



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Kanuma (sebelipaza alfa)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej
lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”.**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.7.2021

Data ukończenia: 14 maja 2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alexion Europe).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Alexion Europe o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz.695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.695) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019. poz. 1781).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	Leczenie wspomagające (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDR	CADTH Common Drug Review
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CESD	choroba spichrzania estrów cholesterolu (cholesterol ester storage disease)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCC	zdekompensowana marskość wątroby (decompensated cirrhosis)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (European Public Assessment Report)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FPR	wskaźnik natężenia progresji zwłóknienia (fibrosis progression rate)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górną granicą normy
GGT	glutamylotransferaza
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HCC	rak wątrobowokomórkowy (hepatocellular carcinoma)
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (high-density lipoprotein)
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (high-density lipoprotein)
HR	ryzyko hazardu (hazard ratio)
HSCT	przeszczepienie komórek hematopoetycznych (hematopoietic stem cell transplantation)

HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
HS	stan zdrowia (health state)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAL	lizosomalna kwaśna lipaza (lysosomal acid lipase)
LAL-D	niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy (lysosomal acid lipase deficiency)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (low-density lipoprotein)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
LT	przeszczepienie wątroby (liver transplant)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
METAVIR	5-punktowa skala włóknienia wątroby
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAFLD	niealkoholowe stłuszczenie wątroby (non-alcoholic fatty liver disease)
NASH	niealkoholowe zapalenie wątroby (non-alcoholic steatohepatitis)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nie-HDL	nie-lipoproteina wysokiej gęstości (non-high-density lipoprotein, non-HDL)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OAIiT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
rhLAL	rekombinowana ludzka lizosomalna kwaśna lipaza (recombinant human lysosomal acid lipase)
rhLAL	rekombinowana ludzka lizosomalna kwaśna lipaza (recombinant human lysosomal acid lipase)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEB	sebelipaza alfa
SMC	Scottish Medicines Consortium
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (sustained viral response)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TG	triglicerydy
TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System-28
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WZW-C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	14
3.5. Refundowane technologie medyczne	14
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	15
4. Ocena analizy klinicznej	16
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	16
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	16
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	18
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	62
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	99
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	99

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	99
4.3.	Komentarz Agencji	100
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	102
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	102
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	102
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	104
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	111
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	111
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	112
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	112
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	117
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	118
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	118
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	119
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	120
5.4.	Komentarz Agencji	120
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	121
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	121
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	121
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	121
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	122
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	123
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	124
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	125
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	126
6.4.	Komentarz Agencji	127
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	128
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	129
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	130
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	132
11.	Kluczowe informacje i wnioski	133
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	142
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	143
14.	Źródła.....	144
15.	Załączniki.....	147

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 4 marca 2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.781.2020.11.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kanuma (sebelipaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francja

Wnioskodawca:

Alexion Europe
Francja, 92500, Rueil-Malmaison,
Avenue Edouard Belin, 1-15

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 4 marca 2021 znak PLR.4500.781.2020.11.PB (data wpływu do AOTMiT 04.03.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kanuma (sebelipaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.04.2021 r. znak pisma: OT.4231.7.2021.TG.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.04.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kanuma stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”, [REDACTED]. Wersja 1.1. Warszawa, 21.04.2021 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Kanuma stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”, [REDACTED]. Wersja 1.1. Warszawa, 21.04.2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Kanuma stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”, [REDACTED]. Wersja 1.1. Warszawa, 06.04.2021 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kanuma stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”, [REDACTED]. Wersja 1.1. Warszawa, 06.04.2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Kanuma stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”, [REDACTED]. Wersja 1.0. Warszawa, 24.07.2020 r.

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły jednego wymagania minimalnego dotyczącego udostępnienia danych osobowych ekspertów klinicznych (szczegóły w tabeli w Rozdziale 12.)

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kanuma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375.
Kod ATC	A16AB14
Substancja czynna	Sebelipaza alfa
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”
Dawkowanie	<p><u>Niemowlęta (w wieku < 6 miesięcy)</u> 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><u>Dzieci i dorośli</u> Zalecana dawka początkowa dla dzieci i dorosłych bez szybko postępującej postaci niedoboru LAL, który wystąpił przed 6. m.ż., wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na dwa tygodnie.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</u> W oparciu o aktualną znajomość farmakokinetyki i farmakodynamiki sebelipazy alfa nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sebelipazy alfa u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i nie można zalecić innych schematów dawkowania dla takich pacjentów.</p> <p><u>Pacjenci z nadwagą</u> Nie określono dokładnie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sebelipazy alfa u pacjentów z nadwagą, w związku z czym nie można zalecić innych schematów dawkowania dla takich pacjentów.</p>
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sebelipaza alfa jest rekombinowaną ludzką lizosomalną kwaśną lipazą (ang. recombinant human lysosomal acid lipase, rhLAL). 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 (ang. low-density lipoprotein, LDL), cholesterolu nie-HDL (ang. non-high-density lipoprotein, non-HDL) i triglicerydów, a zwiększenia stężenia cholesterolu HDL. W wyniku zmniejszenia zawartości substratów w jelitach dochodzi do poprawy wzrostu.

Źródło: ChPL Kanuma

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numer pozwolenia: EU/1/15/1033, data pozwolenia: 28.08.2015, na okres 5 lat, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Długookresowa enzymatyczna terapia zastępcza (ang. <i>enzyme replacement therapy</i> , ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. <i>lysosomal acid lipase</i> , LAL).
Status leku sierociego	TAK, w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymóg przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports - PSURs)

Źródło: ChPL Kanuma; EPAR Kanuma, Decyzja KE

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kanuma nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie proponuje

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do leczenia kwalifikowani są chorzy z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, spełniający poniższe kryteria: 1) niemowlęta, dzieci i dorośli prezentujący objawy choroby lub odchylenia w badaniach dodatkowych; 2) 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.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:	1) zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, jeśli próby ponownego podania okazały się nieskuteczne; 2) nadwrażliwość na jaja lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny, albumina surowicy ludzkiej, woda do wstrzykiwań; 3) ciąża.
Kryteria wyłączenia z programu:	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.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** wnioskowane wskazanie dla leku Kanuma w ramach programu lekowego obejmuje: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”. Wskazanie to jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku i treścią analiz przedłożonych przez wnioskodawcę.
- **kategoria refundacyjna:** Lek stosowany w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **grupa limitowa:** wnioskuje się o finansowanie w ramach nowoutworzonej grupy limitowej. Wniosek zasadny, aktualnie nie istnieje grupa limitowa, do której mógłby zostać włączony lek Kanuma. Propozycja zgodna z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 15).
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie (lek wydawany w ramach programu lekowego).
- **RSS:** nie zaproponowano.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (*lysosomal acid lipase deficiency* – LAL-D) jest bardzo rzadko rozpoznawanym schorzeniem, dziedziczącym się autosomalnie recesywnie. Białko LAL jest kodowane przez gen *LIPA* zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 10 w pozycji 10q23.31. Mutacja tego genu powoduje deficyt LAL prowadzący do odkładania estrów cholesterolu i triacylogliceroli m.in. w hepatocytach, śledzionie i makrofagach. Najczęściej mutacją jest c.894G>A stwierdzana u ponad 50% chorych na LAL-D.

W zależności od stopnia deficytu LAL wyróżnia się 2 fenotypy choroby: postać wczesną (dawniej zwaną chorobą Wolmana), występującą w okresie niemowlęcym, charakteryzującą się brakiem lub śladową aktywnością LAL, oraz postać późną (choroba spichrzania estrów cholesterolu, *cholesteryl ester storage disease* – CESD), zwykle występującą u starszych dzieci, lecz również u dzieci młodszych i dorosłych, charakteryzującą się obniżoną w różnym stopniu aktywnością LAL.

Źródło: *Lebensztejn 2016, Tylki-Szymańska 2014*

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

Źródło: *Klasyfikacja ICD-10*

Epidemiologia

Częstość występowania postaci wczesnej oszacowano na 1:350 -500 tys., a późnej na 1:40 -50 tys.; podkreśla się jednak niską wykrywalność LAL-D, a więc częstość występowania tej choroby może być większa.

Źródło: *Lebensztejn 2016*

W zależności od pochodzenia etnicznego i strefy geograficznej częstość jego występowania oszacowano na od 1/40 000 do 1/300 000 osób. Według badań niemieckich częstość występowania LAL-D wynosi 1/40 000 osób. Jak wynika z tych szacunków, choroba może być niejednokrotnie niezdiagnozowana.

Źródło: *Kazimierska 2021*

Przebieg naturalny i rokowanie

Obraz kliniczny zależy od postaci choroby. Postać wczesna może charakteryzować się gwałtownymi objawami już w wieku noworodkowym i wczesnoniemowlęcym (wymioty, wzdęcie brzucha, biegunka tłuszczowa, narastająca hepato- i splenomegalia, zahamowanie przyrostu masy ciała), chociaż noworodek w pierwszych tygodniach życia zazwyczaj nie prezentuje objawów klinicznych. Zwapnienia nadnerczy są cechą charakterystyczną, ale niewystępującą u wszystkich chorych. Choroba prowadzi do włóknienia i marskości wątroby oraz niewydolności tego narządu, a czas przeżycia zwykle nie przekracza 12 miesięcy. Objawy postaci późnej zależą od stopnia deficytu LAL. Znaczny niedobór LAL u niemowląt może przebiegać podobnie jak postać wczesna, natomiast łagodny niedobór może objawiać się jedynie niewielkim wzrostem aktywności ALT, hipercholesterolemią i hepatosplenomegalią, a rokowanie jest ściśle związane z wczesnym rozwojem miażdżycy i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Choroba Wolmana to najbardziej agresywna postać niedoboru LAL. Występuje u niemowląt i najczęściej prowadzi do zgonu w czasie pierwszych 12 miesięcy życia (najczęściej pomiędzy 3 i 6 m. ż.). Początek objawów choroby jest ostry i występuje podczas pierwszych tygodni życia, złe wchłanianie powoduje niedożywienie a magazynowanie estrów cholesterolu i trójglicerydów w makrofagach wątrobowych prowadzi do rozwoju hepatomegalii. W większości przypadków występuje hepatomegalia ze splenomegalią, powiększenie i zwapnienie nadnerczy, powiększenie wątroby i śledziony, oraz objawy gastrologiczne (wymioty, biegunka) oraz zmiany w morfologii krwi (anemia, trombocytopenia);

CESD zaczyna się w pierwszej dekadzie życia. 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. Inne objawy obejmują żółtaczkę, nawracający ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, opóźnienie dojrzewania.

Źródło: *Lebensztejn 2016, Tylki-Szymańska 2014*

Leczenie

Leczenie postaci wczesnej niedoboru LAL obejmowało jedynie leczenie paliatywne np. transfuzje krwi w łagodzeniu niedokrwistości, wyrównywanie niedoczynności nadnerczy. Podejmowano także próby przeszczepu szpiku u pacjentów z chorobą Wolmana, ale jest to tak ciężka choroba, w związku z tym nie udało się doprowadzić do bezpiecznego wykonania procedury.

Leczenie postaci późnej niedoboru LAL dotychczas skupiało się na obniżeniu stężenia cholesterolu i lipidów w osoczu krwi poprzez niskotłuszczową dietę oraz zahamowanie syntezy endogennego cholesterolu za pomocą inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Wykazano, iż podaż lowastatyny oraz simwastatyny obniża stężenie cholesterolu, triglicerydów oraz LDL. Niestety, pomimo modyfikacji parametrów biochemicznych nie wiadomo, czy leczenie to ma jakikolwiek wpływ na obraz kliniczny i przebieg choroby. Niewydolność wątroby w przebiegu LAL-D może być wskazaniem do przeszczepienia narządu.

W ostatnich latach prowadzi się badania nad sebelipazą alfa (rekombinowany ludzki enzym LAL), która traktowana jest jako enzymatyczna terapia zastępcza zarówno w postaci wczesnej, jak i późnej.

Źródło: *Lebensztejn 2016, Jurecka 2013a, Jurecka 2013b*

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź uzyskano od 2 ekspertów i te stanowiska włączono do niniejszej analizy.

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych dot. wnioskowanego wskazania.

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska – Pediatra (Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”)		
Ok. 25	0 - 1	I rok – 70%, II rok – 75%, III rok – j.w.
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej		
Ok. 15	Pojedyncze przypadki	I rok – wszyscy, II rok – wszyscy, III rok – wszyscy

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network - <http://www.g-i-n.net/>
- National Guideline Clearinghouse - www.guideline.gov
- Turning Research into Practice (TRIP) - <https://www.tripdatabase.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - <http://www.nice.org.uk/>
- Belgian Health Care Knowledge Centre - <https://kce.fgov.be/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) - <https://www.nhmrc.gov.au/>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) - www.nzgg.org.nz/search
- TRIP database - <https://www.tripdatabase.com/>
- Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę i Choroby Rzadkie - <https://chorobyrzadkie.pl/>
- Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci z Zaburzeniami Genetycznymi (GEN) - <https://www.gen.org.pl/>
- Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases - <http://www.mpssociety.ca/>
- Metabolic Support UK - <https://www.metabolicsupportuk.org/>
- The UK Lysosomal Storage Disorder (LSD) Patient Collaborative - <https://www.gaucher.org.uk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 29-30 marca 2021 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: LAL, lysosomal acid lipase, guidelines, consensus. Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed oraz Ovid (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji, omawianej technologii oraz omawianego wskazania), jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline oraz Embase. Nie odnaleziono wytycznych stanowiących oficjalne

dokumenty, dotyczących leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy. Opis metod leczenia przedstawiono w rozdz. 3.2, str. 13 niniejszej analizy. Wnioskodawca opisał aktualne postępowanie medyczne na podstawie 2 polskich publikacji [Jurecka 2013a i Jurecka 2013b] 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 2018b i EMA Sprawozdanie. Szczegóły na stronie 24, rozdz. 3.7 w APD wnioskodawcy.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Prof. dr hab. n. med. Anna Tylki-Szymańska – Pediatra (Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”)				
Brak	-	-	-	-
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej				
Leczenie objawowe osłonowe dla wątroby	-	-	-	-
Leczenie objawowe dyslipidemii	-	-	-	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 2021.32), obecnie brak jest substancji czynnych finansowanych we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce. W terapii LAL-D stosuje się leczenie objawowe, którego elementy wymieniono w Tabeli. 9 (kolumna: uzasadnienie wnioskodawcy)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>BSC (best supportive care – najlepsze leczenie wspomagające)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie odpowiedniej <u>diety</u>, 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]. • <u>Leki obniżające stężenie cholesterolu i lipidów</u> w osoczu krwi (np. statyny i 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]. • <u>Przeszczepienie komórek krwiotwórczych</u> 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 <u>antybiotyki</u> (w przypadku zakażeń), <u>beta-blokery</u> (u osób z żylakami przełyku) i <u>terapię sterydową</u> (w przypadku niewydolności nadnerczy). • <u>Transfuzje krwi</u> jako leczenie paliatywne są stosowane w łagodzeniu niedokrwistości [Jurecka 2013]. • W przypadku pogorszenia czynności wątroby (np. w przypadku schyłkowej niewydolności wątroby) możliwe jest <u>wykonanie przeszczepienia wątroby</u>, 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. <p>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).</p>	<p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy.</p> <p>Wybrany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia objawowego w praktyce klinicznej.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Kanuma (SEB, sebelipaza alfa) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Kryteria włączenia podzielone zostały przez wnioskodawcę na dwie części:

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

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

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Podetap I – bazy główne			
Populacja	Chorzy w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D). Komentarz: populacja docelowa obejmuje niemowlęta, dzieci i dorosłych.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Bez uwag
Interwencja	Sebelipaza alfa <i>Niemowlęta (w wieku <6 mies.):</i> zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej. <i>Dzieci i dorośli:</i> zalecana dawka początkowa dla dzieci i dorosłych bez 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.	Inna niż wymieniona	Bez uwag
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania RCT z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego). Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy. kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych	Niezgodny z założonymi	Bez uwag
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • przeżycie; • parametry dotyczące oceny funkcjonowania wątroby (np. aktywność aminotransferaz, bilirubina całkowita, a buminy, objętość wątroby, stłuszczenie i zwłóknienie wątroby); • parametry dotyczące oceny profilu lipidowego (np. stężenie cholesterolu całkowitego, lipoprotein niskiej i wysokiej gęstości (LDL, HDL), triglicerydów); • parametry antropometryczne (np. wzrost/długość ciała, masa ciała) i stan odżywienia; • parametry hematologiczne;	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	Uwzględniono punkty końcowe istotne klinicznie. Uwzględniono również zastępcze punkty końcowe, co wnioskodawca odpowiednio uzasadnił (patrz: tabela w Zał. 4)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia; profil bezpieczeństwa (w tym występowanie reakcji alergicznych, tworzenie przeciwciał). 		
Typ badań	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹) Badania, w których udział brało >5 chorych z populacji docelowej. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	Bez uwag
	<p>Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: abstrakty konferencyjne będą włączane, jeśli będą zawierały dodatkowe wyn ki do pełnotekstowych publikacji włączonych do analizy. Do analizy włączane będą także abstrakty konferencyjne do badań spełniających kryteria włączenia do analizy ale nieopublikowanych w pełnym tekście.</p>	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	Bez uwag
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi	Bez uwag
Komparatory	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi	Bez uwag
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie; parametry dotyczące oceny funkcjonowania wątroby (np. aktywność aminotransferaz, bilirubina całkowita, a buminy, objętość wątroby, stłuszczenie i zwłóknienie wątroby); parametry dotyczące oceny profilu lipidowego (np. stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, triglicerydów); parametry antropometryczne (np. wzrost/długość ciała, masa ciała) i stan odżywienia; parametry hematologiczne; jakość życia; profil bezpieczeństwa (w tym występowanie reakcji alergicznych, tworzenie przeciwciał). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	Bez uwag
Typ badań	<p>Dodatkowe wyn ki 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).</p>	Niezgodny z założonymi	Bez uwag
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski	Bez uwag
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)			
Populacja	Jak w bazach głównych	Niezgodny z założonymi	Bez uwag
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi	Bez uwag
Komparatory	nd	nd	Bez uwag
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	Bez uwag
Typ badań	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione	Bez uwag
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 09.03.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, zarówno w zakresie wykorzystanych haseł jak i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.03.2021 r. (strategie zamieszczono w tabelach w Załączniku 1).

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dwa badania pominięte przez wnioskodawcę: *Burton 2019* oraz *Pisciotta 2017* (szczegółowe referencje zamieszczono w Tab. 140 niniejszej AWA). Jednak ostatecznie wnioskodawca wyjaśnił w odpowiedzi na pismo z wymaganiami minimalnymi, że publikacje te nie spełniają kryteriów włączenia do AK

Ponadto analitycy Agencji zidentyfikowali badanie opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego *Vijay S.; Brassier A.; Ghosh A.; Fecarotta S.; Abel F.; Marulkar S.; Jones S.A. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. Orphanet J Rare Dis (2021);16(1):13*. W tym przypadku wnioskodawca włączył je do analizy klinicznej i przedstawił jego wyniki.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono nw. badania:

LAL-D u dzieci i dorosłych

- badanie **ARISE (LAL-CL02)** – badanie RCT, podwójnie zaślepienie (etap z gr. kontrolną), fazy III, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D ≥ 4 r.ż. W badaniu w etapie podwójnie zaślepienym porównywano terapię SEB+BSC względem PLC (placebo)+BSC [W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC]. Następnie chorzy mogli uczestniczyć w otwartej fazie przedłużonej badania, w której wszyscy chorzy stosowali SEB. (publikacje: pełnotekstowe publikacje *Burton 2015, Wilson 2018*; abstrakty konferencyjne *Abel 2016, Goodman 2016 i Shah 2015*; dane przedstawione w dokumencie *EMA 2015* i w bazie *Clinical Trials* [NCT01757184]; dodatkowe dane przedstawione w *dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy*.
- badanie **LAL-CL06** – jednoramienne, otwarte, fazy II w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D >8 m.ż. (publikacje: abstrakty konferencyjne *Burton 2019, Burton 2018, Burton 2017, Goodman 2017a, Friedman 2016*, dodatkowe dane z bazy *Clinical Trials* [NCT02112994], dodatkowe dane przedstawione w *dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy*).

LAL-D u niemowląt

- badanie **VITAL (LAL-CL03)** – badanie jednoramienne, z historyczną grupą kontrolną, otwarte, fazy II/III, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D <8 m.ż., wykazujący zahamowanie wzrostu lub inne dowody na obecność szybko postępującej choroby z początkiem potwierdzonym przed 6. miesiącem życia. Jako ramię kontrolne zastosowano w badaniu historyczną grupę kontrolną z badania naturalnego przebiegu choroby (badanie **LAL-1-NH01**) [NCT01358370, *EMA 2015*], obejmującego nieleczonych chorych z LAL-D z zahamowaniem wzrostu (publikacje: pełnotekstowe publikacje *Jones 2017 i Vijay 2021*; abstrakty konferencyjne *Friedman 2017, Jones 2016, Jones 2017b, Jones 2018 i Jones 2018a*; dane z dokumentu *EMA 2015*; dane przedstawione w *ChPL Kanuma* i w bazie *Clinical Trials* [NCT01371825]; dodatkowe dane przedstawione w *dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy* i dane z posteru *Vijay 2019*).
- 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 (publikacje: abstrakty konferencyjne *Jones 2017a, Jones 2018, Jones 2018a*; dodatkowe dane z bazy *Clinical Trials* [NCT02193867]; dodatkowe dane przedstawione w *dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy*; dane z posteru *Vijay 2019*).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
LAL-D u dzieci i dorosłych			
<p>ARISE (LAL-CL02)</p> <p>(Burton 2015, EMA 2015, Shah 2015, Wilson 2018, Abel 2016, Goodman 2016, NCT01757184)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Synageva BioPharma</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe (55), - faza 3 - dwuramiennie, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie - hipoteza: superiority - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • z publikacji Burton 2015: <ul style="list-style-type: none"> o etap 0 badania, badania przesiewowe; o etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.; o etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania (16 tyg.): do 36 tygodnia badania; • z publikacji EMA 2015: <ul style="list-style-type: none"> o etap 0 badania, badania przesiewowe (maksymalnie 6 tyg.): do 0 tyg.; o etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.; o etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania: do 130 tyg.; o etap III badania, dodatkowy okres obserwacji z kontaktem telefonicznym: co najmniej 4 tyg. po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku; • z publikacji Wilson 2018: <ul style="list-style-type: none"> o etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.; o etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania (32 tyg.): do 52 tygodnia badania; • NCT01757184: <ul style="list-style-type: none"> o etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.; o etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania: przedstawiono dane do 256 tyg. - interwencje <p><u>Etap I badania</u> (20-tygodniowy etap badania z grupą kontrolną placebo): Grupa A: chorzy otrzymywali SEB w dawce 1 mg/kg mc. co 2. tydzień, podawaną w postaci infuzji, przez 20 tygodni (11 infuzji); Grupa B: chorzy otrzymywali PLC co drugi tydzień, podawane w postaci infuzji, przez 20 tygodni (11 infuzji).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 4 r.ż.; • rozpoznanie LAL-D (za pomocą badania aktywności enzymu LAL); • aktywność AIAT $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ (GGN dla chorej płci żeńskiej w wieku od 4 do 69 lat oraz dla chorego płci męskiej w wieku od 4 do 10 lat wynosi: 34 j/l, natomiast dla chorego płci męskiej w wieku od 10 do 69 lat wynosi 43 j/l); • w przypadku przyjmowania leków obniżających stężenie lipidów, konieczne było stosowanie stałej dawki przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym i kontynuacja leczenia przez cały czas trwania badania; <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 36 Grupa B: 30</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek chorych z normalizacją stężenia AIAT <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana procentowa stężenia cholesterolu LDL-C od początku badania • Zmiana procentowa stężenia cholesterolu nie-HDL-C od początku badania • Odsetek pacjentów uzyskujących normalizację aktywności AspAT • Zmiana procentowa w stężeniu triglicerydów od początku badania • Zmiana procentowa stężenia cholesterolu HDL-C od początku badania • Zmiana procentowa w zawartości tłuszczu w wątrobie od początku badania • Odsetek pacjentów z poprawą w zakresie histopatologii wątroby (częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby o >5%) • Zmiana procentowa w objętości wątroby od początku badania <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo • Ocena śledziona; • parametry dotyczące wzrostu i masy ciała; • ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych; • jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
	<p>Z publikacji EMA 2015: w trakcie trwania etapu I badania nie były dozwolone żadne modyfikacje dawki przyjmowanej interwencji. Osobom, u których stwierdzono znaczący postęp kliniczny choroby w etapie I badania, pozwolono na jego przerwanie i przejście do II etapu, otwartego, w którym podawano im SEB w dawce 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie.</p> <p><u>Etap II badania</u> (otwarty, przedłużony etap badania): po przejściu do otwartego, przedłużonego etapu badania, wszyscy chorzy otrzymywali aktywne leczenie SEB w dawce 1 mg/kg mc. co 2 tyg. Czas trwania infuzji wynosił około 1 godz., jednak w przypadku gdy infuzja nie była dobrze tolerowana, jej szybkość można było zmniejszyć do poprzednio tolerowanej. Chory mógł otrzymać w sumie do 64 infuzji w czasie maksymalnie 130-tygodniowego etapu otwartego badania.</p> <p>Zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. co 2 tyg. było dozwolone w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, a zmniejszenie dawki do 0,35 mg/kg mc. co 2 tyg. było dozwolone w przypadku niskiej tolerancji. Wszystkich zmian dawki dokonywano według uznania badacza w porozumieniu ze Sponsorem badania.</p> <p>Leczenie wspomagające: leki obniżające stężenie lipidów.</p>		
<p>LAL-CL06</p> <p>(abstrakt konf. Burton 2019, abstrakt konf. Burton 2018, abstrakt konf. Burton 2017, abstrakt konf. Goodman 2017a, abstrakt konf. Friedman 2016, NCT02112994, dane od Wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe (21), - faza 2, - jednoramienne, - otwarte, - hipoteza: nd - okres obserwacji: do 3 lat (36 mies.), dokładnie 144 tygodnie (± 30 dni) (długość okresu badań przesiewowych wynosiła do 45 dni, długość głównego etapu badania wynosiła do 96 tyg., długość przedłużonego etapu badania wynosiła do 48 tygodni, a dodatkowy okres obserwacji (ang. follow-up) dotyczył danych zebranych po około 30 dniach od zakończenia badania). - interwencje <p>Grupa A: wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg mc. 1 raz na 2 tygodnie (QOW).</p> <p>W dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy wskazano, że wszyscy chorzy otrzymali SEB w dawce początkowej wynoszącej 1 mg/kg co 2 tyg. U 13 chorych zastosowano eskalację dawki zgodnie z protokołem badania, przy czym u 11 zastosowano dawkę 3 mg/kg co 2 tyg. i u 4 z tych chorych dawkowanie zwiększono do 3 mg/kg co tydz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (skrótowe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 8 miesiąca życia w momencie podania pierwszej dawki badanego leku; • zgoda rodzica lub opiekuna na udział w badaniu; • udokumentowana diagnoza LAL-D (potwierdzona przez laboratorium centralne) bądź w przypadku chorych po przebyciu HSCT lub przeszczepie wątroby • w przypadku uczestników badania >8 miesiąca życia i <4 r.ż. spełnione co najmniej 1 z następujących kryteriów, oznaczone w badaniu przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> ○ dyslipidemia; ○ zwiększona aktywność transaminaz; ○ zahamowany rozwój; ○ podejrzenie występowania zespołu złego wchłaniania; ○ inne kliniczne objawy LAL-D stwierdzone przez badacza w konsultacji ze Sponsorem badania (np. nieprawidłowa czynność serca lub płuc lub stwierdzona na podstawie badań obrazowania obecność limfadenopatii lub palpacji); • w przypadku uczestników badania ≥4 r.ż. spełnione co najmniej 1 z następujących kryteriów, oznaczone w badaniu przesiewowym: 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych, u których stwierdzono zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia (TEAE). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku BMI-FA • odsetek chorych, u których stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko leкови. • procentowa zmiana wartości lipidów w surowicy krwi w 36 mies. (144. tyg.) względem wartości na początku badania • zmiana w skali Child-Pugh (ocena stanu wątroby) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo • Ocena śledziona

