



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.7.2021.TG.9. Pierwotnie analiza została zakończona 23 lipca 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Kierunki analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Efekty zdrowotne; • Opis interwencji.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko 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	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny – niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy.....	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	13
3.4. Rozpoznawanie.....	14
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	18
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	18
3.5.2. Rokowanie i powikłania	20
3.5.3. Monitorowanie choroby	21
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	22
3.6.1. Obciążenie chorobą	24
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	24
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	24
3.7.2. Aktualna praktyka w Polsce.....	32
3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	32
4. Interwencja – sebelipaza alfa.....	34

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania leku Kanuma®	37
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	37
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	39
5. Komparator	39
6. Efekty zdrowotne.....	40
7. Rodzaj i jakość dowodów	45
8. Kierunki analiz	46
8.1. Analiza kliniczna.....	46
8.2. Analiza ekonomiczna	50
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	51
9. Załączniki	53
9.1. Projekt Programu lekowego	53
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	57
10. Spis tabel	58
11. Bibliografia.....	59

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CESD	ang. <i>cholesterol ester storage disease</i> – choroba spichrzania estrów cholesterolu
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLQD	ang. <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia u chorych z przewlekłą chorobą wątroby
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów użyteczności
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
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGT	gamma-glutamylotransferaza
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirusowe zapalenie wątroby typu B
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteiny wysokiej gęstości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia związana ze stanem zdrowia
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
LAL	ang. <i>lysosomal acid lipase</i> – lizosomalna kwaśna lipaza
LAL-D	ang. <i>lysosomal acid lipase deficiency</i> – niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy

Skrót	Rozwinięcie
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteiny niskiej gęstości
LSD	ang. <i>lysosomal storage disorders</i> – lizosomalne choroby spichrzeniowe
MCID	ang. <i>minimal clinically important differences</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> – kwestionariusz do oceny jakości życia u dzieci
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
rhLAL	ang. <i>recombinant human lysosomal acid lipase</i> – rekombinowana ludzka lizosomalna kwaśna lipaza
SEB	sebelipaza alfa
SMC	ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka).

POPULACJA

Chorzy z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL). Populacja docelowa obejmuje niemowlęta oraz dzieci i dorosłych.

Niedobór LAL (LAL-D) jest progresywną, zagrażającą życiu chorobą wieloukładową, wywołaną defektem genetycznym powodującym znaczne zmniejszenie lub całkowity brak aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy. Enzym LAL odgrywa ważną rolę w utrzymaniu komórkowej homeostazy cholesterolu. Efekty kliniczne niedoboru LAL wynikają z masywnego gromadzenia się substancji lipidowych w tkankach oraz z zaburzeń mechanizmu homeostazy cholesterolu i lipidów, w tym znacznego zwiększenia syntezy cholesterolu w wątrobie. Magazynowanie nierozłożonych estrów cholesterolu i triglicerydów w wątrobie prowadzi do jej zwłóknienia, a w jelitach w wyniku choroby dochodzi do zaburzenia wchłaniania składników odżywczych i niekorzystnego wpływu na wzrost i rozwój chorych.

Wyróżnia się 2 postacie fenotypowe niedoboru aktywności LAL:

- **postać wczesnie występująca i szybko postępująca** (historycznie tzw. choroba Wolmana) całkowita lub prawie całkowita utrata aktywności LAL – występuje u niemowląt i najczęściej prowadzi do zgonu w czasie pierwszych 12 miesięcy życia – **mediana wieku nieleczonych chorych w chwili zgonu wynosi 3,7 mies.** Postać niemowlęca charakteryzuje się objawami ze strony układu żołądkowo-jelitowego i wątroby, zaburzeniami rozwoju fizycznego (w tym wzrostu), zaburzeniami wchłaniania, biegunką tłuszczową, utratą masy ciała. Początek objawów choroby jest ostry a magazynowanie estrów cholesterolu i trójglicerydów w makrofagach wątrobowych prowadzi do hepatomegalii. Powiększenie i zwapnienie nadnerczy odnotowywane jest często, już w pierwszych tygodniach życia;

- **postać późno występująca (tzw. choroba spichrzania estrów cholesterolu)** – zachowana jest pewna resztkowa aktywność LAL. Postać ta występuje u dzieci i dorosłych. Choroba zazwyczaj rozpoczyna się w pierwszej dekadzie życia zaburzeniami gospodarki lipidowej z powiększeniem wątroby i podwyższeniem poziomu aktywności transaminaz wątrobowych w surowicy. Choroba charakteryzuje się rozwojem zwłóknienia i marskości wątroby oraz dyslipidemią (występuje hipercholesterolemia i często hipertriglicerydemia). Powiększenie i zwapnienie nadnerczy odnotowywane jest niezwykle rzadko. **U chorych występuje podwyższone ryzyko rozwoju miażdżycy.** Zgon zazwyczaj występuje przed ukończeniem 30-40 r.ż. w wyniku zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca i udaru.

LAL-D jest uważana chorobę za **rzadko występującą**. Zmienna prezentacja kliniczna i znaczące podobieństwo fenotypowe z innymi zaburzeniami sprawiają że wielu chorych z LAL-D **prawdopodobnie pozostaje nierozpoznanych lub są oni źle diagnozowani przez wiele lat.**

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Deficyt LAL jest związany z dużą liczbą ciężkich powikłań żołądkowo-jelitowych, wątrobowych i sercowo-naczyniowych. **Niedobór LAL występujący u niemowląt jest nagłym stanem medycznym.** Przeżywalność powyżej 12 miesiąca życia jest niezwykle rzadka dla chorych z zaburzeniami rozwoju fizycznego spowodowanymi ciężkim niedoborem LAL w pierwszym roku życia (mediana przeżycia u chorych nieleczonych wynosi według danych literaturowych 3,7 mies). U dzieci i dorosłych, znaczące zaburzenia metabolizmu lipidów i dyslipidemia zwiększają ryzyko przedwczesnego rozwoju miażdżycy i wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca i udaru.

Chorzy w Polsce nie mają obecnie dostępu do skutecznej terapii. 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). Co ważne, stosowane obecnie opcje terapeutyczne tj. przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych i przeszczepienie wątroby **nie wpływają na znaczące wydłużenie przeżycia chorych.**

W związku z tym istnieje pilna potrzeba umożliwienia chorym dostępu do skutecznej terapii która przywróci chorym normalny rozwój fizyczny, znormalizuje funkcjonowanie wątroby i zwiększy stężenie LAL w tkankach. **U chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna.**

Niezwykle istotne jest także zwiększenie świadomości dotyczącej tej choroby wśród lekarzy. Wczesne rozpoznanie tej wysoce zagrażającej życiu choroby i **wdrożenie skutecznego leczenia na wczesnym etapie życia, zanim rozpocznie się niewydolność wielonarządowa ma bowiem kluczowe znaczenie w ograniczeniu chorobowości i śmiertelności związanej z LAL-D.**

INTERWENCJA

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.

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. **Lek ten może więc stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.** Sebelipaza alfa **może być terapią ratującą życie** w przypadku szybko postępującej postaci LAL-D u niemowląt.

Lek Kanuma® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5, E75.6).*

KOMPARATOR

Obecnie w rozpatrywanej populacji chorych stosuje się terapie wspomagające mające na celu jedynie kontrolę objawów i leczenie powikłań choroby.

Leczenie objawowe obejmuje m.in. kontrolę gromadzenia lipidów przez stosowanie **diety**, która wyklucza produkty bogate w cholesterol i triglicerydy. W praktyce klinicznej u chorych z LAL-D podaje się także **leki obniżające stężenie cholesterolu i lipidów** w osoczu krwi (np. statyny i cholestyraminę). Mimo pewnej widocznej poprawy klinicznej po zastosowaniu tych leków, objawy choroby utrzymują się i choroba nadal postępuje. **Przeszczepienie komórek krwiotwórczych** stanowi opcję leczenia w wybranych przypadkach, ale nie odnotowano istotnego wpływu przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych na progresie choroby. Co więcej należy wziąć pod uwagę znaczna chorobowość i śmiertelność związaną z tą procedurą. W praktyce klinicznej stosuje się także **antybiotyki** (w przypadku zakażeń), **beta-blokery** (u osób z żylakami przełyku) i **terapię sterydową** (w przypadku niewydolności nadnerczy). W przypadku pogorszenia czynności wątroby możliwe jest wykonanie **przeszczepu wątroby**, ale obecnie dane na temat długoterminowych konsekwencji przeszczepu wątroby u chorych z niedoborem LAL są ograniczone. W przeszczepionym narządzie nadal występuje ryzyko rozwoju choroby. Ponadto istnieje wiele działań niepożądanych przeszczepienia wątroby, w tym powikłania w obrębie przewodu żółciowego, zakrzepy krwi, odrzucenie przeszczepu lub niewydolność wątroby oraz splątanie psychiczne lub drgawki. Ponad to przeszczep wątroby wymaga jednoczesnej immunosupresji.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Kanuma® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie; • parametry dotyczące oceny funkcjonowania wątroby (aktywność aminotransferaz, bilirubina całkowita, GGT¹, albuminy, objętość wątroby, stłuszczenie i zwłóknienie wątroby); • parametry dotyczące oceny profilu lipidowego (stężenie cholesterolu całkowitego, LDL², HDL³, 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>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">METODYKA</p>	<p>Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.</p>

¹ gamma-glutamylotransferaza

² lipoproteiny niskiej gęstości

³ lipoproteiny wysokiej gęstości

1. Cel analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Kanuma® (SEB, sebelipaza alfa) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
-

- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny – niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Kanuma[®] jest wskazany do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) u chorych w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL) [ChPL Kanuma[®]].

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Kanuma[®].

Lek Kanuma[®] ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5, E75.6)*. Refundacja w ramach *Programu lekowego* umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mają być włączeni świadczeniobiorcy, z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, spełniający poniższe kryteria:

- niemowlęta, dzieci i dorośli prezentujący objawy choroby lub odchylenia w badaniach dodatkowych;
- potwierdzone rozpoznanie niedoboru LAL na podstawie badania aktywności enzymu LAL (test suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej) i badania molekularnego (mutacja w genie *LIPA*). W przypadku wczesnej postaci choroby możliwe rozpoczęcie leczenia w oczekiwaniu na wyniki badania molekularnego.

Czas leczenia enzymatyczną terapią zastępczą w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.

Szczegółowy opis *Programu lekowego* przedstawiono w rozdziale 9.1.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Lizosomalne choroby spichrzeniowe (LSD) tworzą grupę ponad 40 różnych chorób, uwarunkowanych genetycznie, u podstawy których leży defekt funkcji lizosomu [Jurecka 2013].

Niedobór LAL (LAL-D) jest rzadką, **progresywną, zagrażającą życiu chorobą** wieloukładową, wywołaną defektem genetycznym powodującym znaczne zmniejszenie lub całkowity brak aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy. Choroba ta może występować w osób w każdym wieku (niemowląt, dzieci oraz u dorosłych) [EMA 2015, EPAR 2015]. U niemowląt ryzyko wystąpienia zgonu przed ukończeniem 12 m. ż. jest bardzo wysokie [CADTH 2018].

Enzym LAL odgrywa ważną rolę w utrzymaniu komórkowej homeostazy cholesterolu. Jest on niezbędny do wewnątrzkomórkowej hydrolizy estrów cholesterolu i triglicerydów, które dostały się do komórki na drodze endocytozy [Jurecka 2013a]. Jeśli enzym ten jest nieobecny lub obecny tylko w niewielkich ilościach, dochodzi do akumulacji niezhydrolizowanych estrów cholesterolu oraz triglicerydów w różnych tkankach i narządach, a także do pobudzenia syntezy endogennego cholesterolu i lipoprotein o niskiej gęstości [ChPL Kanuma®, Jurecka 2013a].

