizy badania przedłużonego <i>LAL-CL04</i>	Valayannopoulos V., Malinova V.E.R.A., Sharma R., i in., Effect of sebelipase alfa after 90 weeks in adults with lysosomal acid lipase deficiency., <i>Atherosclerosis.</i> Conference: 82nd European Atherosclerosis Society Congress, EAS 2014. Madrid Spain. Conference Publication: (var.pagings). 235 (2) (pp e19), 2014
<i>Valayannopoulos 2014b</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VITAL</i> . W abstrakcie uwzględniono dane z krótszego okresu obserwacji niż w pełnotekstowej publikacji <i>Jones 2017</i> . Data odcięcia danych w abstrakcie to październik 2013 roku.	Valayannopoulos V., Plantaz D., Vara R., i in., Clinical effect of sebelipase alfa on survival and growth in infants with lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease)., <i>Molecular Genetics and Metabolism.</i> Conference: 10th Annual Research Meeting of the Lysosomal Disease Network, WORLD Symposium, 2014. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 111 (2) (pp S108), 2014
<i>Whitley 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego z analizy badania przedłużonego <i>LAL-CL04</i>	Whitley C.B., Valayannopoulos V., Malinova V., i in., Long-term clinical effect and safety of sebelipase alfa in adults with lysosomal acid lipase deficiency., <i>Molecular Genetics and Metabolism.</i> Conference: 10th Annual Research Meeting

			of the Lysosomal Disease Network, WORLD Symposium, 2014. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 111 (2) (pp S113-S114), 2014
<i>Wilson</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Wilson D., Patni N., Feingold K. i in., Lysosomal Acid Lipase Deficiency, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395569/ (data dostępu: 2.04.2020 r.)
<i>Wilson 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . Dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym dotyczące zmian biomarkerów aterogenności przedstawiono w raporcie na podstawie pełnotekstowej publikacji <i>Wilson 2018</i> .	Wilson D., Marulkar S., Tripuraneni R., Burton B., Sebelipase alfa improves atherogenic measures in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency, <i>Journal of Clinical Lipidology</i> . Conference: 2016 Annual Scientific Sessions of the National Lipid Association, NLA 2016. United States. 10 (3) (pp 678-679), 2016
<i>Wilson 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ARISE</i> . Dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym dotyczące zmian biomarkerów aterogenności przedstawiono w raporcie na podstawie pełnotekstowej publikacji <i>Wilson 2018</i> .	Wilson D., Marulkar S., Friedman M., Bruckert E., Sebelipase alfa improves lipid atherogenic biomarkers in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., <i>Journal of Clinical Lipidology</i> . Conference: 2017 Annual Scientific Sessions of the National Lipid Association. United States. 11 (3) (pp 789-790), 2017

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 118.
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 119.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 120.
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?		
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 121.
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 122.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
	 (max. ****)

3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 123.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	b) ustrukturyzowany wywiad	*
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	d) nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*
	b) nie	
Porównywalność		
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*
Punkt końcowy		
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*
	b) łączenie zapisów	*
	c) raportowane przez chorego	
	d) nie określono	
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*
	b) nie	
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	d) nie określono	

Tabela 124.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 125.
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 , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
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;

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 128.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem 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.	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, rozdział 3 (3.6.2)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3 (3.6.1) i 7.4, 7.5
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.11 - 3.20
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4 i 7.2
6.	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, rozdział 3 (3.6)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	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 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem 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)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.6
8.	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 3.11 - 3.20
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.22

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	25
Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	35
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do analizy	40
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>ARISE</i> wg zaleceń Cochrane.....	71
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	74
Tabela 6. Częstość występowania zmiany parametrów oceny funkcjonowania wątroby.....	79
Tabela 7. Zmiana aktywności parametrów oceny funkcjonowania wątroby	82
Tabela 8. Zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów.....	84
Tabela 9. Częstość występowania zmiany parametrów oceny dyslipidemii	89
Tabela 10. Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie i zmiana objętości wątroby.....	91
Tabela 11. Częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby	93
Tabela 12. Zmniejszenie rozmiaru śledziony względem wartości początkowych.....	94
Tabela 13. Całkowity wynik w skali FACIT-F	97
Tabela 14. Całkowity wynik kwestionariusza PedsQL	98
Tabela 15. Częstość występowania zmiany parametrów oceny funkcjonowania wątroby.....	100
Tabela 16. Zmiana parametrów oceny funkcjonowania wątroby	100