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
	<p>Kolejne infuzje odbywały się w odstępie co najmniej 7 dni. Wszystkie infuzje były podawane przez wykwalifikowany personel medyczny. Zalecano, aby do 24 tygodnia włącznie, czas trwania infuzji wynosił około 2 godzin. Po zakończeniu 24. tygodnia badania, czas trwania infuzji mógł ulec skróceniu do około 1 godziny, w zależności od tolerancji indywidualnej chorego.</p> <p>Wszystkie infuzje początkowo podawane były w ośrodku badawczym. Po 48. tygodniu leczenia, chorzy mogli skorzystać z infuzji domowych, jeżeli w czasie ostatnich 24 tygodni leczenia nie wystąpiły u nich umiarkowane do ciężkich reakcje nadwrażliwości wymagające interwencji/postępowania medycznego oraz ciężkie działania niepożądane.</p> <p>Chorzy, którzy spełniali zdefiniowane w protokole kryteria dotyczące zwiększenia dawki SEB, po przyjęciu co najmniej 8 kolejnych infuzji, mogli zostać rozważeni (w oparciu o decyzję badacza i Sponsora) do stosowania zwiększonej dawki (3 mg/kg mc. QOW). Jeśli po przyjęciu co najmniej 8 kolejnych infuzji (w dawce 3 mg/kg mc. QOW) chory wciąż spełniał kryteria odnoszące się do zwiększenia dawki, można było rozważyć dalsze zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. QW.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> w trakcie trwania badania chorzy mogli przyjmować leki obniżające stężenie lipidów oraz leczenie przeciwko niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby, pod warunkiem stosowania stałych dawek przez co najmniej 12 pierwszych tygodni badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> o dowody na występowanie zaawansowanej choroby wątroby; o potwierdzony histologicznie nawrót choroby pomimo przeprowadzenia przeszczepu wątroby lub HSCT; o przetrwała dyslipidemia; o podejrzenie występowania zespołu złego wchłaniania; o inne kliniczne objawy LAL-D stwierdzone przez badacza w konsultacji ze Sponsorem badania (np. nieprawidłowa czynność serca lub płuc lub stwierdzona na podstawie badań obrazowania obecność limfadenopatii lub palpacji); • w przypadku mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym, zgoda na stosowanie wysoce niezawodnej metody antykoncepcji (z oczekiwanym odsetkiem niepowodzeń poniżej 5% rocznie) od momentu wizyty przesiewowej przez cały okres trwania badania i do 4 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku; • w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, uzyskanie ujemnego wyniku testu ciążowego z surowicy krwi przed rozpoczęciem badania; • w przypadku chorych przyjmujących leki obniżające stężenie lipidów, konieczne było przyjmowanie stabilnej dawki leku lub stosowanie stabilnego schematu aferezy przez czas co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz gotowość utrzymania tych form leczenia przez co najmniej pierwsze 12 tygodni trwania badania; • w przypadku chorych otrzymujących leczenie przeciwko niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (np. glitazony, wysoka dawka witaminy E., metformina, kwas ursodeoksycholowy) konieczne było przyjmowanie stałej dawki przez co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia i gotowość jej utrzymania przez co najmniej pierwsze 12 tygodni trwania badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 31</p>	
LAL-D u niemowląt			
<p>VITAL (LAL-CL03)</p> <p>(Vijay 2021, Jones 2017, EMA 2015, NCT01371825)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alexion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe (12), - jednoramienne, - historyczna grupa kontrolna badanie (LAL-1-NH01), - faza 2/3, - otwarte, - hipoteza: nd, - okres obserwacji: do 5 lat (zbieranie danych rozpoczęto 11 kwietnia 2011 r. (data odcięcia dla danych dotyczących analizy przeżycia do 12. miesiąca życia: 10 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek poniżej 8 miesiąca życia w momencie podania pierwszej infuzji; • rozpoznanie LAL-D (za pomocą badania aktywności enzymu LAL i/lub analizy na obecność mutacji LIPA); • wykazanie zahamowania wzrostu lub innych dowodów na obecność szybko postępującej choroby z początkiem potwierdzonym przed 6. miesiącem życia. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie chorych do 12 mż w ramach analizy PES (Primary Efficacy Set) <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie chorych do ≥ 18, ≥ 24, ≥ 36, ≥ 48 i ≥ 60 mż,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
Pharmaceuticals Inc.	<p>czerwca 2014 r., mediana (zakres) ekspozycji wynosiła 60,3 (0,1; 164,7) tyg., natomiast data odcięcia dla danych dotyczących analizy przeżycia do 24. miesiąca życia: 26 stycznia 2016 r., mediana ekspozycji wynosiła 2 lata i 10 mies., a maksymalny czas ekspozycji wynosił 4 lata i 9 mies., w dokumencie EMA przedstawiono dla 4 lat obserwacji (dane odcięto po 3 latach, 1 mies. i 6 dniach od rozpoczęcia leczenia);</p> <p>- interwencje:</p> <p>Grupa A: wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 0,35 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień, z możliwym zwiększeniem dawki do 3 mg/kg mc., którego dokonywano na podstawie obserwowanej odpowiedzi klinicznej na leczenie.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> w czasie trwania okresu przesiewowego, w ramach leczenia dodatkowego chorzy mogli stosować: dietę niskotłuszczową/niskocholesterolową, suplementy diety (w tym średnio-łańcuchową formułę triglicerydów, żywienie pozajelitowe, podawanie chelatorów kwasów żółciowych, takich jak cholestyramina) oraz transfuzje.</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 9</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wartości: AIAT, AspAT, GGT, ALP i bilirubiny całkowitej • Zmiana percentyla WFA i LFA na siatce centylowej WHO • Zmiana rozmiaru wątroby • Zmiana rozmiaru śledziony • odsetek chorych, którzy osiągnęli TFHN (normalizacja poziomu hemoglobiny bez konieczności wykonania transfuzji) • mediana wieku w momencie zgonu • Zmiana od początku badania w poziomie ferrytyny w 12, 24 i 36. mies. • Liczba chorych z zahamowaniem rozwoju, wyniszczeniem lub niedowagą w chwili rozpoczęcia badania, po 12, 24 i 36 mies • Zmiana od początku badania w poziomie ferrytyny w 12, 24 i 36. mies. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo • Przesiewowy test rozwoju Denver II
<p>LAL-CL08</p> <p>(Vijay 2021, abstrakt konf. Jones 2017a, Jones 2018, abstrakt konf. Jones 2018a, poster Vijay 2019, dane od Wnioskodawcy, NCT02193867)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals</p>	<p>- wielośrodkowe (5),</p> <p>- jednoramiennie,</p> <p>- faza 2,</p> <p>- otwarte,</p> <p>- hipoteza: nd,</p> <p>- okres obserwacji: do 3 lat (± 7 tyg.), długość okresu badań przesiewowych: 3 tyg., a główne wizyty odbyte w badaniu wypadały w: 2. tyg., 4. tyg., 12. tyg., 24. tyg., 48 tyg., 60. tyg., 96. tyg., 144. tyg., 156. tyg. oraz po dodatkowym okresie obserwacji (ang. follow-up), który dotyczył danych z około 30 dni po zakończeniu trwania badania.</p> <p>- interwencje:</p> <p>Grupa A: wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu stosowali leczenie wspomagające m.in. leki przeciwbólowe, leki na zubrzyżenie związane z wydzieleniem kwasów, układowe leki antybakteryjne,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek poniżej 8 miesiąca życia; • zgoda rodzica lub opiekuna na udział w badaniu; • udokumentowane obniżenie aktywności LAL w odniesieniu do prawidłowego zakresu (stosowanego w laboratorium wykonującym test) bądź rozpoznanie LAL-D za pomocą badania molekularnego (zgodnie z ustaleniami centralnego laboratorium zatwierdzonego przez Sponsora badania); • obecność istotnych, w opinii badacza i Sponsora, objawów klinicznych, świadczących o szybkim postępie choroby, wymagających pilnej interwencji medycznej, w tym między innymi: <ul style="list-style-type: none"> o wyraźne wzdęcie brzucha i powiększenie wątroby; o zahamowanie rozwoju; o zaburzenia krzepnięcia; o niedokrwistość o ciężkim nasileniu (konieczność zastosowania transfuzji krwi lub stężenie hemoglobiny <8 g/dl); o posiadanie rodzeństwa ze zdiagnozowanym szybko postępującym LAL-D. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych, u których stwierdzono zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia (TEAE). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana wieku w momencie zgonu • Przeżycie chorych do 12, 18, 24 i 36 miesiąca życia • Zmiana w percentylach od początku badania na siatce WFA (wskaźnik masy ciała w zależności od wieku) po 12, 24, i 36 mies. • Liczba chorych z zahamowaniem rozwoju, wyniszczeniem lub niedowagą w chwili rozpoczęcia badania, po 12, 24 i 36 mies.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
	substytuty krwi i roztwory perfuzyjne, leki obniżające stężenie lipidów.	<u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 10	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana od początku badania w poziomie transaminaz (AlAT i AspAT) w 12, 24 i 36. mies. • Zmiana od początku badania w poziomie ferrytyny w 12, 24 i 36. mies. • odsetek chorych, którzy osiągnęli TFHN (normalizacja poziomu hemoglobiny bez konieczności wykonania transfuzji) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo • zmiana wyniku w skali Denver II

*wykaz ocenianych punktów końcowych przygotowano głównie na podstawie informacji dla poszczególnych badań na stronie www.clinicaltrials.gov, gdyż określono tam rzędowość poszczególnych punktów końcowych. W przypadku „pozostałych” punktów końcowych nie zdefiniowano ich „rzędowości”.

Do analizy włączono również badanie LAL-1-NH01 (jednoramiennie, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wielośrodkowe), które obejmowało populację nieleczonych chorych i stanowiło historyczną grupę kontrolną dla części porównań z badaniem VITAL.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *ARISE* (dotyczy fazy randomizowanej podwójnie zaślepionej trwającej 20 tyg.) przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*.

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

Szczegóły oceny przeprowadzonej przez wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *ARISE* wg zaleceń Cochrane

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

Tabela 11. Ocena jakości włączonych badań przeprowadzona przez wnioskodawcę

Badanie	Ocena jakości w skali
ARISE (LAL-CL02)	Skala Jadad: 5/5; Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg zaleceń Cochrane w tabeli powyżej
LAL-CL06	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);
VITAL (LAL-CL03)	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);
LAL-1-NH01	Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);
LAL-CL08	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);

Po zweryfikowaniu przez analityka Agencji powyższych ocen badań, nie wykazano rozbieżności.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- część wyników badania *ARISE* i *VITAL* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono uzupełniające dane m.in. przedstawione w abstraktach konferencyjnych, w bazie *The U.S. National Institutes of Health* oraz „z danych od Wnioskodawcy [przypis analit.]
- wyniki z zakończonych badań *LAL-CL06* i *LAL-CL08* nie zostały dotychczas opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też wyniki z tych badań (w tym dane dla analiz końcowych) zostały przedstawione w raporcie na podstawie innych dostępnych źródeł danych tj. na podstawie danych z abstraktów konferencyjnych, danych z bazy *The U.S. National Institutes of Health* oraz na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy;
- w fazie przedłużonej badania *ARISE* oraz w badaniach *VITAL*, *LAL-CL06* i *LAL-CL08* nie zastosowano zaślepienia, gdyż wszyscy chorzy otrzymywali terapię SEB. Należy jednak podkreślić, iż wiedza na temat

stosowanego leczenia nie mogła wpływać na większość ocenianych punktów końcowych (parametry laboratoryjne oceny funkcjonowania wątroby, parametry hematologiczne, parametry oceny dyslipidemii, przeżycie chorych czy też wyniki biopsji wątroby). Ponadto ocena bezpieczeństwa w rozpatrywanych badaniach prowadzona była przez niezależny komitet oceniający;

- porównawcza ocena skuteczności SEB w populacji niemowląt została wykonana na podstawie badania *VITAL* tylko dla części punktów końcowych. W jednoramiennym badaniu *VITAL* (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu *VITAL*. Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych chorych (definiowanych jako chorych u których nie wykonano HSCT, przeszczepienia wątroby i nie zastosowano ERT) z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem wzrostu z badania *LAL-1-NH01* opisującego naturalny przebieg choroby. Badanie *LAL-1-NH01* to zakończone międzynarodowe, wieloośrodkowe, retrospektywne badanie naturalnego przebiegu choroby u osób z niedoborem LAL, zdiagnozowanych od 1 stycznia 1985 r. do 30 września 2011 r. Celem badania było scharakteryzowanie przeżycia chorych i kluczowych aspektów przebiegu klinicznego niedoboru LAL oraz stworzenie historycznej grupy kontrolnej dla badań oceniających skuteczność enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem LAL. Jak wskazali autorzy badania *VITAL* gwałtowny postęp choroby i wysoki wskaźnik umieralności u chorych z niedoborem LAL w przypadku niemowląt z szybko postępującą chorobą wykluczały utworzenie w badaniu grupy kontrolnej stosującej placebo, dlatego też jako ramię kontrolne zastosowano historyczną grupę kontrolną z badania naturalnego przebiegu choroby. Należy jednak podkreślić, iż podejście to zostało uznane za odpowiednie przez EMA, gdyż w populacji niemowląt z szybko postępującą LAL-D brak jest obecnie skutecznej metody leczenia a chorzy umierają zwykle w ciągu kilku miesięcy. Ponieważ w badaniu *VITAL* przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej z badania retrospektywnego, w raporcie dane te przedstawiono jedynie poglądowo. Nie wykonywano obliczeń parametrów OR, RD i nie określono istotności statystycznej dla różnic między porównywanymi grupami;
- w jednoramiennych badaniach *LAL-CL06* i *LAL-CL08* nie wykonano porównawczej oceny SEB, w związku z tym na podstawie tych badań nie było możliwe wykonanie obliczeń statystycznych dla różnic między grupami. Badania te stanowią jednak uzupełniające źródło danych dla chorych z LAL-D (w tym dla chorych, którzy nie mogli być włączeni do badania *VITAL* czy *ARISE*);
- w otwartej fazie przedłużonej badania *ARISE* wszyscy chorzy otrzymali SEB. W badaniu nie wyodrębniono grupy kontynuującej stosowanie PLC, dlatego też wyniki długookresowe z tego badania przedstawiono w raporcie tylko dla chorych kontynuujących stosowanie SEB (brak danych dla grupy kontrolnej uniemożliwia wykonanie porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Należy jednak podkreślić, iż taka metodyka badania *ARISE* została uznana za odpowiednią przez EMA – podkreślono, że w populacji chorych z LAL-D zastosowanie w badaniu grupy PLC przez krótki okres czasu jest akceptowalne a w badaniu *ARISE* faza kontrolowana PLC trwała 20 tygodni);
- w badaniu *ARISE* i *LAL-CL06* nie analizowano bezpośrednio wpływu terapii na SEB na przeżycie chorych, ale należy podkreślić, iż w badaniach tych uczestniczyła populacja dzieci i dorosłych, a ryzyko wczesnego zgonu jest największe w przypadku niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D. W przypadku osób u których LAL-D diagnozowane jest w wieku późniejszym zgon następuje głównie w wyniku rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (w tym miażdżycy). Należy zauważyć, iż raporcie analizowano m.in. dane z abstraktu konferencyjnego *Shah 2015*, w którym oceniano ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u osób uczestniczących w badaniu *ARISE*. Analizowano 10-letni wskaźnik ryzyka FRS i ryzyko rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej;
- w badaniach włączonych do raportu dla szybko postępującej postaci LAL-D występującej u niemowląt, uczestniczyła dosyć niewielka liczba chorych. Należy jednak podkreślić, iż LAL-D jest chorobą rzadką, co poważnie ogranicza potencjalną liczbę chorych których można włączyć do badań klinicznych. Jest to szczególnie istotne u niemowląt z szybko postępującą postacią choroby, które zwykle nie dożywają 6. miesiąca życia, co dodatkowo obniża już i tak niską dostępność potencjalnych chorych w tej grupie. Co więcej z uwagi na niską świadomość dotyczącą tej choroby wśród lekarzy często występuje znaczne opóźnienie między pojawieniem się pierwszych objawów choroby a ustaleniem prawidłowej diagnozy. Zmienna prezentacja kliniczna LAL-D i znaczące podobieństwo fenotypowe z innymi zaburzeniami, takimi jak bezalkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby i różne formy dyslipidemii sprawiają, że wiele chorych z LAL-D prawdopodobnie pozostaje nierozpoznanych lub są oni źle diagnozowani przez wiele lat. W związku z tym liczba chorych uczestniczących we włączonych do raportu badaniach dla szybko postępującej postaci LAL-D występującej u niemowląt nie powinna być rozpatrywana jako ograniczenie analizy – przedstawiono najlepsze dostępne dane dla tej populacji chorych;
- w badaniu *LAL-CL08* chorzy rasy białej stanowili tylko 10,0% ogólnej populacji chorych;

- zgodnie z treścią *ChPL Kanuma* zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej. W badaniu *VITAL* stosowano SEB w dawce 0,35 mg/kg mc. 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień, z możliwym zwiększeniem dawki do 3 mg/kg mc., którego dokonywano na podstawie obserwowanej odpowiedzi klinicznej na leczenie. Dalsze zwiększenie dawki do 5 mg/kg mc. 1 raz w tyg. było możliwe w tych przypadkach, w których odpowiedź kliniczna u chorych z potencjalnie neutralizującymi przeciwciałami przeciwko lekowi była niewystarczająca. Należy jednak zauważyć, iż u 7 z 9 włączonych do badania chorych zastosowano SEB w dawce 1 mg/kg co tydzień;
- w badaniach włączonych do analizy część wyników analizowano w ramach eksploracyjnych punktów końcowych (np. zmiany stężenia apolipoprotein B i A1 względem wartości początkowych w badaniu *ARISE*);
- do części wyników z badania *ARISE* w dokumencie *EMA 2015* nie przedstawiono danych liczbowych a jedynie informacje o istotności statystycznej różnic między grupami. Dane te przedstawiono jedynie poglądowo z uwagi na brak dokładnych danych umożliwiających samodzielne obliczenia istotności statystycznej;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu *ARISE* pierwszorzędnym punktem końcowym był zastępczy punkt końcowy „odsetek chorych z normalizacją stężenia AIAT”, w badaniu nie analizowano przeżycia chorych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej.
- część wyników w raporcie analizowano dla podgrup chorych o małej liczebności w związku z tym wyniki dla tych podgrup powinny być rozpatrywane z ostrożnością;
- część danych analizowano na podstawie informacji odczytanych z wykresów w związku z tym wiąże się z nimi ryzyko niepewności

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Do analizy włączono 1 badanie randomizowane (*ARISE*) oraz 3 badania jednoramienne. Wnioskodawca odstąpił od ilościowej syntezy wyników z uwagi na różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia chorych w badaniach jednoramiennych.
- Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowej oceny homogeniczności, zaznaczył jedynie, że z uwagi na różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia chorych odstąpiono od metaanalizy wyników z badań jednoramiennych.
- Brak precyzyjnego opisu w charakterystyce badań przedstawionej przez wnioskodawcę (rozdział 7.6 w AK), zawierającego informacje, które punkty końcowe stanowią punkty pierwszorzędowe lub drugorzędowe.
- Brak wartości p-value w przypadku niektórych porównań, podano jedynie czy różnica była istotna statystycznie. Wnioskodawca określał w takej sytuacji istotność statystyczną dla różnicy między grupami na podstawie 95% CI podanego w publikacji i/lub p-wartości wskazanej przez autorów badania

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawiono w dwóch podrozdziałach, w podziale na populację dzieci i dorosłych oraz populację niemowląt.

Definicje, interpretację oraz określenie istotności klinicznej wybranych punktów końcowych przedstawione przez wnioskodawcę zamieszczono w tabeli w Zał. 3.

W przypadku części punktów końcowych w odnalezionych publikacjach podano jedynie wartość średnią bez błędu standardowego/odchylenia standardowego. W takich przypadkach, wnioskodawca podawał wartości

średnie wskazane przez autorów publikacji i samodzielnie obliczano jedynie wartość różnicy średnich (MD) a istotność statystyczną dla różnicy między grupami określono na podstawie 95% przedziału ufności podanego w publikacji i/lub p-wartości wskazanej przez autorów;

4.2.1.1.1. Populacja dzieci i dorosłych

SEB+BSC vs PLC+BSC na podstawie badania ARISE (LAL-CL02)

Skuteczność terapii SEB u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL oceniona została na podstawie podwójnie zaślepionego badania RCT III fazy ARISE (Burton 2015). W badaniu wykonano porównawczą ocenę SEB+BSC względem grupy PLC+BSC². Okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby trwał w badaniu ARISE 20 tygodni.

Parametry oceny funkcjonowania wątroby

Częstość występowania zmiany parametrów oceny funkcjonowania wątroby

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

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

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

Normalizację aktywności AspAT w badaniu ARISE wykazano ogółem u około 42% chorych stosujących SEB oraz u około 3% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, wartość parametru NNT wyniosła 3.

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 12. Częstość występowania zmiany parametrów oceny funkcjonowania wątroby – obserwacja 20 tyg.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Normalizacja parametrów oceny funkcjonowania wątroby										
ARISE (Burton 2015)	Normalizacja aktywności AIAT*	Ogółem	11 (30,6)	36	2 (6,7)	30	6,16 (1,24; 30,52)	0,24 (0,06; 0,41)	5 (3; 17)	TAK
ARISE (Abel 2016)		AIAT <3 x GGN w chwili rozp. bad.	10 (38,5)	26***	2 (9,1)	22***	6,25 (1,20; 32,69)	0,29 (0,07; 0,52)	4 (2; 15)	TAK
		AIAT ≥3 x GGN w chwili rozp. bad.	1 (10,0)	10***	0 (0,0)	8***	6,05 (0,12; 312,42)	0,10 (-0,15; 0,35)	n/d	NIE
ARISE (Burton 2015)	Normalizacja aktywności AspAT**	Ogółem	15 (41,7)	36	1 (3,4)	29	20,00 (2,44; 163,62)	0,38 (0,21; 0,56)	3 (2; 5)	TAK
ARISE (Abel 2016)		AIAT <3 x GGN w chwili rozp. bad.	11 (42,3)	26***	1 (4,8)	21***	14,67 (1,70; 126,39)	0,38 (0,16; 0,59)	3 (2; 7)	TAK
		AIAT ≥3 x GGN w chwili rozp. bad.	4 (40,0)	10***	0 (0,0)	8***	8,90 (1,01; 78,17)	0,40 (0,07; 0,73)	3 (2; 15)	TAK#

² W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC

ARISE (Burton 2015)	Normalizacja aktywności GGT	Ogółem	8 (61,5)	13	1 (8,3)	12	17,60 (1,71; 181,29)	0,53 (0,22; 0,84)	2 (2; 5)	TAK		
Zmniejszenie aktywności AIAT wzgl. wartości początkowych [^]												
ARISE (Burton 2015)	AIAT ≤ GGN	Ogółem	11 (30,6)	36	3	10 (10,0)	30	6,16 (1,24; 30,52)	0,24 (0,06; 0,41)	5 (3; 17)	TAK	
	AIAT ≤ 1,1 x GGN		17 (47,2)					2 (6,7)	12,53 (2,59; 60,62)	0,41 (0,22; 0,59)	3 (2; 5)	TAK
	AIAT ≤ 45 [j./l]		20 (55,6)					3 (10,0)	11,25 (2,88; 43,92)	0,46 (0,26; 0,65)	3 (2; 4)	TAK
	AIAT ≤ 50 [j./l]		24 (66,7)					4 (13,3)	13,00 (3,69; 45,84)	0,53 (0,34; 0,73)	2 (2; 3)	TAK
	AIAT ≤ 40 [j./l] lub >50% obniżenie		24 (66,7)					2 (6,7)	28,00 (5,69; 137,74)	0,60 (0,42; 0,78)	2 (2; 3)	TAK
<p>*górną granicę normy AIAT to 34 j./l w przypadku kobiet w wieku od 4 do 69 r.ż. i mężczyzn w wieku od 4 do 10 r.ż. oraz 43 j./l u mężczyzn w wieku od 10 do 69 r.ż.</p> <p>**prawidłowy zakres zdefiniowano jako wartość: od 10 do 48 j/l dla kobiet w wieku od 4 do 7 r.ż., od 10 do 40 j/l dla kobiet w wieku od 7 do 18 r.ż. i od 9 do 34 j/l dla kobiet w wieku od 18 do 59 r.ż. oraz od 10 do 59 j/l dla mężczyzn w wieku od 4 do 7 r.ż., od 10 do 40 j/l dla mężczyzn w wieku od 7 do 18 r.ż. i od 11 do 36 j/l dla mężczyzn w wieku od 18 do 59 r.ż.</p> <p>***chorzy u których występowała nieprawidłowa wartość w chwili rozpoczęcia badania i mieli wykonaną ocenę na zakończenie fazy podwójnie zaślepionej</p> <p>[#]w ab. konf wskazano p=0,0915 co wskazuje na różnicę nieistotną statystycznie według autorów badania</p> <p>[^]analiza z zastosowaniem kryteriów wykorzystywanych w badaniach u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby</p>												

Zmiana aktywności parametrów oceny funkcjonowania wątroby

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

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

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 13. Zmiana aktywności parametrów oceny funkcjonowania wątroby – obserwacja 20 tyg.

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

Parametry oceny dyslipidemii

Zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów

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

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

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

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

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 14. Zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów – obserwacja 20 tyg.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	SEB+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ARISE (Burton 2015)	Δ (zmniejszenie) stężenia LDL [pkt %]	Ogółem	-28,4 (22,3)	36	-6,2 (13,0)	30	-22,20 (-30,84; -13,56)	TAK
ARISE (Abel 2016)		AIAT <3 x GGN w chwili rozp. bad.	-27,7 (24,0)	26	-6,2 (11,2)	22	-21,50 (-31,84; -11,16)	TAK
		AIAT ≥3 x GGN w chwili rozp. bad.	-30,2 (18,2)	10	-6,3 (18,0)	8	-23,90 (-40,72; -7,08)	TAK
ARISE (Burton 2015)	Δ (zmniejszenie) stężenia nie-HDL [pkt %]	Ogółem	-28,0 (18,6)	36	-6,9 (10,9)	30	-21,10 (-28,32; -13,88)	TAK
ARISE (Abel 2016)		AIAT <3 x GGN w chwili rozp. bad.	-27,4 (19,8)	26	-6,7 (9,0)	22	-20,70 (-29,19; -12,21)	TAK
		AIAT ≥3 x GGN w chwili rozp. bad.	-29,4 (16,0)	10	-7,6 (15,9)	8	-21,80 (-36,62; -6,98)	TAK
ARISE (Burton 2015)	Δ (zmniejszenie) stężenia TG [pkt %]	Ogółem	-25,5 (29,4)	36	-11,1 (28,8)	30	-14,40 (-28,49; -0,31)	TAK
ARISE (Abel 2016)		AIAT <3 x GGN w chwili rozp. bad.	-25,2 (29,8)	26	-9,9 (26,4)	22	-15,30 (-31,20; 0,60)	NIE***
		AIAT ≥3 x GGN w chwili rozp. bad.	-26,2 (29,8)	10	-14,6 (36,5)	8	-11,60 (-42,92; 19,72)	NIE
ARISE (Burton 2015)	Δ (zwiększenie) stęż. HDL [pkt %]	Ogółem	19,6 (16,8)	36	-0,3 (12,4)	30	19,90 (12,84; 26,96)	TAK
ARISE (Abel 2016)		AIAT <3 x GGN w chwili rozp. bad.	20,4 (15,8)	26	-1,6 (11,5)	22	22,00 (14,26; 29,74)	TAK
		AIAT ≥3 x GGN w chwili rozp. bad.	17,4 (20,1)	10	3,2 (14,7)	8	14,20 (-1,89; 30,29)	NIE
ARISE (Wilson 2018)	Δ liczby cząstek ^A LDL [%]**	Ogółem	-26,9 (18,7)	36	0,9 (18,0)	30	-27,80 (-36,68; -18,92)	TAK
	Δ rozmiaru cząstek ^A LDL [%]**		-0,7 (3,4)	36	0,3 (2,3)	30	-1,00 (-2,38; 0,38)	NIE
	Δ stęż. apolipoprot. B [%]**		-27,4 (13,2)	36	-4,4 (8,5)	30	-23,00 (-28,28; -17,72)	TAK
	Δ stęż. apolipoprot. A1 [%]**		9,5 (11,6)	36	-2,1 (12,1)	30	11,60 (5,85; 17,35)	TAK
	Δ liczby cząstek ^A LDL [%]	Stosujący LLM*	-34,2 (13,6)	14	-1,6 (11,3)	9	-32,60 (-42,86; -22,34)	TAK
		Niestosujący LLM*	-21,7 (20,6)	19	1,9 (20,7)	18	-23,60 (-36,91; -10,29)	TAK
	Δ rozmiaru cząstek ^A LDL [%]	Stosujący LLM*	-1,0 (2,2)	13	0,4 (2,8)	9	-1,40 (-3,59; 0,79)	NIE
		Niestosujący LLM*	-0,8 (3,9)	19	0,1 (2,3)	18	-0,90 (-2,95; 1,15)	NIE
	Δ stęż. LDL [%]	Stosujący LLM*	-36,7 (16,0)	15	-9,6 (15,2)	11	-27,10 (-39,19; -15,01)	TAK
		Niestosujący LLM*	-22,5 (24,6)	21	-4,3 (11,5)	19	-18,20 (-29,92; -6,48)	TAK
Δ stęż. HDL [%]	stosujący LLM*	23,7 (20,0)	15	2,1 (10,5)	11	21,60 (9,73; 33,47)	TAK	

Δ stęż. nie-HDL [%]	niestosujący LLM*	16,6 (13,9)	21	-1,7 (13,4)	19	18,30 (9,84; 26,76)	TAK
	stosujący LLM*	-35,4 (13,5)	15	-9,7 (11,6)	11	-25,70 (-35,38; -16,02)	TAK
Δ stęż. TG [%]	niestosujący LLM*	-22,7 (20,3)	21	-5,3 (10,5)	19	-17,40 (-27,28; -7,52)	TAK
	stosujący LLM*	-28,9 (21,7)	15	-5,3 (31,6)	11	-23,60 (-45,26; -1,94)	TAK ^{^^}
Δ stęż. apolipoprot. B [%]	niestosujący LLM*	-23,0 (34,2)	21	-14,5 (27,4)	19	-8,50 (-27,62; 10,62)	NIE
	stosujący LLM*	-29,1 (12,3)	14	-6,5 (10,4)	10	-22,60 (-31,71; -13,49)	TAK
Δ stęż. apolipoprot. A1 [%]	niestosujący LLM*	-26,2 (14,3)	19	-3,2 (7,3)	18	-23,00 (-30,26; -15,74)	TAK
	stosujący LLM*	10,2 (14,3)	14	-2,5 (10,7)	10	12,70 (2,70; 22,70)	TAK
niestosujący LLM*	8,9 (9,2)	19	-2,1 (13,2)	18	11,00 (3,63; 18,37)	TAK	

Δ - zmiana
*LLM obejmowały m.in. statyny, ezetymib, cholestyraminę, kolestylan, fenofibrat i olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3). Statyny były stosowane przez około 92% (24/26) chorych, ezetymib przez około 12% (3/26), sekwestranty kwasów żółciowych przez około 15% (4/26), olej rybny przez około 8% (2/26), fenofibrat przez około 4% (1/26). Jedna trzecia chorych otrzymujących LLM stosowała terapię skojarzoną
**na podstawie danych odczytanych z wykresu
***w ab. konf wskazano p=0,0322, co wskazuje na różnicę istotną statystycznie (według autorów badania)
[^]ocena na podstawie rezonansu magnetycznego
^{^^}według autorów badania różnica nie była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,0548)

Tabela 15.