Niedobór LAL jest związany z dużą liczbą ciężkich powikłań żołądkowo-jelitowych, wątrobowych i sercowo-naczyniowych [UPRP]. U niemowląt powikłania obejmują brak rozwoju (zahamowanie wzrostu) z postępującym uszkodzeniem wątroby i szybki rozwój zwłóknienia wątroby. 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 [EMA 2015].

Wyróżnia się 2 postacie fenotypowe niedoboru aktywności LAL:

- **Postać wczesnie występująca i szybko postępująca (całkowita lub prawie całkowita utrata aktywności LAL) – historycznie tzw. choroba Wolmana**

Najbardziej agresywna postać niedoboru LAL. Występuje u niemowląt i najczęściej prowadzi do zgonu w czasie pierwszych 12 miesięcy życia – **mediana wieku nieleczonych chorych w**

chwili zgonu wynosi 3,7 mies. Początek objawów choroby jest ostry i występuje przed 3. m.ż., złe wchłanianie powoduje niedożywienie a magazynowanie estrów cholesterolu i trójglicerydów w makrofagach wątrobowych prowadzi do rozwoju hepatomegalii. W większości przypadków występuje hepatomegalia ze splenomegalią (początek w pierwszych tygodniach życia). Powiększenie i zwapnienie nadnerczy odnotowywane jest często, już w pierwszych tygodniach życia. Choroba szybko prowadzi do niewydolności wątroby, w tym żółtaczk, nadciśnienia wrotnego i niewydolności wielu narządów. Często występują u chorych także objawy gastrologiczne (stolce tłuszczowe, wzdęcia brzucha, wymioty, biegunka) oraz zmiany w morfologii krwi (anemia, trombocytopenia);

- **Postać późno występująca tzw. choroba spichrzania estrów cholesterolu (CESD) – zachowana jest pewna resztkowa aktywność LAL**

Postać ta występuje u dzieci i dorosłych. Diagnoza postawiona jest zwykle w okresie dzieciństwa lub dorastania (najczęściej między 3 a 12 r.ż.). Objawy kliniczne choroby obejmują stłuszczenie wątroby z zaburzonymi poziomami aminotransferaz. Choroba charakteryzuje się rozwojem zwłóknienia i marskości wątroby ze stopniowym pogorszeniem czynności wątroby i dyslipidemią (występuje hipercholesterolemia i często hipertriglicydemia). Powiększenie i zwapnienie nadnerczy odnotowywane jest niezwykle rzadko. U chorych występuje podwyższone ryzyko rozwoju miażdżycy. **Zgon zazwyczaj występuje przed ukończeniem 30-40 r.ż.** (w wyniku chorób sercowo-naczyniowych i niewydolności wątroby) [Erwin 2017, Ługowska, NICE 2015, Jurecka 2013a, Pastores 2020, Strebinger 2019].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) niedobór LAL określany jest następującymi kodami:

- E75.52 – choroba Wolmana;
- E75.6 – zaburzenia spichrzania lipidów, nieokreślone [Klasyfikacja ICD-10].

3.3. Etiologia i patogeneza

LAL-D jest lizosomalną chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie [ChPL Kanuma®]. Choroba wywołana jest defektem genetycznym. Białko LAL jest kodowane przez gen *LIPA* zlokalizowany na chromosomie 10q23.2. Opisano co najmniej 47 mutacji powodujących deficyt LAL. Wśród nich 18 mutacji warunkuje fenotyp choroby Wolmana, a pozostałe CESD [Jurecka 2013a]. Mutacje w genie *LIPA*, pozwalające na zachowanie resztkowej aktywności

LAL prowadzą do wystąpienia fenotypu CESD (najczęściej spotyka się mutację $\Delta 254-2771$ w eksonie 8). Mutacje, które odpowiadają za całkowitą utratę aktywności LAL prowadzą zaś do wystąpienia fenotypu choroby Wolmana [Ługowska].

LAL jest glikoproteiną znajdującą się w lizosomach komórek ssaków, głównie w makrofagach i hepatocytach [Su 2016]. Enzym LAL katalizuje przebieg reakcji odłączenia kwasów tłuszczowych od triglicerydów i estrów cholesterolu. Gdy aktywność enzymatyczna LAL jest zaburzona, wolne kwasy tłuszczowe i wolny cholesterol nie są uwalniane. Następuje magazynowanie nierozłożonych estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach różnych tkanek, zwłaszcza w wątrobie (prowadząc do jej zwłóknienia i upośledzenia czynności wątroby) oraz w jelitach, co prowadzi do złego wchłaniania składników odżywczych i niekorzystnego wpływu na wzrost chorych. Brak uwalniania wolnego cholesterolu z jego estrów powoduje zwiększenie syntezy endogennego cholesterolu, a ponadto wzrost transportu LDL (lipoproteiny niskiej gęstości) do wnętrza komórki i wytwarzania apolipoproteiny B [EMA 2015, Ługowska, Jurecka 2013].

Podstawowa patofizjologia LAL-D dotyczy zatem zaburzonego metabolizmu lizosomalnego cholesterolu. Nagromadzenie cholesterolu w dotkniętych tkankach powoduje powstanie towarzyszących cech klinicznych, takich jak zaburzenia wchłaniania, powiększenie wątroby i zwłóknienie wątroby. Postać fenotypowa choroby zależy od stopnia upośledzenia aktywności enzymu LAL [Su 2016].

3.4. Rozpoznawanie

W przypadku LAL-D często występuje znaczne opóźnienie między pojawieniem się pierwszych objawów 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** [Erwin 2017].

Najłatwiejszym sposobem ustalenia rozpoznania LAL-D jest pomiar aktywności enzymatycznej LAL w leukocytach. Można to zrobić w próbce krwi obwodowej lub w suchej kropli krwi. Potwierdzenie diagnozy można przeprowadzić za pomocą analizy molekularnej genu *LIPA* [Erwin 2017].

Rozpoznanie postaci niemowlęcej LAL-D przeprowadza się na podstawie wyników badań fizykalnych oraz wyników badań laboratoryjnych. Niemowlęta są zazwyczaj poddawane hospitalizacji w ciągu pierwszych dwóch miesięcy życia z powodu biegunki, uporczywych wymiotów, trudności w karmieniu, zahamowania wzrostu i braku prawidłowego rozwoju. Wyniki badań fizykalnych obejmują rozstrzeń brzuszną z hepatomegalią i splenomegalią, a badania radiograficzne często ujawniają zwapnienie gruczołów nadnerczy. Badania laboratoryjne zazwyczaj wskazują na podwyższony poziom transaminaz w surowicy i brak lub znaczne zmniejszenie aktywności endogennego enzymu LAL. U niektórych chorych obserwuje się także podwyższony poziom cholesterolu i triglicerydów we krwi [UPRP].

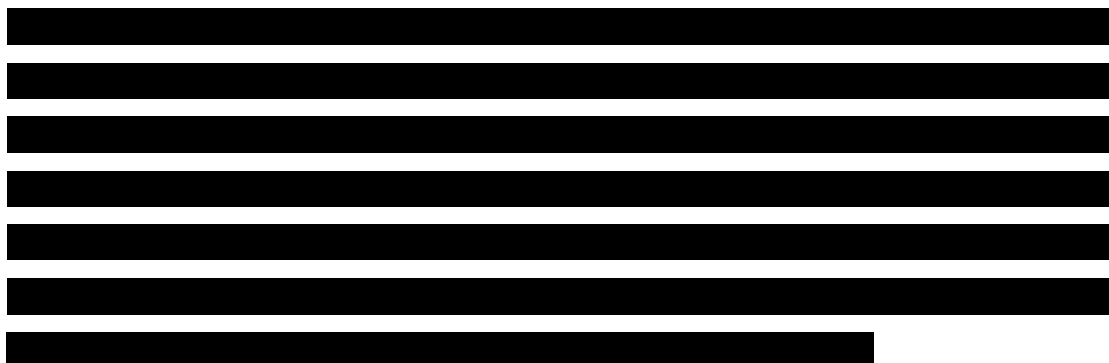
Rozpoznanie drugiej postaci fenotypowej LAL-D jest trudne z uwagi na znaczną zmienność fenotypu klinicznego. Chorzy początkowo zwykle nie wykazują żadnych objawów, dlatego też bardzo ważna dla rozpoznania choroby u chorego i jego rodzeństwa jest pełna historia rodziny (choroba dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny). Najczęstszym odchyleniem w badaniu fizykalnym jest hepatosplenomegalia [Jurecka 2013a].

Oprócz oceny aktywności klinicznej, biochemicznej i enzymatycznej, diagnoza zazwyczaj wymaga również biopsji wątroby (potwierdzenie stłuszczenia mikropęcherzykowego i marskości wątroby) oraz zaawansowanych analiz histologicznych i immunohistochemicznych w celu odróżnienia od bezalkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [CADTH 2018a].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W tabeli poniżej przedstawiono badania wykonywane w diagnostyce LAL-D.

Tabela 1.
Badania wykonywane w diagnostyce LAL-D

Badania	LAL-D – postać wczesnie występująca i szybko postępująca	LAL-D u dzieci i dorosłych
Badania laboratoryjne	Często u chorych podwyższone są transaminazy wątrobowe i bilirubina. W miarę postępu choroby pogłębia się niedokrwistość, może wystąpić małopłytkowość. Stwierdza się nieznacznie podwyższony poziom cholesterolu i trójglicerydów (górne wartości zakresów referencyjnych), a w zaawansowanym stadium mogą wystąpić zaburzenia krzepnięcia (wydłużony czas protrombinowy).	Wyniki testów laboratoryjnych wykazują obecność hiperlipidemii ze znacznie obniżonym stężeniem lipoprotein HDL (lipoproteiny wysokiej gęstości) oraz nieco podwyższonym poziomem aktywności transaminaz wątrobowych i LDL (lipoproteiny niskiej gęstości).
Badania enzymatyczne	Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie braku aktywności LAL w izolowanych leukocytach krwi obwodowej, hodowanych fibroblastach skóry lub w suchej kropli krwi.	Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie deficytu aktywności kwaśnej lipazy w suchej kropli krwi, w izolowanych leukocytach krwi obwodowej albo hodowanych fibroblastach skóry. Aktywność lizosomalnej kwaśnej lipazy u chorych z CESD wynosi zazwyczaj 1–10% w stosunku do wartości prawidłowej.
Badania molekularne	U podłoża choroby znajdują się różne mutacje genu LIPA zlokalizowanego na chromosomie 10q23.2-q23.3 kodującego białko lizosomalnej kwaśnej lipazy. Można wykonać sekwencjonowanie całego genu LIPA.	Sekwencjonowanie całego genu LIPA może potwierdzać wyniki badania aktywności enzymu. U podłoża choroby mogą znajdować się różne mutacje genu LIPA kodującego białko lizosomalnej kwaśnej lipazy zlokalizowanego na chromosomie 10q23.2-q23.3. Konsultacja genetyczna jest niezbędna dla rodziców i krewnych chorych w celu określenia ryzyka posiadania dziecka z tą chorobą lub dalszego przenoszenia mutacji.
Badania mikroskopowe	W badaniu stwierdza się obecność komórek piankowatych w rozmazie szpiku kostnego, co nie jest cechą charakterystyczną dla tej choroby oraz obecność wakuolizowanych limfocytów w rozmazie krwi, co również nie jest cechą swoistą dla tej choroby. W mikroskopie elektronowym w komórkach wątroby widoczne są charakterystyczne igły wolnego cholesterolu oraz tzw. krople tłuszczowe.	Wątroba ma nietypowy pomarańczowy lub maślano-żółty kolor oraz gładką, miękką konsystencję. Zwykle jest znacznie powiększona (niekiedy nawet ponad dwukrotnie cięższa w porównaniu z normalną). <u>Obserwuje się następujące zmiany:</u> 1) w komórkach parenchymalnych wątroby obecne są kropelki tłuszczu przypominające występujące w zwykłym stłuszczeniu wątroby; 2) powiększenie komórek Kupffera poprzez mniejsze wakuole oraz okresowo kwaśne-Schiff-dodatnie granulki; 3) zmienna ilość zwłóknienia w przegrodach, które u części chorych prowadzi do drobnoguzkowej marskości z żyłakami przełyku;