Tabela 17. Zmiana stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby w skali Ishaka.....	101
Tabela 18. Zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów.....	102
Tabela 19. Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie i zmiana objętości wątroby.....	103
Tabela 20. Częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby	104
Tabela 21. Zmiana wyniku WFA i LFA na siatce centylowej względem wartości początkowej	106
Tabela 22. Zmiana wyniku siatki centylowej BMI-FA względem wartości początkowej	106
Tabela 23. Częstość występowania aktywności transaminaz $\leq 1,5 \times \text{GGN}$	107
Tabela 24. Zmiana aktywności transaminaz w surowicy krwi względem wartości początkowych.....	107
Tabela 25. Procentowa zmiana parametrów oceny funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych.....	108
Tabela 26. Zmiana stężenia lipidów w surowicy krwi względem wartości początkowych.....	109
Tabela 27. Procentowa zmiana stężenia lipidów w względem wartości początkowych	110
Tabela 28. Częstość występowania zmiany wyniku w klasyfikacji Child-Pugh względem wartości początkowej	111
Tabela 29. Częstość występowania zmiany wyniku w skali Ishak względem wartości początkowej	112
Tabela 30. Częstość występowania zmiany wyniku biopsji wątroby względem wartości początkowej.....	113
Tabela 31. Częstość występowania zwłóknienia i marskości wątroby	114

Tabela 32. Zmiana objętości organów wewnętrznych względem wartości początkowych	115
Tabela 33. Zmiana wyniku w skali UK-MELD	115
Tabela 34. Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie	116
Tabela 35. Częstość występowania zgonu	118
Tabela 36. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	118
Tabela 37. Częstość występowania działań niepożądanych	119
Tabela 38. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	119
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia	119
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	121
Tabela 41. Częstość występowania zgonu	128
Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	129
Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	130
Tabela 44. Częstość występowania zgonu	135
Tabela 45. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	135
Tabela 46. Częstość występowania działań niepożądanych	136
Tabela 47. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	136
Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia powstałych w czasie leczenia	137
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	138
Tabela 50. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją	144

Tabela 51. Częstość powstawania przeciwciał.....	145
Tabela 52. Częstość przeżycia chorych.....	148
Tabela 53. Częstość występowania zgonu	149
Tabela 54. Częstość występowania poprawy WFA i częstość występowania określonego wskaźnika wzrostu	152
Tabela 55. Zmiana WFA względem wartości początkowych	153
Tabela 56. Częstość występowania poprawy LFA	154
Tabela 57. Zmiana LFA względem wartości początkowych	154
Tabela 58. Częstość występowania niedożywienia.....	157
Tabela 59. Częstość występowania normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby	159
Tabela 60. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych oceny funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych	160
Tabela 61. Procentowa zmiana parametrów funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych.....	163
Tabela 62. Częstość występowania zmiany parametrów laboratoryjnych	164
Tabela 63. Zmiana parametrów hematologicznych względem wartości początkowych.....	166
Tabela 64. Częstość wykonywania transfuzji krwi.....	167
Tabela 65. Częstość występowania zmian parametrów dotyczących oceny dyslipidemii.....	168
Tabela 66. Częstość występowania poszczególnych ocen rozmiaru wątroby.....	169
Tabela 67. Częstość występowania poszczególnych ocen rozmiaru śledziony	170

Tabela 68. Częstość występowania poszczególnych wyników testu rozwoju Denver II	172
Tabela 69. Częstość przeżycia chorych do 12., 18., 24. i 36. miesiąca życia.....	174
Tabela 70. Częstość występowania zgonu	175
Tabela 71. Częstość występowania poprawy wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości początkowej	175
Tabela 72. Zmiana wyniku WFA i LFA na siatce centylowej względem wartości początkowej	177
Tabela 73. Zmiana wskaźnika z-score dla WFH względem wartości początkowej.....	178
Tabela 74. Wartości wskaźników z-score dla wyników WFA i LFA na siatce centylowej	178
Tabela 75. Częstość występowania zahamowania rozwoju, wyniszczenia lub niedowagi.....	179
Tabela 76. Częstość występowania normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby	181
Tabela 77. Zmiana aktywności parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych	182
Tabela 78. Procentowa zmiana aktywności transaminaz względem wartości początkowych.....	183
Tabela 79. Częstość występowania normalizacji stężenia lipidów	184
Tabela 80. Zmiana stężenia lipidów w surowicy krwi względem wartości początkowych.....	184
Tabela 81. Częstość występowania zmian parametrów laboratoryjnych	186
Tabela 82. Zmiana wartości parametrów hematologicznych względem wartości początkowej.....	188