Ocena wątroby

Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie i zmiana objętości wątroby

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

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

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

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

Tabela 16. Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie i zmiana objętości wątroby – obserwacja 20 tyg.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	SEB+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ARISE (Burton 2015)	Δ (zmniejszenie) zawartości tłuszczu w wątrobie ocenianej za	Ogółem	-32,0 (26,8)	32*	-4,2 (15,6)	25*	-27,80 (-38,92; -16,68)	TAK
ARISE (Abel 2016)		AIAT <3 x GGN w chwili rozp. bad.	-33,8 (24,2)	24	-5,9 (17,0)	18	-27,90 (-40,37; -15,43)	TAK

	pomocą MRI (MEGE-MRI) [pkt %]	AIAT ≥ 3 x GGN w chwili rozp. bad.	-26,4 (34,6)	8	0,0 (11,1)	7	-26,40 (-51,75; -1,05)	TAK
ARISE (Burton 2015)	Δ objętości wątroby uzyskanej w badaniu MRI [pkt %]	Ogółem	-10,3 (10,5)	33**	-2,7 (10,1)	27**	-7,60 (-12,83; -2,37)	TAK [^]
ARISE (Abel 2016)		AIAT < 3 x GGN w chwili rozp. bad.	-10,5 (10,4)	25	-2,5 (9,5)	19	-8,00 (-13,90; -2,10)	TAK
		AIAT ≥ 3 x GGN w chwili rozp. bad.	-9,7 (11,4)	8	-2,9 (12,0)	8	-6,80 (-18,27; 4,67)	NIE

Δ - zmiana
*oceniono u chorych z przeprowadzonym badaniem MEGE-MRI. Badania MRI nie wykonywano u chorych z implantami medycznymi lub u dzieci wymagających podania środków uspokajających
**chorzy dla których dostępne były wyniki
[^]autorzy badania wskazali, iż p-wartość nie mogła być interpretowana jako istotna dla tego punktu końcowego ze względu na brak istotności statystycznej dla różnic między grupami dla punktu końcowego testowanego wcześniej w hierarchii (w badaniu prowadzono hierarchiczne testowanie punktów końcowych zgodnie z określoną sekwencją)

Częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 17. Częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby – obserwacja 20 tyg.

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

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

Ocena śledziony

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 18. Zmniejszenie rozmiaru śledziony względem wartości początkowych – obserwacja 20 tyg.

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

*określono na podstawie p-wartości wskazanej w publikacji
[^]na podstawie obliczeń własnych wnioskodawcy

Parametry dotyczące wzrostu i masy ciała

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

Parametry hematologiczne

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

Ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych

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

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

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

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

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

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

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

Jakość życia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 19. [Redacted]

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

[Redacted]

Tabela 20. [Redacted]

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

Długookresowa ocena skuteczności SEB na podstawie fazy przedłużonej badania ARISE

Długookresowa skuteczność terapii SEB u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL oceniona została na podstawie otwartej fazy przedłużonej badania ARISE (publikacja *Burton 2015*). Uwzględniono także dodatkowe dane do badania ARISE przedstawione w publikacji *Wilson 2018*, w której wykonano analizę wpływu sebelipazy alfa na poziomy biomarkerów aterogenności¹⁷. W raporcie przedstawiono uzupełniające dane do badania ARISE z dokumentu *EMA 2015* i abstraktu konferencyjnego *Goodman 2016*. Uwzględniono także dodatkowe wyniki przedstawione w bazie *The U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials)* oraz dane udostępnione przez Wnioskodawcę w *dokumentcie otrzymanym od Wnioskodawcy*.

W publikacji *Burton 2015* przedstawiono wyniki dla dodatkowych 16 tygodni terapii w ramach fazy przedłużonej. W publikacji *Wilson 2018* i abstrakcie konferencyjnym *Goodman 2016* analizowano zaś dane do 52 tygodni. Wyniki przedstawione w bazie *The U.S. National Institutes of Health* obejmują okres do 256 tygodni terapii SEB. W niniejszym rozdziale przedstawiono dane jedynie dla chorych kontynuujących stosowanie SEB. Dane dla chorych którzy zmienili w fazie przedłużonej badania PLC na SEB nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie. Ze względu na brak danych dla grupy kontrolnej wyniki w niniejszym rozdziale są przedstawione jedynie poglądowo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

Parametry oceny funkcjonowania wątroby

Częstość występowania zmiany parametrów oceny funkcjonowania wątroby

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 21. Częstość występowania zmiany parametrów oceny funkcjonowania wątroby – obserwacja 256 tyg.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	SEB+BSC→SEB+BSC	
		n (%)	N
ARISE (NCT01757184)	Normalizacja aktywności AIAT*	20 (55,6)	36
	Normalizacja aktywności AspAT	25 (69,4)	

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

Zmiana parametrów oceny funkcjonowania wątroby

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

Tabela 22.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	SEB+BSC→SEB+BSC	
		n (%)	N

Zmiana stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby w skali Ishaka

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 23. Zmiana stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby w skali Ishaka – obserwacja 52 tyg.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	SEB+BSC→SEB+BSC	
		n (%)	N
ARISE (Goodman 2016)	Zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o ≥ 2 stopnie	6 (50,0) ^{^1}	12*
	Zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o 1 stopień	2 (16,7)	
	Brak zmian stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby	3 (25,0)	
	Zwiększenie stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby	1 (8,3)	

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

Parametry oceny dyslipidemii

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

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

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 24. Zmiana stężenia cholesterolu i triglicerydów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	SEB+BSC→SEB+BSC	
				Średnia (SD)	N
ARISE (Burton 2015)	Δ (zmniejszenie) stężenia cholesterolu LDL [pkt %]	36 tyg.	Ogółem	-44,1 (b/d)*	35
	Δ (zmniejszenie) stężenia cholesterolu nie-HDL [pkt %]			-41,5 (b/d)**	35
	Δ (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL [pkt %]			23,2 (b/d)***	35

ARISE (Wilson 2018)	Δ liczby cząstek [^] LDL [%]	52 tyg.	Ogółem	-43,5 (14,4)	33
			stosujący LLM ^{^^}	-43,0 (11,8)	13
			niestosujący LLM ^{^^}	-43,8 (16,2)	20
	Δ rozmiaru cząstek [^] LDL [%]		Ogółem	0,6 (3,6)	32
			stosujący LLM ^{^^}	-0,4 (2,9)	13
			niestosujący LLM ^{^^}	1,4 (4,0)	19
	Δ stężenia cholesterolu LDL [%]		Ogółem	-30,9 (16,5)	33
			stosujący LLM ^{^^}	-31,6 (18,4)	13
			niestosujący LLM ^{^^}	-30,4 (15,6)	20
	Δ stężenia cholesterolu HDL [%]		Ogółem	25,5 (20,0)	33
			stosujący LLM ^{^^}	26,1 (23,9)	13
			niestosujący LLM ^{^^}	25,2 (17,8)	20
	Δ stężenia cholesterolu nie-HDL [%]		Ogółem	-30,2 (13,9)	33
			stosujący LLM ^{^^}	-30,7 (16,7)	13
niestosujący LLM ^{^^}		-29,9 (12,1)	20		
Δ stężenia triglicerydów [%]	Ogółem	-25,7 (26,2)	33		
	stosujący LLM ^{^^}	-25,1 (28,4)	13		
	niestosujący LLM ^{^^}	-26,2 (25,4)	20		
Δ stężenia apolipoproteiny B [%]	Ogółem	-30,1 (12,9)	33		
	stosujący LLM ^{^^}	-32,8 (12,6)	13		
	niestosujący LLM ^{^^}	-28,4 (13,1)	20		
Δ stężenia apolipoproteiny A1 [%]	Ogółem	33,8 (19,9)	33		
	stosujący LLM ^{^^}	28,1 (20,9)	13		
	niestosujący LLM ^{^^}	37,4 (18,9)	20		
ARISE (NCT01757184)	Δ (zmniejszenie) stężenia cholesterolu LDL [%]	256 tyg.	Ogółem	-19,7 (33,26)	36
	Δ (zmniejszenie) stężenia cholesterolu nie-HDL [%]			-19,8 (26,88)	
	Δ stężenia triglicerydów [%]			-11,9 (34,58)	
	Δ (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL [%]			31,7 (28,97)	
Δ - zmiana *w czasie ostatniej wizyty w ramach fazy podwójnie zaślepionej zmiana wynosiła -28,9 pkt % **w czasie ostatniej wizyty w ramach fazy podwójnie zaślepionej zmiana wynosiła -28,3 pkt % ***na podstawie danych odczytanych z wykresu ^ocena na podstawie rezonansu magnetycznego ^^LLM obejmowały m.in. statyny, ezetymib, cholestyraminę, kolestylan, fenofibrat i olej rybny (kwasy tłuszczowe omega-3)					

Ocena wątroby

Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie i zmiana objętości wątroby

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 25. Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie i zmiana objętości wątroby – obserwacja 256 tyg.

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

*oceniono u chorych z przeprowadzonym badaniem MEGE-MRI (multi echo gradient-echo MRI)
 **chorzy dla których dostępne były wyniki

Częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 26. Częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby – obserwacja 52 tyg.

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

*chorzy dla których dostępne były wyniki biopsji

Parametry hematologiczne oraz dotyczące wzrostu i masy ciała

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

Ocena skuteczności SEB na podstawie jednoramiennego badania LAL-CL06

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

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

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Parametry antropometryczne

Tabela 27.

Zmiana wyniku BMI-FA na siatce centylowej względem wartości początkowej

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

Tabela poniższej zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 28. Zmiana wyniku siatki centylowej BMI-FA względem wartości początkowej – obserwacja 36 mies. (144 tyg.)

Badanie	Punkt końcowy	SEB	
		Średnia (SD)	N
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zmiana wyniku BMI-FA na siatce centylowej względem wartości początkowej [%]	26,45 (118,432)	17

Parametry oceny funkcjonowania wątroby

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

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na ten temat.

Tabela 29. Częstość występowania aktywności transaminaz $\leq 1,5 \times \text{GGN}$

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

Tabela 30.

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

Procentowa zmiana parametrów oceny funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

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

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

Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Procentowa zmiana parametrów oceny funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

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

Parametry dotyczące oceny dyslipidemii

Tabela 32.

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

Procentowa zmiana stężenia lipidów względem wartości początkowych

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

W badaniu LAL-CL06 we wszystkich analizowanych podgrupach chorych odnotowano obniżenie stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL. W 36. miesiącu największą wartość mediany zmiany zaobserwowano dla pomiaru cholesterolu HDL dla podgrupy chorych w wieku od 2 do ≤4 lat, dla których wynosiła ona 76,5% (zakres: 30; 132), natomiast najmniejszą wartość zmiany zanotowano dla pomiaru cholesterolu HDL dla podgrupy wiekowej >18 lat (6,1% (zakres: -10; 22)). Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Procentowa zmiana stężenia lipidów w względem wartości początkowych

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

Ocena stanu wątroby i śledziony

Zmiana wyniku w klasyfikacji Child-Pugh

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 34. Częstość występowania zmiany wyniku w klasyfikacji Child-Pugh względem wartości początk. – obs. 36 mies. (144 tyg.)

Badanie	Punkt końcowy	SEB		
		n (%)	N	
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zmiana wyniku w klasyfikacji Child-Pugh względem wartości początkowej	Brak zmiany klasy (A→A)	16 (88,9)	18
		Brak zmiany klasy (B→B)	1 (5,6)	
		Obniżenie klasy (A→B)	1 (5,6)	

Zmiana wyniku w skali Ishak względem wartości początkowej

Skala Ishak służy do oceny zwłóknienia wątroby. W abstrakcie konferencyjnym Burton 2018 zawierającym wyniki z badania LAL-CL06 przedstawiono odsetek chorych ze zmianą wyniku w skali Ishak w 96. tygodniu obserwacji względem wartości początkowej. Obniżenie o ≥ 1 punkt w skali zaobserwowano u 17,6% chorych, przy czym, u 11,8% chorych redukcja wyniku wynosiła ≥ 2 punkty. Zgodnie z danymi z abstraktu konferencyjnego Goodman 2017a, redukcję o ≥ 2 punkty zaobserwowano w 12. i 24. miesiącu badania dla kolejno 14,3 i 13,3% chorych. Brak zmian wyniku odnotowano u 46,4% i 46,7% chorych, a wzrost wyniku w skali Ishak o odpowiednio 1 i ≥ 2 punkty zaobserwowano u kolejno 26,7 i 6,7% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 35. Częstość występowania zmiany wyniku w skali Ishak względem wartości początkowej

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

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

Zmiana wyniku biopsji wątroby względem wartości początkowej

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

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 36. Częstość występowania zmiany wyniku biopsji wątroby względem wartości początkowej – obs. 24 mies. (96 tyg.)

Badanie	Punkt końcowy	SEB		
		n (%)	N	
LAL-CL06 (Goodman 2017a)	Stłuszczenie makropęcherzykowe	Redukcja o ≥ 2 punkty	0 (0,0)	15
		Redukcja o 1 punkt	0 (0,0)	
		Brak zmiany	12 (80,0)	
		Wzrost o 1 punkt	3 (20,0)	
		Wzrost o ≥ 2 punkty	0 (0,0)	
	Stłuszczenie mikropęcherzykowe	Redukcja o ≥ 2 punkty	4 (26,7)	
		Redukcja o 1 punkt	3 (20,0)	
		Brak zmiany	6 (40,0)	
		Wzrost o 1 punkt	2 (13,3)	
		Wzrost o ≥ 2 punkty	0 (0,0)	
	Zapalenie komórek zrazikowych	Redukcja o ≥ 2 punkty	1 (6,7)	
		Redukcja o 1 punkt	3 (20,0)	
		Brak zmiany	6 (40,0)	
		Wzrost o 1 punkt	4 (26,7)	
		Wzrost o ≥ 2 punkty	1 (6,7)	
	Zapalenie żyły wrotnej	Redukcja o ≥ 2 punkty	0 (0,0)	
		Redukcja o 1 punkt	3 (20,0)	
		Brak zmiany	8 (53,3)	
Wzrost o 1 punkt		4 (26,7)		
Wzrost o ≥ 2 punkty		0 (0,0)		

Zwłóknienie i marskość wątroby

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

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 37. Częstość występowania zwłóknienia i marskości wątroby – obserwacja 24 mies. (96 tyg.)

Badanie	Punkt końcowy	SEB	
		n (%)	N
LAL-CL06 (Burton 2018)	Zwłóknienie wątroby*	12 (70,6)	17
	Marskość	4 (23,5)	

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

Objętości organów wewnętrznych

W badaniu LAL-CL06 odnotowano obniżenie objętości organów wewnętrznych względem wartości obserwowanych na początku badania (

i -16,8% odpowiednio dla objętości wątroby i śledziony.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na ten temat.

Tabela 38. Zmiana objętości organów wewnętrznych względem wartości początkowych

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

Skala UK-MELD

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

Tabela 39. Zmiana wyniku w skali UK-MELD – obserwacja 24 mies. (96 tyg.)

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

Zawartość tłuszczu w wątrobie

Tabela poniżej prezentuje szczegółowe informacje.

Tabela 40. Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie

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

4.2.1.1.2. Populacja niemowląt

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

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

Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania VITAL włączono 9 chorych z szybko postępującą postacią LAL-D w wieku poniżej 8 miesiąca życia³ w chwili podania pierwszej infuzji, u których odnotowano zaburzenia wzrostu przed 6. miesiącem życia.

W badaniu VITAL (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu. Populacja nieleczonych⁴ chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem wzrostu z badania LAL-1-NH01 opisującego naturalny przebieg choroby stanowiła historyczną grupę kontrolną. Jak wskazano w publikacji Jones 2017 szybka progresja choroby i wysoki wskaźnik śmiertelności u chorych z niedoborem LAL wykluczył w tym przypadku możliwość zastosowania grupy kontrolnej stosującej placebo w tym badaniu.

Jak wskazano w dokumencie EMA 2015, badanie LAL-1-NH01 to zakończone międzynarodowe, wieloośrodkowe, retrospektywne badanie naturalnego przebiegu choroby u osób z niedoborem LAL przed 2. rokiem życia, zdiagnozowanych od 1 stycznia 1985 r. do 30 września 2011 r. Celem badania było scharakteryzowanie przeżycia chorych i kluczowych aspektów przebiegu klinicznego niedoboru LAL / fenotypu Wolmana oraz stworzenie historycznej grupy kontrolnej dla badań oceniających skuteczność enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) u chorych z niedoborem LAL / fenotypem Wolmana. Należy podkreślić, iż w dokumencie EMA wskazano iż w przypadku populacji niemowląt z LAL-D nie było etycznej możliwości przeprowadzenia badania kontrolowanego placebo.

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

Przeżycie chorych

Częstość przeżycia chorych

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

Wykazano istotny klinicznie wpływ sebelipazy alfa na poprawę przeżycia u niemowląt z niedoborem LAL, które wykazywały brak wzrostu lub inne oznaki szybko postępującej choroby w czasie pierwszych 6 miesięcy życia. Jak wskazano w tabeli poniżej w badaniu VITAL około 67% chorych stosujących SEB osiągnęło co najmniej 12 m.ż., a około 56% chorych osiągnęło co najmniej 24 m.ż. W chwili odcięcia danych 26 stycznia 2016 r. mediana wieku chorych wynosiła 3 lata i 4 mies. (zakres: od 2 lat i 11 miesięcy do 5 lat i 2 miesięcy). Dla porównania w historycznej grupie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 żadne z 21 niemowląt nie dożyło do 8 m.ż.

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym Jones 2017b, Jones 2018 i Jones 2018a około 56% chorych stosujących SEB osiągnęło co najmniej 36 m.ż. W badaniu VITAL 5 (55,6%) chorych przeżyło do ≥60. m.ż. Mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 5,2 (4,8; 5,6) lat.

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

⁴ Chorych nieleczonych definiowano jako chorych u których nie wykonano HSCT, przeszczepienia wątroby i nie zastosowano ERT

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 41. Częstość przeżycia chorych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		NPCh (historyczna grupa kontr.)	
			n (%)	N	n (%)	N
VITAL, LAL-1-NH01 (Jones 2017, Vijay 2021)	Przeżycie do \geq 12. m.ż.	Data odcięcia danych: 10.06.2014 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)*	9	0 (0,0)	21
VITAL (Jones 2016)	Przeżycie do \geq 24. m.ż.	Data odcięcia danych: 26.07.2015 33,8 (b/d) [mies.] [^]	5 (55,6) ^{^^}		n/d	
VITAL (Jones 2017)		Data odcięcia danych: 26.01.2016 2 lata i 10 mies. (b/d) ^{***}	5 (55,6) ^{***^^}		n/d	
VITAL (Jones 2017b)	Przeżycie do \geq 36. m.ż.	Data odcięcia danych: 28.08.2016	5 (55,6)		n/d	
VITAL (Jones 2018, Jones 2018a)		Data odcięcia danych: 08.2017 r.#	5 (55,6)		n/d	
VITAL (Vijay 2019, dane od Wnioskodawcy, NCT01371825, Vijay 2021)	Przeżycie do \geq 48. m.ż.	60 mies. (5 lat)	5 (55,6)		n/d	
	Przeżycie do \geq 60. m.ż.		5 (55,6) ^{##} ^o		n/d	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zgon

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 42. Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		NPCh (historyczna grupa kontrolna)	
			n (%)	N	n (%)	N
VITAL, LAL-1-NH01 (Jones 2017)	Zgon ogółem	Data odcięcia danych: 26.01.2016 2 lata i 10 mies. (b/d)*	4 (44,4)	9	21 (100,0) ^{***}	21
	Zgon przed 12. m.ż.	Data odcięcia danych: 10.06.2014 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	3 (33,3) ^{***^}		21 (100,0)	
	Zgon między 12. a 24. m.ż.	Data odcięcia danych: 26.01.2016 2 lata i 10 mies. (b/d)*	1 (11,1) ^{^^}		0 (0,0)	
VITAL (Jones 2017b)	Zgon ogółem	Data odcięcia danych: 28.08.2016	4 (44,4)		n/d	

VITAL (Jones 2018, Jones 2018a)		Data odcięcia danych: 08.2017 r.#	4 (44,4)	n/d
VITAL (Vijay 2021, Vijay 2019, dane od Wnioskodawcy, NCT01371825)		60 mies. (5 lat)	4 (44,4)##	n/d

*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy
 **odnotowano po 1 przypadku zgonu z powodu niewydolności wątroby, zatrzymania akcji serca i krwotoku otrzewnowego. Zgony te nie były związane lub były mało prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem. Mediana wieku w chwili zgonu dla tych 3 chorych wynosiła 2,9 mies. (zakres 2,8; 4,3 mies.)
 ***w dokumencie EMA 2015 wskazano, iż mediana wieku chorych w chwili zgonu wynosiła 3 (1,4; 7,1) mies.
 ^w tym u 2 chorych podano tylko jedną infuzję SEB a u jednego chorego podano 4 infuzje SEB
 ^^nagły zgon z powodu zaburzeń kardiologicznych w wieku 15 miesięcy. Ustalono, iż mało prawdopodobne by zgon był związany ze stosowaniem SEB. Chory ten wykazywał inne choroby współistniejące, które zwykle nie są związane z niedoborem LAL, w tym nadciśnienie tętnicze, które poprzedziło rozpoznanie niedoboru LAL, ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i chorobę hemoglobiny E. Nadciśnienie tętnicze, które stwierdzono przed włączeniem chorego do badania, uważano za związane z hiperwolemią (przeciążeniem płynami) i było leczone furosemidem, amlodypiną i klonidyną. Zaobserwowano podwyższone stężenie reniny i aldosteronu, jednak rozmiar nerek (mierzony za pomocą ultradźwięków) mieścił się w górnej granicy normalnego zakresu. Ustalenia pośmiertne obejmowały dowody wczesnej marskości wątroby. Płuca i jelita wykazywały zmiany ksantomatyczne. Również śledziona i szpik kostny wykazywały szeroko rozpowszechnione wakuole lipidowe i obciążone lipidami makrofagi, zgodne z chorobą podstawową
 #czas trwania terapii SEB wynosił od 228 do 263 tygodni
 ##mediana wieku chorych w chwili zgonu wynosiła 3,63 (2,8; 15,0) mies.

Parametry antropometryczne

WFA

W badaniu oceniano zmiany masy ciała zależnie od wieku (WFA) na siatce centylowej według standardów WHO. U wszystkich 6 chorych, którzy osiągnęli ≥ 12 m.ż. wystąpił wzrost wskaźnika WFA na siatce centylowej w czasie terapii SEB.

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

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 43. Częstość występowania poprawy WFA i częstość występowania określonego wskaźnika wzrostu

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

Zahamowanie rozwoju, wyniszczenie lub niedowaga

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

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 48. Częstość występowania niedożywienia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N*
VITAL (Jones 2017) ^A	Zahamowanie wzrostu**	Tydzień 2.	3 (42,9)	7
		Tydzień 4.	3 (50,0)	6
		Tydzień 12.	1 (16,7)	6
		Tydzień 24.	2 (40,0)	5
		Tydzień 48.	1 (25,0)	4
VITAL (NCT01371825)		24 mies.	0 (0,0)	5
		36 mies.	0 (0,0)	5
		48 mies.	0 (0,0)	5
		60 mies.	0 (0,0)	5
VITAL (Jones 2017) ^A	Wyniszczenie***	Tydzień 2.	2 (28,6)	7
		Tydzień 4.	0 (0,0)	6
		Tydzień 12.	1 (16,7)	6
		Tydzień 24.	1 (20,0)	5
		Tydzień 48.	0 (0,0)	4
VITAL (NCT01371825)		24 mies.	0 (0,0)	5
		36 mies.	0 (0,0)	5
		48 mies.	0 (0,0)	5
		60 mies.	0 (0,0)	5
VITAL (Jones 2017) ^A	Niedowaga ^{AA}	Tydzień 2.	3 (42,9)	7
		Tydzień 4.	2 (33,3)	6
		Tydzień 12.	3 (50,0)	6
		Tydzień 24.	3 (60,0)	5
		Tydzień 48.	0 (0,0)	4
VITAL (NCT01371825)		24 mies.	1 (20,0)	5
		36 mies.	0 (0,0)	5
		48 mies.	0 (0,0)	5
		60 mies.	0 (0,0)	5
VITAL (Jones 2017) ^A	Brak niedowagi, zahamowania wzrostu lub wyniszczenia	Tydzień 2.	3 (42,9)	7
		Tydzień 4.	3 (50,0)	6
		Tydzień 12.	3 (50,0)	6
		Tydzień 24.	2 (40,0)	5
		Tydzień 48.	3 (75,0)	4
VITAL (NCT01371825)		24 mies.	4 (80,0)	5
		36 mies.	5 (100,0)	5
		48 mies.	5 (100,0)	5
		60 mies.	5 (100,0)	5

*liczba ocenianych chorych

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

***wyniszczenie definiuje się jako co najmniej 2 standardowe odchylenia poniżej mediany dla WFL/WFH

[^]data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. Chorzy spełniający kryteria niedożywienia w pierwotnej analizie skuteczności (analiza dla chorych którzy przeżyli do 12. M.ż.)
^{^^}niedowaga jest zdefiniowana jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej mediany WFA

Parametry laboratoryjne

Ocena funkcjonowania wątroby

Poprawę parametrów dotyczących wątroby odnotowano u wszystkich 6 chorych którzy osiągnęli 12 m.ż. Normalizację poziomów transaminaz osiągnięto u 4 (66,7%) chorych z podwyższonym początkowym poziomem AspAT i wszystkich czterech chorych z podwyższonym wyjściowym poziomem AIAT. Prawidłowy poziom osiągnięto między 1. A 5. Tygodniem leczenia. Według danych odciętych 26 stycznia 2016 r. aktywność AIAT zmniejszyła się w stosunku do wartości wyjściowej o 67% i była poniżej górnej granicy normy u 4 (80,0) chorych.

W badaniu wykazano wzrost stężenia albumin od wartości wyjściowej u 3 z 5 chorych i zmniejszenie u 1 chorego. Dla porównania, według danych z publikacji *EMA 2015* w historycznej grupie kontrolnej w badaniu *LAL-1-NH01* nie zaobserwowano normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby. W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 49. Częstość występowania normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (Jones 2017)	AspAT	Data odcięcia danych: 10.06.2014 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (66,7)	6*
	AIAT	Data odcięcia danych: 26.01.2016 2 lata i 10 mies. (b/d)***	4 (100,0)	4**
	Wzrost stężenia albumin względem wartości początk.	Data odcięcia danych: 26.01.2016 2 lata i 10 mies. (b/d)^^^◇	4 (80,0)	5
	Spadek stężenia albumin względem wartości początk.		3 (60,0)	5
VITAL (dane od Wnioskodawcy, Vijay 2021)	AspAT	Tydzień 260. (5 lat)	4 (66,7)	
	AIAT		4 (100,0)	4**
	GGT		3 (75,0)	4 [^]
	Bilirubina		1 (100,0)	1 ^{^^}
	Fosfataza alkaliczna		2 (100,0)	2 ^{^^^}
	Albuminy		3 (100,0)	3#

*chorzy z podwyższonym poziomem AspAT na początku badania

**chorzy z podwyższonym poziomem AIAT na początku badania

[^]chorzy z podwyższonym poziomem GGT na początku badania

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

^{^^}chorzy z podwyższonym stężeniem bilirubiny na początku badania

^{^^^}chorzy z podwyższonym poziomem ALP na początku badania

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

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

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

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 50. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych oceny funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			Średnia (SD)	N
VITAL (Jones 2017)	Stężenie AIAT [j./l]*	Tydzień 2.	-60,0 (84,3)	5
		Tydzień 4.	-85,8 (93,0)	5
		Tydzień 6.	-92,8 (101,7)	5
		Tydzień 12.	-91,6 (113,6)	5
		Tydzień 24.	-65,2 (101,1)	5

		Tydzień 48.	-34,0 (59,6)	4
		Tydzień 60.	-28,3 (62,9)	4
		Tydzień 72.	-27,8 (48,3)	4
		Tydzień 96.	18,4 (125,7)	5
		Tydzień 120.	-16,8 (50,6)	5
		Tydzień 144.	-3,4 (73,7)	5
		Tydzień 168.	-18,0 (24,0)	2
		Tydzień 192.	-31,0 (b/d)#	1
		Tydzień 216.	-31,0 (b/d)	1
		Tydzień 240.	-42,0 (b/d)***	1
		Tydzień 2.	-91,50 (110,00)	4
		Tydzień 4.	-139,5 (192,42)	4
		Tydzień 6.	-136,2 (188,85)	5
		Tydzień 12.	-136,00 (188,39)	5
		Tydzień 24.	-113,60 (185,84)	5
		Tydzień 48.	-44,50 (14,25)	4
		Tydzień 60.	-38,25 (18,89)	4
		Tydzień 72.	-32,0 (19,5)	3
		Tydzień 96.	-17,6 (48,2)	5
		Tydzień 120.	-30,2 (21,2)	5
		Tydzień 144.	-7,3 (62,6)	4
		Tydzień 168.	-70,0 (b/d)	1
		Tydzień 192.	-67,0 (b/d)##	1
		Tydzień 216.	-53,0 (b/d)	1
		Tydzień 240.	-84,0 (b/d)^	1
		Tydzień 2.	40,19 (78,13)	4
		Tydzień 4.	-9,30 (16,66)	4
		Tydzień 6.	-11,26 (20,00)	4
		Tydzień 12.	-14,59 (24,40)	3
		Tydzień 24.	-12,69 (20,09)	4
		Tydzień 48.	-2,67 (2,52)	3
		Tydzień 60.	-2,33 (2,08)	3
		Tydzień 2.	-133,67 (163,64)	3
		Tydzień 4.	-169,80 (319,87)	5
		Tydzień 6.	-193,40 (346,29)	5
		Tydzień 12.	-218,40 (372,20)	5
		Tydzień 24.	-176,20 (301,55)	5
		Tydzień 48.	-58,67 (70,87)	3
		Tydzień 60.	-58,67 (69,37)	3
<p>*według danych przedstawionych w Tabeli S5 w publikacji <i>Jones 2017</i> zmiana stężenia AIAT względem wartości początkowych wynosiła u poszczególnych chorych: chory 01-002: -44% (stężenie AIAT wynosiło 0,2 x GGN), chory 01-003: -9% (stężenie AIAT wynosiło 0,7 x GGN), chory 02-001: -62% (stężenie AIAT wynosiło 0,65 x GGN), chory 02-002: -36% (stężenie AIAT wynosiło 0,4 x GGN), chory 02-003: -67% (stężenie AIAT wynosiło 1,2 x GGN)</p> <p>**według danych przedstawionych w Tabeli S5 w publikacji <i>Jones 2017</i> zmiana stężenia AspAT względem wartości początkowych wynosiła u poszczególnych chorych: chory 01-002: -47%, chory 01-003: -65%, chory 02-001: -67%, chory 02-002: -48%, chory 02-003: -34%</p>				