Badania	LAL-D – postać wczesnie występująca i szybko postępująca	LAL-D u dzieci i dorosłych
		<p>4) ogniskowe około wrotne nagromadzenie limfocytów, komórek plazmatycznych oraz piankowatych makrofagów z małą lub brakiem dwójłomności;</p> <p>5) wakuolizacja;</p> <p>6) masywne nagromadzenie dwójłomnego materiału w hepatocytach.</p>
<p>Badania biochemiczne</p>	<p>Chromatografia cienkowarstwowa lipidów pozwala na obserwację charakterystycznego dla tej choroby profilu spichrzanych lipidów z masywnymi ilościami estrów cholesterolu, trójglicerydów oraz wolnego cholesterolu. Ze względu na inwazyjność procedury otrzymywania bioptatu wątroby badanie to wykonuje się obecnie bardzo rzadko.</p>	<p>Chromatografia cienkowarstwowa lipidów izolowanych z bioptatu wątroby pozwala na obserwację charakterystycznego profilu spichrzanych lipidów z masywnymi ilościami estrów cholesterolu, triglicerydów oraz wolnego cholesterolu. Ze względu na inwazyjność procedury otrzymywania bioptatu wątroby badanie to wykonuje się obecnie bardzo rzadko</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Jurecka 2013* i *Jurecka 2013a*

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Efekty kliniczne niedoboru LAL wynikają z gromadzenia się substancji lipidowych w tkankach oraz z głębokich zaburzeń mechanizmów homeostazy cholesterolu i lipidów, w tym znacznego zwiększenia syntezy cholesterolu w wątrobie [UPRP].

W niedoborze LAL gromadzenie substratu następuje głównie w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego, w tym w komórkach Kupffera w wątrobie, histiocytach w śledzionie i na blaszce właściwej jelita cienkiego [UPRP]. W wątrobie akumulacja ta prowadzi do powiększenia wątroby, zwiększenia zawartości tłuszczu w wątrobie, zwiększenia aktywności aminotransferaz wskazującego na przewlekłe uszkodzenie wątroby i progresji do zwłóknienia, marskości i schyłkowej niewydolność wątroby. W śledzionie niedobór LAL prowadzi do powiększenia śledziony, niedokrwistości i małopłytkowości. Kumulacja lipidów w ścianie jelita prowadzi do zaburzeń wchłaniania i zahamowania wzrostu. Często występuje dyslipidemia ze zwiększonym stężeniem cholesterolu LDL i triglicerydów i zmniejszonym stężeniem cholesterolu HDL [ChPL Kanuma®].

W tabeli poniżej zaprezentowano kliniczne objawy choroby u osób z niedoborem LAL.

Tabela 2.
Kliniczne objawy LAL-D

Narząd	Objawy kliniczne	Konsekwencje
Wątroba	<ul style="list-style-type: none"> hepatomegalia; uszkodzenie komórek wątroby; zwiększenie aktywności aminotransferaz; 	<ul style="list-style-type: none"> stłuszczenie mikropęcherzykowe; zwłóknienie - marskość wątroby; nadciśnienie wrotne; schyłkowa niewydolność wątroby;
Serce	<ul style="list-style-type: none"> dyslipidemia; ↑ cholesterolu LDL, ↓ cholesterolu HDL; bezpośrednie uszkodzenie ścian naczyń przez akumulacja lipidów w lizosomach; 	<ul style="list-style-type: none"> przedwczesna miażdżycy; choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego; choroba naczyń mózgowych;
Śledziona	<ul style="list-style-type: none"> splenomegalia; 	<ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość; trombocytopenia; ryzyko pęknięcia śledziony;

Narząd	Objawy kliniczne	Konsekwencje
Jelita	<ul style="list-style-type: none"> jelitowa akumulacja lipidów; 	<ul style="list-style-type: none"> ból brzucha; złe wchłanianie; opóźnienie wzrostu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Strebinger 2019*

Postać niemowlęca charakteryzuje się objawami ze strony układu żołądkowo-jelitowego i wątroby, zaburzeniami rozwoju fizycznego (w tym wzrostu), zaburzeniami wchłaniania, biegunką tłuszczową, intensywną utratą masy ciała, limfadenopatią, splenomegalią, podwyższeniem poziomu transaminaz, hiperbilirubinemią, hipoalbuminemią i hepatomegalią. Niedokrwistość pogłębia się w miarę postępu choroby. Hepatosplenomegalia jest niezmienną cechą choroby i może być masywna, prowadząc do ograniczenia możliwości oddychania z powodu mechanicznego ucisku klatki piersiowej. Objawem choroby są zwapniałe, symetrycznie powiększone nadnercza. Zarówno powiększona wątroba jak i zwapniałe nadnercza są widoczne na przeglądowych zdjęciach rentgenowskich jamy brzusznej, a także w badaniu ultrasonograficznym (USG) i tomografii komputerowej. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego występują rzadko, aczkolwiek rozwój psychoruchowy chorych jest opóźniony [Jurecka 2013, EMA 2015].

U dzieci i dorosłych obraz kliniczny jest dosyć różnorodny. Choroba zazwyczaj rozpoczyna się w pierwszej dekadzie życia zaburzeniami gospodarki lipidowej z powiększeniem wątroby i podwyższeniem poziomu aktywności transaminaz wątrobowych w surowicy [Jurecka 2013a]. Objawy ze strony wątroby obejmują wyraźną hepatomegalię, martwicę hepatocytów, podwyższenie poziomu aminotransferaz, marskość wątroby i zwłóknienie wątroby. Zaburzenia w obrębie układu sercowo-naczyniowego mogą objawiać się hiperlipidemią. Hepatomegalia, podwyższenie stężenia cholesterolu i aktywności transaminaz mogą być zauważalne już w pierwszych miesiącach życia. U wszystkich chorych uszkodzenie wątroby postępuje z czasem, ostatecznie doprowadzając do zwłóknienia wątroby. U części chorych odnotowano nagromadzenie złogów tłuszczowych na ściankach tętnic (miażdżycę). Złogi te zwężają światło tętnic i mogą prowadzić do niedrożności naczyń, zwiększając ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca i udaru [Jurecka 2013a, EMA 2015]. U około 30% chorych obserwuje się powiększenie śledziony. Mogą także występować objawy takie jak żółtaczką, nawracające bóle brzucha, krwawienia z przewodu pokarmowego, opóźnienie pokwitania. U dzieci i dorosłych nie stwierdza się zmian w strukturze (wapnienia) ani w funkcji nadnerczy tak jak w przypadku postaci niemowlęcej [Jurecka 2013a].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

LAL-D jest chorobą przewlekłą i progresywną. Szybkość progresji choroby oraz ryzyko zgonu zależą w dużym stopniu od wieku chorych w chwili wystąpienia objawów choroby. U niemowląt poniżej 6 mies. życia występuje szybka progresja choroby. U osób u których choroba występuje później szybkość progresji jest mniejsza [CADTH 2018]. Poza chorobą wątroby **chorzy z niedoborem LAL są w większym stopniu narażeni na wystąpienie chorób układu krążenia i przyspieszonego rozwoju miażdżycy** [ChPL Kanuma®]. Powikłania sercowo-naczyniowe LAL-D mogą obejmować chorobę wieńcową, tętniaki i udar mózgu [Reiner 2014].

Niedobór LAL występujący u niemowląt jest nagłym stanem medycznym. Postać ta progresuje bardzo szybko i kończy się śmiercią zwykle w pierwszym roku życia (zwykle pomiędzy 3. a 6. miesiącem 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 2017]. Przegląd opisów przypadku wskazuje, że przeżywalność powyżej 12 miesiąca życia jest niezwykle rzadka dla chorych z zaburzeniami rozwoju fizycznego spowodowanymi ciężkim niedoborem LAL w pierwszym roku życia. W tej najbardziej agresywnej formie, zaburzenia rozwoju fizycznego stanowią dominujący objaw kliniczny i są kluczowym czynnikiem przyczyniającym się do wczesnej śmiertelności. Niewydolność wątroby przejawiająca się powiększeniem wątroby i zwiększeniem aktywności aminotransferaz również jest powszechna u niemowląt [UPRP, ChPL Kanuma®, CADTH 2018]. Co ważne, stosowane obecnie opcje terapeutyczne tj. **przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych i przeszczepienie wątroby nie wpływają na znaczące wydłużenie przeżycia chorych** (mediana wieku w chwili zgonu wynosi 8,6 mies.) [Jones 2017].

Objawy CESD są bardzo zmienne u niektórych chorych z nierozpoznaną chorobą do momentu wystąpienia powikłań w późniejszym dorosłym życiu, podczas gdy u innych zaburzenia czynności wątroby mogą wystąpić we wczesnym dzieciństwie. CESD także wiąże się ze skróceniem życia i istotnym złym stanem zdrowia. Długość życia osób z CESD zależy od nasilenia związanych z nią powikłań, **zgon zazwyczaj występuje przed ukończeniem 30-40 r.ż.** [UPRP, NICE 2015, Strebinger 2019].

3.5.3. Monitorowanie choroby

W przypadku dzieci należy monitorować wzrost i stan odżywienia. Oceniać należy również poziom lipidów na czczo, liczbę płytek krwi i enzymy wątrobowe co sześć miesięcy [Hoffman 2016].

W przypadku osób dorosłych monitorowanie przebiegu choroby należy wykonywać co 6-12 miesięcy w zależności od stopnia nasilenia choroby. Monitorować należy stan odżywienia. Rutynowo oceniać powinno się poziom lipidów na czczo, liczbę płytek krwi i enzymy wątrobowe. Osoby z ciężką postacią chorobą wątroby należy oceniać pod kątem żylaków przełyku za pomocą badania endoskopowego co trzy lata. Należy także monitorować i leczyć osoby z trombocytopenią wątrobowo-śledzionową, aby zapobiec powikłaniom krwotocznym [Hoffman 2016]. U dzieci i dorosłych należy wykonywać badanie przesiewowe w kierunku raka wątrobowo-komórkowego z seryjnym obrazowaniem wątroby i śledziony [Hoffman 2016].

Badania obrazowe należy przeprowadzać okresowo w celu oceny objętości wątroby i śledziony. Do monitorowania zawartości tłuszczu w wątrobie można zastosować badanie MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego). Badania obrazowe w celu monitorowania zwłóknienia wątroby i nadciśnienia wrotnego należy rozważyć zgodnie z oceną kliniczną. Biopsja wątroby jest ogólnie uważana za najbardziej niezawodną metodę do oceny nieprawidłowości wątroby. Jednak ryzyko związane z biopsją oraz związane z tym koszty procedury ogranicza jej powszechne stosowanie [Reiner 2014].

W tabeli poniżej wskazano parametry które należy monitorować u dorosłych i dzieci z niedoborem LAL.