Tabela 83. Stężenie hemoglobiny.....	188
Tabela 84. Częstość występowania zmniejszenia objętości organów wewnętrznych	189
Tabela 85. Objętość organów wewnętrznych	190
Tabela 86. Częstość występowania zmiany wyniku w skali Denver II względem wartości początkowej.....	191
Tabela 87. Częstość występowania zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych	193
Tabela 88. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	193
Tabela 89. Częstość występowania działań niepożądanych	194
Tabela 90. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	195
Tabela 91. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	197
Tabela 92. Częstość występowania przeciwciał przeciwko lekowi.....	206
Tabela 93. Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych	209
Tabela 94. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	209
Tabela 95. Częstość występowania działań niepożądanych	210
Tabela 96. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	212
Tabela 97. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia powstałych w trakcie leczenia	218
Tabela 98. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	220
Tabela 99. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją.....	237
Tabela 100. Częstość powstawania przeciwciał.....	239
Tabela 101. Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych u niemowląt* otrzymujących produkt leczniczy Kanuma®	250

Tabela 102. Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych u dzieci i dorosłych* otrzymujących produkt leczniczy Kanuma®	251
Tabela 103. Podsumowanie informacji zawartych w dokumentach PRAC.....	255
Tabela 104. Najczęstsze działania niepożądane* odnotowane u chorych z postacią LAL-D wczesnie występującą i szybko postępującą.....	259
Tabela 105. Najczęstsze działania niepożądane* obserwowane u pediatrycznych i dorosłych chorych z niedoborem LAL.....	260
Tabela 106. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Kanuma®	263
Tabela 107. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Kanuma®	265
Tabela 108. Podsumowanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa sebelipazy alfa u chorych z niedoborem LAL.....	273
Tabela 109 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla sebelipazy alfa w populacji docelowej.....	294
Tabela 110. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	296
Tabela 111. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	296
Tabela 112. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	298
Tabela 113. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ..	299
Tabela 114. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....	304
Tabela 115. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	330
Tabela 116. Kryteria Cook.....	339

Tabela 117. Skala AMSTAR 2.....	339
Tabela 118. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	340
Tabela 119. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	341
Tabela 120. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych	341
Tabela 121. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	342
Tabela 122. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	344
Tabela 123. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	345
Tabela 124. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	346
Tabela 125. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	346
Tabela 126. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	347

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	30
---	----

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Kanuma® (sebelipaza alfa) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, MAHTA, Warszawa 2020
Bates 2004	Bates J., Abdominal Ultrasound: How, Why and When, 2 nd Edition, Toronto 2004
CADTH 2018	CADTH Common Drug Review, Clinical Review Report, Sebelipase Alfa (Kanuma), November 2018
Carvalho 2018	Carvalho J.R., Verdelho Machado M., New Insights About Albumin and Liver Disease, Annals of Hepatology 2018, Vol. 17, No. 4: 547–560
ChPL Kanuma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kanuma®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kanuma-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.05.2020 r.)
Cook 1997	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
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 25.03.2020 r.)
Durand 2005	Durand F., Valla D., Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD, Journal of Hepatology 2005, 42: S100–S107
EPAR 2015	EMA, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Kanuma, EMA/446507/2015, 1-3
Erwin 2017	Erwin A.L., The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency, Ther Adv Gastroenterol 2017, Vol. 10 (7): 553–562
Everhart 2013	Everhart J.E., Wright E.C., Association of γ -Glutamyl Transferase (GGT) Activity With Treatment and Clinical Outcomes in Chronic Hepatitis C (HCV), Hepatology 2013, 57: 1725–1733
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 11.03.2020 r.)
Frankenburg 1992	Frankenburg W.K., Dodds J., Archer P. i in., The Denver II: A Major Revision and Restandardization of the Denver Developmental Screening Test, Pediatrics 1992, Vol. 89, No. 1
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 19.03.2020 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis, UROLOGY 2004, 64: 976–981
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Jones 2016	Jones S., Valayannopoulos V., Schneider E. i in., Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants, Genetics in medicine, Volume 18, Number 5, May 2016