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

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 51. Procentowa zmiana parametrów funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)		SEB	
				Mediana (zakres)	N
VITAL (Jones 2016)	Zmiana stężenia AIAT	Data odcięcia danych: 26.07.2015 33,8 (b/d) [mies.] [^]		-45,59 (-68,46; 80,00)	5
	Zmiana stężenia AspAT			-39,36 (-65,33; -4,26)	
	Zmiana stężenia albumin			11,84 (3,81; 73,68)	
VITAL (Friedman 2017)	Zmiana stężenia AIAT	Data odcięcia danych: 26.01.2016 2 lata i 10 mies. (b/d)*		-36,0 (-67,1; -6,3)	
	Zmiana stężenia AspAT			-47,9 (-67,2; -34,0)	
	Zmiana stężenia albumin			8,5 (-5,0; 63,2)	
VITAL (Jones 2017b)	Zmiana stężenia AIAT	Data odcięcia danych: 28.08.2016**		-38 (-85; 11)	
	Zmiana stężenia AspAT			-59 (-64; -34)	
	Zmiana stężenia albumin			11 (3; 79)	
VITAL (Jones 2018, Jones 2018a)	Zmiana stężenia AIAT	Data odcięcia danych: 08.2017 r.#	Tydzień 48.	-29,6 (b/d)	4
			Tydzień 96.	-7,4 (b/d)	5
			Tydzień 144.	-12,5 (b/d)	5

*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy
**dane dla chorych którzy przeżyli do ≥36. m.ż.
[^]wartość w postaci średniej, najstarszy chory otrzymywał SEB od 4 lat i 3 mies.
#czas trwania terapii SEB wynosił od 228 do 263 tygodni

Parametry hematologiczne

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

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

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

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

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 52. Częstość występowania zmiany parametrów laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
Hemoglobina (Hb)#				
VITAL (Jones 2017, EMA 2015)	Osiągnięcie TFNH przez min. 4 tyg. podczas leczenia* [^]	Data odcięcia danych: 10.06.2014	5 (83,3)**	6
	Utrzymanie TFHN***	60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	2 (33,3)	
VITAL (Vijay 2021, Vijay 2019, dane od Wnioskodawcy, NCT01371825)	Osiągnięcie TFNH przez min. 4 tyg. podczas leczenia	60 mies. (5 lat)	6 (100,0)	6 ^o
	Utrzymanie TFHN*** ^o		2 (33,3)	
VITAL (Jones 2017)	Wzrost stężenia Hb względem wartości początkowych	Data odcięcia danych: 26.01.2016	4 (80,0)	5
	Brak zmiany stężenia Hb względem wartości początkowych	2 lata i 10 mies. (b/d) ^{^^}	1 (20,0)	
Płytki krwi				

Ferrytyna				
VITAL (Jones 2017, EMA 2015)	Zmniejszenie stężenia ferrytyny wzgl. wartości początkowych##	Data odcięcia danych: 10.06.2014	6 (100,0)	6
	Prawidłowe wartości ferrytyny	60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	5 (83,3)###	
<p>*poziomy hemoglobiny stale powyżej skorygowanej pod względem wieku wartości LLN przez minimalny okres 4 tygodni, bez transfuzji w tym okresie lub przez 2 tygodnie przed pierwszym pomiarem hemoglobiny w tym okresie</p> <p>**w tym u 3 z 6 chorych, którzy mieli niski poziom hemoglobiny na początku badania</p> <p>***brak transfuzji w 6. tygodniu i poziomy hemoglobiny poniżej dostosowanej do wieku dolnej granicy normy w 8. tygodniu i kontynuowane przez ≥13 tygodni</p> <p>^według danych wskazanych w dokumencie EMA 2015 szacowana metodą Kaplan-Meier mediana czasu do wystąpienia krótkookresowej TFHN wynosiła 4,6 mies. (95%CI: 0,2; n/o)</p> <p>^^najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy</p> <p>#według danych przedstawionych w Tabeli S5 w publikacji Jones 2017 zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych wynosiła: chory 01-002: 7%, chory 01-003: 75%, chory 02-001: 21%, chory 02-002: 17%, chory 02-003: brak zmiany</p> <p>##w pierwszym tygodniu mediana redukcji wynosiła -122 µg/l (zakres: -6934; -72, n=4), a w tygodniu 6. poziom zmienił się o -269 µg/l (zakres: -11,171; -215 µg/l, n=3)</p> <p>###w dokumencie EMA 2015 wskazano, iż stężenie ferrytyny zostało znormalizowane u wszystkich 4 chorych, którzy mieli podwyższony poziom wyjściowy (czas do normalizacji wynosił od około 1 tygodnia do 13 tygodni i, jak można się spodziewać, był dłuższy u osób z wyższym początkowym poziomem ferrytyny)</p> <p>◇u 6 chorych u których można było przeprowadzić ocenę, w tym u 3 chorych u których występował niski poziom hemoglobiny w chwili rozpoczęcia badania</p> <p>◇◇utrzymanie przez 13 tygodni lub dłużej</p>				

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

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

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

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

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 53. Zmiana parametrów hematologicznych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			Mediana (zakres)	N
Zmiana parametrów hematologicznych względem wartości początkowych [%]				
VITAL (Jones 2016)	Zmiana stężenia Hb	Data odcięcia danych: 26.07.2015, 33,8 (b/d) [mies.]^	29,79 (4,21; 61,11)	5
	Zmiana poziomu płytek krwi		0,39 (-10,59; 97,69)	
VITAL (Friedman 2017)	Zmiana stężenia Hb	Data odcięcia danych: 26.01.2016, 2 lata i 10 mies. (b/d)*	6,5 (-7,5; 76,4)	5
	Zmiana poziomu płytek krwi		61,1 (-25,4; 164,2)	
VITAL (Jones 2017b)	Zmiana stężenia Hb	Data odcięcia danych: 28.08.2016**	29 (0; 75)	5
Zmiana parametrów hematologicznych względem wartości początkowych [µg/l]				
VITAL (NCT01371825)	Zmiana stężenia ferrytyny	12 mies.	-294,40 (-562,2; -271,0)	3
		24 mies.	-239,00 (-298,0; -235,0)	3
		36 mies.	-262,95 (-566,6; -166,0)	4
		48 mies.	-268,00 (-278,0; -179,0)	3
		60 mies.	-213,00 (-543,9; -155,0)	3
<p>*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy</p> <p>**dane dla chorych którzy przeżyli do ≥36. m.ż.</p> <p>^wartość podana w postaci średniej, najstarszy chory otrzymywał SEB od 4 lat i 3 mies.</p>				

Żaden z pięciu chorych w badaniu VITAL nie wymagał transfuzji krwi od momentu osiągnięcia wieku 1 roku i 11 miesięcy. Natomiast w historycznej grupie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 transfuzje krwi wykonano u 62,9%

chorych w badaniu i nie zaobserwowano zmiany poziomów hemoglobiny od momentu rozpoznania choroby do śmierci.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 54. Częstość wykonywania transfuzji krwi

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB		NPCh (historyczna grupa kontrolna)	
			n (%)	N	n (%)	N
VITAL, LAL-1-NH01 (Jones 2017, EMA 2015)	Transfuzja krwi	Data odcięcia danych: 26.01.2016 2 lata i 10 mies. (b/d)*	0 (0,0)**	5	b/d (62,9)	b/d

*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy
**transfuzje krwi od momentu osiągnięcia wieku 1 roku i 11 miesięcy przez chorego

Parametry dotyczące oceny dyslipidemii

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

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

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

W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 55. Częstość występowania zmian parametrów dotyczących oceny dyslipidemii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (Jones 2017)	Obniżenie i normalizacja stężenia triglicerydów u chorych z hipertriglicerydemią	Data odcięcia danych: 10.06.2014 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (100,0)	4
	Wzrost stężenia cholesterolu HDL		5 (83,3)	6
	Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL		5 (83,3)	6
	Normalizacja stężenia cholesterolu LDL u chorych którzy mieli podwyższony cholesterol LDL na początku badania lub przy pierwszej dostępnej ocenie		2 (100,0)	2

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 56. Parametry dotyczące oceny dyslipidemii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			Mediana (zakres)	N
	Cholesterol całkowity	60 mies.	112,1 (93; 131)	3

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

Ocena rozmiaru wątroby

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

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

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

Tabela 57. Częstość występowania poszczególnych ocen rozmiaru wątroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (EMA 2015)	Poprawa w ocenie wielkości wątroby w badaniu fizykalnym, u chorych, którzy przeżyli do ≥ 4 . tygodnia	Data odcięcia danych: 10.06.2014 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (100,0)	6
	Niewyczuwalna wątroba w badaniu palpacyjnym		3 (75,0)	4*

*chorzy z dostępnymi danymi do 36. tygodnia

Wynik biopsji wątroby

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

Ocena rozmiaru śledziony

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

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

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

Tabela 58. Częstość występowania poszczególnych ocen rozmiaru śledziony

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (EMA 2015)	Poprawa w ocenie wielkości śledziony w badaniu fizykalnym	Data odcięcia danych: 10.06.2014 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	5 (100,0)	5*
	Niewyczuwalna śledziony w badaniu palpacyjnym		2 (50,0)	4**
	Znaczące zmniejszenie śledziony		3 (100,0)	3***
			4 (100,0)	4^

*chorzy, którzy mieli wyczuwalną śledzionę w chwili rozpoczęcia badania
 **chorzy z dostępnymi danymi do 20. tygodnia
 ***chorzy z dostępnymi danymi do 36. tygodnia
 ^chorzy którzy mieli śledziony o długości od 4 do 8 cm poza marginesem łuku żeberowego w chwili rozpoczęcia badania

Przesiewowy test rozwoju Denver II

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

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

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

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

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

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

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 59. Częstość występowania poszczególnych wyników testu rozwoju Denver II

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (Jones 2017)	„Normalne” zdolności adaptacyjne, językowe i osobowościowo-społeczne	Data odcięcia danych: 10.06.2014 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (80,0)	5
	„Podejrzane” zdolności adaptacyjne, językowe i osobowościowo-społeczne		1 (20,0)	
	„Normalne” zdolności motoryczne		2 (40,0)	
	„Podejrzane” zdolności motoryczne		3 (60,0)	
VITAL (Jones 2016)	„Normalne” zdolności adaptacyjne, językowe, motoryczne i osobowościowo-społeczne	Data odcięcia danych: 26.07.2015	4 (80,0)	5
	„Podejrzane” zdolności adaptacyjne, językowe, motoryczne i osobowościowo-społeczne	33,8 (b/d) [mies.]^	1 (20,0)	
VITAL (Jones 2017)	„Normalne” zdolności motoryczne, adaptacyjne, językowe i osobowościowo-społeczne	Data odcięcia danych: 26.01.2016	4 (80,0)	5
	„Normalne” zdolności adaptacyjne, motoryczne i osobowościowo-społeczne oraz „podejrzane” zdolności językowe	2 lata i 10 mies. (b/d)*	1 (20,0)	
VITAL (Jones 2017b)	„Normalne” zdolności adaptacyjne, językowe, motoryczne i osobowościowo-społeczne	Data odcięcia danych: 28.08.2016**	5 (100,0)	5
VITAL (Friedman 2017)	„Normalne” zdolności		4 (80,0)	
	„Podejrzane” zdolności		1 (20,0)	

*najdłuższy czas ekspozycji na lek wynosił 4 lata i 9 miesięcy
 **dane dla chorych którzy przeżyli do ≥ 36 . m.ż.
 ^wartość w postaci średniej, najstarszy chory otrzymywał SEB od 4 lat i 3 mies.

Ocena skuteczności SEB na podstawie jednoramiennego badania LAL-CL08

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

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

W ramach uzupełnienia dodano również dodatkowe dane do badania z publikacji *Vijay 2021*, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Przeżycie chorych**Częstość przeżycia chorych**

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 60. Częstość przeżycia chorych do 12., 18., 24. i 36. miesiąca życia – obserwacja 36 mies.

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

*w danych od Wnioskodawcy i w publikacji Vijay 2021 (dane wskazano, że wiek chorych przy ostatniej obserwacji wynosił 27,76; 30,72; 36,80; 37,32; 39,10; 39,36; 40,05; 40,57 mies.,
 **według danych przedstawionych w publikacji Vijay 2021 mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 3,2 (2,3; 3,4) lat; chorzy kontynuowali stosowanie SEB
[^]dane dla 2 chorych niemożliwe do określenia. Po upływie 36 miesięcy badania, 2 chorych wciąż żyło i brało w nim udział, jednak do tego momentu nie osiągnęli oni jeszcze wieku określonego w analizie. W związku z tym, wykluczono ich z obliczeń dotyczących odsetka przeżycia
 ^^w publikacji Vijay 2021 wskazano, że szacowane przeżycie chorych do 3 lat wynosiło 80%

Zgon

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

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 61. Częstość występowania zgonu – obserwacja 36 mies.

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

Wskaźnik z-score

W badaniu *LAL-CL08* oceniano zmianę wskaźnika z-score dla WFH względem wartości określonej na początku badania. Mediany zmiany wskaźnika uległy obniżeniu w 4. tygodniu badania, jednak począwszy od 24. tygodnia obserwowano konsekwentnie następującą poprawę wyniku. W abstrakcie konferencyjnym *Jones 2017a* wskazano, że wskaźnik z-score dla WFA w 48. tygodniu mieścił się w zakresie od -1,4 do 0,7, a mediana zwiększenia wyniku wynosiła 2,1.

Tabela 64.

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

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

Tabela poniższej zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 65. Wartości wskaźników z-score na siatce centylowej

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB		
			Mediana (zakres)	N	
<i>LAL-CL08 (Vijay 2021)</i>	Wartości wskaźników z-score dla wyników na siatce centylowej	Obwód środkowej części ramienia	4 tyg.*	-4,27 (b/d)	5
			8 tyg.*	-2,22 (b/d)	6
			12 tyg.*	-1,63 (b/d)	7
			16 tyg.*	-1,35 (b/d)	5
			36 tyg.*	-1,48 (b/d)	4
			48 tyg.*	-1,13 (b/d)	3
			60 tyg.*	0,18 (b/d)	3
			72 tyg.*	-0,02 (b/d)	3
			84 tyg.	0,190 (-1,42; 1,08)	5
			96 tyg.*	1,95 (b/d)	1

*na podstawie danych odczytanych z wykresu

Zahamowanie rozwoju, wyniszczenie lub niedowaga

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

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe informacje.

Tabela 66. Częstość występowania zahamowania rozwoju, wyniszczenia lub niedowagi

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
<i>LAL-CL08 (NCT02193867)</i>	Zahamowanie rozwoju*	12 mies.	0 (0,0)	8
		24 mies.	0 (0,0)	8
		36 mies.	0 (0,0)	5

LAL-CL08 (NCT02193867)	Wyniszczenie**	12 mies.	0 (0,0)	8
		24 mies.	0 (0,0)	8
		36 mies.	0 (0,0)	5
LAL-CL08 (NCT02193867)	Niedowaga***	12 mies.	0 (0,0)	8
		24 mies.	0 (0,0)	8
		36 mies.	0 (0,0)	5
*LAL-CL08: zahamowanie rozwoju zdefiniowano jako co najmniej 2 wartości SD poniżej mediany dla wyniku siatki centylowej LFA/HFA				
**LAL-CL08: wyniszczenie zdefiniowano jako co najmniej 2 wartości SD poniżej mediany dla wyniku siatki centylowej WFL/WFH				
***LAL-CL08: niedowagę zdefiniowano jako co najmniej 2 wartości SD poniżej mediany dla wyniku siatki centylowej WFA				

Parametry oceny funkcjonowania wątroby

Częstość występowania normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby

W badaniu LAL-CL08 oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację aktywności transaminaz. Po zakończeniu leczenia SEB, dane te odnośnie odsetka chorych, którzy osiągnęli normalizację aktywności AIAT i AspAT prezentowały się następująco – 42,9 i 50,0% chorych. Wśród chorych, u których nie zaobserwowano normalizacji aktywności (lub stwierdzano ją rzadko), często wykazywano ich poprawę wraz z dalszym leczeniem SEB.

Tabela poniższej zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 67. Częstość występowania normalizacji parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby

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

Zmiana aktywności parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

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

Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Zmiana aktywności parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby względem wartości początkowych

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

Procentowa zmiana aktywności transaminaz względem wartości początkowych

W badaniu LAL-CL08 (Jones 2018) początkowa wartość aktywności AIAT wynosiła 37,0 j/l i uległa obniżeniu o odpowiednio 55,2% i 90,3% względem wartości początkowych w 24. i 36. miesiącu badania. Dla 12 miesiąca obserwacji nie stwierdzono żadnych zmian wartości aktywności AIAT. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Procentowa zmiana aktywności transaminaz względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEN	
				Mediana (zakres)	N
LAL-CL08 (Jones 2018a)	Zmiana aktywności transaminaz względem wartości początkowych [%]	AIAT	12 mies. (48 tyg.)	0,0 (b/d)	7
LAL-CL08 (Jones 2018)			24 mies. (96 tyg.)	-55,2 (b/d)	5
LAL-CL08 (Jones 2018)			36 mies. (144 tyg.)	-90,3 (b/d)	1*

*w abstrakcie konferencyjnym Jones 2018 podano, iż liczba chorych z dostępnymi informacjami wynosiła n=1, natomiast w abstrakcie konferencyjnym Jones 2018a dla tego samego punktu końcowego podano wartość n=2

Parametry dotyczące oceny dyslipidemii

Częstość występowania normalizacji stężenia lipidów

Badanie	Punkt końcowy		OBS	SEN	
				Mediana (zakres)	N
LAL-CL08 (Jones 2018a)	Zmiana stężenia lipidów	AIAT	12 mies. (48 tyg.)	0,0 (b/d)	7
LAL-CL08 (Jones 2018)			24 mies. (96 tyg.)	-55,2 (b/d)	5
LAL-CL08 (Jones 2018)			36 mies. (144 tyg.)	-90,3 (b/d)	1*

Tabela poniżej zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 72.

LAL-CL08 (Vijay 2021)	Hemoglobina - Osiągnięcie TFHN	36 mies.	7 (70,0)**	10
	Hemoglobina - Utrzymanie TFHN		0 (0,0)**	

**większość chorych utrzymała TFHN przez co najmniej 13 tyg., ale żaden chory nie spełnił formalnych kryteriów utrzymania TFHN, ponieważ TFHN został osiągnięty dopiero po 8 tygodniu
 ^szacowana mediana czasu do osiągnięcia TFHN wynosiła 5,5 (3,7; 19,6) mies.

Zmiana wartości parametrów hematologicznych względem wartości początkowej

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

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

Stężenie hemoglobiny

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe informacje.

Tabela 74. Stężenie hemoglobiny – obserwacja 39 mies. (156 tyg.)

Badanie	Punkt końcowy	SEB	
		Mediana (zakres)	N
LAL-CL08 (Vijay 2021)	Stężenie hemoglobiny [g/l]	113,0 (103; 129)	4

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.1.2.1. Populacja dzieci i dorosłych

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

Bezpieczeństwo terapii SEB u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL ocenione zostało na podstawie podwójnie zaślepionego badania *ARISE* (publikacja *Burton 2015*). W badaniu wykonano porównawczą ocenę SEB+BSC względem grupy PLC+BSC18.

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

Zgon

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

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki

Tabela 78. Częstość występowania zgonu – obserwacja 20 tyg.

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

Ciężkie działania niepożądane

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 79. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (DN) – obserwacja 20 tyg.

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

Działania niepożądane

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

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 80. Częstość występowania działań niepożądanych (DN) – obserwacja 20 tyg.

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 81. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ZN) – obserwacja 20 tyg.

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

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

Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 82. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ZN) o ciężkim stopniu nasilenia – obserwacja 20 tyg.

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

Zdarzenia niepożądane

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

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

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 83. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – obserwacja 20 tyg.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
	Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE	
	Grypa	0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE	
	Opryszczka wargowa	1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE	
	Infekcja wirusowa	0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE	
	Infekcja żołądka i jelit	1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE	
Zaburzenia psychiczne										
ARISE (NCT01757184)	Niepokój	2 (5,6)	36	0 (0,0)	30	6,44 (0,39; 106,38)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE	
Zaburzenia układu nerwowego										
ARISE (Burton 2015)**	Ból głowy	10 (27,8)	36	6 (20,0)	30	1,54 (0,49; 4,88)	0,08 (-0,13; 0,28)	n/d	NIE	
ARISE (NCT01757184)	Zawroty głowy	0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE	
	Omdlenie	2 (5,6)		0 (0,0)		6,44 (0,39; 106,38)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE	
	Senność	1 (2,8)		1 (3,3)		0,83 (0,05; 13,83)	-0,01 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE	
Zaburzenia serca										
ARISE (NCT01757184)	Arytmia	0 (0,0)	36	2 (6,7)	30	0,11 (0,01; 1,77)	-0,07 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE	
Zaburzenia naczyniowe										
ARISE (Burton 2015)**	Krwawienie z nosa	4 (11,1)	36	6 (20,0)	30	0,50 (0,13; 1,97)	-0,09 (-0,27; 0,09)	n/d	NIE	
ARISE (NCT01757184)	Nadciśnienie	1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
ARISE (Burton 2015)**	Zakażenie górnych dróg oddech.	6 (16,7)	36	6 (20,0)	30	0,80 (0,23; 2,80)	-0,03 (-0,22; 0,15)	n/d	NIE	
	Zapalenie nosogardzieli	4 (11,1)		3 (10,0)		1,13 (0,23; 5,47)	0,01 (-0,14; 0,16)	n/d	NIE	
	Kaszel	3 (8,3)		3 (10,0)		0,82 (0,15; 4,39)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE	
ARISE (NCT01757184)	Ból jamy ustnej i gardła	6 (16,7)		1 (3,3)		5,80 (0,66; 51,19)	0,13 (-0,004; 0,27)	n/d	NIE	
	Krwawienie z nosa	4 (11,1)		6 (20,0)		0,50 (0,13; 1,97)	-0,09 (-0,27; 0,09)	n/d	NIE	
	Wyciek z nosa	2 (5,6)		1 (3,3)		1,71 (0,15; 19,79)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE	
	Astma	1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE	
	Katar alergiczny	1 (2,8)	0 (0,0)	6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE			
Zatkany nos	0 (0,0)	1 (3,3)	0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE				
Mokry kaszel	1 (2,8)	0 (0,0)	6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE				
Zaburzenia żołądka i jelit										
ARISE (Burton 2015)**	Biegunka	6 (16,7)	36	5 (16,7)	30	1,00 (0,27; 3,67)	0,00 (-0,18; 0,18)	n/d	NIE	
	Ból jamy ustnej i gardła	6 (16,7)		1 (3,3)		5,80 (0,66; 51,19)	0,13 (-0,004; 0,27)	n/d	NIE	
	Ból brzucha	3 (8,3)		1 (3,3)		2,64 (0,26; 26,76)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE	
	Zaparcia	3 (8,3)		1 (3,3)		2,64 (0,26; 26,76)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE	
	Nudności	3 (8,3)		2 (6,7)		1,27 (0,20; 8,17)	0,02 (-0,11; 0,14)	n/d	NIE	
	Wymioty	3 (8,3)		3 (10,0)		0,82 (0,15; 4,39)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE	
ARISE (NCT01757184)	Ból nadbrzusza	2 (5,6)	2 (6,7)	0,82 (0,11; 6,23)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE			
	Odynofagia	0 (0,0)	1 (3,3)	0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE			
	Dyskomfort w obrębie brzucha	0 (0,0)	1 (3,3)	0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE			
	Refluks żołądkowo-przełykowy	1 (2,8)	0 (0,0)	6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE			
	Zapalenie żołądka	1 (2,8)	0 (0,0)	6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
ARISE (NCT01757184)	Wysypka	1 (2,8)	36	3 (10,0)	30	0,26 (0,03; 2,61)	-0,07 (-0,19; 0,05)	n/d	NIE	
	Wybroczyny	1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	SEB+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
	Świąd	1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
ARISE (NCT01757184)	Ból stawów	2 (5,6)	36	1 (3,3)	30	1,71 (0,15; 19,79)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE	
	Ból mięśniowo-szkieletowy	1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE	
	Ból kończyn	1 (2,8)		0 (0,0)		6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE	
	Ból mięśni	0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
ARISE (NCT01757184)	Bolesne miesiączkowanie u kobiet	0 (0,0)	18	1 (6,7)	15	0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
ARISE (Burton 2015)**	Gorączka	7 (19,4)	36	6 (20,0)	30	0,97 (0,29; 3,26)	-0,01 (-0,20; 0,19)	n/d	NIE	
	Astenia	3 (8,3)		1 (3,3)		2,64 (0,26; 26,76)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE	
ARISE (NCT01757184)	Ból w klatce piersiowej	1 (2,8)	36	0 (0,0)	30	6,25 (0,12; 320,40)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE	
	Złe samopoczucie	0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE	
	Zmęczenie	0 (0,0)		2 (6,7)		0,11 (0,01; 1,77)	-0,07 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE	
	Ból w miejscu szczepienia	0 (0,0)		2 (6,7)		0,11 (0,01; 1,77)	-0,07 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE	
Badania diagnostyczne										
ARISE (NCT01757184)	Zwiększenie temperatury ciała	2 (5,6)	36	1 (3,3)	30	1,71 (0,15; 19,79)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
ARISE (Burton 2015)**	Reakcje związane z wlewem	2 (5,6)***	36	4 (13,3)	30	0,38 (0,06; 2,25)	-0,08 (-0,22; 0,07)	n/d	NIE	
ARISE (NCT01757184)	Ból po zabiegu (biopsji) niezwiązany ze stosowanym lekiem	1 (2,8)		3 (8,3)		0,26 (0,03; 2,61)	-0,07 (-0,19; 0,05)	n/d	NIE	
	Skręcenie więzadła	1 (2,8)		1 (3,3)		0,83 (0,05; 13,83)	-0,01 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE	
	Skaleczenie	0 (0,0)		1 (3,3)		0,11 (0,00; 5,68)	-0,03 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE	

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

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

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

Powstawanie przeciwciał

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

W dokumencie *EMA 2015* wskazano, iż ADA wystąpiły u chorych w czasie pierwszych 3 miesięcy ekspozycji i ani jeden z 5 chorych z ADA nie rozwinął przeciwciał neutralizujących w żadnym momencie, z wyjątkiem częściowego zahamowania pobierania do komórek tuż powyżej punktu odcięcia testu u 1 chorego w 12. tygodniu¹⁹. Próbkę od tego chorego były negatywne pod względem hamowania pobierania komórek we wszystkich innych punktach czasowych (w tym w tygodniu 20. i 28.), co może reprezentować izolowany wynik fałszywie dodatni. Dwóch chorych miało pozytywny wynik tylko w jednym punkcie czasowym i żaden z 5 chorych z dodatnim mianem ADA nie miał dodatniego wyniku w ostatnim punkcie czasowym przed odcięciem danych. Przegląd wyników skuteczności wśród 5 osób z dodatnim wynikiem wykazał, że u ich wszystkich zaobserwowano spadek od wartości początkowej do ostatniego punktu czasowego w okresie podwójnie ślepej próby w zakresie aktywności AIAT, AspAT i stężenia cholesterolu LDL. Zatem także wśród osób z dodatnim wynikiem ADA obserwowano dowody skuteczności sebelipazy alfa.

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

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

Zgon

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

W tabeli podano szczegółowe wyniki.

Tabela 84. Częstość występowania zgonu – obserwacja 256 tyg.

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

Ciężkie działania niepożądane

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

W tabeli podano szczegółowe wyniki.

Tabela 85. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – obserwacja 256 tyg.