Tabela 3.
Monitorowanie chorych z LAL-D

Badania	Częstość wykonywania
Kompleksowa ocena kliniczna	Co 3 miesiące do 1 roku, a następnie co roku. W ramach oceny należy uwzględnić progresję choroby, wyniki terapeutyczne, wzrost i rozwój u dzieci.
Ocena układu sercowo-naczyniowego	b/d
Profil lipidowy (cholesterol całkowity, triglicerydy, cholesterol HDL, LDL i nie-HDL, apolipoproteiny, lipoproteiny)	Co 3 miesiące do 1 roku, a następnie co 6–12 miesięcy.

Badania	Częstość wykonywania
Nieinwazyjna ocena układu sercowo-naczyniowego (np. echokardiografia)	Ocena co rok lub dwa u osób z chorobą miażdżycową. U pozostałych ocena co 2-5 lat.
Ocena czynności wątroby (np. biopsja wątroby)	b/d
Testy wątrobowe (AIAT ⁴ , AspAT ⁵ , GGT ⁶ , fosfataza alkaliczna)	W pierwszym miesiącu i co 3 miesiące do 1 roku, a następnie co 6–12 miesięcy.
Nieinwazyjna ocena czynności wątroby (prześciowa elastografia lub inne metody obrazowania mierzące sztywność wątroby, obrazowanie impulsem siły promieniowania akustycznego lub prześciowa elastografia fali ścinającej)	Raz w roku
Testy czynności nerek (azot mocznikowy we krwi, stężenie kreatyniny w surowicy i szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej)	Co 3 miesiące do 1 roku, a następnie co 6–12 miesięcy
Badania krwi (np. całkowita liczba krwinek, liczba krwinek czerwonych, liczba krwinek białych, poziom hemoglobiny, hematokryt, liczba płytek krwi, czas protrombinowy)	Raz w roku

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Kohli 2020

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Ze względu na małą liczbę chorych z deficytem lizosomalnej kwaśnej lipazy choroba ta jest uważana za **rzadko występującą** [EPAR 2015].

Szacowana częstość występowania wczesnej postaci niedoboru LAL wynosi od 1 na 100 000 do 1 na 704 000 narodzin, a częstość występowania postaci późno występującej wynosi od 1 do 25 na milion, w zależności od regionu geograficznego i grupy etnicznej [CADTH 2018a, Ługowska, Jurecka 2013, Carter 2019, Su 2016, Meikle 1999]. Szacuje się, że najczęściej występujący wariant mutacji w genie LIPA związany z występowaniem CESD tj. E8SJM występuje z częstością 1 na 40 000 [Carter 2019].

Biorąc pod uwagę, że nielezione niemowlęta nie przeżywają dłużej niż 12 miesięcy, zakłada się, że częstość występowania LAL-D wśród niemowląt w wieku 0-1 r.ż. jest równa częstości występowania 1 na 704 000 lub 1,42 na milion.

⁴ aminotransferaza alaninowa

⁵ aminotransferaza asparaginianowa

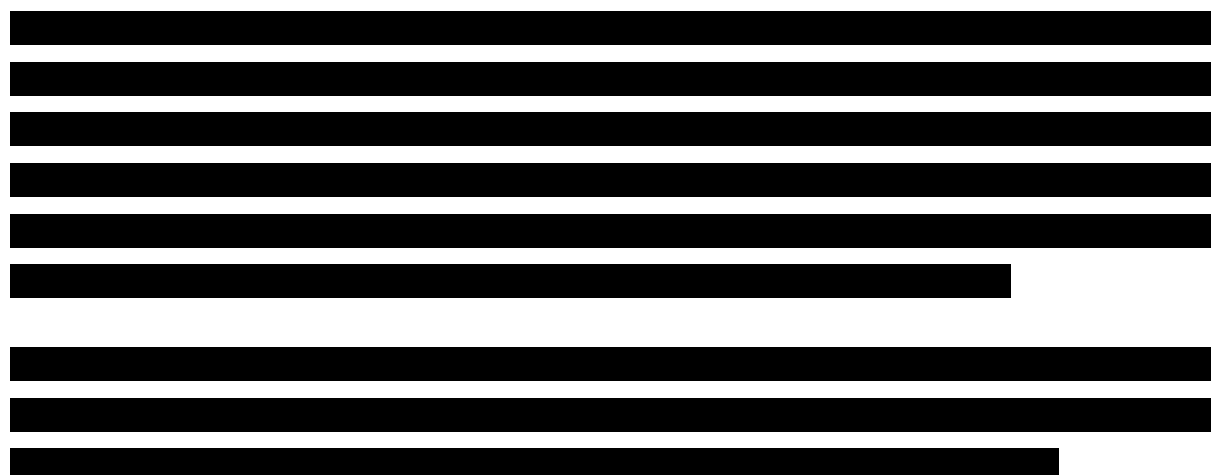
⁶ gamma-glutamylotransferaza

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2015a*, częstość występowania deficytu LAL wynosi 0,2 na 10 000 osób. Co oznacza że ogółem w krajach Unii Europejskiej choroba ta występuje u nie więcej niż 10 000 osób [EMA 2015a].

W Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki IPIN, w latach 1999-2012 deficyt LAL stwierdzono u 10 chorych z CESD oraz 2 chorych z chorobą Wolmana [Ługowska, Jurecka 2013]. W publikacji *Jurecka 2013a* wskazano iż do 2013 roku w Polsce zdiagnozowano dziesiętnastu chorych z CESD [Jurecka 2013a].

Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące LAL-D mogą być niedokładne i niedoszacowane ze względu na niespecyficzne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które mogą prowadzić do błędnej diagnozy [Carter 2019].

Rejestr chorych może dostarczyć cennych informacji dotyczące rozpowszechnienia i rozmieszczenia geograficznego rzadkich genetycznych chorób. Należy podkreślić iż **obecnie prowadzony jest międzynarodowy rejestr chorych z LAL-D**. Rejestr ten ma na celu poprawę opieki nad chorymi i dostarczenie danych na temat praktyki klinicznej poprzez lepsze zrozumienie przebiegu LAL-D oraz ocenę skuteczności stosowanych interwencji terapeutycznych. Dane w rejestrze mają być planowo zbierane przez 15 lat (do 2029 roku) [Ng 2018, NCT01633489].



Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

3.6.1. Obciążenie chorobą

Chorzy z niedoborem LAL doświadczają wpływu choroby na ich codzienne życie, w tym na zdrowie fizyczne, życie szkolne i zawodowe (zwłaszcza w zakresie opuszczonych dni w szkole/pracy) oraz ich samopoczucie psychiczne. Specyficzne objawy choroby obejmują permanentny ból (w tym ból brzucha), powiększenie wątroby i śledziony, bóle głowy, napady silnego zmęczenia, częste infekcje które utrzymują się przez długi czas, swędzenie i zmiany skórne z bliznami [CADTH 2018].

Duży wpływ choroba wywiera także na codzienną aktywność i jakość życia opiekunów, ponieważ często doświadczają oni stresu, są wyczerpani emocjonalnie i stale się martwią. Często negatywny wpływ na pracę zawodową ma potrzeba stałej opieki nad chorym i ciągłych wizyt lekarskich. Ponadto, ze względu na rzadkie występowanie tej choroby, opiekunom i chorym często brakuje systemów wsparcia, które są normalnie dostępne dla osób doświadczających lub opiekujących się chorymi z częściej obserwowanymi chorobami [CADTH 2018a].

Należy także pamiętać, że choroba wywiera ogromnie destrukcyjny wpływ na całą rodzinę w przypadku zgonu dziecka z powodu wczesnej, ciężkiej, niemowlęcej postaci LAL-D [CADTH 2018a].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W poniższym rozdziale przedstawiono informacje odnośnie opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu niedoboru LAL.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych nie odnaleziono oficjalnych dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne lub polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu niedoboru LAL. W związku z tym zdecydowano o przedstawieniu opcji terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu chorych z LAL-D na podstawie 2 polskich publikacji [Jurecka 2013 i Jurecka 2013a] oraz na podstawie 3 przykładowych publikacji w których opisano przegląd opcji stosowanych w leczeniu chorych z populacji docelowej [Pastores 2020, Camarena 2017, Hoffman 2016]. Uwzględniono także informacje przedstawione w dokumentach UPRP, CADTH 2018a i EMA 2015.

Obecne możliwości leczenia chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy są bardzo ograniczone. **Stosuje się 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) i nie pozwalają uniknąć jej progresji.

Leczenie objawowe obejmuje m.in. kontrolę gromadzenia lipidów przez stosowanie diety, która wyklucza produkty bogate w cholesterol i triglicerydy. W praktyce klinicznej u chorych z LAL-D podaje się także leki obniżające stężenie cholesterolu i lipidów w osoczu krwi (np. statyny i cholestyraminę). Mimo pewnej widocznej poprawy klinicznej po zastosowaniu tych leków, **objawy choroby utrzymują się i choroba nadal postępuje.** Przeszczepienie komórek krwiotwórczych stanowi opcję leczenia w wybranych przypadkach, ale **nie odnotowano istotnego wpływu przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych na progresję choroby.** Co więcej należy wziąć pod uwagę **znaczłą chorobowość i śmiertelność** związaną z tą procedurą. W praktyce klinicznej stosuje się także antybiotyki (w przypadku zakażeń), beta-blokery (u osób z żylakami przełyku) i terapię sterydową (w przypadku niewydolności nadnerczy). W przypadku pogorszenia czynności wątroby możliwe jest wykonanie przeszczepu wątroby, ale obecnie **dane na temat długoterminowych konsekwencji przeszczepu wątroby u chorych z niedoborem LAL są ograniczone. W przeszczepionym narządzie nadal występuje ryzyko rozwoju choroby.** Ponadto istnieje wiele skutków ubocznych przeszczepienia wątroby, w tym powikłania w obrębie przewodu żółciowego, zakrzepy krwi, odrzucenie przeszczepu lub niewydolność wątroby oraz splątanie psychiczne lub drgawki. Ponad to przeszczep wątroby wymaga jednoczesnej immunosupresji.

Wynik uzyskane dla enzymatycznej terapii zastępczej wskazują na korzystniejsze rokowanie wśród leczonych chorych. **Sebelipaza alfa może być terapią ratującą życie** u osób z postacią niemowlęcą LAL-D o ciężkim nasileniu i poprawić jakość życia przy przedłużonym przeżyciu u dzieci i dorosłych.