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Jurecka 2013a	Jurecka A., Opoka-Winiarska V., Ługowska A., Tyłki-Szymańska A., Choroba spichrzania estrów cholesterolu, <i>Pediatrics Polska</i> 88 (2013), 69-74
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 14.04.2020 r.)
Krishnamurthy 2013	Krishnamurthy H.A., The Serum Gamma Glutamyl Transpeptidase - A Non invasive Diagnostic Bio Marker of Chronic Anicteric Non Alcoholic Liver Diseases, <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> 2013, Vol-7(4): 691–694
Ługowska	Ługowska A., Tyłki-Szymańska A., Deficyt aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy – obraz kliniczny, podłoże biochemiczne i molekularne oraz diagnostyka laboratoryjna, 1, https://doczz.pl/doc/1458989/abstrakt-agnieszka-%C5%82ugowska--anna-tylki (dostęp online 12.04.2021 r.)
NICE 2015	National Institute For Health And Care Excellence, Proposed Highly Specialised Technology Evaluation. Sebelipase alfa for treating lysosomal acid lipase deficiency - Draft scope (pre-referral), January 2015, 1-5
Pastores 2020	Pastores G., Hughes D., Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options, <i>Drug Design, Development and Therapy</i> 2020:14 591–601
PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 19.03.2020 r.)
Pritchard 2020	Pritchard A.B., Strong A., Ficicioglu C., Persistent dyslipidemia in treatment of lysosomal acid lipase deficiency, <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2020, 15: 58
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Strebinger 2019	Strebinger G., Muller E., Feldman A. i in., Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key, <i>Hepatic Medicine: Evidence and Research</i> 2019:11 79–88
Tsois 2020	Tsois A., Marlar C., Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/ (data dostępu: 14.04.2020 r.)
UPRP	Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej, Tłumaczenie patentu europejskiego, Zastosowanie lizosomalnej kwaśnej lipazy do leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u pacjentów, 1-79
Ustawa o refundacji	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
WHO 2002	World Health Organization, The Clinical Use of Blood, Handbook 2002
WHO siatki centylowe	WHO, Siatki centylowe dla dzieci w wieku 0-5 lat, http://www.imid.med.pl/images/dopobrania/Siatki_0-5_lat_WHO.pdf (data dostępu : 05.04.2020 r.)
Wilson 2018	Wilson D.P., Friedman M., Marulkar S. i in., Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency, <i>Journal of Clinical Lipidology</i> 2018, 12: 604–614
Wong 2006	Wong K., Adams P.C., The diversity of liver diseases among outpatient referrals for elevated serum ferritin, <i>Can J Gastroenterol</i> 2006, 20(7): 467–470

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
Abel 2016	Abel F., Arnoux J.-B., Kostyleva M. i in., Benefit of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency based on analysis of efficacy by baseline alanine aminotransferase level., Journal of Hepatology. Conference: 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2016. Barcelona Spain. Conference Publication: (var.pagings). 64 (2 SUPPL. 1) (pp S298-S299), 2016
Burton 2015	Burton B., Balwani M., Feillet F. i in., A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency., N Engl J Med. 2015 Sep 10, 373 (11):1010-20
Burton 2017	Burton B.K., Sanchez A.C., Kostyleva M. i in., Long-term benefit of sebelipase alfa over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., Hepatology. Conference: 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2017. United States. 66 (Supplement 1) (pp 437A), 2017
Burton 2018	Burton B., Sanchez A.C., Kostyleva M. i in., Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, NASPGHAN 2018. United States. 67 (Supplement 1) (pp S99), 2018
Burton 2019	Burton B., Sanchez A.C., Kostyleva M. i in., Efficacy and safety of sebelipase alfa over 144 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., Journal of Hepatology. Conference: The International Liver Congress 2019. Austria. 70 (1) (pp e121-e122), 2019
CADTH 2018	CADTH, Clinical Review Report: Sebelipase Alfa (Kanuma): (Alexion Pharmaceuticals, Inc.): Indication: Indicated for the treatment of infants, children, and adults diagnosed with lysosomal acid lipase (LAL) deficiency [Internet]., Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018 Nov. CADTH Common Drug Reviews
ChPL Kanuma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kanuma®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kanuma-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.05.2020 r.)
[REDACTED]	[REDACTED]
EMA 2015	EMA, <i>Assessment report Kanuma</i> , 2015, 1-87
Frampton 2016	Frampton J., Sebelipase Alfa: A Review in Lysosomal Acid Lipase Deficiency., Am J Cardiovasc Drugs. 2016 Dec,16(6):461-468
Friedman 2016	Friedman M., Valayannopoulos V., Grande C.C. i in., Safety findings from 3 trials of treatment with sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., Molecular Genetics and Metabolism. Conference: 12th Annual WORLDSymposium 2016. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 117 (2) (pp S47), 2016
Friedman 2017	Friedman M., Jones S.A., Brassier A. i in., Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency., Molecular Genetics and Metabolism. Conference: 13th Annual WORLD Symposium 2017. United States. 120 (1-2) (pp S48), 2017
Goodman 2016	Goodman Z.D., Burton B., Alaparathi L. i in., Change in liver fibrosis in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 52 weeks of sebelipase alfa (ARISE Trial)., Hepatology. Conference: 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2016. United States. 64 (1 Supplement 1) (pp 279A-280A), 2016