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

Zdarzenia niepożądane

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

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

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 86. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
ARISE (NCT01757184)	Zdarzenia niepożądane ogółem	256 tyg.	35 (97,2)	36
ARISE (Wilson 2018)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	52 tyg.	0 (0,0)	b/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ARISE (NCT01757184)	Zapalenie nosogardzieli	256 tyg.	17 (47,2)	36
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		10 (27,8)	
	Zapalenie gardła		6 (16,7)	
	Zapalenie żołądka i jelit		5 (13,9)	
	Katar		4 (11,1)	
	Zapalenie zatok		4 (11,1)	
	Zapalenie migdałków		4 (11,1)	
	Zakażenie dróg oddechowych		3 (8,3)	
	Grypa		3 (8,3)	
	Zapalenie ucha środkowego		3 (8,3)	
	Zapalenie oskrzeli		2 (5,6)	
	Zapalenie dróg moczowych		2 (5,6)	
	Infekcja ucha		2 (5,6)	
	Ospa wietrzna		1 (2,8)	
	Zapalenie spojówek		1 (2,8)	
	Opryszczka wargowa		1 (2,8)	
Zapalenie sromu i pochwy u kobiet	1 (5,6)	18		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
ARISE (NCT01757184)	Niedokrwistość	256 tyg.	2 (5,6)	36
	Eozynofilia		1 (2,8)	
Zaburzenia układu immunologicznego				
ARISE (NCT01757184)	Alergia sezonowa	256 tyg.	4 (11,1)	36
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
ARISE (NCT01757184)	Niedobór witaminy D	256 tyg.	8 (22,2)	36
	Niedobór żelaza		3 (8,3)	
Zaburzenia układu nerwowego				
ARISE (NCT01757184)	Ból głowy	256 tyg.	19 (52,8)	36
	Zawroty głowy		6 (16,7)	
	Omdlenie		1 (2,8)	
	Senność		1 (2,8)	
Zaburzenia psychiczne				
ARISE (NCT01757184)	Niepokój	256 tyg.	2 (5,6)	36
	Zaburzenia ze spektrum autyzmu		2 (5,6)	
Zaburzenia ucha i błędnika				
ARISE (NCT01757184)	Ból ucha	256 tyg.	1 (2,8)	36
Zaburzenia naczyniowe				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB+BSC→SEB+BSC	
			n (%)	N
ARISE (NCT01757184)	Nadciśnienie	256 tyg.	2 (5,6)	36
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
ARISE (NCT01757184)	Kaszel	256 tyg.	12 (33,3)	36
	Wyciek z nosa		8 (22,2)	
	Ból jamy ustnej i gardła		5 (13,9)	
	Krwawienie z nosa		5 (13,9)	
	Zatkany nos		5 (13,9)	
	Katar alergiczny		4 (11,1)	
	Astma		2 (5,6)	
Zaburzenia żołądka i jelit				
ARISE (NCT01757184)	Ból nadbrzusza	256 tyg.	10 (27,8)	36
	Wymioty		9 (25,0)	
	Biegunka		7 (19,4)	
	Ból brzucha		7 (19,4)	
	Nudności		5 (13,9)	
	Zaparcia		4 (11,1)	
	Odynofagia		2 (5,6)	
	Zapalenie żołądka		2 (5,6)	
	Ból zęba		1 (2,8)	
	Dyskomfort w obrębie brzucha		1 (2,8)	
	Refluks żołądkowo-przelykowy		1 (2,8)	
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
ARISE (NCT01757184)	Pokrzywka	256 tyg.	3 (8,3)	36
	Wysypka		2 (5,6)	
	Zapalenie skóry		2 (5,6)	
	Wybroczyny		1 (2,8)	
	Atopowe zapalenie skóry		1 (2,8)	
	Egzema		1 (2,8)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
ARISE (NCT01757184)	Ból stawów	256 tyg.	3 (8,3)	36
	Ból mięśniowo-szkieletowy		3 (8,3)	
	Ból pleców		2 (5,6)	
	Ból ścięgien		2 (5,6)	
	Ból kończyn		3 (8,3)	
	Osteoporoza		2 (5,6)	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
ARISE (NCT01757184)	Bolesne miesiączkowanie u kobiet	256 tyg.	3 (16,7)	18
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
ARISE (NCT01757184)	Gorączka	256 tyg.	15 (41,7)	36
	Zmęczenie		3 (8,3)	
	Złe samopoczucie		2 (5,6)	
	Ból w klatce piersiowej		1 (2,8)	
	Astenia		1 (2,8)	
Badania diagnostyczne				
ARISE (NCT01757184)	Wzrost stężenia cholesterolu we krwi	256 tyg.	2 (5,6)	36
	Wzrost ciśnienia krwi		2 (5,6)	
	Szmer sercowy		2 (5,6)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				

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

Ocena bezpieczeństwa SEB na podstawie jednoramiennego badania LAL-CL06

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

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

W przypadku badania LAL-CL06 (dane z bazy *Clinical Trials*) ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z podziałem na grupy chorych stosujących poszczególne dawki sebelipazy alfa: SEB w dawce 0,35 mg/kg QOW20 (n=1), SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=31), SEB w dawce 1,0 mg/kg QW21 (n=2), SEB w dawce 3,0 mg/kg QOW (n=11) oraz SEB w dawce 3,0 mg/kg QW (n=4).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Zgon

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

Ciężkie działania niepożądane

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

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

Działania niepożądane

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88. Częstość występowania działań niepożądanych

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 89. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – obserwacja 36 mies. (144 tyg.)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stosowana dawka	SEB	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	1,0 mg/kg QOW	8 (25,8)	31
		3,0 mg/kg QOW	3 (27,3)	11
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zapalenie płuc	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia układu immunologicznego				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Reakcja anafilaktyczna	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Przeciążenie płynami	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
Zaburzenia naczyniowe				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Wstrząs	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Odma płucna	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
Zaburzenia żołądka i jelit				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Ból brzucha	1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
	Ból w dolnej części brzucha	3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Krwotok z przewodu pokarmowego	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zaburzenia czynności wątroby	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Pęknięcie obojczyka	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
	Pęknięcie kości promieniowej		1 (3,2)	
Procedury medyczne i chirurgiczne				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Przeszczep wątroby	3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)				
LAL-CL06 (NCT02112994)	Uszkodzenie urządzenia	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31

Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

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

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 90. Częstość występowania ZN o ciężkim stopniu nasilenia powstałych w czasie leczenia – obserwacja 36 mies. (144 tyg.)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa wiekowa [lata]	SEB	
			n (%)	N
LAL-CL06 (NCT02112994)		2 ≤4	1 (16,7)	6

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa wiekowa [lata]	SEB	
			n (%)	N
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia	4-18	1 (6,2)	16
		>18	2 (22,2)	9

Zdarzenia niepożądane

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

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

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 91. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ZN)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Ogółem	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	30 (96,8)	31
			3,0 mg/kg QOW	10 (90,9)	11
			3,0 mg/kg QW	4 (100,0)	4
LAL-CL06 (Burton 2017)	ZN prowadzące do przerwania leczenia	24 mies. (96 tyg.)	Ogółem	0 (0,0)	31
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Katar	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zapalenie nosogardzieli		1,0 mg/kg QOW	13 (41,9)	31
			3,0 mg/kg QOW	4 (36,4)	11
	Zakażenia górnych dróg oddechowych		3,0 mg/kg QW	3 (75,0)	4
			1,0 mg/kg QOW	7 (22,6)	31
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych		3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
			3,0 mg/kg QW	2 (50,0)	4
	Nieżyt żołądka i jelit		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Wirusowy nieżyt żołądka i jelit		1,0 mg/kg QOW	6 (19,4)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Wirusowe zakażenie dróg oddechowych		3,0 mg/kg QW	2 (50,0)	4
			1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
	Zapalenie migdałków		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
	Jęczmień oka		3,0 mg/kg QOW	1 (25,0)	4
			1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Grypa		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
			1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
	Ostre zapalenie ucha środkowego		1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
	Zakażenie dróg moczowych		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Infekcja wirusowa		1,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
Infekcja oka	1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31		
	3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11		
Zakażenie dróg oddechowych	3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4		
	1,0 mg/kg QOW	7 (22,6)	31		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Zapalenie zatok		1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
	Ostre zapalenie zatok			2 (6,5)	
	Zapalenie oskrzeli			3 (9,7)	
				2 (6,5)	
	Zapalenie spojówek		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Infekcja ucha		1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
	Mięczak zakaźny		3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Opryszczka jamy ustnej		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
	Zapalenie gardła		1,0 mg/kg QOW	6 (19,4)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zapalenie gardła i migdałków		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Zapalenie tchawicy			1 (9,1)	11
	Zakażenie wirusem ospy wietrznej		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Brodawczak skóry	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Niedokrwistość spowodowana niedoborem Fe	36 mies. (144 tyg.)	3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Makrocytoza		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia układu immunologicznego					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Alergia na ugryzienie stawonoga	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
Zaburzenia endokrynologiczne					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Opóźnione dojrzewanie płciowe	36 mies. (144 tyg.)	3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Niedobór witaminy D.	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	4 (12,9)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
	Niedobór żelaza		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Hipomagnezemia		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia układu nerwowego					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zawroty głowy	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Ból głowy		1,0 mg/kg QOW	10 (32,3)	31
	Hipestezja		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Migrena		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia serca					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Rozszerzenie lewej komory serca	36 mies. (144 tyg.)	3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Przerost lewej komory serca			1 (25,0)	
Zaburzenia naczyniowe					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Niedociśnienie	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Niedociśnienie ortostatyczne		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Krwiak		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
	Kaszel	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	7 (22,6)	31

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Zapalenie skóry Pokrzywka Rumień Wysypka grudkowa Siniak Wybroczyny Zmiana skórna		3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
			1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
			1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			1,0 mg/kg QOW	4 (12,9)	31
			3,0 mg/kg QOW	2 (18,2)	11
1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31			
3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11			
1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Artralgia	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Ból pleców			2 (6,5)	
	Ból mięśniowo-szkieletowy			2 (6,5)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Nietrzymanie moczu	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Zapalenie żołędzi i wewnętrznej blaszki napletka	36 mies. (144 tyg.)	3,0 mg/kg QW	1 (33,3)	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Gorączka Rumień w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	15 (48,4)	31
			3,0 mg/kg QOW	4 (36,4)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			1,0 mg/kg QOW	2 (6,4)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
LAL-CL06 (NCT02112994)	Wzrost temperatury ciała	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	3 (9,7)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Obniżone stężenie całkowite białka w surowicy krwi		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi		3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zwiększona aktywność AIAT		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Zwiększona aktywność AspAT		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Zwiększona aktywność ALP we krwi		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
			3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Zwiększona aktywność GGT		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
			3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
3,0 mg/kg QW		1 (25,0)	4		
Zwiększone stężenie LDL	3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4		
Wydłużony aktywowany częściowy czas protrombinowy	3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
	Kontuzja	36 mies. (144 tyg.)	1,0 mg/kg QOW	4 (12,9)	31

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL06 (NCT02112994)			3,0 mg/kg QOW	3 (27,3)	11
	Ból związany z zabiegiem		3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Otarcie skóry		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Ukąszenie stawonoga		3,0 mg/kg QW	1 (25,0)	4
	Kontuzja kości		1,0 mg/kg QOW	1 (3,2)	31
	Wstrząs mózgu		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Uraz twarzy			1 (9,1)	
	Pęknięcie kości przedramienia		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Uraz kończyny		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
	Zadrapanie		1,0 mg/kg QOW	2 (6,5)	31
	Zranienie		3,0 mg/kg QOW	1 (9,1)	11
				1 (9,1)	
				1 (9,1)	

Reakcje związane z infuzją

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją – obserwacja 24 mies. (96 tyg.)

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

Powstawanie przeciwciał

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

Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 93. Częstość powstawania przeciwciał

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

4.2.1.2.2. Populacja niemowląt

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

Bezpieczeństwo terapii SEB u niemowląt z niedoborem LAL ocenione zostało na podstawie otwartego badania VITAL (publikacja *Jones 2017*). W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania VITAL z dokumentu *EMA 2015* oraz dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Jones 2017b* i w abstrakcie konferencyjnym *Jones 2018*. Dodatkowo w raporcie uwzględniono dane z badania VITAL przedstawione w bazie *ClinicalTrials.gov*. W

raporcie przedstawiono także dane do badania *VITAL* z posteru konferencyjnego *Vijay 2019* otrzymanego od Wnioskodawcy oraz w *dokumentcie otrzymanym od Wnioskodawcy*. W ramach uzupełnienia dodano również dodatkowe dane do badania z publikacji *Vijay 2021*, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania *VITAL* włączono 9 chorych z szybko postępującą postacią LAL-D w wieku poniżej 8 miesiąca życia²⁵ w chwili podania pierwszej infuzji, u których odnotowano zaburzenia wzrostu przed 6. miesiącem życia.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

Zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych

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

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 94. Częstość występowania zgonu z powodu działań (DN) / zdarzeń niepożądanych (ZN)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)		SEB	
				n (%)	N
VITAL (Jones 2017)	Zgon z powodu DN	Data odcięcia danych: 10.06.2014 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	0 (0,0)	9
			0-3 mies.	0 (0,0)	9
			>3-6 mies.	0 (0,0)	6
			>6-12 mies.	0 (0,0)	6
VITAL (Vijay 2021)		60 mies. (5 lat)	Ogółem	0 (0,0)	9
VITAL (Vijay 2021)	Zgon z powodu ZN			4 (44,4)*	9

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

Ciężkie działania niepożądane

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

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 95. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (CDN)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)		SEB	
				n (%)	N
VITAL (Jones 2017)	CDN powstałe w czasie trwania leczenia	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	1 (11,1)*	9
			0-3 mies.	1 (11,1)	9
			>3-6 mies.	0 (0,0)	6
			>6-12 mies.	0 (0,0)	6
VITAL (Vijay 2021)		60 mies. (5 lat)		1 (11,1)**	9

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

**reakcje związane z wlewem

Działania niepożądane

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

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

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 96. Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)		SEB	
				n (%)	N
VITAL (Jones 2017)			Ogółem	6 (66,7)	9
			0-3 mies.	4 (44,4)	9

	Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	Data odcięcia danych: 10.06.2014	>3-6 mies.	1 (16,7)	6
		60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	>6-12 mies.	3 (50,0)	6
VITAL (Vijay 2021)		60 mies. (5 lat)	Ogółem	6 (66,7)*	9

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

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

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 97. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)		SEB	
				n (%)	N
VITAL (Jones 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	Data odcięcia danych: 10.06.2014 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	9 (100,0)	9
			0-3 mies.	7 (77,8)	9
			>3-6 mies.	4 (66,7)	6
			>6-12 mies.	4 (66,7)	6
VITAL (2017b)		Data odcięcia danych: 28.08.2016*	2 (40,0)**	5	
VITAL (Jones 2018, Jones 2018a)		Data odcięcia danych: 08.2017#	9 (100,0)	9	
VITAL (Vijay 2021) [^]		60 mies. (240 tyg.)	9 (100,0)	9	
VITAL (NCT01371825)		260 tyg.	9 (100,0)	9	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
VITAL (NCT01371825)***	Zakażenie w miejscu cewnika	260 tyg.		2 (22,2)	9
	Zakażenie związane z urządzeniem			2 (22,2)	9
	Infekcja wirusowa			2 (22,2)	9
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
VITAL (NCT01371825)***	Gorączka	260 tyg.		3 (33,3)	9

*dane dla chorych którzy przeżyli do ≥ 36 . m.ż.
**w czasie 1 roku przed oceną odnotowano kaszel z chrypą i zespół złego wchłaniania (hipoalbuminemia)
***przedstawiono jedynie zdarzenia występujące co najmniej u 2 chorych
#czas trwania terapii SEB wynosił od 228 do 263 tygodni
[^]w publikacji wskazano że u 1 chorego wystąpiły ciężkie zdarzenia zagrażające życiu (biegunka, odwodnienie i kwasica metaboliczna; niezwiązane z sebelipazą alfa i wyleczone)

Zdarzenia niepożądane

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

Większość zgłoszonych w badaniu zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

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

U 4 chorych zaobserwowano łagodne reakcje związane z wlewem. U 1 chorego stwierdzono zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia, które jednak wystąpiło jednocześnie z istotnymi zakażeniami niezwiązanymi z leczeniem.

Wszystkie reakcje związane z wlewem skutecznie wyleczono przez przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji, konwencjonalne leczenie przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe i/lub inne leczenie wspomagające.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 98. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ZN)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)		SEB	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane [^]					
VITAL (Jones 2017)	ZN powstałe w czasie trwania leczenia	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	9 (100,0)	9
			0-3 mies.	8 (88,9)	9
			>3-6 mies.	5 (83,3)	6
			>6-12 mies.	6 (100,0)	6
VITAL (Vijay 2021) ^o		60 mies. (5 lat)		9 (100,0)	9
			Ogółem	7 (77,8)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)		SEB	
				n (%)	N
VITAL (Jones 2017)*	ZN powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do modyfikacji dawki	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	0-3 mies.	3 (33,3)	9
VITAL (Vijay 2021)			>3-6 mies.	1 (16,7)	6
		60 mies. (5 lat)	Ogółem	7 (77,8)	9
VITAL (Jones 2017)	ZN powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do przerwania leczenia ^{AA}	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	0 (0,0)	9
			0-3 mies.	0 (0,0)	9
			>3-6 mies.	0 (0,0)	6
			>6-12 mies.	0 (0,0)	6
VITAL (Jones 2017b)	ZN zw. z tolerancją terapii lub powstawaniem reakcji w miejscu wlewu powstałe w czasie trwania leczenia i prow. do przerwania leczenia	Data odcięcia danych: 28.08.2016 [#]		0 (0,0)	5
VITAL (Jones 2018, Jones 2018a)	ZN powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do przerwania leczenia	Data odcięcia danych: 08.2017 ^{##}		0 (0,0)	9
VITAL (Vijay 2021)		60 mies. (5 lat)		0 (0,0)	9
VITAL (Vijay 2021)	TEAE o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia	60 mies. (5 lat)		0 (0,0)	9
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
VITAL (Jones 2017)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]		6 (66,7)	9
	Katar			5 (55,6)	9
	Zapalenie nosogardzieli			5 (55,6)	9
	Zapalenie żołądka i jelit			2 (22,2)	9
	Zakażenie w miejscu cewnika			3 (33,3)	9
	Zakażenia związane ze stosowanym urządzeniem			3 (33,3)	9
	Zapalenie gardła			3 (33,3)	9
	Wirusowa infekcja ucha			2 (22,2)	9
	Infekcja wirusowa			2 (22,2)	9
	Zapalenie oskrzelików			2 (22,2)	9
	Zapalenie górnych dróg oddechowych			2 (22,2)	9
	Ospa wietrzna			2 (22,2)	9
	Infekcja ucha			2 (22,2)	9
	Pryszczyca			2 (22,2)	9
	Zapalenie dróg moczowych			2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Katar	260 tyg.		5 (55,6)	9
	Zapalenie nosogardzieli			5 (55,6)	9
	Infekcje związane z urządzeniem			2 (22,2)	9
	Wirusowa infekcja ucha			2 (22,2)	9
	Zapalenie oskrzelików			2 (22,2)	9
	Zakażenie w miejscu cewnikowania			2 (22,2)	9
	Zapalenie żołądka i jelit			4 (44,4)	9
	Zapalenie gardła			3 (33,3)	9
	Ospa wietrzna			3 (33,3)	9
	Infekcja wirusowa			3 (33,3)	9
	Grzybicza infekcja skórna			2 (22,2)	9
	Pryszczyca			2 (22,2)	9
	Zakażenie dróg moczowych			2 (22,2)	9
	Infekcja ucha			3 (33,3)	9
	Zapalenie spojówek			2 (22,2)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)	9
	Niedokrwistość		4 (44,4)	9
	Niedokrwistość z niedoboru żelaza		2 (22,2)	9
	Limfadenopatia		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Niedokrwistość	260 tyg.	4 (44,4)	9
	Niedokrwistość z niedoboru żelaza		2 (22,2)	9
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)	9
	Zmniejszenie apetytu		2 (22,2)	9
	Odwodnienie		2 (22,2)	9
	Niedobór witaminy D		2 (22,2)	9
	Niedobór witaminy K		2 (22,2)	9
	Niedobór witaminy E		2 (22,2)	9
	Kwasica metaboliczna		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Niedobór witaminy D	260 tyg.	3 (33,3)	9
	Zmniejszenie apetytu		2 (22,2)	9
	Niedobór witaminy K		2 (22,2)	9
	Niedobór witaminy E		2 (22,2)	9
Zaburzenia oka				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia oka ogółem	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	3 (33,3)	9
	Zapalenie spojówek		2 (22,2)	9
Zaburzenia ucha i błędnika				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia ucha i błędnika ogółem	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	2 (22,2)	9
	Ból ucha		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Ból ucha	260 tyg.	2 (22,2)	9
Zaburzenia serca				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia serca ogółem	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	5 (55,6)	9
	Tachykardia		2 (22,2)	9
	Bradykardia		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Tachykardia	260 tyg.	2 (22,2)	9
	Bradykardia		2 (22,2)	9
Zaburzenia naczyniowe				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (44,4)	9
	Bładość		2 (22,2)	9
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)	9
	Kaszel		4 (44,4)	9
	Wyciek z nosa		2 (22,2)	9
VITAL (NCT01371825)***	Kaszel	260 tyg.	5 (55,6)	9
	Wyciek z nosa		2 (22,2)	9
	Ból jamy ustnej i gardła		2 (22,2)	9
Zaburzenia żołądka i jelit				
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	8 (88,9)	9
	Biegunka		6 (66,7)	9
	Wymioty		6 (66,7)	9
	Ząbkowanie		2 (22,2)	9
	Refluks żołądkowo-przetykowy		2 (22,2)	9
	Wymioty		260 tyg.	6 (66,7)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB			
			n (%)	N		
VITAL (NCT01371825)***	Biegunka		6 (66,7)	9		
	Ból brzucha		3 (33,3)	9		
	Ząbkowanie		3 (33,3)	9		
	Refluks żołądkowo-przełykowy		2 (22,2)	9		
	Hematochezja		2 (22,2)	9		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)	9		
	Wysypka		2 (22,2)	9		
	Pokrzywka		3 (33,3)	9		
	Pieluszkowe zapalenie skóry		4 (44,4)	9		
	Wyprysk		3 (33,3)	9		
	Rumień		2 (22,2)	9		
VITAL (NCT01371825)***	Pieluszkowe zapalenie skóry	260 tyg.	4 (44,4)	9		
	Wysypka		3 (33,3)	9		
	Pokrzywka		3 (33,3)	9		
	Wypryska		3 (33,3)	9		
	Rumień		2 (22,2)	9		
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne						
VITAL (Jones 2017)	Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	3 (33,3)	9		
	Wodniak		2 (22,2)	9		
VITAL (NCT01371825)***	Wodniak	260 tyg.	2 (22,2)	9		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
VITAL (Jones 2017)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	6 (66,7)	9		
	Gorączka		5 (55,6)	9		
	Hipertermia		2 (22,2)	9		
	Drażliwość		2 (22,2)	9		
VITAL (NCT01371825)***	Gorączka	260 tyg.	5 (55,6)	9		
Badania diagnostyczne						
VITAL (NCT01371825)***	Obniżenie stężenia albumin we krwi	260 tyg.	2 (22,2)	9		
	Obniżenie stężenia białka		2 (22,2)			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
VITAL (Jones 2017)	Reakcje zw. z wlewem	Ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	Ogółem	5 (55,6) ^{^^^}	9
			0-3 mies.	3 (33,3)	9	
			>3-6 mies.	2 (33,3)	6	
			>6-12 mies.	3 (50,0)	6	
		Zaburzenia serca	Ogółem	Data odcięcia danych: 10 czerwca 2014 r. 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	2 (22,2)	9
			Tachykardia		2 (22,2)	9
		Zaburzenia naczyniowe	Ogółem		2 (22,2)	9
			Bładość		2 (22,2)	9
			Nadciśnienie		1 (11,1)	9
		Zaburzenia układu nerwowego	Ogółem		1 (11,1)	9
			Hipotonia		1 (11,1)	9
		Zaburzenie psychiczne	Ogółem		1 (11,1)	9
			Niepokój (agitacja)		1 (11,1)	9
		Zaburzenia żołądka i jelit	Ogółem		4 (44,4)	9
			Wymioty		3 (33,3)	9
			Biegunka		1 (11,1)	9
			Mdłości		1 (11,1)	9
Ogółem	1 (11,1)		9			

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

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

**według danych z dokumentu EMA 2015 u 4 chorych występowały łagodne reakcje związane z wlewem. U 1 chorego wystąpiło zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia, które jednak występowało jednocześnie z istotnymi zakażeniami niezwiązanymi z leczeniem. Wszystkie reakcje związane z wlewem skutecznie wyleczono przez przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji, konwencjonalne leczenie przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe i/lub inne leczenie wspomagające

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

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

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

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

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

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

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

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

∪∪wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane

Powstawanie przeciwciał

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

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

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 99. Częstość występowania przeciwciał przeciwko leкови

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (zakres)	SEB	
			n (%)	N
VITAL (Jones 2017, EMA 2015)	ADA	Data odcięcia danych: 10.06.2014; 60,3 (0,1; 164,7) [tyg.]	4 (66,7) ^{*^}	6
VITAL (Jones 2017b)		Data odcięcia danych: 28.08. 2016 ^{**}	4 (57,1) ^{^^}	7
VITAL (Vijay 2021)		60 mies. (5 lat)	4 (57,1) ^{***}	7

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

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

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

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

^{^^}w tym u 2 chorych wykazano przeciwciała neutralizujące

Ocena bezpieczeństwa SEB na podstawie jednoramiennego badania LAL-CL08

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

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

W ramach uzupełnienia dodano również dodatkowe dane do badania z publikacji *Vijay 2021*, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

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

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Zgon z powodu działań niepożądanych

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 100. Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych – obserwacja 36 mies.

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

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

Ciężkie działania niepożądane

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – obserwacja 39 mies. (156 tyg.)

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

*u 4 chorych było to wystąpienie IAR, natomiast u 1 chorego stwierdzono obecność ADA i nadciśnienia z umiarkowanym białkomoczem. Chory był leczony amlodypiną, rytuksymabem i bortezomibem, a po 30 miesiącach przeszedł przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Sześć miesięcy po przeszczepieniu, u chorego podejrzewano zespół nerczycowy w wyniku odkładania krążących rozpuszczalnych kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych i chory otrzymywał wielokrotne wlewy a buminy, furosemid, prednizolon, lizynopryl i bortezomib. Białkomocz u chorego prawie się znormalizował po 8 miesiącach. U 1 chorego IAR wymagało zastosowania procedury odczulania zgodnej z protokołem badania, a u pozostałych 3 chorych IAR były skutecznie leczone przy wykorzystaniu lokalnych, regularnych protokołów postępowania

Działania niepożądane

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB			
				n (%)	N		
	Zapalenie migdałków		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9		
	Zapalenie ucha środkowego			1 (11,1) ^A			
				1 (11,1)			
	Wirusowe zakażenie dróg oddechowych		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1		
	Wirusowe zapalenie błony śluzowej żołądka		3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{***}	9		
	Wszawica			1 (11,1)			
	Zapalenie oskrzelików spowodowane syncytialnym wirusem oddechowym			1 (11,1)			
	Zakażenie spowodowane syncytialnym wirusem oddechowym			1 (11,1)			
	Zakażenie dróg oddechowych			1 (11,1)			
	Zakażenie gronkowcowe skóry			1 (11,1)			
	Paciorkowcowe zapalenie migdałków			1 (11,1)			
	Wirusowy nieżyt żołądka i jelit			2 (28,6)			
	Zakażenie w miejscu cewnika			1 (14,3) ^{***}			
	Ropień bakteryjny		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
	Krup			1 (14,3)			
	Infekcja ucha			1 (14,3)			
	Posocznica wywołana <i>E. coli</i>			1 (14,3)			
	Nieżyt żołądka i jelit spowodowany adenowirusem			1 (14,3)			
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (14,3)						
Infekcja moshnowa	1 (25,0)						
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
LAL-CL08 (NCT02193867)	Limfadenopatia brzuszna	37 mies.		3,0 mg/kg		1 (11,1)	9
	Niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza		1 (11,1)				
	Limfadenopatia		1 (11,1)				
	Histiocytoza hematofagowa		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
Zaburzenia układu immunologicznego							
LAL-CL08 (NCT02193867)	Reakcja anafilaktyczna	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{***}	9		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zaburzenie odżywiania	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{***}	10		
			3,0 mg/kg	3 (33,3)	9		
	Odwodnienie		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10		
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9		
Niedożywienie		1 (11,1)					
Zaburzenia psychiczne							
LAL-CL08 (NCT02193867)	Drażliwość	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9		
	Pobudzenie		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
Zaburzenia serca							
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10		
			3,0 mg/kg	2 (22,2) ^A	9		
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
	Wysiłek osierdziowy ⁷		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10		
Bradykardia zatokowa			1 (10,0)				
Zaburzenia naczyniowe							
LAL-CL08 (NCT02193867)	Słaby dostęp żylny	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10		
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9		
			5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{***}	7		
	Krwawa wydzielina		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10		
			Niedociśnienie	1 (10,0)			
	Rumienienie się		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9		
Zamknięcie żyły głównej górnej	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7				
Choroba zarostowa żył		1 (14,3)					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
	Niewydolność oddechowa	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10		

⁷ pojedynczy przypadek wystąpienia wysięku osierdziowego w grupie chorych stosujących SEB w dawce 1,0 mg/kg doprowadził do zgonu i w opinii badacza nie był związany z zastosowaną interwencją

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL08 (NCT02193867)			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Niedotlenienie		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Tachypnea		3,0 mg/kg	1 (11,1)***	9
	Krwawienie z nosa			1 (11,1)	
	Śródmiąższowa choroba płuc		5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
	Przerost migdałka gardłowego			1 (14,3)	
	Zespół bezdechu sennego			1 (14,3)	
Przerost migdałków podniebiennych				1 (14,3)	
Zaburzenia żołądka i jelit					
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)***	10
			3,0 mg/kg	5 (55,6)^	9
			5,0 mg/kg	4 (57,1)^	7
	Zapalenie jelita grubego		1,0 mg/kg	1 (10,0)***	10
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	3,0 mg/kg	4 (44,4)^	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)**	7
	Niedrożność jelit		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Obrzęk warg			1 (11,1)	
	Zaburzenia wchłaniania			1 (11,1)	
	Rumień języka			1 (11,1)	
	Wzdęcie brzucha		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Zapalenie błony śluzowej żołądka				1 (14,3)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zaburzenia czynności wątroby	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Pokrzywka	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
	Nadmierna potliwość		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Obrzęk naczynioruchowy			1 (11,1)***	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zespół nerczycowy	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Oliguria			1 (11,1)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	6 (66,7)#	9
			5,0 mg/kg	3 (42,9)#	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)***	1
	Krwotok w miejscu cewnika		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Komplikacja związana z urządzeniem		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Hipotermia		3,0 mg/kg	1 (11,1)***	9	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Wahania temperatury ciała	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Pozytywny wynik testu na obecność sapowirusa			1 (11,1)	
	Spadek masy ciała			1 (11,1)	
	Obecność przeciwciał przeciwko lewemu		5,0 mg/kg	1 (14,3)**	7
	Wzrost temperatury ciała			1 (14,3)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Krwak podtwardówkowy	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Reakcja na przebytą transfuzję			1 (10,0)	
	Pęknięcie czaszki		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
Procedury medyczne i chirurgiczne					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Przeszczep szpiku kostnego	37 mies.	7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issues)					
	Okluzja urządzenia	37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
LAL-CL08 (NCT02193867)	Osadzenie się urządzenia			1 (11,1)	
*dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 7 **dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 3 ***dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 2 ^dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 5 ^^dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 8 ^^dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 6 #dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 12 ##dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 4					

Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

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

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 104. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia powstałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w trakcie leczenia				
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia			
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	7 (70,0)	10
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia występujące u >1 chorego*				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
*zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w trakcie leczenia występujące u 1 chorego obejmowały: niedokrwistość, histiocytozę hematofagową, wysięk osierdziowy, bradykardię zatokową, niedrożność jelit, krwotok w miejscu cewn ka, reakcję anafilaktyczną, zapalenie migdałków, odwodnienie, hipokalcemię, hipoalbuminemię, drażliwość, tachypnoe, niedotlenienie, pokrzywkę, obrzęk naczyńioruchowy i niedociśnienie				