Szczegółowy opis na podstawie odnalezionych publikacji został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Opcje terapeutyczne stosowne w praktyce klinicznej w leczeniu chorych z niedoborem kwaśnej lipazy

Zalecenia		Finansowanie w Polsce
Rodzaj terapii	Opis	
Leczenie enzymatyczne	<p>Badania z użyciem rekombinowanej LAL produkowanej w białku jaja kurzego u chorych z chorobą Wolmana są obecnie (2013 rok) w toku [Jurecka 2013].</p> <p>Badania z użyciem rekombinowanej ludzkiej lizosomalnej kwaśnej lipazy u chorych z CESD są obecnie (2013 rok) w toku [Jurecka 2013a].</p> <p>Wynik uzyskane dla enzymatycznej terapii zastępczej wskazują na korzystniejsze rokowanie wśród leczonych chorych. Zwiększone przeżycie obserwowano u leczonych niemowląt z chorobą Wolmana i zaobserwowano znaczną poprawę czynności wątroby ze zmniejszeniem zawartości lipidów w wątrobie u dzieci i dorosłych. Ponadto zaobserwowano mniej aterogeny profil lipidowy. Te odkrycia <u>sugerują zmniejszenie ryzyka zwłóknienia wątroby i progresji do marskości wątroby u leczonych chorych z niedoborem LAL</u>. Być może terapia również ostatecznie prowadzi do zmniejszenia częstości występowania zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym [Pastores 2020].</p> <p>Enzymatyczna terapia zastępcza (sebelipaza alfa) <u>może być terapią ratującą życie</u> u osób z zespołem Wolmana o ciężkim nasileniu i poprawić jakość życia przy przedłużonym przeżyciu u osób z CESD [Hoffman 2016]</p> <p>Sebelipaza alfa znacząco poprawia parametry dotyczące lipidów i funkcji wątroby u chorych z niedoborem LAL, poprawiając przeżycie u niemowląt z szybko postępującą chorobą [Camarena 2017].</p>	Obecnie sebelipaza alfa nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Ograniczenia dietetyczne	<p>Zazwyczaj wspomaganie kliniczne oznacza ograniczenia dietetyczne w celu prób ograniczenia odkładania się niepodlegających transportowi i katabolizmowi lipidów, związanego z ostrymi objawami choroby prowadzącymi do zgonu [UPRP, CADTH 2018a].</p> <p>Obecne możliwości leczenia fenotypu CESD obejmują leczenie objawowe przez kontrolę gromadzenia lipidów przez stosowanie diety, która wyklucza produkty bogate w cholesterol i triglicerydy [UPRP].</p> <p>W leczeniu objawowym niedoboru LAL stosuje się ograniczenia dietetyczne [Pastores 2020].</p> <p>W przypadku choroby Wolmana należy skonsultować się z zespołem żywieniowym w celu ograniczenia niedożywienia, jeśli to możliwe, rozważyć stosowanie żywienia pozajelitowego [Hoffman 2016].</p>	n/d

Zalecenia		Finansowanie w Polsce
Rodzaj terapii	Opis	
	<p>W przypadku osób z CESD należy zastosować dietę ubogą w cholesterol i triglicerydy. Należy skonsultować się z zespołem żywieniowym w przypadku dzieci z niedożywieniem lub dorosłych z utratą masy ciała [Hoffman 2016].</p> <p>W celu kontroli dyslipidemii u chorych należy wprowadzić dietę niskotłuszczową [Camarena 2017].</p>	
Antybiotyki	<p>U niemowląt z gorączką i/lub objawami infekcji podaje się antybiotyki [UPRP].</p>	<p>Przykładowo: amoksycylina (granulat do sporządzania zawiesiny doustnej)</p> <p><u>Finansowanie:</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, ostre bakteryjne zapalenie zatok, ostre zapalenie ucha środkowego) i pozarejestacyjnie: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt [ChPL Amotaks®, Obwieszczenie MZ]</p>
Terapia sterydowa	<p>W przypadku niewydolności nadnerczy można zalecić terapię sterydową i specjalistyczne wsparcie żywieniowe, lecz ponieważ nie ma dowodów, że te zabiegi zapobiegają wystąpieniu zgonu, to obecnie <u>nie jest jasne, czy mają one wpływ na krótkoterminowe przeżycie chorych</u> [UPRP].</p> <p>W przypadku choroby Wolmana należy zastosować terapię sterydową w przypadku niewydolności kory nadnerczy [Hoffman 2016].</p>	<p>Przykładowo: prednizon</p> <p><u>Finansowanie:</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. niewydolność kory nadnerczy pierwotna i wtórna), nowotwory złośliwe i pozarejestacyjnie: <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatiapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku</p>

Zalecenia		Finansowanie w Polsce
Rodzaj terapii	Opis	
		<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt, bezpłatny do limitu [ChPL Encorton®, Obwieszczenie MZ].</p>
Leki obniżające stężenie cholesterolu i lipidów	<p>Obecne możliwości leczenia fenotypu CESD obejmują zahamowanie syntezy cholesterolu i produkcji apolipoproteiny B przez podawanie leków obniżających stężenie cholesterolu i lipidów w osoczu krwi (np. statyn i cholestyraminy). Wykazano, iż podaż lowastatyny oraz simwastatyny obniża stężenie cholesterolu, triglicerydów oraz cholesterolu LDL. Mimo pewnej widocznej poprawy klinicznej, <u>objawy choroby utrzymują się i choroba nadal postępuje</u>. Ponad to skutki uboczne wyżej wymienionych leków mogą obejmować ból i uszkodzenie mięśni, senność i zawroty głowy, wymioty, bóle głowy, trudności ze snem, utratę pamięci, splątanie, wysokie stężenie cukru we krwi, a w ciężkich przypadkach uszkodzenie lub niewydolność nerek [CADTH 2018a, UPRP, Jurecka 2013a].</p> <p>W leczeniu objawowym niedoboru LAL stosuje się leki obniżające poziom lipidów. Istnieje kilka klas leków redukujących poziom lipidów (cholesterolu) (w tym inhibitory reduktazy HMG-CoA, sekwestranty kwasów żółciowych, pochodne kwasu fibrynowego i sterole roślinne). U chorych z hipercholesterolemią statyny są uważane za terapię pierwszego rzutu. Inne klasy leków stosuje się w celu zwiększenia wpływu statyn na cholesterol LDL, jako substytut statyn (gdy jest przeciwwskazany lub nie można go zastosować) lub w leczeniu zaburzenia cholesterolu innego niż LDL (głównie hipertriglicydemia). <u>U chorych nadal obserwuje się jednak występowanie marskości wątroby, chociaż w różnym tempie, pomimo stosowania leków obniżających poziom lipidów</u>. Ostatni raport opisuje stosowanie ezetymibu, leku który hamuje wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Celem przepisywania ezetymibu chorym z niedoborem LAL byłoby promowanie zwiększenia klirensu krążącego cholesterolu i zmniejszenia depozytów cholesterolu w wątrobie [Pastores 2020].</p> <p>W przypadku osób z CESD należy obniżyć poziom cholesterolu poprzez zastosowanie statyn, ezetymibu i cholestyraminy. Korzystne może być też stosowanie witamin lipofilowych [Hoffnam 2016].</p> <p>W celu kontroli dyslipidemii u chorych należy zastosować leki obniżające poziom lipidów. Odnosnie statyn, pomimo faktu wykazania ich korzystnego działania u chorych z niedoborem LAL (np. zmniejszenie syntezy endogennego cholesterolu), ich zastosowanie samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami obniżającymi poziom lipidów nie zawsze tak skutecznie redukuje cholesterol LDL, jak ma to miejsce u chorych z hipercholesterolemią z innych przyczyn. <u>Ponadto, koncepcyjnie, statyny mogą nasilać mechanizm choroby</u>, ponieważ hamowanie reduktazy HMG-CoA może powodować zmniejszenie syntezy wolnego cholesterolu, co z kolei zwiększa wychwytywanie LDL w wątrobie, zapewniając więcej lipidów lizosomom. W tym względzie szczególnie</p>	<p>Przykładowo: lowastatyna</p> <p><u>Finansowanie:</u> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. spowolnienie rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową w kompleksowym leczeniu zmierzającym do zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu i cholesterolu-LDL), pozarejestracyjnie: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> 30% [ChPL Lovasterol®, Obwieszczenie MZ]</p> <p>Przykładowo: ezetymib</p> <p><u>Finansowanie:</u> hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> 30% [Obwieszczenie MZ]</p>

Zalecenia		Finansowanie w Polsce
Rodzaj terapii	Opis	
	interesujące jest odnotowanie, że <u>uszkodzenie wątroby i zwłóknienie u chorych z deficytem LAL często postępuje w długim okresie czasu, pomimo podawania statyn</u> [Camarena 2017].	Cholestyramina jest dostępna w ramach importu docelowego [REK AOTMIT 2018]
Przeszczep szpiku kostnego/ przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	<p>W przypadku zastosowania przeszczepu szpiku kostnego lub przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, <u>stopień śmiertelności pozostaje wysoki (nawet >70%)</u>, a wielu chorych nie poddaje się przeszczepieniu, ponieważ ich stan zdrowia jest zbyt słaby, aby przeżyć zabiegi przygotowujące do przeszczepu. Odnotowano bardzo mało przypadków długotrwałego przeżycia [UPRP, CADTH 2018a].</p> <p>W literaturze znajduje się kilka opisów chorych z chorobą Wolmana leczonych przeszczepem szpiku. Czterech z nich zmarło z powodu powikłań związanych z zabiegiem, u jednego zaobserwowano znaczną poprawę [Jurecka 2013].</p> <p>Przed wprowadzaniem enzymatycznej terapii zastępczej, u kilku osób z chorobą Wolmana przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). <u>Nie odnotowano istotnego wpływu przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych na progresję choroby</u>. Ten brak poprawy po HSCT jest prawdopodobnie spowodowany ciągłym procesem chorobowym w dotkniętych tkankach nie pochodzących z elementów krwiotwórczych [Pastores 2020].</p> <p>Pomyślnie przeszczepienie komórek krwiotwórczych może poprawić wadę metaboliczną, ale <u>terapia ta jest związana z ryzykiem wystąpienia zgonu i powikłań. Wyniki HSCT są niejednoznaczne</u> [Hoffman 2016].</p> <p>Przeszczepienie komórek krwiotwórczych stanowi opcję leczenia w wybranych przypadkach niemowląt z szybko progresującym niedoborem LAL. Wyniki procedury przeszczepienia były niejednoznaczne. Ograniczone doświadczenie nie pozwala na wyciąganie wniosków na temat przydatności tej strategii, ale <u>należy wziąć pod uwagę chorobowość i śmiertelność związaną z tą procedurą</u> [Camarena 2017].</p>	Finansowanie w ramach katalogu świadczeń wyspospecjalistycznych [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ]
Beta-blokery	Niespecyficzne beta-blokery mogą być stosowane u osób z żylakami przełyku, aby zmniejszyć ryzyko krwawienia [Hoffman 2016].	<p>Przykład: propranolol</p> <p>Finansowanie: Wykaz A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. profilaktyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i żylakami przełyku) oraz pozarejestacyjnie: napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia- profilaktyka; niewydolność serca u dzieci</p>

Zalecenia		Finansowanie w Polsce
Rodzaj terapii	Opis	
		do 18 roku życia; naczyniaki wczesno niemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste Wykaz D Poziom odpłatności: ryczałt [ChPL PROPANOLOL WZF®, Obwieszczenie MZ]
Transfuzje krwi	Leczenie paliatywne np. transfuzje krwi są stosowane w łagodzeniu niedokrwistości [Jurecka 2013].	Finansowanie w ramach katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ]
Przeszczep wątroby	<p>W przypadku pogorszenia czynności wątroby możliwe jest wykonanie przeszczepu wątroby, ale obecnie <u>dane na temat długoterminowych konsekwencji przeszczepu wątroby u chorych z niedoborem LAL są ograniczone</u>. W przeszczepionym narządzie nadal występuje ryzyko rozwoju choroby. Ponadto istnieje wiele działań niepożądanych przeszczepienia wątroby, w tym powikłania przewodu żółciowego, zakrzepy krwi, odrzucenie przeszczepu lub niewydolność wątroby oraz splątanie psychiczne lub drgawki. Ponad to przeszczep wątroby wymaga jednoczesnej immunosupresji [EMA 2015, CADTH 2018a]</p> <p>Podobnie jak w przypadku HSCT, przeszczepienie wątroby przeprowadzono u chorych z niedoborem LAL przed wprowadzeniem terapii enzymatycznej. Ogólnie, wyniki dla fenotypu szybko postępującego nie były korzystne. W jednym z raportów opisywano postępujące pogorszenie pomimo wcześniejszej splenektomii i przeszczepu wątroby. <u>Obserwacje wskazują na nieadekwatność samego przeszczepu wątroby jako podejścia terapeutycznego, jak i wysoką chorobowość związaną z procedurą</u> [Pastores 2020].</p> <p>Przeszczep wątroby u osób z chorobą Wolmana i osób z CESD należy rozważyć w przypadku progresji choroby wątroby oraz wystąpienia marskości wątroby i niewydolności wątroby [Hoffman 2016]. Zgłoszono co najmniej cztery przypadki udanego przeszczepu wątroby u chorych z CESD, z poprawą profilu lipidowego po operacji i udanym przeszczepem w okresie pięciu lat u jednej osoby [Hoffman 2016].</p> <p>Przeszczep wątroby to obecnie dostępne leczenie u chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Przeszczep nie wydaje się zapobiegać rozwojowi pozawątrobowych objawów wynikających z ogólnoustrojowej akumulacji lipidów. Ogólnie, <u>dostępne ograniczone dowody nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków na temat skuteczności tej interwencji w rozpatrywanej</u></p>	Finansowanie w ramach katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ]