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Goodman 2017a	Goodman Z.D., Friedman M., Burton B.K., Change in liver histopathology in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 48 and 96 weeks of sebelipase alfa therapy. Hepatology. Conference: 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2017. United States. 66 (Supplement 1) (pp 440A-441A), 2017
Jones 2016	Jones S.A., Brassier A., Hughes J. i in., Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016. Canada. 63 (Supplement 2) (pp S198-S199), 2016
Jones 2017	Jones S., Rojas-Caro S, Quinn A. i in., Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study., Orphanet J Rare Dis. 2017 Feb 8,12(1):25
Jones 2017a	Jones S., Vijay S., Fecarotta S. i in., Survival of infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency treated with sebelipase alfa, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting 2017. United States. 65 (Supplement 2) (pp S64-S65), 2017
Jones 2017b	Jones S., Brassier A., Hughes J. i in., Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting 2017. United States. 65 (Supplement 2) (pp S168), 2017
Jones 2018	Jones S., Vijay S., Fecarotta S. i in., Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: Results from 2 studies., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, NASPGHAN 2018. United States. 67 (Supplement 1) (pp S100), 2018
Jones 2018a	Jones S.A., Vijay S., Fecarotta S. i in., Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Results from two studies, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Switzerland. 66 (Supplement 2) (pp 742), 2018
NCT01358370	Clinical Trials, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358370 (data dostępu: 3.04.2020 r.)
NCT01371825	Clinical Trials, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01371825 (data dostępu: 3.04.2020 r.)
NCT01757184	Clinical Trials, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757184 (data dostępu: 3.04.2020 r.)
NCT02112994	Clinical Trials, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02112994 (data dostępu: 3.04.2020 r.)
NCT02193867	Clinical Trials, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193867 (data dostępu: 3.04.2020 r.)
Shah 2015	Shah D., Bower A., Yang Y., Rojas-Caro S., Cardiovascular risk of patients with lysosomal acid lipase deficiency., Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. Conference: 27th Annual Meeting and Expo of the Academy of Managed Care Pharmacy, AMCP 2015. United States. 21 (4-a SUPPL.) (pp S29-S30), 2015
[REDACTED]	[REDACTED]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Vijay 2021	Vijay S., Brassier A., Ghosh A., Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies, <i>Orphanet J Rare Dis</i> (2021) 16:13
Wilson 2018	Wilson D., Friedman M., Marulkar S. i in., Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency., <i>J Clin Lipidol.</i> 2018 May - Jun,12 (3): 604-614
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/search.html (data dostępu: 9.03.2020 r.)
ChPL Kanuma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kanuma®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kanuma-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.05.2020 r.)
EMA 2015	EMA, <i>Assessment report Kanuma</i> , 2015, 1-87
FDA 2015	FDA, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125561s000lbl.pdf (data dostępu: 9.03.2020 r.)
PRAC 2015	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 07-10 April 2015, 1-46
PRAC 2015a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 08-11 June 2015, 1-53
PRAC 2016	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 08-11 February 2016, 1-54
PRAC 2016a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the PRAC meeting on 08-11 February 2016, 1-89
PRAC 2016b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 10-13 May 2016, 1-52
PRAC 2016c	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 26-29 September 2016, 1-58
PRAC 2017	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 6-9 March 2017, 1-67
PRAC 2017a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 25-29 September 2017, 1-69
PRAC 2018	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 05-08 March 2018, 1-70
PRAC 2018a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 03-06 September 2018, 1-87
PRAC 2019	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Draft agenda for the meeting on 30 September – 03 October 2019, 1-65
PSUR	[REDACTED]
RMP 2015	EMA, <i>Summary of the risk management plan (RMP) for Kanuma (sebelipase alfa)</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kanuma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (data dostępu: 22.03.2020 r.)
WHO UMC	WHO, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 9.03.2020 r.)