Zdarzenia niepożądane

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

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

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

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

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

w dawce 3,0 mg/kg (n=5, przy 23 zdarzeniach), gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 5,0 mg/kg (n=5, przy 36 zdarzeniach) oraz biegunka w podgrupie stosującej SEB w dawce 5,0 mg/kg (n=5, przy 29 zdarzeniach). Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 105. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
LAL-CL08 (Vijay 2021)	ZN ogółem	39 mies.	Ogółem	10 (100,0) [†]	10
LAL-CL08 (NCT02193867)	ZN ogółem	37 mies.	1,0 mg/kg	9 (90,0)	10
			3,0 mg/kg	9 (100,0)	9
			5,0 mg/kg	7 (100,0)	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
LAL-CL08 (Vijay 2021)	ZN prowadzące do przerwania leczenia	39 mies.	Ogółem	0 (0,0)	10
LAL-CL08 (Vijay 2021)	Modyfikacja dawki z powodu wystąpienia TEAE ^{††}	Ost. ocena		7 (70,0)	10
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	4 (44,4)*	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)*	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)**	7
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	4 (44,4)***	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)^	7
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	4 (44,4)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)^	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{^^}	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{^^}	7
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{^^^}	9
			5,0 mg/kg	3 (42,9)	7
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
LAL-CL08 (NCT02193867)	Zakażenie gronkowcowe	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Ropień kończyny		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Adenowirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych			1 (10,0)	
	Wysypka pieluszkowa spowodowana grzybami Candida			1 (10,0)	
	Rumień nagły			1 (10,0)	
	Zakażenie grzybicze			1 (10,0)	
	Nieżyt żołądka i jelit spowodowany norowirusem			1 (10,0)	
	Kandydoza jamy ustnej			1 (10,0)	
	Zakażenie spowodowane parechowirusem			1 (10,0)	
	Infekcja skóry			1 (10,0)	
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{^^}	7
	Zakażenie spowodowane grzybami Candida		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Wirusowe zakażenie dróg oddechowych		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
	Zakażenie w miejscu stomii		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{**}	7
	Zapalenie migdałków		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
	Bakteryjna infekcja oka		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Jęczmień oka			1 (11,1)	
	Grypa		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Zapalenie ucha środkowego		3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{^^^}	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^^}	7
	Zapalenie płuc		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Zakażenie dróg moczowych			1 (11,1)	
	Infekcja wirusowa		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Infekcja adenowirusowa		5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^^}	7
	Ropień w miejscu cewnika			1 (14,3)	
	Wiremia spowodowana cytomegalowirusem			1 (14,3)	
	Infekcja spowodowana enterokokami			1 (14,3)	
	Zakażenie dróg moczowych spowodowane E. coli		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Infekcja oka			1 (14,3)	
	Nieżyt żołądka i jelit spowodowany rotawirusem			1 (14,3)	
	Nieżyt żołądka i jelit spowodowany sapowirusem		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Zapalenie oskrzelików spowodowane syncytialnym wirusem oddechowym (RSV)			1 (14,3)	
	Zakażenie dróg oddechowych			1 (14,3) ^{^^^}	
	Bakteriemia		7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
LAL-CL08 (NCT02193867)	Brodawczak skóry	37 mies.	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Niedokrwistość	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^}	7
	Limfadenopatia		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
	Niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{^^^}	10
	Leukocytoza		3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{^^^}	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{^^^}	7
	Limfocytoza		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
				1 (10,0)	
	Małopłytkowość		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Neutropenia		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			Hipochromazja	3,0 mg/kg	1 (11,1)
	1 (11,1)				
Mikrocytoza	3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{**}	9		
		2 (28,6) ^{**}			
Neutrofilia	5,0 mg/kg	2 (28,6) ^{**}	7		
Gorączka neutropeniczna					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB		
				n (%)	N	
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1	
	Leukopenia		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Zwapnienie węzłów chłonnych			1 (14,3)		
	Nadpłytkowość			1 (14,3)**		
Zaburzenia układu immunologicznego						
LAL-CL08 (NCT02193867)	Alergia zwierzęca	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
	Nadwrażliwość		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	
	Reakcja anafilaktyczna			1 (11,1)		
	Nadwrażliwość na lek		5,0 mg/kg	1 (14,3)^^^	7	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
LAL-CL08 (NCT02193867)	Hipoalbuminemia	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	
	Hipokaliemia		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
	Hiponatremia		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
			1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
	Hipowitaminoza		5,0 mg/kg	2 (28,6)	7	
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
	Niedobór witaminy D.		5,0 mg/kg	2 (28,6)	7	
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
	LAL-CL08 (NCT02193867)		Brak równowagi elektrolitowej	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)^^^
5,0 mg/kg		1 (14,3)			7	
Zaburzenie odżywiania		1,0 mg/kg	2 (20,0)		10	
			1 (10,0)			
Hiperwoleミア		5,0 mg/kg	1 (14,3)		7	
Hipofagia		1,0 mg/kg	1 (10,0)		10	
Hipofosfatemia			1 (10,0)^^^			
Kwasica metaboliczna			1 (10,0)			
Niedobór witaminy A.			1 (10,0)			
Niedobór witaminy E.			1 (10,0)			
Hipoglikemia		2 (20,0)	9			
		3,0 mg/kg			1 (11,1)	
Niedożywienie		5,0 mg/kg	1 (14,3)^^^		7	
		1,0 mg/kg	2 (20,0)**		10	
		3,0 mg/kg	1 (11,1)		9	
LAL-CL08 (NCT02193867)	Hiposyderemia	37 mies.	3,0 mg/kg	3 (33,3)^^^	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Niedobór żelaza		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
			5,0 mg/kg	1 (11,1)		
	Hiperglikemia		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Hipernatremia		1 (14,3)			
	Hipowoleミア		1 (14,3)			
Zaburzenia psychiczne						
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	3 (30,0)	10	
			3,0 mg/kg	4 (44,4)*	9	
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
			3,0 mg/kg	2 (22,2)**	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Wpatrywanie się		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Denerwowanie się		5,0 mg/kg	1 (14,3)	
	Niepokojenie się		3,0 mg/kg	2 (22,2)	
	Nadużywanie leków		5,0 mg/kg	1 (14,3)	
Zaburzenia układu nerwowego					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Padaczka z napadem z małymi/słabymi objawami czynności ruchowej	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Senność			1 (10,0)	
Zaburzenia w obrębie oka					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Obrzęk powiek	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Wydzielina z oka		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
Przekrwienie oka		1 (11,1)	9		
Zaburzenia serca					
LAL-CL08 (NCT02193867)			1,0 mg/kg	5 (50,0)***	10
			3,0 mg/kg	6 (66,7)#	9
			5,0 mg/kg	3 (42,9)*	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)**	1
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	3 (30,0)^^^	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)**	7
	Przerost przegrody sercowej		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			Kardiomiopatia	1 (10,0)	10
			Sinica	3,0 mg/kg	1 (11,1)
Rozszerzenie lewej komory serca	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
Zaburzenia naczyniowe					
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
	Przekrwienie		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			Obrzęk limfatyczny	1 (10,0)	10
			Słaby dostęp żylny	1 (10,0)	10
			Niedociśnienie	3,0 mg/kg	2 (22,2)
Mikroangiopatia	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
Zamknięcie żyły głównej górnej		1 (14,3)	7		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	3 (30,0)##	10
			3,0 mg/kg	4 (44,4)###	9
			5,0 mg/kg	4 (57,14)***	7
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	3 (33,3)##	9
			5,0 mg/kg	4 (57,1)##	7
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	3 (33,3)*	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB		
				n (%)	N	
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg 3,0 mg/kg 5,0 mg/kg	2 (20,0) 1 (11,1) 3 (42,7)***	10 9 7	
LAL-CL08 (NCT02193867)	Kichanie	37 mies.	1,0 mg/kg 3,0 mg/kg 5,0 mg/kg	1 (10,0)^^^ 2 (22,2) 2 (28,6)	10 9 7	
	Korzystanie z dodatkowych mięśni oddechowych					
	Obrzęk nosa		1,0 mg/kg	2 (20,0) 1 (10,0)	10	
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	3,0 mg/kg 5,0 mg/kg	1 (11,1) 3 (42,9)##	9 7	
LAL-CL08 (NCT02193867)	Ból jamy ustnej i gardła	37 mies.	3,0 mg/kg	3 (33,3)^^^ 2 (22,2)	9	
	Astma			1 (11,1)		
	Rumień gardłowy			1 (11,1)		
	Płyn w jamie opłucnej			1 (11,1)	9	
	Rumień migdałkowy			1 (11,1)		
	Przerost migdałków podniebiennych			1 (11,1)		
	Przerost migdałka gardłowego		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Mokry kaszel			1 (14,3)		
	Obrzęk płuc		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Kwasica oddechowa			1 (14,3)^^^		
	Zaburzenia żołądka i jelit					
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg 3,0 mg/kg 5,0 mg/kg	5 (50,0) [§] 6 (66,7) ^{§§} 4 (57,1) [§]	10 9 7	
LAL-CL08 (NCT02193867)		37 mies.	1,0 mg/kg 3,0 mg/kg 5,0 mg/kg	4 (40,0) ^{§§§} 5 (55,6) [§] 5 (71,4) ^{§&}	10 9 7	
LAL-CL08 (NCT02193867)	Wzdęcie brzucha	37 mies.	1,0 mg/kg 3,0 mg/kg 5,0 mg/kg	2 (20,0) 2 (22,2)* 2 (28,6)^^^	10 9 7	
	Refluks żołądkowo-przełykowy			1 (10,0)^^^		
	Przepuklina pachwinowa		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
	Suchość warg			1 (10,0)		
LAL-CL08 (NCT02193867)	Ból brzucha	37 mies.	3,0 mg/kg 5,0 mg/kg 3,0 mg/kg 5,0 mg/kg 7,5 mg/kg	3 (33,3)* 2 (28,6) 1 (11,1) 1 (14,3) 1 (100,0)	9 7 9 7 1	
	Ból w górnej części brzucha			3,0 mg/kg 5,0 mg/kg	2 (22,2)## 1 (14,3)	9 7
	Zapalenie błony śluzowej żołądka			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Rumień		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Wysypka grudkowa		5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{AAA}	7
	Złuszczenie skóry		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Obrzęk stawów	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Proteinuria	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
	Zatrzymanie moczu		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Zaburzenia czynności nerek		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Krwotok z pochwy	37 mies.	5,0 mg/kg	1 (33,3)	3
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Wodniak			1 (10,0)	
	Chimeryzm		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Delecja chromosomalna			1 (14,3)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Gorączka	37 mies.	Ogółem	10 (100,0)	10
			1,0 mg/kg	7 (70,0) ^{SS}	10
			3,0 mg/kg	7 (77,8) [@]	9
			5,0 mg/kg	5 (71,4) ^{@@}	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0) [*]	1
	Rumień w miejscu cewnika		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
	Zapalenie błony śluzowej		5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{AAA}	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{**}	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Obrzęk obwodowy		5,0 mg/kg	3 (42,9)	7
			1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
	Wydzielina w miejscu cewnika		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Wyciek w miejscu cewnika		5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{AAA}	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Obrzęk w miejscu cewnika		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
	Powikłania związane z urządzeniem		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
Obrzęk twarzy	3,0 mg/kg	1 (11,1)	9		
	1,0 mg/kg	1 (10,0) ^{AAA}	10		
Hipotermia	3,0 mg/kg	2 (22,2)	9		
	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10		
Wydzielina w miejscu nakłucia naczynia	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10		
LAL-CL08 (NCT02193867)	Ziarniniak w miejscu cewnika	37 mies.	3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{AAA}	9
	Placz		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{AAA}	9
	Uczucie zimna		3,0 mg/kg	1 (11,1)	
	Stan zapalny		3,0 mg/kg	1 (11,1)	
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Guz		3,0 mg/kg	1 (11,1)	
	Ból w miejscu podania szczepionki		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Siniak w miejscu cewnika		5,0 mg/kg	1 (14,3)	
	Hipertrofia		7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
	Opuchlizna				
Obrzęk					
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB		
				n (%)	N	
LAL-CL08 (NCT02193867)			Ogółem	4 (40,0)	10	
	Zwiększona częstość oddechów	37 mies.	1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Zmniejszone stężenie wapnia we krwi		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
			3,0 mg/kg	2 (22,2)**	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Wzrost temperatury ciała		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)^^^	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)^^^	7	
	Podwyższone tętno		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Obniżone stężenie całkowite białka w surowicy krwi		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10	
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Zwiększone stężenie ferrytyny w surowicy krwi		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Obniżona zawartość witaminy D.		1,0 mg/kg	3 (30,0)	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Obniżona zawartość witaminy E.		1,0 mg/kg	2 (20,0)**	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Obniżone stężenie albuminy we krwi		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Obniżone stężenie potasu we krwi		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9	
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7	
	Zwiększone ciśnienie krwi		1,0 mg/kg	1 (10,0)^^^	10	
			3,0 mg/kg	1 (11,1)^^^	9	
			5,0 mg/kg	2 (28,6)	7	
	Zwiększone stężenie alfa-fetoproteiny we krwi (+) wynik testu na obecność bakterii Obecność przeciwciała przeciwko beta-2-glikoproteinie Obniżone stężenie aldosteronu we krwi Zwiększone stężenie aldosteronu we krwi Zwiększone stężenie glukozy we krwi Nieprawidłowe ciśnienie krwi Zwiększone stężenie mocznika we krwi		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10	
				1 (10,0)		
				1 (10,0)		
				1 (10,0)		
				1 (10,0)		
				1 (10,0)^^^		
				1 (10,0)		
1 (10,0)^^^						
3,0 mg/kg				1 (11,1)**		9
5,0 mg/kg				1 (14,3)*		7
Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego Szmerły sercowe Zwiększone stężenie kalprotektyny w stolcu Obniżone stężenie HDL (+) wynik testu na obecność ludzkiego rinowirusa (+) wynik testu na obecność norowirusa (+) wynik testu na obecność parwowirusa B19 Obniżona aktywność reniny (+) wynik testu na obecność gronkowca Zwiększona aktywność transaminaz Obniżona zawartość witaminy A.		1,0 mg/kg	1 (10,0)	10		
			1 (10,0)			
			1 (10,0)			
			1 (10,0)			
			1 (10,0)			
			1 (10,0)			
			1 (10,0)			
			1 (10,0)			
			1 (10,0)			
			1 (10,0)			
Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9		
		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9		
Nieprawidłowa temperatura ciała			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
	Zwiększona aktywność AIAT		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{AAA}	9
	5,0 mg/kg		1 (14,3)	7	
	3,0 mg/kg		1 (11,1)	9	
	Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciała Zwiększona aktywność AspAT		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Zwiększone stężenie fibrynogenu we krwi		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Obniżona temperatura ciała (+) wynik testu na obecność bakterii z rodzaju Brucella Zwiększone stężenie D-dimeru fibryny Zwiększona wartość luki osmotycznej Zwiększone stężenie prokalcytoniny Obniżone stężenie protrombiny Spadek masy ciała		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
				1 (11,1)	
				1 (11,1)	
				1 (11,1)	
				1 (11,1)	
				1 (11,1)	
				1 (11,1)	
				1 (11,1)	
				1 (11,1)	
				1 (11,1)	
	Obecność przeciwciał przeciwko lekowi		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
			7,5 mg/kg	1 (100,0)	1
	Zwiększone stężenie alfa1-antytrypsyny Obniżona aktywność ALP we krwi		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
				1 (14,3)	
	Obniżone stężenie fibrynogenu we krwi Wahanie stężenia glukozy we krwi Obniżone stężenie żelaza we krwi Nieprawidłowe stężenie parathormonu we krwi Obniżone stężenie sodu we krwi Obniżone stężenie triglicerydów we krwi Obniżone stężenie mocznika we krwi Obniżone stężenie kwasu moczowego we krwi Temperatura ciała Zwiększone stężenie kortyzolu Przeciwciała przeciwko lekowi Zwiększona aktywność GGT		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				1 (14,3)	
				Nieprawidłowy wynik badania soku żołądkowego Zwiększone stężenie LDL	
	1 (14,3)				
Nieprawidłowy wynik badania nasogastrycznego Zwiększona liczba neutrofilów Obecność azotynów w moczu Obniżone nasycenie tlenem Wydłużony czas protrombinowy	5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{AAA}	7		
		1 (14,3)			
		1 (14,3)			
		1 (14,3)			
		1 (14,3)			
		1 (14,3)			
Nieprawidłowy wynik badania czynności nerek	5,0 mg/kg	1 (14,3)	7		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
LAL-CL08 (NCT02193867)	Upadek	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Uraz głowy		1,0 mg/kg	2 (20,0)	10
			3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
	Rumień w miejscu stomii		3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Kontuzja		3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{AAA}	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3) ^{AAA}	7
	Ból związany z zabiegiem		3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{AAA}	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Otarcie skóry		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Hipergranulacja z miejsca stomii		3,0 mg/kg	1 (11,1) ^{**}	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Powikłanie w miejscu gastrostomii Rana darta Blizna		3,0 mg/kg	1 (11,1)	9
				1 (11,1) ^{AAA}	
				1 (11,1)	
				1 (11,1)	
	Wyciek w miejscu stomii Krwotok w miejscu stomii Błąd w podaniu leku Zwichnięcie więzadła		5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
				1 (14,3)	
1 (14,3)					
1 (14,3)					
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issues)					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Stosowana dawka	SEB	
				n (%)	N
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
LAL-CL08 (NCT02193867)	Problem z wlewem urządzenia	37 mies.	1,0 mg/kg	1 (10,0)	10
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
LAL-CL08 (NCT02193867)	Przemieszczenie urządzenia	37 mies.	3,0 mg/kg	3 (33,3) ^{^^}	9
			5,0 mg/kg	4 (57,1)	7
			3,0 mg/kg	2 (22,2)	9
			5,0 mg/kg	1 (14,3)	7
	Uszkodzenie urządzenia			1 (14,3)	

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

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

*dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 5

**dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 3

***dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 8

^dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 7

^^dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 4

^^^dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 2

#dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 13

##dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 6

###dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 19

§dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 11

§§dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 15

§§§dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 12

§§§§dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 23

§§§§§dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 29

§§§§§§dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 9

@dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 43

@@dokładna liczba obserwowanych zdarzeń wynosiła 36

Reakcje związane z infuzją

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

Według wyników przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Jones 2018*, dla badania *LAL-CL08*, reakcja związana z infuzją (IAR), która wymagała zastosowania procedury odczulania zgodnej z protokołem badania została odnotowana u 1 chorego.

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

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 106. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
Reakcje związane z infuzją				
LAL-CL08 (<i>Vijay 2021</i>)	Reakcja związana z infuzją ogółem	39 mies. (156 tyg.)	8 (80,0) [§]	10
	Reakcja zw. z infuzją o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia		6 (60,0)	10
LAL-CL08 (<i>Vijay 2021</i>)	Reakcja związana z infuzją (IAR), która wymagała zastosowania procedury odczulania zgodnej z protokołem badania	36 mies. (144 tyg.)	1 (10,0)	10

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

[§] IAR o ciężkim nasileniu obejmowały wystąpienie reakcji anafilaktycznej u pierwszego chorego oraz tachykardii, niewydolności oddechowej i pokrzywki u drugiego chorego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	SEB	
			n (%)	N
Zaburzenia układu immunologicznego				
Zaburzenia psychiczne				
Zaburzenia serca				
Zaburzenia naczyniowe				
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
	Tachypnea		3 (30,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit				

Powstawanie przeciwciał

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

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

Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 107. Częstość powstawania przeciwciał – obserwacja 39 mies. (156 tyg.)

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

*u 6 chorych wystąpiły ADA podczas leczenia, z dodatnim wynikiem wykrytym po raz pierwszy w 5. tygodniu u 1 chorego, w 8. tygodniu u 2 chorych oraz w 12., 20. i 60. tygodniu (po 1 chorym). Dwóch z tych chorych uzyskało wyn k ADA-dodatni podczas pierwszej oceny po podaniu dawki (w 8. i 12. tygodniu), w związku z czym ADA mogły rozwinąć się przed tym czasem. Wszyscy czterech chorzy, u których wykryto ADA-dodatni w 12. tygodniu lub wcześniej, mieli wysokie miana przeciwciał, z maksymalnymi mianami w zakresie od 46 774 do 302 963 między 86. a 118. tygodniem; chory, u którego wykryto ADA-dodatnie w 20. tygodniu, miał umiarkowane miano przeciwciał, które osiągało szczyt w 2958 w 84. tygodniu i wahało się, ale wykazywało tendencję spadkową do końca badania, a chory, u którego wykryto ADA-dodatni w 60. tyg. miał ADA o niskim mianie przez cały okres leczenia, a szczytowe miano wynosiło 292 podczas wizyty kontrolnej. U wszystkich 6 chorych z dodatnim wynikiem ADA uzyskano pozytywny wynik na obecność przeciwciał neutralizujących, które hamowały zarówno aktywność enzymu LAL, jak i wychwyty komórkowy. Dane sugerowały, że przeciwciała neutralizujące

¹⁰ najczęściej zgłaszanymi ciężkimi IAR (występującymi u ≥30,0% chorych) były: tachykardia (40,0%) oraz niewydolność oddechowa i pokrzywka (po 30%)

miały wpływ na odpowiedź kliniczną u 3 chorych. Tych 3 chorych miało uporczywe oraz znacznie wyższe miana ADA (maksymalne miana w zakresie od 222 070 do 302 963) niż u chorych z dodatnim wynikiem ADA, u których skuteczność sebelipazy alfa nie uległa zmianie (maksymalne miana wahały się od 292 do 46 774). U 3 chorych rozwój wysokich mian ADA był związany ze zmniejszeniem masy ciała w zależności od wieku i innymi parametrami niepowodzenia w rozwoju, co sugeruje zmniejszoną skuteczność kliniczną. Utrata skuteczności spowodowała zwiększenie dawki sebelipazy alfa (u wszystkich 3 chorych) i podjęcie innych działań klinicznych, takich jak przeszczep szpiku kostnego (tydzień 101) oraz terapię immunomodulacyjną bortezomibem (tydzień 108) (n = 1) oraz terapię immunomodulacyjną i suplementację immunologiczną immunoglobuliną dożylną, rytuksymabem i bortezomibem (z przerwami między 85. a 128. tygodniem), a następnie przeszczepienie komórek krwiotwórczych i bortezomib (131. tydzień) (n = 1). Po przeszczepieniu szpiku kostnego lub komórek krwiotwórczych chorzy byli w stanie przywrócić kliniczną skuteczność przy zmniejszonej dawce sebelipazy alfa, co wiązało się ze spadkiem miana ADA. Nie było wyraźnego związku między statusem ADA a ryzykiem IAR

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę stosunku korzyści do ryzyka (na podstawie: ██████████, danych z Planu Zarządzania Ryzykiem - RMP 2015 oraz dokumentu EMA 2015) oraz dodatkową ocenę bezpieczeństwa (na podstawie: ChPL Kanuma, dokumentów PRAC, FDA 2015, ADRReports oraz danych z WHO UMC). Szczegółowe informacje z powyższej oceny zamieszczono w Rozdziałach 3.21 i 3.22 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Podsumowanie ww. ocen:

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem SEB należą:

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

Do potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem SEB należą:

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

Jak wskazano w *ChPL Kanuma* większość odnotowanych poważnych działań niepożądanych, jakie wystąpiły u chorych obserwowanych w badaniach klinicznych, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej. Wspomniane objawy, które wystąpiły u dwóch lub więcej chorych, obejmowały: ból brzucha, pobudzenie, dreszcze, biegunkę, wyprysk, nadciśnienie tętnicze, drażliwość, obrzęk krtani, nudności, obrzęk, bladeść, świąd, gorączkę/wzrost temperatury ciała, wysypkę, częstoskurcz, pokrzywkę i wymioty. Większość z wymienionych działań wystąpiła podczas infuzji lub w czasie 4 godzin od jej zakończenia.

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

U chorych odnotowano także pojawienie się przeciwciał skierowanych przeciwko substancji czynnej produktu leczniczego Kanuma – sebelipazie alfa. Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne ograniczone dane, wydaje się, że ADA występują z większą częstością u niemowląt. Nie określono związku pomiędzy wystąpieniem ADA przeciwko sebelipazie alfa a zmniejszeniem skuteczności leczenia lub wystąpieniem działań niepożądanych.

W bazie *ADRReports* i *WHO UMC* u chorych stosujących SEB najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Jak podkreślono w dokumencie *EMA 2015* połączenie pilnej potrzeby wdrożenia terapii i zaobserwowanych pozytywnych wyników dotyczących skuteczności wraz z długookresowym monitorowaniem skuteczności i bezpieczeństwa po zatwierdzeniu leku, pozwala na stwierdzenie, że dostępne obecnie dane są wystarczające do wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka u chorych z niedoborem LAL we wszystkich grupach wiekowych. W dokumencie wydanym przez EMA w 2015 roku uznano, iż stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Kanuma w leczeniu LAL-D we wszystkich grupach wiekowych jest pozytywny [EMA 2015].

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analicyści Agencji zidentyfikowali badanie opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego tj. *Vijay S.; Brassier A.; Ghosh A.; Fecarotta S.; Abel F.; Marulka S.; Jones S.A. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. Orphanet J Rare Dis (2021);16(1):13*. Wnioskodawca włączył je do analizy klinicznej i przedstawił jego wyniki.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Podsumowanie informacji zawartych w ChPL

Najczęstsze działania niepożądane

Najcięższe działania niepożądane, występujące u 4% pacjentów w badaniach klinicznych, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej.

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) zgłoszone u niemowląt otrzymujących sebelipazę alfa (N=19 pacjentów): nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, obrzęk powiek, częstoskurcz, zaburzenia oddychania, wymioty, biegunka, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, gorączka, hipertermia, obecność przeciwciała przeciwko lekowi, wzrost temperatury ciała, zmniejszenie wysycenia tlenem, zwiększenie ciśnienia krwi, zwiększenie częstości akcji serca oraz zwiększenie częstości oddechów.

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) zgłoszone u dzieci i dorosłych otrzymujących sebelipazę alfa (N=106 pacjentów): nadwrażliwość, zawroty głowy, ból brzucha, biegunka, zmęczenie oraz gorączka.

Najważniejsze ostrzeżenia

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna

Zgłoszono występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej, u pacjentów leczonych sebelipazą alfa. W związku z tym w razie podawania sebelipazy alfa należy zapewnić dostępność odpowiedniego zaplecza medycznego. 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.

Po pierwszej infuzji sebelipazy alfa, w tym po pierwszej infuzji po zwiększaniu dawki, należy przez 1 godzinę obserwować pacjentów, czy występują u nich jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

Postępowanie w razie reakcji nadwrażliwości może obejmować chwilowe wstrzymanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) kortykosterydów. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła reakcja alergiczna podczas infuzji, należy zachować ostrożność przy ponownym podawaniu produktu. W razie przerwania infuzji można ją wznowić z mniejszą szybkością, zwiększając ją w zależności od tolerancji pacjenta. Premedykacja lekami przeciwgorączkowymi i (lub) przeciwhistaminowymi może zapobiec wystąpieniu kolejnych reakcji u pacjentów wymagających leczenia objawowego.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje na infuzję oraz u których doszło do utraty działania lub w razie braku efektu działania należy przeprowadzić test na obecność przeciwciał.

Produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości białek jaja. Pacjenci z rozpoznaną alergią na jaja byli wykluczeni z badań klinicznych.

Immunogenność

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. W programie badań klinicznych sebelipazy alfa pacjentów poddawano rutynowym badaniom w kierunku przeciwciał przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibodies*, ADA), ukierunkowanych przeciw sebelipazie alfa w celu oceny możliwości immunogenności sebelipazy alfa. Pacjentów, którzy uzyskali dodatni wynik badań w kierunku ADA, badano także pod kątem hamującego działania przeciwciał. Hamujące działanie wykryto w badaniach klinicznych w pewnych punktach czasowych po rozpoczęciu badania. Zasadniczo nie można wyciągnąć wniosków na temat związku między wystąpieniem ADA/przeciwciał neutralizujących i powiązаныmi reakcjami nadwrażliwości lub suboptymalną odpowiedzią kliniczną.

W badaniach klinicznych u 3 pacjentów będących homozygotami pod kątem delecji w obu allelach genów lizosomalnej kwaśnej lipazy A (LIPA) i 25-hydroksylazy cholesterolu wystąpiło hamujące działanie przeciwciał związane z suboptymalną odpowiedzią kliniczną. Pacjenci ci zostali poddani leczeniu immunomodulującym w monoterapii lub w skojarzeniu z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) bądź przeszczepieniem szpiku kostnego (ang. *bone marrow transplant*, BMT), co poskutkowało poprawą odpowiedzi klinicznej na sebelipazę alfa.

W dniach 11-12.05.2021 r. analityk Agencji przeprowadził wyszukiwanie dodatkowych ostrzeżeń i komunikatów bezpieczeństwa na stronach EMA, FDA i URPL. W jego wyniku nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji.

Należy mieć na uwadze, że lek Kanuma jest objęty wymogiem dodatkowego monitorowania (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kanuma>).

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego, wnioskodawca odnalazł 2 przeglądy systematyczne (*CADTH 2018b* oraz *Frampton 2016*). Poniżej przedstawiono ich charakterystykę i wnioski. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych przeglądów systematycznych.