Zalecenia		Finansowanie w Polsce
Rodzaj terapii	Opis	
	<p><u>populacji chorych</u>. Ponadto najbardziej odpowiedni schemat immunosupresyjny u tych chorych nie jest znany [Camarena 2017].</p>	

Źródło: opracowanie własne

3.7.2. Aktualna praktyka w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Jak podkreślono w dokumencie *EMA 2015a*, niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest ciężką, progresywną chorobą [EMA 2015a]. Deficyt LAL jest związany z dużą liczbą ciężkich powikłań żołądkowo-jelitowych, wątrobowych i sercowo-naczyniowych. U niemowląt powikłania obejmują brak rozwoju (zahamowanie wzrostu) z postępującym uszkodzeniem wątroby i szybki rozwój zwłóknienia wątroby. Niedobór LAL występujący u niemowląt jest nagłym stanem medycznym. Postać ta postępuje bardzo szybko i kończy się śmiercią zwykle w pierwszym roku życia (zwykle pomiędzy 3. a 6. miesiącem 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 2017]. Przegląd opisów przypadków wskazuje, że przeżywalność powyżej 12 miesiąca życia jest niezwykle rzadka dla

chorych z zaburzeniami rozwoju fizycznego spowodowanymi ciężkim niedoborem LAL w pierwszym roku życia [UPRP, ChPL Kanuma®, CADTH 2018].

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. Zwiększa to ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca i udaru. **W przypadku późno występującej postaci LAL-D zgon zazwyczaj występuje przed ukończeniem 30-40 r.ż.** [Ługowska, NICE 2015, Jurecka 2013a, Pastores 2020, Strebinger 2019].

Chorzy w Polsce nie mają obecnie dostępu do skutecznej terapii. W praktyce klinicznej stosuje się 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) i nie pozwalają uniknąć jej progresji.

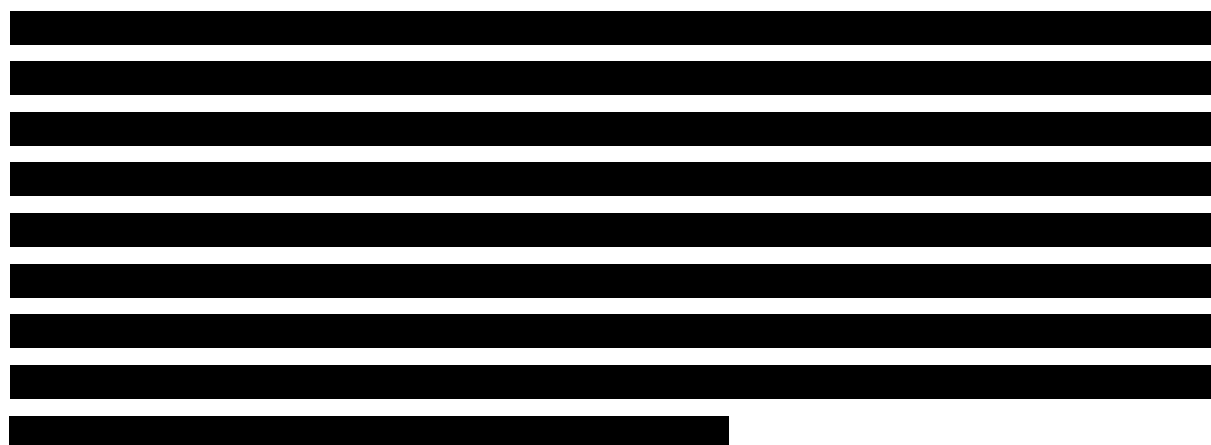
W związku z tym istnieje pilna potrzeba umożliwienia chorym dostępu do skutecznej terapii która przywróci chorym normalny rozwój fizyczny, znormalizuje funkcjonowanie wątroby i umożliwi chorym prowadzenie w miarę normalnego życia [UPRP]. **U chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna 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 (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania produktu Kanuma® przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w krajach Unii Europejskiej. **Komitet zauważył 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, a poważne działania niepożądane występowały rzadko lub były możliwe do kontrolowania [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.**

Należy podkreślić iż chociaż wiele objawów klinicznych choroby jest dobrze znanych to **pierwsze objawy choroby nie zostały dobrze określone.** Na początku choroby mają prawidłową lub prawie normalną aktywność aminotransferaz i zwykle brak powiększenia wątroby. Dzieci po urodzeniu wydają się być zdrowe, a objawy pojawiają się dopiero w 5.-35. dniu (m.in. osłabienie, wymioty i wzdęcia brzucha). Obecnie dostępne są czułe i specyficzne testy enzymatyczne aktywności lipazy. Z uwagi na znaczne opóźnienie między pojawieniem się pierwszych objawów a ustaleniem prawidłowej diagnozy być może należy rozważyć wykonywanie przesiewowych badań enzymatycznych w kierunku LAL-D, a także należy zwiększyć świadomość dotyczącą tej choroby wśród lekarzy. **Wczesne rozpoznanie tej wysoce zagrażającej życiu choroby i wdrożenie skutecznego leczenia na wczesnym etapie życia, zanim rozpocznie się niewydolność wielonarządowa ma bowiem kluczowe znaczenie w ograniczeniu chorobowości i śmiertelności związanej z LAL-D** [Gerner 2018, Erwin 2017, Reiner 2014].



4. Interwencja – sebelipaza alfa

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący sebelipazy alfa na podstawie *ChPL Kanuma®* [ChPL Kanuma®].

Produkt leczniczy Kanuma® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alexion Europe SAS.

Lek Kanuma® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającego 2 mg/ml sebelipazy alfa.

W dniu 17 grudnia 2010 r. produkt leczniczy Kanuma® uznano za **lek sierocy** (lek stosowany w chorobach rzadkich) [EPAR 2015]. W dokumencie wydanym we wrześniu 2015 roku przez EMA, po przeprowadzonym przeglądzie danych, zalecono utrzymanie statusu leku sierocego dla leku Kanuma® [EMA 2015a].

Produkt leczniczy Kanuma® **jest pierwszą i jedyną terapią** zatwierdzoną do stosowania w ramach długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Kanuma®

Kod ATC⁷	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy; Kod ATC: jeszcze nie przydzielony
Działanie leku	Sebelipaza alfa jest rekombinowaną ludzką lizosomalną kwaśną lipazą (rhLAL). Sebelipaza alfa produkowana jest w białku jaja transgenicznych ptaków rodzaju <i>Gallus</i> metodą rekombinacji kwasu deoksyrybonukleinowego. Sebelipaza alfa wiąże się z receptorami na powierzchni komórek za pośrednictwem glikanów obecnych na powierzchni białka, a następnie przemieszcza się do wnętrza lizosomów. Sebelipaza alfa katalizuje zachodzącą w lizosomach hydrolizę estrów cholesterolu i triglicerydów do wolnego cholesterolu, glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych. Uzupelnienie niedoboru enzymu LAL prowadzi do zmniejszenia zawartości tłuszczu w wątrobie i aktywności aminotransferaz oraz umożliwia metabolizm estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach, prowadząc do zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL), cholesterolu nie-HDL i triglicerydów, a zwiększenia stężenia cholesterolu HDL. W wyniku zmniejszenia zawartości substratów w jelitach dochodzi do poprawy wzrostu.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Kanuma® jest wskazany do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) u chorych w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Ważne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia po rozpoznaniu niedoboru LAL.</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

⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>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> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Lek Kanuma® przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Całą objętość należy podać w infuzji w ciągu około 2 godzin. Można rozważyć podanie infuzji w ciągu 1 godziny, jeśli znana jest tolerancja danego chorego. W razie zwiększenia dawki czas infuzji można wydłużyć.</p> <p>Produkt leczniczy Kanuma® należy podawać przez filtr 0,2 µm.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Lek Kanuma® ma być finansowany w Polsce w ramach <i>Programu lekowego Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5, E75.6)</i>. Refundacja w ramach <i>Programu lekowego</i> umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.</p> <p>Szczegółowy opis <i>Programu lekowego</i> przedstawiono w rozdziale 9.1.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Kanuma® powinno być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w postępowaniu u chorych z niedoborem LAL, innymi zaburzeniami metabolicznymi lub przewlekłymi chorobami wątroby. Produkt leczniczy Kanuma® powinien być podawany przez wyszkolony fachowy personel medyczny ze znajomością postępowania w nagłych sytuacjach medycznych.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Zgłoszono występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej, u chorych leczonych sebelipazą alfa.</p> <p>Ten produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości białek jaja.</p> <p>Lek zawiera 33 mg sodu w każdej fiołce i podawany jest po rozcieńczeniu w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy to wziąć pod uwagę u chorych kontrolujących zawartość sodu w diecie.</p> <p>W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania sebelipazy alfa w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy sebelipaza alfa przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie sebelipazy alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p>Produkt Kanuma® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy jest oznaczony symbolem <u>czarnego odwróconego trójkąta</u>, co oznacza że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Po pierwszej infuzji sebelipazy alfa, w tym po pierwszej infuzji po zwiększaniu dawki, należy przez 1 godzinę obserwować chorych czy występują u nich jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji przerwać natychmiast podawanie sebelipazy alfa i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po wystąpieniu ciężkiej reakcji należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem sebelipazy alfa. Postępowanie w razie reakcji nadwrażliwości może obejmować chwilowe wstrzymanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) kortykosterydów. W przypadku chorych, u których wystąpiła reakcja alergiczna podczas infuzji, należy zachować ostrożność przy ponownym podawaniu leku. W razie przerwania infuzji można ją wznowić z mniejszą szybkością, zwiększając ją w zależności od tolerancji chorego.</p> <p>Premedykacja lekami przeciwgorączkowymi i (lub) przeciwhistaminowymi może zapobiec wystąpieniu kolejnych reakcji u chorych wymagających leczenia objawowego. U chorych, u których wystąpiły ciężkie reakcje na infuzję</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>oraz u których doszło do utraty działania lub w razie braku efektu działania należy przeprowadzić test na obecność przeciwciał.</p> <p>Obecnie produkt leczniczy Kanuma® nie jest finansowany w Polsce.</p>
---	--

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Kanuma®

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania leku Kanuma®

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa)⁸ w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 3 dokumenty wydane przez CADTH, NICE i HAS dla leku Kanuma®. W dokumentach wydanych przez CADTH i HAS zarekomendowano finansowanie ze środków publicznych sebelipazy alfa w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Rekomendacja NICE była negatywna z uwagi na koszt terapii. Odnaleziono jednak informację na stronie NICE, zgodnie z którą planowane jest wydanie kolejnej rekomendacji dla sebelipazy alfa stosowanej w leczeniu chorych z niedoborem LAL [NICE 2020].