Tabela 108. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Cel przeglądu	Wnioski
CADTH 2018b	
<p>Dokonanie przeglądu systematycznego oceniającego korzyści oraz ryzyko związane ze stosowaniem sebelipazy alfa w leczeniu niemowląt, dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym niedoborem LAL.</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego analizowano 2 badania spełniające kryteria włączenia: badanie <i>ARISE</i> oraz badanie <i>VITAL</i>.</p> <p>Wykazano, że SEB wpływa na poprawę wzrostu, markerów biochemicznych i przeżycia u chorych z niedoborem LAL (choroba Wolmana) w badaniu <i>VITAL</i> (z odsetkiem chorych leczonych SEB, którzy przeżyli do 12. miesiąca życia wynoszącym 67%). Wciąż istnieją jednak niepewności co do długookresowej skuteczności SEB w przypadku dalszego leczenia w populacji niemowląt, które przeżyły do 12. miesiąca życia.</p> <p>W badaniu <i>ARISE</i> zastosowana terapia SEB spowodowała zmniejszenie wielu nieprawidłowości parametrów dotyczących wątroby i lipidów związanych z chorobą u niektórych dzieci i dorosłych z niedoborem LAL. Jednakże, nie jest pewne, czy SEB opóźnia lub zatrzymuje istotne związane z niedoborem LAL problemy zdrowotne, w tym: rozwój marskości wątroby, pojawienie się raka wątrobowo-komórkowego, wystąpienie konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby lub wystąpienie zdarzenia sercowo-naczyniowego obserwowanego w populacji chorych z wyłączeniem noworodków.</p> <p>W badaniu <i>ARISE</i> niemożliwe było przeprowadzenie oceny przeżycia. Dodatkowo nie zaobserwowano poprawy w jakości życia związanej z chorobą w porównaniu z grupą przyjmującą PLC.</p> <p>Profil bezpieczeństwa SEB uzyskany w etapie kontrolowanym badania był podobny do tego odpowiadającego PLC za wyjątkiem powstawania ADA.</p> <p>Chociaż nie stwierdzono oczywistych różnic w wynikach bezpieczeństwa dla SEB uzyskanych pomiędzy kontrolowanym a otwartym etapem rozszerzonym badania, wnioski dotyczące długookresowego bezpieczeństwa SEB u chorych z niedoborem LAL są ograniczone, ze względu na brak grupy leczonej komparatorem oraz krótki czas trwania terapii.</p>
Frampton 2016	
<p>Podsumowanie właściwości farmakologicznych sebelipazy alfa i omówienie danych dotyczących skuteczności terapeutycznej i tolerancji odnoszących się do jej zastosowania u niemowląt, dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym LAL-D.</p>	<p>Skuteczność SEB u niemowląt z wczesną postacią LAL-D została oceniona w otwartym, jednoramiennym, międzynarodowym badaniu fazy 2/3 (<i>LAL-CL03</i> – badanie <i>VITAL</i>).</p> <p>Według wyników badania, terapia SEB wiąże się z istotną poprawą przeżycia niemowląt w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej oraz z istotną klinicznie poprawą parametrów aktywności choroby u niemowląt z wczesną postacią LAL-D.</p> <p>Dodatkowo obserwowano także: zmniejszenie hepatosplenomegalii i poprawę przyrostu masy ciała (mediana percentyli masy ciała wzrosła z 3,6% oznaczonej na początku badania do 35,1% uzyskanej w momencie odcięcia danych).</p> <p>Skuteczność SEB u dzieci i dorosłych z postacią LAL-D występującą później została oceniona w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, placebo-kontrolowanym, międzynarodowym badaniu fazy 3 (<i>LAL-CL02</i> – badanie <i>ARISE</i>).</p> <p>Terapia SEB spowodowała poprawę wielu nieprawidłowych parametrów wątrobowych i lipidowych związanych z LAL-D u dzieci i dorosłych.</p> <p>W trakcie otwartego etapu badania, chorzy, który początkowo zostali zrandomizowani do SEB utrzymali poprawę we wspomnianych parametrach, natomiast u chorych, u których początkowo stosowano PLC odnotowano i utrzymano znaczącą poprawę, która odzwierciedlała tę obserwowaną w grupie SEB w okresie podwójnego zaślepienia w badaniu.</p> <p>Większe zmniejszenie zwłóknienia wątroby zwykle osiągnęto wraz ze wzrostem ekspozycji na SEB.</p> <p>Dożylna terapia SEB, według dotychczas dostępnych danych z trwających badań klinicznych, była ogólnie dobrze tolerowana. Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż liczba chorych wystawionych na działanie leku, zwłaszcza niemowląt, pozostaje ograniczona.</p> <p>Według dotychczas zgromadzonych danych, żaden z chorych otrzymujących SEB w badaniach klinicznych nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia działania niepożądanego i nie nastąpił żaden zgon z przyczyn związanych z lekiem.</p> <p>Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi występującymi u chorych stosujących SEB były objawy podmiotowe i przedmiotowe odpowiadające anafilaksji. Odnotowano je u 3 (3%) ze 105 chorych w badaniach klinicznych, w tym u 1 (7%) z 14 niemowląt i u 2 (2%) z 92 dzieci i dorosłych. Wystąpienie anafilaksji odnotowano najwcześniej przy podaniu 6. infuzji, a najpóźniej po upływie 1 roku od rozpoczęcia leczenia. Większość reakcji wystąpiła podczas lub w czasie 4 godzin od zakończenia infuzji. Warto zauważyć, że w tych przypadkach, u chorych nie zastosowano rutynowej premedykacji przed otrzymaniem SEB.</p> <p>Istotnym aspektem bezpieczeństwa stosowania SEB jest możliwość pojawienia się przeciwciał przeciwko leкови (ADA), które obserwowano u chorych leczonych SEB w badaniach klinicznych. ADA zwykle rozwijały się w czasie pierwszych 2 do 3 miesięcy ekspozycji i stwierdzono, że występowały częściej u niemowląt niż</p>

Cel przeglądu	Wnioski
	u dzieci lub dorosłych, chociaż zwykle, był to stan przejściowy, który nie miał żadnego wpływu na zmienne odnoszące się do bezpieczeństwa (lub skuteczności) badanego leku. Ogółem, dostępne dane dla ograniczonej liczby chorych (będącej odzwierciedleniem rzadkości występowania rozważanej choroby) wskazują, że SEB jest skuteczną terapią swoistą dla chorych z LAL-D, u których w przeszłości leczenie odbywało się jedynie za pomocą terapii wspomagających.

Wnioskodawca ocenił jakość odnalezionych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 na bardzo niską. W odnalezionych przeglądach systematycznych uwzględniono te same badania co w AK wnioskodawcy, jednak wyniki obejmują krótsze okresy obserwacji, bowiem przeglądy te były publikowane odpowiednio przez 2016 i 2018 rokiem. Niezależnie od tych różnic, wyniki w odnalezionych przeglądach i przeglądzie wnioskodawcy można uznać za zbieżne.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce sebelipazy alfa (Kanuma) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności oraz analiza efektywności kosztów.

Porównywane interwencje

Sebelipazę alfa porównano z BSC (najlepsze leczenie wspomagające).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

Horyzont czasowy

6-letni w przypadku wczesnej, szybko postępującej postaci LAL-D (rozpoznanie u niemowląt < 6 miesięcy życia) oraz 100 letni w przypadku późnej, wolniej postępującej postaci LAL-D (rozpoznanie u dzieci > 6 miesięcy życia lub dorosłych). Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono 100 letni horyzont czasowy dla wczesnej postaci LAL-D.

Model

W analizie wykorzystano dwa modele Markowa, z których jeden dotyczy leczenia chorych z wczesną postacią LAL-D, a drugi z późną postacią LAL-D ze względu na różnice w przebiegu obu postaci choroby (m.in.: w tempie progresji) oraz różnice w konstrukcji badań klinicznych stosowanych do oceny skuteczności leczenia w tych grupach pacjentów. Oba modele Markowa pierwotnie zostały wykonane przez wnioskodawcę a następnie dostosowane do polskiej praktyki klinicznej. Uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów różniących: koszty leków, koszty przepisania i podania leku, koszty hospitalizacji, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia i koszty innych zdarzeń związanych ze stanem zdrowia.

Wczesna postać LAL-D

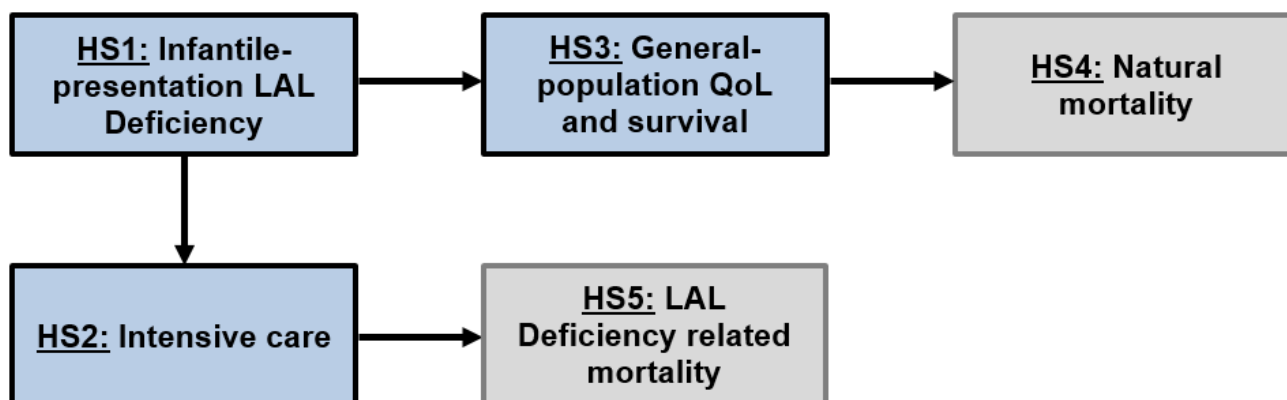
W modelu uwzględniono 5 stanów zdrowia:

- HS1 – rozpoznanie wczesnej postaci LAL-D
- HS2 – hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki (progresja LAL-D i leczenie terminalnej postaci choroby)
- HS3 – przeżycie odpowiadające populacji generalnej (poprawa stanu zdrowia chorego w związku z długotrwałą skuteczną terapią)
- HS4 – zgon niezwiązany z LAL-D
- HS5 – zgon związany z LAL-D

Model ekonomiczny dla wczesnej postaci LAL-D składa się z dwóch alternatywnych ścieżek, które reprezentują przebieg choroby przy zastosowaniu obecnie dostępnych technologii medycznych (HS1→HS2→HS5) oraz oczekiwany przebieg choroby, którego osiągnięcie może być możliwe dzięki zastosowaniu sebelipazy alfa (HS1→HS3→HS4).

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej:

Rysunek 1. Struktura modelu dla wczesnej postaci LAL-D (źródło: materiały wnioskodawcy).



Późna postać LAL-D

Natomiast w modelu dla późnej postaci LAL-D skupiono się na hepatologicznym aspekcie LAL-D, gdyż zgodnie z założeniem wnioskodawcy jedną z pierwszych i dominujących manifestacji choroby jest wystąpienie zaburzeń funkcjonowania wątroby. Uznano, że właściwym analogiem do modelowania przebiegu choroby będzie niealkoholowe stłuszczenie wątroby, które obejmuje odkładanie się tłuszczu w tkankach wątroby z przyczyn innych niż nadużywanie alkoholu lub jego progresywna forma: niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby.

W modelu uwzględniono łącznie dziewięć stanów zdrowia:

1. Zwłóknienie wątroby w skali METAVIR:

- F0
- F1
- F2
- F3

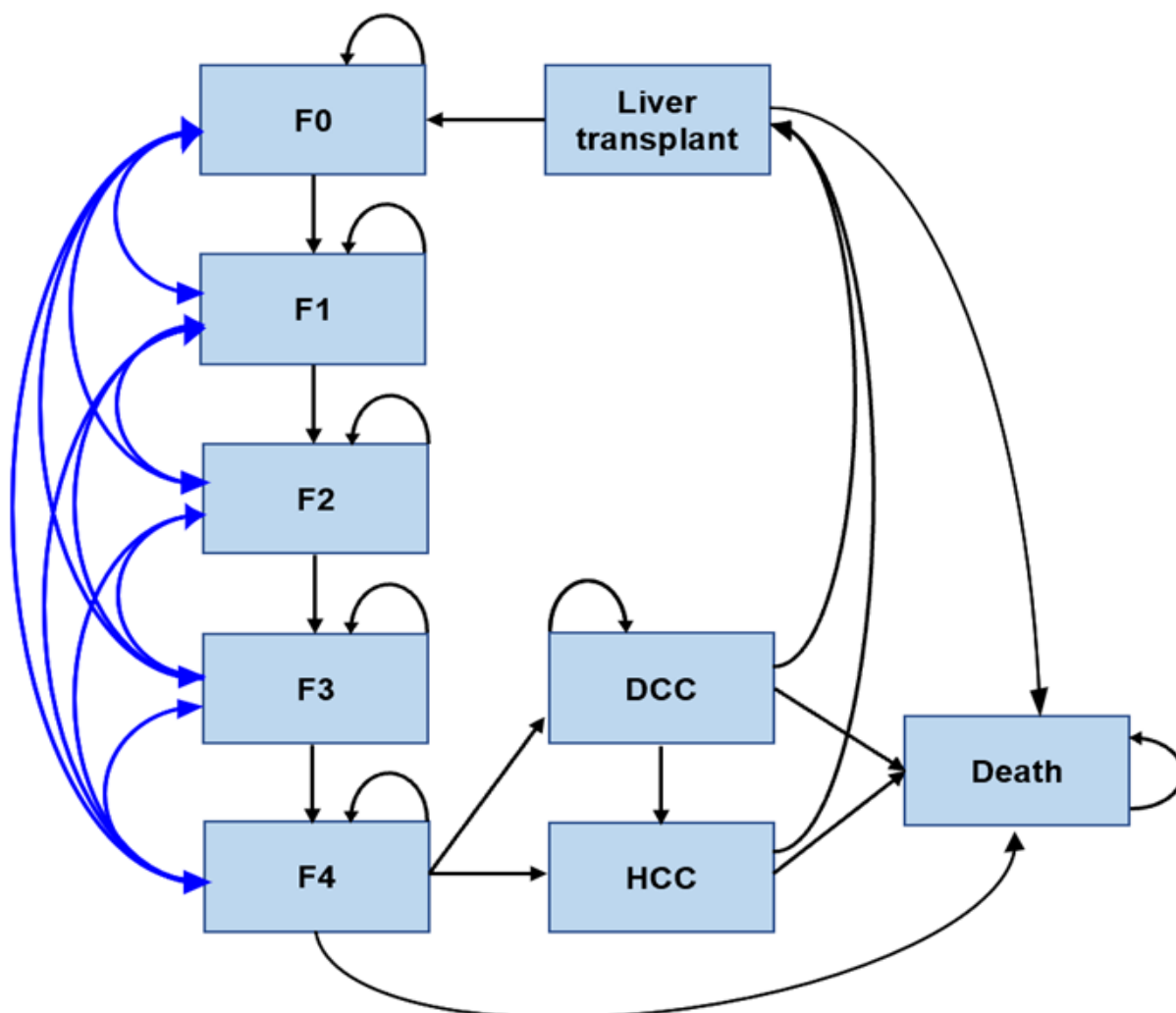
2. Zaawansowane stany choroby wątroby

- Skompensowana marskość wątroby (F4 w skali METAVIR)
- Zdekompensowana marskość wątroby (DCC, ang. decompensated cirrhosis)
- Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. hepatocellular carcinoma)
- Przeszczep wątroby (LT, ang. liver transplant)

3. Zgon (ang. *death*).

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 2. Struktura modelu dla późnej postaci LAL-D (źródło: materiały wnioskodawcy).



Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D oraz w grupie chorych z późną postacią LAL-D. Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz dla parametrów związanych ze skutecznością leczenia przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ze względu na różnice w przebiegu wczesnej i późnej postaci choroby, wymagające także zmian w sposobie przeprowadzenia badań klinicznych i charakterze ocenianych w nich punktów końcowych w ramach analizy ekonomicznej wykonano dwie oceny opłacalności stosowania sebelipazy alfa: w leczeniu wczesnej postaci LAL-D oraz w leczeniu późnej postaci LAL-D.

Wczesna postać LAL-D

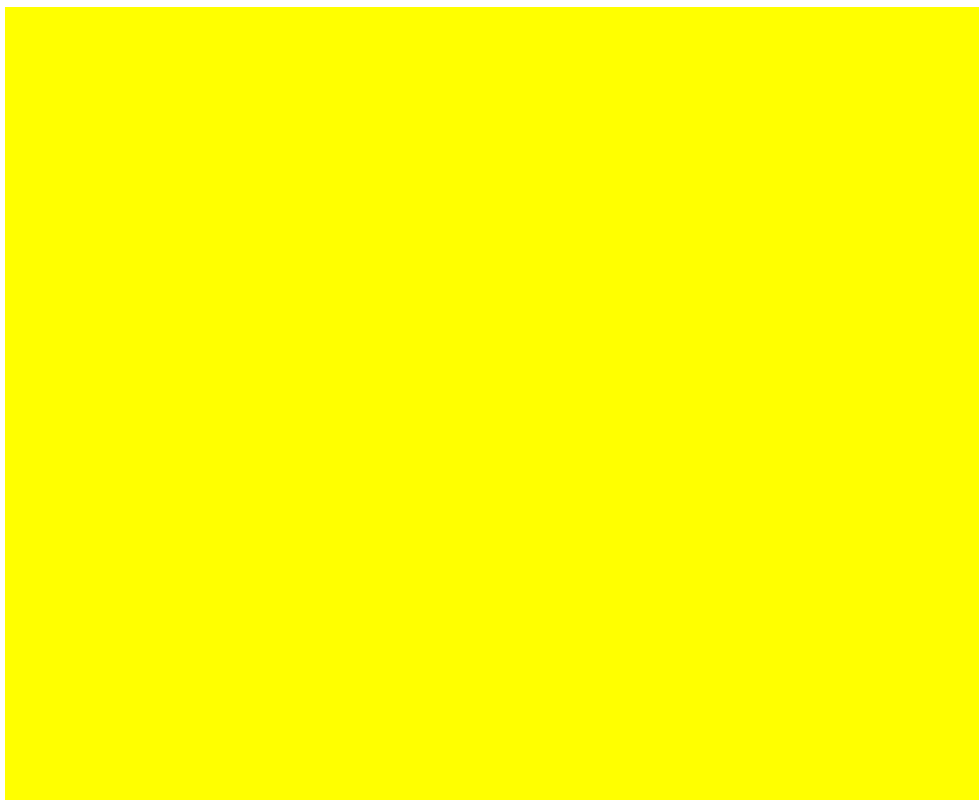
W przypadku wczesnej postaci LAL-D ze względu na szybką śmiertelność (większość chorych umiera w ciągu pierwszego roku życia) wnioskodawca zaznaczył, że możliwość przeprowadzenia badania RCT porównującego analizowaną technologię z BSC jest ograniczona ze względów etycznych. W związku z tym skuteczność komparatora modelowano w oparciu o dane z badania naturalnego przebiegu choroby LAL-1-NH01. Krzywą przeżycia dla chorych z wczesną postacią LAL-D oszacowano techniką Kaplana-Meiera (rysunek 3 i 4, więcej informacji w materiałach wnioskodawcy: AE wnioskodawcy, rozdz. 19.5, str. 98) na podstawie danych jednostkowych z badania LAL-1-NH01, które otrzymano wraz z modelem od wnioskodawcy oraz danych z badań

LAL-CL03 (VITAL) oraz LAL-CL08, które znajdują się w posterze *Vijay 2019*. Natomiast założono, że chorzy znajdujący się w stanie HS3 mają ryzyko zgonu odpowiadające ryzyku zgonu w populacji generalnej. Prawdopodobieństwa zgonu zaczerpnięto z danych Głównego Urzędu Statystycznego.

Rysunek 3. Czas przeżycia całkowitego chorych leczonych sebelipazą alfa (mies.), źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 19.5, str. 100.



Rysunek 4. Czas przeżycia całkowitego w naturalnym przebiegu choroby (mies.), źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 19.5, str. 100.



Późna postać LAL-D

W przypadku późnej postaci LAL-D wnioskodawca zwrócił uwagę, że zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w rocznych cyklach a zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Wiek początkowy oszacowano w oparciu o dane z badania *Bernstein 2013* (największego pod względem próby badania naturalnego przebiegu choroby), w którym podano, że przeciętny wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby jest równy 5 lat oraz danych z publikacji *Burton 2015*, na podstawie których oszacowano, że czas pomiędzy wiekiem wystąpienia objawów choroby, a wiekiem diagnozy wynosi przeciętnie 6 lat. Sumując te wartości oszacowano, że wiek początkowy wynosi 11 lat. Przejście do stanu ZGON może nastąpić z przyczyn związanych z chorobą i jest wówczas modelowane za pomocą macierzy przejścia (więcej informacji o macierzach przejścia w materiałach wnioskodawcy: AE, rozdz. 8.2, str. 29). Prawdopodobieństwo zgonu związanego z chorobą jest uzależnione od stanu, w którym chory się znajduje. Ponadto w modelu uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych z chorobą, które odpowiada prawdopodobieństwu zgonu w populacji generalnej (więcej informacji w materiałach wnioskodawcy: AE, rozdz. 19.6, str. 102).

W przebiegu choroby uwzględniono progresję włóknienia wątroby do skompensowanej marskości wątroby, zdekompensowanej marskości wątroby oraz nowotworu wątroby, a także potencjalną możliwość wykonania przeszczepu wątroby. Prawdopodobieństwo progresji zwłóknienia wątroby o 1 w skali METAVIR wyznaczono na podstawie danych z badania *ARISE (LAL-CL02)* oraz *Bernstein 2013* i *Burton 2015* poprzez wyznaczenie najpierw wskaźnika natężenia progresji zwłóknienia (FPR – ang. fibrosis progression rate), który informuje o ile przeciętnie stopni na rok wzrasta wynik METAVIR i jest wyznaczony przez iloraz przyrostu liczby stopni w skali METAVIR poprzez liczbę lat pomiędzy dwiema biopsjami. Prawdopodobieństwa przejścia do stanów zaawansowanej choroby (skompensowana marskość wątroby, zdekompensowana marskość wątroby, nowotwór wątrobowokomórkowy oraz przeszczep wątroby) zaczerpnięto z publikacji: *Mahady 2012*, *Zhang 2015* oraz *Younossi 2016*.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

Wczesna postać LAL-D:

- Koszt sebelipazy alfa
- Koszt podania sebelipazy alfa
- Koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego
- Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii
- Koszt przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych
- Koszt leczenia przetoczeniami krwi

Późna postać LAL-D:

- Koszt sebelipazy alfa
- Koszt podania sebelipazy alfa
- Koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego
- Koszt zwłóknienia i marskości wątroby (tzw. koszty stanów zdrowia)
- Koszt leczenia raka wątrobowokomórkowego
- Koszty związane z transplantacją wątroby

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- Koszt Kanumy: dane od wnioskodawcy.
- Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym: sprawozdania z działalności NFZ, dane refundacyjne NFZ oraz wykaz leków refundowanych.

- Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna: Zarządzenia Prezesa NFZ - Zarządzenie 184/2019/DSOZ/, Zarządzenie 25/2020/DSOZ, Zarządzenie 50/2020/DGL.

W analizie pominięto koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych, przyjmując, że są one nieróżniące.

Koszt Kanumy (dawkowanie i podanie)

Dawkowanie Kanumy przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL Kanuma). U pacjentów z wczesną postacią LAL-D zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc raz na tydzień, która może być zwiększona do 3 mg/kg mc raz na tydzień. W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto, że chorzy z wczesną postacią LAL-D stosują dawkę 3 mg/kg mc. U pacjentów z późną postacią LAL-D zalecane dawkowanie to 1 mg/kg mc raz na dwa tygodnie. Na podstawie średniej masy ciała wyznaczono zapotrzebowanie w cyklu na lek, zaokrąglając liczbę fiolek w górę.

Tabela 109. Koszt Kanumy

Nazwa leku	Zawartość (mg)	Cena zbytu netto, PLN*	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa, PLN*
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

*Urzędowa cena zbytu oraz cena hurtowa zostały wyznaczone zgodnie z Ustawą o refundacji

Koszt podania przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 50/2020/DGL. Podawanie leku jest wykonywane zgodnie z częstością dawkowania, tj. raz w tygodniu w przypadku leczenia chorych z wczesną postacią LAL-D oraz raz na dwa tygodnie w przypadku leczenia chorych z późną postacią LAL-D. W tabeli poniżej przedstawiono koszt w cyklu modelu dla obu podgrup pacjentów:

Tabela 110. Dawkowanie leku Kanuma uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy

Koszty podania	Wczesna postać LAL-D, PLN	Późna postać LAL-D, PLN
Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu (częstość podań)	108,16 (raz na tydzień)	108,16 (raz na dwa tygodnie)
Koszt w cyklu (długość cyklu)	470,30 (1 miesiąc)	2 821,82 (1 rok)

Koszty kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania leczenia w ramach programu

Koszt kwalifikacji do programu lekowego przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 50/2020/DGL. Założono, że monitorowanie w programie lekowym będzie najprawdopodobniej rozliczane za pomocą ryczałtu rocznego. Wartość ryczałtu określono na podstawie kosztów świadczeń wykonywanych w ramach opieki ambulatoryjnej określonych w Zarządzeniu Prezesa NFZ 25/2020/DSOZ.

Tabela 111. Koszty kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania leczenia w ramach programu; pozostałe dane w AE wnioskodawcy, rozdz. 10.2

Kategorie kosztów	Koszt, PLN
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	338,00
Średni, roczny koszt monitorowania, postać wczesna LAL-D	1 519,50
Średni, roczny koszt monitorowania, postać późna LAL-D	437,16

Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii

Koszt hospitalizacji na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT) wyceniono zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 184/2019/DSOZ. Leczenie w ramach intensywnej terapii jest finansowane za pomocą ryczałtu za osobodzień. Koszt osobodnia określono w zależności od oceny pacjenta według skali TISS-28 i określono w przedziale od 749 do 4 906 PLN

Tabela 112. Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Koszty w ramieniu BSC w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D

- Transfuzje krwi (*Jones 2015*)

Przyjęto, że transfuzja krwi w analizowanej populacji jest związana z wystąpieniem anemii (*Sadhukhan 2014*). Dawkowanie i liczbę transfuzji przyjęto na podstawie badania Bell 2005: założono, że niemowlę otrzymuje przeciętnie 4,2 transfuzje, a dawka pojedynczej transfuzji wynosi 15 ml/kg masy ciała. Przy założeniu średniej masy ciała dziecka w pierwszym roku życia (więcej informacji w materiałach wnioskodawcy: AE, rozdz. 19.6.2) oszacowano, że niemowlę będzie wymagało jednorazowego podania niecałej jednostki krwi pełnej lub koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Liczbę zużytych jednostek krwi zaokrąglono w górę, ponieważ według wnioskodawcy jest to najmniejsza jednostka rozliczeniowa. Koszt jednostki preparatu wyznaczono w oparciu o koszt KKCz na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 184/2019/DSOZ. W jednym z wariantów analizy wrażliwości uwzględniono natomiast koszt jednostki krwi pełnej. W tabeli poniżej przedstawiono obliczenie kosztu przetoczenia krwi.

Tabela 113. Koszt przetoczenia krwi

Parametr	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Odsetek niemowląt wymagających transfuzji	75%	50%	100%
Liczba transfuzji KKCz	4,27	3,29	5,22
Koszt jednostkowy, PLN	186	186	275
Koszt całkowity, PLN	595,67	305,57	1434,31

Średni koszt hospitalizacji wyznaczono po zważeniu średnimi odsetkami poszczególnych kosztów JGP na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 184/2019/DSOZ.

Tabela 114. Koszt hospitalizacji do przetoczenia krwi

- Przeszczep komórek hematopoetycznych (*Yanir 2013, Tolar 2008*)

Przyjęto, że koszt HSCT będzie zaliczony do kosztu wyłącznie w ramieniu BSC. W ramieniu sebelipazy alfa pacjenci nie będą potrzebowali HSCT (*Jones 2015*). W tabeli poniżej przedstawiono koszt wykonania HSCT (koszt średni wyznaczono przy pomocy średniej arytmetycznej).

Tabela 115. Koszt jednostkowy przeszczepienia komórek hematopoetycznych

Dodatkowe koszty w grupie chorych z późną postacią LAL-D

- zwłóknienie i marskość wątroby

Koszty ponoszone w związku ze zwłóknieniem i marskością wątroby (zwane kosztami stanów zdrowia) wnioskodawca przedstawił, jako różne kategorie kosztów takie jak wizyty kontrolne w poradni hepatologicznej, badania diagnostyczne, hospitalizacje i leki stosowane w ramach leczenia wspomagającego. Ponieważ nie jest możliwe określenie kosztów zwłóknienia i marskości wątroby precyzyjnie w populacji docelowej dla leku Kanuma wnioskodawca założył, że będą one podobne do kosztów ponoszonych w innych chorobach wątroby. Dlatego do oceny kosztów stanów zdrowia wykorzystano publikację *Kaczor 2012*, w której przedstawiono oszacowania kosztów stanów zdrowia w przebiegu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C dokonane w oparciu o wyniki badania ankietowego pracowników służby zdrowia. W publikacji podano koszty w zależności od uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR – ang. *Sustained Viral Response*) lub jej nieuzyskania. Koszty ponoszone w

przypadku nieuzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej są wyższe. W związku z tym w analizie wnioskodawcy założono, że koszty zwłóknienia i marskości wątroby będą odpowiadać kosztom uzyskania odpowiedzi wirusologicznej. Założono, że koszt łagodnego zapalenia wątroby będzie odpowiadać stanom F0 i F1, a koszt umiarkowanego zapalenia wątroby stanom F2 i F3. Koszty przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 116. Koszt immunosupresji po przeszczepieniu wątroby

Stan zdrowia	Wariant podstawowy	Wariant alternatywny
F0	422	2384
F1	422	2384
F2	800	3097
F3	800	3097
F4	2018	4995
DCC	14860	14860

- leczenie raka wątrobowokomórkowego

W analizie wnioskodawcy założono, że leczenie raka wątrobowokomórkowego odbywa się w programie lekowym B.5. W związku z tym uwzględniono koszt sorafenibu oraz koszt monitorowania programu lekowego. Koszt sorafenibu oszacowano na podstawie komunikatu DGL [Zarządzenie 50/2020/DGL] oraz sprawozdania z działalności NFZ [Sprawozdanie_NFZ_IV kw_2019]. Dawkowanie sorafenibu przyjęto na podstawie zapisów programu lekowego B.5 oraz publikacji *Llovet 2008*. Zgodnie z programem lekowym B.5 dawkowanie sorafenibu wynosi 800 mg na dobę, jednak może zostać zredukowane do 400 mg na dobę oraz 400 mg co drugi dzień. W badaniu *Llovet 2008* podano, że 26% chorych stosujących sorafenib wymagało redukcji dawki, a 44% wymagało przerwania stosowania leku do momentu ustąpienia zdarzeń niepożądanych. Koszt przeciętny wyznaczono uwzględniając, że 30% chorych stosuje dawkę 800 mg na dobę, 26% dawkę 400 mg na dobę i 44% dawkę 400 mg co drugi dzień. W wariantcie minimalnym uwzględniono, że 30% stosuje dawkę 800 mg na dobę, a pozostali dawkę 400 mg co drugi dzień. W wariantcie maksymalnym przyjęto, że wszyscy chorzy stosują dawkę 800 mg na dobę.

Koszt monitorowania w programie lekowym B.5 przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 50/2020/DGL. W tabeli poniżej przedstawiono koszt leczenia raka wątrobowokomórkowego.

Tabela 117. Oszacowanie kosztu leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC)

Wynik	Koszt przeciętny	Koszt minimalny	Koszt maksymalny
Dawka dobową sorafenibu (mg)	432	380	800
Koszt dobowy sorafenibu, PLN	177,84	156,43	329,33
Koszt roczny sorafenibu, PLN	64 956,33	57 137,51	120 289,50
Koszt monitorowania, PLN	3 706,00	3 706,00	3 706,00
Koszt całkowity leczenia HCC, PLN	68 662,33	60 843,51	123 995,50

- transplantacja wątroby

W ramach kosztu transplantacji w analizie wnioskodawcy uwzględniono koszt kwalifikacji do przeszczepu, koszt zabiegu transplantacji wątroby oraz koszt immunosupresji po zabiegu. Koszt zabiegu transplantacji wątroby naliczono jednorazowo, w cyklu, w którym wykonywany był zabieg. Koszt immunosupresji naliczono dożywotnio, w każdym cyklu zaczynając od cyklu, w którym wykonuje się transplantację. Założono, że koszt zabiegu oraz koszt immunosupresji zależą od wieku chorego. Kwalifikacja może być rozliczona w ramach świadczeń: 5.52.01.0001155 *Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby* lub 5.52.01.0001398 *Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca*, w związku z czym przyjęto, że koszt kwalifikacji będzie średnią z kosztów obu świadczeń. Wycenę zabiegu przeszczepu wątroby pobraną od zmarłego dawcy u dzieci przyjęto na podstawie świadczenia 5.54.01.0000001 wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 lat ze zwłok, a u dorosłych: 5.54.01.0000003 wariant 3 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok. Koszt immunosupresji wyznaczono w oparciu o koszt takrolimusu zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (*Durlik 2018*).