Szczegółowy opis przedstawiono w tabeli poniżej.

⁸ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla sebelipazy alfa wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Sebelipaza alfa	CADTH 2018	Pozytywna warunkowa	Chorzy z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy	<p>CADTH rekomenduje objęcie finansowaniem sebelipazy alfa w leczeniu chorych, u których zdiagnozowano niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy, jeśli spełnione będą następujące kryteria i warunki:</p> <p><u>Kryteria:</u></p> <p>leczenie można rozpocząć, jeśli chory ma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowane dowody biochemiczne potwierdzające niedobór aktywności LAL; • dwie udokumentowane mutacje patogenne w genie <i>LIPA</i>; • objawy kliniczne niedoboru LAL przed szóstym miesiącem życia. <p><u>Warunki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • znacząca obniżka ceny; • chory jest pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu niedoboru LAL.
	HAS 2017	Pozytywna		Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie umieszczenia leku Kanuma® na liście leków zatwierdzonych do stosowania w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych w każdym wieku u których wystąpił niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy.
	NICE 2017	Negatywna		Sebelipaza alfa nie jest zalecana do stosowania w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu niedoboru LAL u niemowląt z szybko postępującą chorobą. Komitet uznał, że sebelipaza alfa jest lekiem potencjalnie ratującym życie w tej populacji i istnieje pilna potrzeba kliniczna, ale nawet przy proponowanym przez podmiot odpowiedzialny rabacie i ograniczeniu kosztów, koszt sebelipazy alfa jest wyjątkowo wysoki, aby uznać tę terapię za opłacalną w kontekście niepewności co do potencjalnych długoterminowych korzyści leczenia. Sebelipaza alfa nie jest zalecana w leczeniu niedoboru LAL u dzieci i dorosłych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie CADTH 2018, NICE 2017 i HAS 2017

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania leku Kanuma® (sebelipaza alfa) w analizowanym wskazaniu.

W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono dokumentów wydanych przez AOTMiT dla leku Kanuma® (sebelipaza alfa).

5. Komparator

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Jak wskazano w rozdziale 3.7 obecnie w rozpatrywanej populacji chorych stosuje się terapię wspomagającą mającą na celu jedynie kontrolę objawów i leczenie powikłań choroby. Leczenie objawowe obejmuje m.in. kontrolę gromadzenia lipidów przez stosowanie odpowiedniej diety, która wyklucza produkty bogate w cholesterol i triglicerydy. U niemowląt stosuje się odpowiednie żywienie dojelitowe i pozajelitowe, ale bez korzyści w zakresie zachorowalności i śmiertelności [Su 2016]. W praktyce klinicznej u chorych z LAL-D podaje się także leki obniżające stężenie cholesterolu i lipidów w osoczu krwi (np. statyny i

⁹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

cholestyraminę) w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju miażdżycy. Mimo pewnej widocznej poprawy klinicznej po zastosowaniu tych leków, **objawy choroby utrzymują się i choroba nadal postępuje**. Wskazuje się, że postęp choroby wątroby podczas leczenia statynami występuje ze względu na zwiększenie ekspresji receptora LDL w hepatocytach i zwiększone magazynowanie estrów cholesterolu [Erwin 2017]. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych stanowi opcję leczenia w wybranych przypadkach, ale **nie odnotowano istotnego wpływu przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych na progresję choroby**. Co więcej należy wziąć pod uwagę **znaczną chorobowość i śmiertelność** związaną z tą procedurą. W praktyce klinicznej stosuje się także antybiotyki (w przypadku zakażeń), beta-blokery (u osób z żylakami przetyku) i terapię sterydową (w przypadku niewydolności nadnerczy). W przypadku pogorszenia czynności wątroby (np. w przypadku schyłkowej niewydolności wątroby) możliwe jest wykonanie przeszczepu wątroby, ale obecnie **dane na temat długoterminowych konsekwencji przeszczepu wątroby u chorych z niedoborem LAL są ograniczone. W przeszczepionym narządzie nadal występuje ryzyko rozwoju choroby**. Ponadto istnieje wiele skutków ubocznych przeszczepienia wątroby, w tym powikłania w obrębie przewodu żółciowego, zakrzepy krwi, odrzucenie przeszczepu lub niewydolność wątroby oraz splątanie psychiczne lub drgawki. Ponad to przeszczep wątroby wymaga jednoczesnej immunosupresji.

Obecnie stosowane opcje terapeutyczne nie wpływają na zahamowanie progresji choroby gdyż nie leczą choroby podstawowej (nie wpływają na etiologię choroby). Ponieważ w analizowanej populacji chorych brak jest innej terapii zarejestrowanej w leczeniu chorych z niedoborem LAL uznano iż w rozpatrywanej populacji docelowej (zarówno w przypadku populacji niemowląt jak i w populacji dzieci i dorosłych) komparatorem dla sebelipazy alfa stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest **najlepsze leczenie wspomagające (BSC)**.

Szczegółowy opis opcji terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu chorych z niedoborem kwaśnej lipazy wraz z opisem finansowania w Polsce wskazano w rozdziale 3.7.

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Zgodnie z opisem *Problemu zdrowotnego* w 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 wysokim ryzykiem zgonu przed ukończeniem 12 m.ż. 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.

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. 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 Zdrowia mierzy się za pomocą siatek centylowych [WHO siatki centylowe]. Istotny jest także **stan odżywienia chorych**.

Nieprawidłowości hematologiczne, takie jak niedokrwistość, są często obserwowane u niemowląt z LAL-D i są 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.

Podwyższone poziomy transaminaz (AIAT i AspAT) są markerami uszkodzenia komórek wątroby i są one często odnotowywane wśród chorych z LAL-D. W populacji chorych z niedoborem LAL ocenie powinny zatem podlegać **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].

Lizosomalne estry cholesterolu i triglicerydy wydają się być silnymi induktorami zwłóknienia wątroby, dlatego też skuteczna terapia powinna wpływać na zahamowanie lub spowolnienie uszkodzenia wątroby (tj. **zwłóknienie i marskość wątroby**). Zmiany w zwłóknieniu wątroby ocenia się m.in. 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) [Ishak 1995].

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 dyslipidemię oraz zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych ocenić należy m.in. wpływ terapii na **profil lipidowy** (np. zmniejszenie **stężenia cholesterolu LDL i triglicerydów**) [CADTH 2018, Camarena 2017].

Ważnym punktem końcowym w rozpatrywanej populacji docelowej jest także ocena **jakości życia związanej ze stanem zdrowia**.

Ocena jakości życia u chorych z rozpatrywanej populacji może być przeprowadzona z wykorzystaniem następujących narzędzi:

- kwestionariusz CLQD – jest to narzędzie służące do pomiaru jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) u chorych z przewlekłą chorobą wątroby. 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. Wyższy wynik kwestionariusza CLQD wskazuje na mniejsze upośledzenie HRQoL. Najmniejsza znacząca zmiana wyniku wynosi 0,5 pkt na skali od 1-7. Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) dla chorych z niedoborem LAL nie została zdefiniowana;
 - kwestionariusz PedsQL – kwestionariusz do oceny HRQoL, który 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, 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 HRQoL. MCID wynosi 4,4 pkt w przypadku wyniku raportowanego przez dzieci i 4,5 pkt w przypadku wyniku zgłaszanego przez rodziców. MCID dla chorych z niedoborem LAL nie został zdefiniowany;

- kwestionariusz FACIT-F – kwestionariusz służy do oceny zmęczenia zgłaszanego przez chorych, w tym uczucia zmęczenia, apatii i braku energii, a także wpływu zmęczenia na codzienne czynności i funkcje. Podskala zmęczenia ma 7-dniowy okres wycofania i obejmuje 13 pozycji ocenianych za pomocą 4-punktowej skali Likerta (zakres wyników podskali od 0 do 52). Domeny samopoczucia fizycznego, emocjonalnego, społecznego i funkcjonalnego, a także podskala zmęczenia (łącznie 40 pozycji), składają się na łączny wynik, od 0 (najgorszy) do 160 (najlepszy). MCID nie został zdefiniowany dla chorych z niedoborem LAL, może jednak wynosić od 3 do 7 punktów w innych populacjach [CADTH 2018, CADTH 2018a].

Analiza *ChPL Kanuma*® wskazuje iż w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa terapii SEB zasadnym będzie ocena częstości występowania **reakcji alergicznych** i wytworzenia **przeciwciał** przeciwko lekowi.

Biorąc pod uwagę wskazane powyżej informacje, w ramach analizy klinicznej dla leku Kanuma® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie;
- parametry dotyczące oceny funkcjonowania wątroby (aktywność aminotransferaz, bilirubina całkowita, GGT, albuminy, objętość wątroby, stłuszczenie i zwłóknienie wątroby);
- parametry dotyczące oceny profilu lipidowego (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).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [AOTMiT 2016] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6 [Higgins 2019].

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa sebelipazy alfa oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Chorzy w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Komentarz: populacja docelowa obejmuje niemowlęta, dzieci i dorosłych.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	<u>Sebelipaza alfa</u> <i>Niemowlęta (w wieku < 6 miesięcy)</i>	Inna niż wymieniona

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<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> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Lek Kanuma® przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego.</p>	
Komparatory ¹⁰	<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) mające na celu jedynie kontrolę objawów i leczenie powikłań choroby.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono rozdziale 5.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>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).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
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 (aktywność aminotransferaz, bilirubina całkowita, GGT, albuminy, objętość wątroby, stłuszczenie i zwłóknienie wątroby); • parametry dotyczące oceny profilu lipidowego (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
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p>	

¹⁰ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹¹)	
	Badania, w których udział brało >5 chorych z populacji docelowej.	
	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.	Niezgodne z założonymi
	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 (aktywność aminotransferaz, bilirubina całkowita, GGT, albuminy, objętość wątroby, stłuszczenie i zwłóknienie wątroby); • parametry dotyczące oceny profilu lipidowego (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
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).	Niezgodny z założonymi.
	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.	Niezgodny z założonymi.

¹¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
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.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną 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 leków¹² (ADRReports), FDA, URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

¹² 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

Wstępna analiza medycznych baz danych wskazuje, że dla sebelipazy alfa stosowanej w leczeniu chorych z niedoborem LAL przeprowadzono m.in.:

- otwarte, jednoramienne (z historyczną grupą kontrolną obejmującą nieleczone niemowlęta z niedoborem LAL, o podobnej charakterystyce klinicznej), wieloośrodkowe badanie kliniczne *VITAL* fazy II/III, w którym wzięło udział 9 niemowląt z zahamowaniem wzrostu lub innymi oznakami wskazującymi na szybki postęp choroby w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia [Jones 2017];
- randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie III fazy (*ARISE*), w którym wzięło udział 66 chorych (dzieci i osoby dorosłe) i porównano w nim działanie SEB z placebo (leczeniem pozorowanym). Zakres wieku w momencie randomizacji wynosił 4-58 lat. Okres leczenia chorych w badaniu wynosił 20 tygodni. Następnie chorzy mogli uczestniczyć w otwartej fazie przedłużonej [Burton 2015];
- badanie *LAL-CL06* – jednoramienne, otwarte, fazy III w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D >8 m.ż. [NCT02112994];
- 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 [NCT02193867].

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Kanuma® (sebelipaza alfa) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i finansowanego w ramach *Programu lekowego Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5, E75.6)*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności stosowania leku Kanuma® względem zdefiniowanego komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [Rozporządzenia MZ 2012].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego, danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, danych od Wnioskodawcy oraz danych literaturowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany, dostosowany do warunków polskich, model otrzymany od Wnioskodawcy, przedstawiający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kanuma® (sebelipaza alfa) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i finansowanego w ramach *Programu lekowego Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5, E75.6)*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Kanuma® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5, E75.6)*.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sebelipazy alfa w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Projekt Programu lekowego

LECZENIE CHORYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY (ICD-10 E75.5, E75.6)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji: Do leczenia kwalifikowani są chorzy z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> niemowlęta, dzieci i dorośli prezentujący objawy choroby lub odchylenia w badaniach dodatkowych; potwierdzone rozpoznanie niedoboru LAL na podstawie badania aktywności enzymu LAL (test suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej) i badania molekularnego (mutacja w genie <i>LIPA</i>). W przypadku wczesnej postaci choroby możliwe rozpoczęcie leczenia w oczekiwaniu na wyniki badania molekularnego. <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> zagrożająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, jeśli próby ponownego podania okazały się nieskuteczne; nadwrażliwość na jaja lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, albumina surowicy ludzkiej, woda do wstrzykiwań; ciąża. <p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>Dawkowanie: Dawkowanie i sposób podawania sebelipazy alfa – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji – postać wczesna:</p> <ol style="list-style-type: none"> Aktywność enzymu LAL (w próbce krwi pobranej na bibule tzw. suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej); Badanie molekularne genu LIPA Badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi obwodowej (RBC, WBC, hemoglobina, hematokryt, liczba płytek krwi); glukoza, sód, potas, kreatynina, wapń, magnez, fosfor, CRP; AST, ALT, GGT, bilirubina całkowita i bezpośrednia; cholesterol całkowity, cholesterol HDL i cholesterol LDL, triglicerydy; INR, APTT, fibrynogen Badanie ogólne moczu Pomiary antropometryczne (wyrażone w centylach z zastosowaniem polskich siatek centylowych); Badanie przedmiotowe; Ocena rozwoju neurologicznego; Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (wielkość i echogeniczność wątroby, długość śledziony względem długości nerki, powiększenie węzłów chłonnych, zwapnienie nadnerczy).

<p>Czas leczenia enzymatyczną terapią zastępczą w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sebelipazę alfa i/lub którekolwiek substancję pomocniczą (w tym wystąpienie ciężkiej, zagrażającej życiu reakcji anafilaktycznej podczas infuzji); 2) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących dawkowania leku; 3) ciąża - jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne; 4) znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia. 		<p>2. Badania przy kwalifikacji – postać późna:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Aktywność enzymu LAL (w próbce krwi pobranej na bibułę tzw suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej); 2) Badanie molekularne genu <i>LIPA</i> 3) Badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi obwodowej (RBC, WBC, hemoglobina, hematokryt, liczba płytek krwi); b) AST, ALT, GGT, bilirubina całkowita i bezpośrednia, ALP powyżej 18 r.ż. c) cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, triglicerydy; d) INR, APTT, fibrynogen 4) Pomiar antropometryczny: wzrost, masa ciała, BMI (do 18 r.ż. - wyrażone w centylach z zastosowaniem polskich siatek centylowych); 5) Badanie przedmiotowe; 6) Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (wielkość i echogeniczność wątroby, długość śledziony względem długości nerki) 7) Elastografia wątroby. 8) EKG, Echokardiografia 9) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym <p>3. Monitorowanie leczenia – postać wczesna:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nie rzadziej niż 1x na miesiąc (do decyzji lekarza prowadzącego), a po wyrównaniu stanu klinicznego 1x na 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi obwodowej (RBC, WBC, hemoglobina, hematokryt, liczba płytek krwi); b) glukoza, sód, potas, kreatynina, wapń, magnez, fosfor, CRP; c) AST, ALT, GGT, bilirubina całkowita i bezpośrednia; d) cholesterol całkowity, cholesterol HDL i cholesterol LDL, triglicerydy; e) INR, APTT, fibrynogen f) badanie ogólne moczu; g) Pomiar antropometryczny;
---	--	---

		<p>h) Badanie przedmiotowe; i) Ocena rozwoju neurologicznego; 2) 1 x na 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a po wyrównaniu stanu klinicznego 1 x na miesiąc: a) Badania ultrasonograficzne jamy brzusznej (wielkość i echogeniczność wątroby, długość śledziony względem długości nerki, powiększenie węzłów chłonnych, zwapnienie nadnerczy);</p> <p>4. Monitorowanie leczenia – postać późna:</p> <p>1) Co 6 miesięcy: a) Morfologia krwi obwodowej (erytrocyty, leukocyty, hemoglobina, hematokryt, liczba płytek krwi); b) AST, ALT, GGT, bilirubina całkowita i pośrednia, fosfataza zasadowa powyżej 18 r.ż. c) cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, triglicerydy; d) INR, APTT, fibrynogen e) Pomiary antropometryczne: wzrost, masa ciała, BMI (do 18rż - wyrażone w centylach z zastosowaniem aktualnie obowiązujących siatek centylowych);</p> <p>2) Co 12 miesięcy: a) Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (wielkość i echogeniczność wątroby, długość śledziony względem długości nerki); b) Elastografia wątroby; c) Echokardiografia.</p> <p>5. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p>
--	--	---

		<p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---

9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 8.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7 i 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Badania wykonywane w diagnostyce LAL-D.....	16
Tabela 2. Kliniczne objawy LAL-D.....	18
Tabela 3. Monitorowanie chorych z LAL-D.....	21
Tabela 4. Opcje terapeutyczne stosowane w praktyce klinicznej w leczeniu chorych z niedoborem kwaśnej lipazy	26
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Kanuma®.....	35
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla sebelipazy alfa wydanych przez zagraniczne organizacje.....	38
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	46
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	57

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 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
CADTH 2018a	CADTH Common Drug Review, Clinical Review Report Sebelipase Alfa (Kanuma), November 2018, 1-97
Camarena 2017	Camarena C., Aldamiz-Echevarria L., Polo B. i in., Update on lysosomal acid lipase deficiency: Diagnosis, treatment and patient management, Med Clin 2017, 1-10
Carter 2019	Carter A., Brackley S., Gao J. i in., The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD., J Hepatol. 2019 Jan;70 (1):142-150
ChPL Amotaks®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amotaks®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Amotaks_granulat_sporz_zaw_doust_500mg_5ml.pdf (data dostępu: 05.03.2020 r.)
ChPL Encoton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encoton®, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encoton.pdf (data dostępu: 05.03.2020 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.)
ChPL Lovasterol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lovasterol®, http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Lovasterol_tabl_20_mg_8285.pdf (data dostępu: 05.03.2020 r.)
ChPL Propranolol WZF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego PROPRANOLOL WZF®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_PROPRANOLOL_WZF_tab.pdf (data dostępu: 05.03.2020 r.)
EMA 2015	European Medicines Agency, Assessment report Kanuma, Procedure No. EMEA/H/C/004004/0000, 1-87
EMA 2015a	European Medicines Agency, Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation, EMA/COMP/470354/2015, 1-2
EPAR 2015	EMA, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Kanuma, EMA/446507/2015, 1-3
Erwin 2017	Erwin A., The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency, Ther Adv Gastroenterol 2017, Vol. 10 (7) 553– 562
Gerner 2018	Gerner P.; Weinhold N.; Scheurlen W. i in., Rapid diagnosis of Wolman disease is possible by consideration of characteristic primary symptoms, 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 684-685), 2018
Higgins 2011	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: data 8.01.2020 r.)
Hoffman 2016	Hoffman E, Barr M., Giovanni M. i in., Lysosomal Acid Lipase Deficiency, GeneReviews 2015 Jul 30 [Updated 2016 Sep 1]
Ishak 1995	Ishak K., Baptista A., Bianchi L. i in., Histological grading and staging of chronic hepatitis, Journal of Hepatology 1995; 22: 696-699

Referencja	Opis bibliograficzny
Jones 2016	Jones S., Valayannopoulos V., Schneider E. i in., Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants, <i>Genetics in medicine</i> , Volume 18, Number 5, May 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., <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2017 Feb 8,12(1):25
Jurecka 2013	Jurecka A., Opoka-Winiarska V., Ługowska A., Tylki-Szymańska A., Choroba Wolmana, <i>Pediatrics Polska</i> 88 (2013) 64 – 68
Jurecka 2013a	Jurecka A., Opoka-Winiarska V., Ługowska A., Tylki-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/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 4.03.2020 r.)
Kohli 2020	Kohli R., Ratziu V., Fiel M. i in., Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> Volume 129, Issue 2, February 2020, Pages 59-66
Meikle 1999	Meikle, P. J., Hopwood, J. J., Clague, A. E., Prevalence of lysosomal storage disorders. <i>JAMA</i> 1999, 281 (3), 249–254
NCT01633489	Clinical Trials, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01633489 (data dostępu: 14.03.2020 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.)
Ng 2018	Ng D, Hooper A., Bellgard M., The role of patient registries for rare genetic lipid disorders, <i>Curr Opin Lipidol</i> 2018, 29:156–162
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
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
Pastores 2020	Pastores G., Hughes D., Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options, <i>Drug Design, Development and Therapy</i> 2020:14 591–601
Reiner 2014	Reiner Z., Guardamagna O., Nair D., Lysosomal acid lipase deficiency e An under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction, <i>Atherosclerosis</i> 235 (2014) 21e30
REK AOTMiT 2018	AOTMiT, Rekomendacja nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum: Vasosan S, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g); Vasosan P, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g); Quantalan, proszek, saszetki 4 g; Questran, proszek, saszetki 4 g; Questran light, proszek, saszetki 4 g; Colestyramin-Ratiopharm, proszek, saszetki 4 g; Lipocol, tabletki do żucia 2 g, we wskazaniach: biegunka przewlekła, w tym: biegunka cholegenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego; choroba Hirschsprung; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem

Referencja	Opis bibliograficzny
	HCV; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa; świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego, 1-23
Rozporządzenie MZ 2012	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
Strebinger 2019	Strebinger G., Muller E., Feldman A. i in., Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key, Hepatic Medicine: Evidence and Research 2019:11 79–88
Su 2016	Su K., Donaldson E., Sharma R., Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa, The Application of Clinical Genetics 2016:9 157–167
UPRP	Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej, Tłumaczenie patentu europejskiego, Zastosowanie lizosomalnej kwaśnej lipazy do leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u pacjentów, 1-79
Ustawa 2011	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 siatki centylowe	WHO, Siatki centylowe dla dzieci w wieku 0-5 lat, http://www.imid.med.pl/images/dobrania/Siatki_0-5_lat_WHO.pdf (data dostępu : 05.03.2020 r.)
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1842019dsoz,7106.html (data dostępu : 05.03.2020 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
CADTH 2018	CADTH, Kanuma Canadian Drug Expert Committee Recommendation, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0544%20Kanuma%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20September%2028%2C%202018.pdf (data dostępu : 02.03.2020 r.)
HAS 2017	HAS, Kanuma 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15964_KANUMA_PIC_INS_Avis3_CT15964.pdf (data dostępu: 02.03.2020 r.)
Ługowska	Ługowska A., Tylki-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 2017	National Institute For Health And Care Excellence, Final evaluation determination Sebelipase alfa for treating lysosomal acid lipase deficiency, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-lysosomalacidlipasedeficiencysebelipasealfaid737/documents/final-evaluation-determination-document (data dostępu: 4.03.2020 r.)
NICE 2020	NICE, Lysosomal acid lipase deficiency - sebelipase alfa [ID737], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-lysosomalacidlipasedeficiencysebelipasealfaid737 (data dostępu: 02.03.2020 r.)