Dawkowanie takrolimusu przyjęto zgodnie z Chpl Prograf tj. u dzieci 0,3 mg/kg mc/dobę, a u dorosłych 0,1-0,2 mg/kg mc/dobę (uwzględniono średnią 0,15). Koszt takrolimusu oszacowano na podstawie sprawozdania z działalności NFZ [Sprawozdanie_NFZ_IV kw_2019]. W obliczeniach uwzględniono, tylko koszt płatnika publicznego zakładając, że koszt ponoszony przez świadczeniobiorcę jest pomijalny ponieważ, jak wyjaśnia wnioskodawca takrolimus jest objęty ryczałtem, a koszty ponoszone przez świadczeniobiorcę stanowią ok. 1% kosztów całkowitych leku. W tabelach poniżej przedstawiono koszty związane z transplantacją wątroby:

Tabela 118. Koszt kwalifikacji do przeszczepu i zabiegu transplantacji wątroby

Wynik	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Koszt monitorowania	4 428,50	4 011,00	4 846,00
Koszt zabiegu (dzieci)	239 196,00	239 196,00	239 196,00
Koszt zabiegu (dorośli)	204 476,00	204 476,00	204 476,00
Koszt całkowity (dzieci)	243 624,50	243 207,00	244 042,00
Koszt całkowity (dorośli)	208 904,50	208 487,00	209 322,00

Tabela 119. Koszt immunosupresji po przeszczepieniu wątroby

Wynik	Dzieci	Dorośli
Dawkowanie takrolimusu na dobę (mg/kg mc)	0,3	0,15
Zużycie leku na rok (na kg mc)	109,58	54,79
Koszt za mg	3,96	3,96
Koszt na rok (na kg mc)	434,13	217,07

Użyteczności stanów zdrowia

Grupa chorych z wczesną postacią LAL-D

W analizie wnioskodawcy założono, że w przypadku niemowląt nie jest możliwe przeprowadzenie badań oceniających ich jakość życia. Niemniej jednak wnioskodawca zaznaczył, że badania przeprowadzone na grupie niemowląt z wczesną postacią LAL-D zademonstrowały zdolność terapii z zastosowaniem sebelipazy alfa do wydłużenia oczekiwanej długości życia poza okres niemowlęctwa. W badaniu LAL-CL03 niektóre z dzieci stosujących sebelipazę alfa dożyły wieku 5 lat (*Vijay 2019*) i wyniki te mogą jeszcze ulec poprawie. W związku z powyższym do oceny krótkookresowej opłacalności stosowania leku wybrano technikę kosztów-efektywności, w której za miarę efektów zdrowotnych przyjęto liczbę lat życia. Natomiast w celu urealnienia efektów zdrowotnych ujawniających się w długim okresie pomiar liczby lat życia skorygowano przy użyciu wag odpowiadających użyteczności osób w populacji generalnej Polski. Użyteczności oszacowano przy użyciu instrumentu EQ- 5D na podstawie publikacji *Golicki 2017*. W tabeli poniżej przedstawiono dane z publikacji *Golicki 2017* wykorzystane w analizie:

Tabela 120. Użyteczności EQ-5D w populacji generalnej (*Golicki 2017*)

Wiek	Średnia	25-ty percentyl	(SE)
0-17	0,982*	0,952**	b.d.
18-24	0,963	0,933	0,003
25-34	0,953	0,915	0,003
35-44	0,938	0,887	0,003
45-54	0,898	0,873	0,006
55-64	0,856	0,816	0,005
65-74	0,813	0,755	0,008
75+	0,723	0,598	0,011

*oszacowano jako średnią arytmetyczną z wartości 1 (oznaczającej pełne zdrowie) oraz wartości odpowiadającej kohorcie 18-24 latków.

**oszacowano dodając do 25-tego percentyla dla 18-24 latków różnicę pomiędzy wartością EQ-5D dla 0-17 latków a 18-24 latków z kolumny „Średnia”.

Grupa chorych z późną postacią LAL-D

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, ale nie odnaleziono żadnych publikacji, w których przedstawiono wyniki badań do oceny jakości życia w analizowanym wskazaniu (LAL-D).

Użyteczność w stanach zdrowia oszacowano przy założeniu, że stanowi ona złożenie użyteczności zależnej od wieku oraz obniżki użyteczności wynikającej ze stanu zdrowia.

Użyteczność zależną od wieku w oryginalnej wersji modelu zaczerpnięto z populacji generalnej dla Wielkiej Brytanii. W ramach dostosowania analizy do warunków polskich użyteczność zależną od wieku zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2017*. Ze względu na fakt, że w publikacji tej najmłodszą grupą, dla której podano oszacowania użyteczności są 18-24-latkowie to średnią użyteczność dla osób w wieku 0-17 lat wyznaczono, jako średnią z pełnego zdrowia oraz wartości odpowiadającej 18-24-lątkom. Przeciętne wartości użyteczności w populacji generalnej przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 121. Użyteczności w populacji generalnej

Wiek	0-17	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+
Użyteczność	0,982	0,963	0,953	0,939	0,898	0,856	0,813	0,723

Aby zachować spójność z modelowaniem przebiegu choroby w oparciu o przebieg NAFLD/NASH dla późnej postaci LAL-D wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Do analizy włączono 12 publikacji, z czego ostatecznie posłużono się wynikami opublikowanego przeglądu systematycznego w publikacji *Crossan 2015*. Użyteczności dla przebiegu choroby wątroby przedstawiono w tabeli poniżej (użyteczności dla NAFLD w *Crossan 2015* podano w oparciu o publikację *Mahady 2012*):

Tabela 122. Użyteczności w stanach zdrowia dla przebiegu choroby wątroby (Crossan 2015)

Stan wątroby	WZW-C (Crossan 2015)		NAFLD (Mahady 2012)	
	średnia	SE	średnia	SE
Łagodne zwłóknienie (F0-F1)	0.77	0.035	NR	NR
Umiarkowane zwłóknienie (F2-F3)	0.66	0.018	NR	NR
F3-F4	NR	NR	0.92	(0.65-0.95)
F4/CC	0.55	0.032	0.82	(0.65-0.89)
DCC	0.49	0.056	0.6	(0.46-0.81)
HCC	0.49	0.056	0.73	(0.50-0.80)
LT	0.51	0.053	0.69	(0.62-0.86)

Wnioskodawca założył, że chorzy prawdopodobnie nie doświadczą poważnej redukcji jakości życia w stanie F0 i odpowiadająca temu stanowi użyteczność będzie odpowiadać normie w populacji generalnej dla danego wieku. Obniżki użyteczności dla pozostałych stanów zdrowia oszacowano jako różnicę użyteczności dla danego stanu i różnicę użyteczności w stanie F0-F1. Oszacowania obniżek użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 123. Obniżki użyteczności w stanach zdrowia dla przebiegu choroby wątroby

Stan w modelu	Crossan 2015	Mahady 2012
F0	N/A	N/A
F1	N/A	N/A
F2	-0,11	0,00
F3	-0,11	0,00
F4	-0,22	-0,10
DCC	-0,28	-0,32
HCC	-0,28	-0,19
LT	-0,26	-0,23

Dyskontowanie

W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wczesna postać LAL-D

Tabela 124. Wyniki analizy podstawowej dla wczesnej postaci LAL-D

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Późna postać LAL-D

Tabela 125. Wyniki analizy podstawowej dla późnej postaci LAL-D

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[redacted]

[redacted]

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem, tj. z BSC przedstawiono w analizie klinicznej badanie randomizowane dowodzące wyższości sebelipazy alfa.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 126. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) w grupie pacjentów z wczesną postacią LAL-D

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 6. Wykres tornado w grupie pacjentów z późną postacią LAL-D



Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano parametry związane ze skutecznością leczenia.

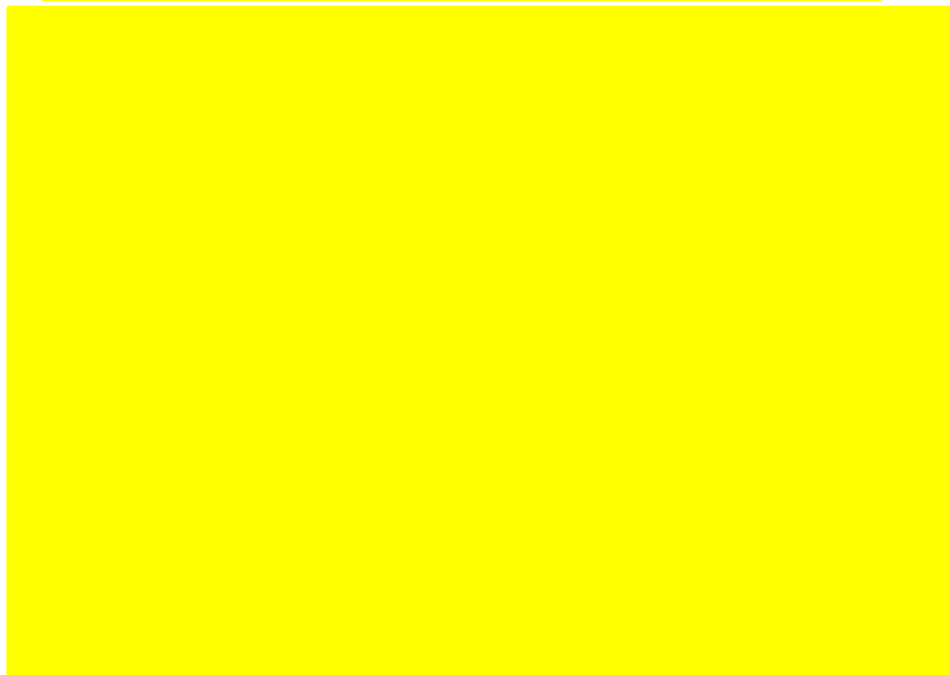
W przypadku chorych z wczesną postacią LAL-D modelowanie w analizie podstawowej wnioskodawcy przeprowadzono w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera. Aby możliwe było przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości modelowanie wykonano w oparciu o krzywą rozkładu Gompertza. W ramach analizy testowano zmienność oszacowań parametrów rozkładu. Oszacowania parametrów rozkładu mają z definicji rozkład normalny, zatem nową wartość parametru do analizy probabilistycznej wygenerowano za pomocą rozkładu normalnego. W ramach analizy probabilistycznej dla późnej postaci LAL-D testowano macierz przejścia dla progresji choroby wątroby: zwłóknienia wątroby (F0-F4 w skali METAVIR) oraz zaawansowanych stanów choroby wątroby. Ponadto w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano dopasowanie masy ciała w zależności od wieku, co ma wpływ zarówno na wczesną jak i późną postać LAL-D. Nowe wartości masy ciała wygenerowano przy pomocy rozkładu normalnego, którego średnia jest równa prognozowanej masie ciała (więcej informacji w materiałach wnioskodawcy: AE, rozdz. 19.6.2) a odchylenie standardowe jest równe błędowi standardowemu zmiennej objaśnianej, tj. 6,79.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 1000 iteracji, na podstawie których wyznaczono inkrementalne koszty i efekty zdrowotne. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:

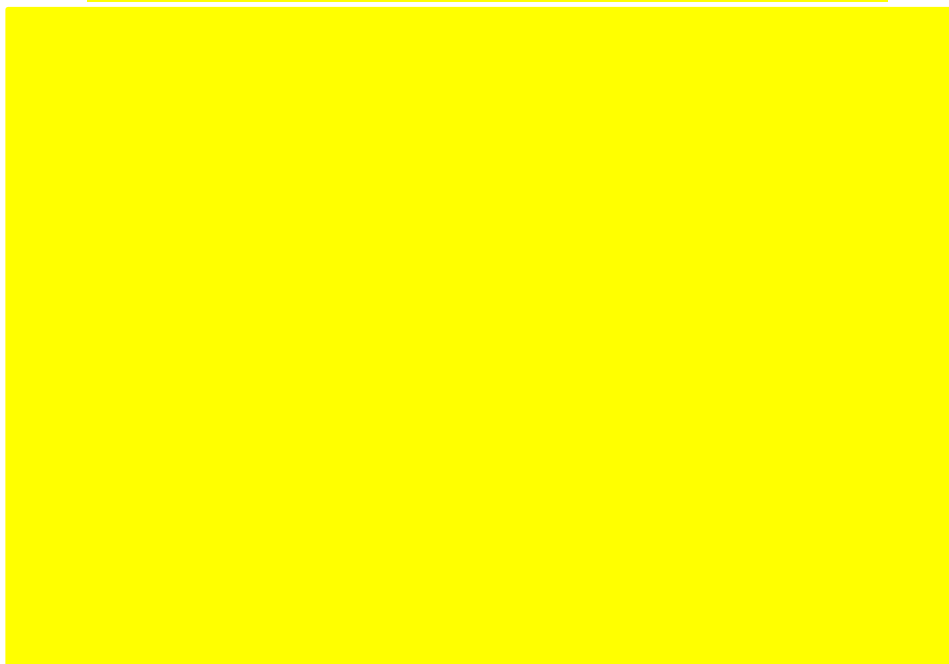
Tabela 128. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Na wykresach poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w formie graficznej.

Rysunek 7



Rysunek 8.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 129. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	6-letni w przypadku wczesnej postaci LAL-D oraz 100-letni w przypadku późnej postaci LAL-D, co jest zasadne ponieważ horyzont 6-letni przekracza wielokrotnie dotychczasowe perspektywy długości życia niemowląt, natomiast horyzont 100-letni dla postaci późnej przekracza wielokrotnie oczekiwaną długość życia chorych w analizowanym wskazaniu, gwarantując uwzględnienie wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz dla parametrów związanych ze skutecznością leczenia przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości. Należy przy tym zwrócić uwagę, że w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D konieczność ekstrapolacji wynika z wyjątkowo optymistycznych wyników w zakresie przeżycia. W badaniu LAL-CL03 55% chorych przeżyło 59 miesięcy czyli ok 5 lat.”
- „Na podstawie analizy krzywej Kaplana-Meiera oszacowanej na podstawie danych jednostkowych z badań LAL-CL03 i LAL-CL08 stwierdzono, że nie zarejestrowano żadnego zgonu u dziecka w wieku powyżej 15 miesiąca życia w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D stosującego sebelipazę alfa. W związku z powyższym modelowanie dalszego trwania życia wykraczającego poza horyzont badania, w populacji chorych z wczesną postacią LAL-D wykonano w oparciu o ryzyko zgonu w populacji generalnej.”
- „Ze względu na wiek pacjentów z wczesną postacią LAL-D nie jest możliwa ocena jakości życia u chorych. W związku z powyższym w ramach analizy kosztów-użyteczności zastosowano wartości użyteczności odpowiadające populacji generalnej. Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów-efektywności.”
- “Ze względu na status choroby rzadkiej oraz wysoką śmiertelność niemowląt, z przyczyn etycznych nie możliwe jest przeprowadzenie w ramach badania klinicznego porównania bezpośredniego pomiędzy sebelipazą alfa a komparatorem. Modelowanie w ramieniu komparatora oparto na wynikach badania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby, w którym stosowano BSC.”
- „Modelowanie przebiegu choroby w grupie chorych z późną postacią LAL-D przeprowadzono w oparciu o model dla NAFLD/NASH ze względu na fakt, że w przypadku obu schorzeń główną manifestacją kliniczną jest progresja choroby wątroby. Prawdopodobieństwa zmiany stanów, ryzyka zgonu i użyteczności również oparto na danych dotyczących NAFLD/NASH.”

Poniżej zamieszczono ograniczenia oraz komentarze wskazane przez CDR (ang. CADTH Common Drug Review) w analizie ekonomicznej CADTH 2018a w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji (opracowanie: AOTMiT):

Ograniczenia modelu zidentyfikowane przez CDR:

- Dane kliniczne dla wskazanych populacji były ograniczone i wiązały się z niepewnością, co wiąże się z niepewnością wyników analizy ekonomicznej.
- Model ekonomiczny dla postaci wczesnej opierał się na przeżywalności i nie zakładał progresji choroby (np. rozwój choroby wątroby).

- W badaniu LAL-CL02 (ARISE, postać późna) oceniano wyniki surogatowe zamiast istotnych klinicznie wyników klinicznych. Ponadto nie przedstawiono żadnych danych wskazujących na bezpośredni związek punktów surogatowych z funkcjonowaniem i przeżyciem pacjentów.
- Długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa są niepewne ze względu na krótki czas trwania badań klinicznych i nie można ich odnieść do horyzontu dożywnotnego.
- Wartości użyteczności przedstawione w analizach nie pochodzą od pacjentów z niedoborem LAL. Jednak zmiana wartości użyteczności w postaci późnej nie wpłynęła znacząco na wyniki.
- Producent założył, że masa ciała pacjentów powyżej 21 roku życia nie wzrośnie przez pozostały okres trwania modelu. Zastosowanie rocznego wzrostu o 1% masy ciała pacjenta nieznacznie zwiększyła ICUR z powodu wzrostu kosztu sebelipazy alfa.

Komentarz CDR:

- Bardziej konwencjonalne podejście do modelowania naturalnego przebiegu choroby i efektów leczenia byłoby bardziej odpowiednie. CDR zwraca jednak uwagę na ograniczone źródła opublikowanych informacji na temat zachorowalności i występowanie niedoboru LAL.
- Istnieje znaczna niepewność związana z szacowaną opłacalnością sebelipazy alfa w porównaniu z BSC we wskazanych populacjach, w których producent ubiega się o zwrot kosztów. Na niepewność tą składa się: niepewność informacji klinicznych, obawy związane z modelowaniem w postaci wczesnej, jak i późnej, założenia dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa oraz oszacowanie kosztów leku w czasie w zależności od masy ciała pacjenta.
- CDR przeprowadził analizy eksploracyjne zmieniając wagę pacjenta w czasie, horyzont czasowy modelu, progresję choroby wątroby i wartości użyteczności stanu zdrowia w celu oceny ich wpływu na wyniki w wariancie podstawowym zarówno w postaci wczesnej, jak i późnej.
- CDR oszacował ICUR dla sebelipazy alfa w porównaniu z BSC na ponad 4,9 mln CAD w postaci wczesnej i na ponad 2 mln CAD w postaci późnej.
- Na podstawie szacunków CDR wymagana byłaby obniżka ceny o ponad 96%, aby osiągnąć ICUR niższy od 50 000 CAD w postaci wczesnej i 100 000 CAD w postaci późnej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących i wyniku QALY). W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy w Rozdziale 15.1.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji zewnętrznej poprzez ocenę zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. Jednocześnie zwraca uwagę, że możliwość dokonania walidacji zewnętrznej jest ograniczona ponieważ LAL-D jest chorobą rzadką, z czym wiąże się brak bądź niedostępność danych. Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o dane z długookresowych badań klinicznych VITAL, LAL-CL08 oraz ARISE, które stanowią najlepsze dostępne źródło wiedzy na temat przebiegu choroby. Drugim elementem analizy poddanym walidacji zewnętrznej jest wycena kosztów stanów zdrowia ponoszonych w modelu dla chorych z późną postacią choroby wątroby. W modelu tym koszty ponoszone w związku z progresją zwłóknienia wątroby mierzoną za pomocą skali METAVIR (F0-F4) przyjęto na podstawie publikacji *Kaczor 2012*, która dotyczy leczenia WZW typu C. Ponadto w ramach badania ankietowego poproszono ekspertów klinicystów o podanie informacji na temat procedur medycznych, które mogłyby być zastosowane w leczeniu i diagnostyce chorych z późną postacią LAL-D. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy w Rozdziale 15.3.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie oceny konwergencji poprzez porównanie modelu z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 1 analizę ekonomiczną: *CADTH 2018a*, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Przedstawiona w *CADTH 2018a* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy kanadyjskiej. Wyniki ICUR w przeliczeniu na PLN są wyższe w analizie *CADTH 2018a* niż w analizie wnioskodawcy, jednak

nie ma to wpływu na wnioskowanie. Różnice wynikają z przyjętego horyzontu czasowego oraz kosztów służby zdrowia w Kanadzie i Polsce. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy w Rozdziale 15.2.

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz wybranych wartości alternatywnych,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów wpływających na wiarygodność modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji



*aktualny kurs dolara kanadyjskiego to 1 CAD = 3,03 PLN (źródło: <https://www.nbp.pl/Kursy/KursyC.html>, dostęp: 16.04.2021 r.)

W publikacji *CADTH 2018a* podano, że użyteczność dla chorych z wczesną postacią LAL-D w wieku od 0 do 17 lat oszacowano jako średnią arytmetyczną pomiędzy pełnym zdrowiem (wartość 1,0) a wartością odpowiadającą dla chorych w wieku 18-24 lat. W ten sposób otrzymano użyteczność wynoszącą 0,97. W analizie wnioskodawcy zastosowano analogiczną technikę, lecz przyjęto wartości użyteczności dla 18-24 latków z populacji generalnej Polski, co stanowi uzasadnienie niewielkich różnic w zakresie otrzymanych wartości. Wyniki ICUR są wyższe w analizie *CADTH 2018a* niż w analizie wnioskodawcy, jednak nie ma to wpływu na wnioskowanie. Różnice wynikają z przyjętego horyzontu czasowego (dożywni dla obu postaci choroby w CADTH) oraz kosztów służby zdrowia w Kanadzie i Polsce.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kanuma (sebelipaza alfa) w leczeniu chorych z niedoborem kwaśnej lipazy.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Podobnie jak w AE wnioskodawca przyjął założenie, że perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna są tożsame (szczegóły argumentacji znajdują się w rozdz. 3 AE wnioskodawcy na str. 15).

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2021-2022.

Kluczowe założenia

Populacja docelowa analizy obejmuje chorych z niedoborem kwaśnej lipazy (LAL-D). Ponadto, pacjenci z tak zdefiniowanej populacji muszą spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (rozdz. 3.1.2.2. AWA).

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – obrazuje obecną sytuację i zakłada, że produkt leczniczy Kanuma nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- **Scenariusz nowy** – zakłada, że produkt leczniczy Kanuma jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej. Założono, że w populacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego rozpowszechnienie terapii sebelipazą alfa wyniesie 100%, oraz że takie rozpowszechnienie w rynku osiągnięte zostanie w trakcie przyjętego horyzontu czasowego (2-lata) ze względu na brak alternatywnej technologii refundowanej w rozważanym wskazaniu.

Dla każdego ze scenariuszy analizowany warianty: minimalny, najbardziej prawdopodobny oraz maksymalny.

W analizie przyjęto, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapią jednocześnie, a kwalifikacja do programu będzie odbywała się płynnie w ciągu całego roku (uwzględniono równy odsetek chorych rozpoczynający terapię w miesięcznych interwałach).

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające parametry obarczone największą niepewnością i potencjalnie mające największy wpływ na wyniki analizy (przyjmowano wartości skrajne). Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w AWB wnioskodawcy w rozdziale 2.7 (Tabela 8, str. 22).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja pacjentów, obejmująca wszystkich, u których wnioskowana technologia może być stosowana, została oparta o dane z polskiej praktyki klinicznej na podstawie opinii ekspertów, a także polskich opracowań literaturowych (Ługowska 2012, Jurecka 2013a, Jurecka 2013b).

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w analizie wnioskodawcy jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana (pokrywa się z ChPL Kanuma).

W celu oszacowania liczby chorych z późną postacią LAL-D wykorzystano dane o średniej oczekiwanej długości życia chorych wykorzystano dane nt. wieku zgonów chorych z późną postacią choroby z publikacji *Bernstein 2013*.

Przy szacowaniu populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją uwzględniono, że sebelipaza alfa będzie stosowana w populacji wszystkich chorych z postawioną diagnozą LAL-D kwalifikujących się do leczenia.

Obecnie lek Kanuma nie jest stosowany u żadnego pacjenta.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt sebelipazy alfa,
- podanie sebelipazy alfa,
- kwalifikacja do leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego,
- hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (wczesna postać LAL-D),
- przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (wczesna postać LAL-D),
- leczenia przetoczeniami krwi (wczesna postać LAL-D),
- zwłóknienie i marskość wątroby (tzw. koszty stanów zdrowia; późna postać LAL-D),
- leczenie raka wątrobokomórkowego (późna postać LAL-D),
- koszty związane z transplantacją wątroby (późna postać LAL-D).

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich (koszty zdarzeń niepożądanych) uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych dla komparatora i technologii ocenianej.

Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

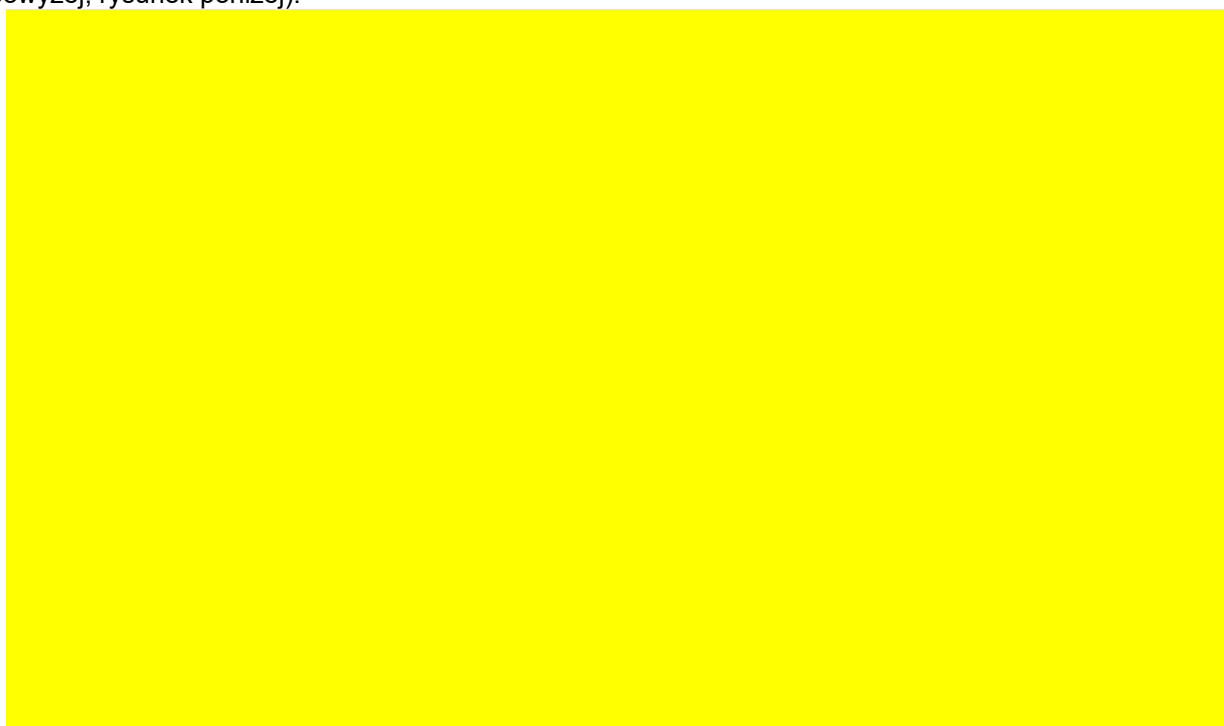
Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Kanuma wiązać się będzie z

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 131. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Tabela 132. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (pełna populacja LAL-D)

Przyjęto założenie, że perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna są tożsame. Oszacowane w AWB wnioskodawcy warianty minimalny i maksymalny (tabela powyżej, rysunek poniżej).



Rysunek 9. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (pełna populacja LAL-D)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 133. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące liczebności populacji zostały oparte o opinie dwóch ekspertów, oraz porównane z dostępnymi danymi literaturowymi dla populacji polskiej. Ze względu na rzadki charakter choroby brak jest wysokiej jakości badań epidemiologicznych dostarczających dokładnych danych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybrany przez wnioskodawcę horyzont jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w <i>Rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu</i> niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W AWB wnioskodawcy przyjęto osiągnięcie w horyzoncie analizy rozpowszechnienia terapii na poziomie 100% w populacji chorych z diagnozą LAL-D, ze względu na brak alternatywnej technologii (będącej aktywnym leczeniem) refundowanej w rozważanym wskazaniu. W jednej z opinii ekspertów oszacowano udziały w rynku na niższe niż założono w AWB, w związku z czym przedstawiono obliczenia własne Agencji. Szczegóły opisano w rozdziale 6.3.1. oraz 6.3.3. niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	nd	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie zwracano się o udostępnienie danych od NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Deklarowana roczna wiekość dostaw w przypadku objęcia refundacją podana we wniosku pokrywa założenie dotyczące przyszłej rocznej sprzedaży leku w wariancie maksymalnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie AWB,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W tym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Kanuma ma być dostępny w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej zgodnie art. 15 ustawy o refundacji. Według wnioskodawcy leku Kanuma nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych, bo lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego, obecnie refundowanego leku. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do tej argumentacji.

Kategoria odpłatności w analizie wnioskodawcy jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji). Nie zaproponowano RSS. (*Rozdział 3.1.2.3.* niniejszej AWA)

W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet. W szczególności należy zwrócić uwagę, że w populacji z wczesną postacią LAL-D modelowanie w oparciu o ryzyko zgonu w populacji generalnej dalszego trwania życia wykraczającego poza horyzont badania (w badaniach nie osiągnięto mediany przeżycia w około 5-letniej obserwacji). Również ocena jakości życia nie

była możliwa ze względu na wiek pacjentów, gdzie także zastosowano użyteczności odpowiadające populacji generalnej. Dla populacji z późną postacią przebiegu choroby modelowano na podstawie danych dotyczących innych jednostek chorobowych, tj. niealkoholowego stłuszczenia wątroby oraz niealkoholowego zapalenia wątroby.

Założenia AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oparte o wyniki badania ankietowego [redacted]

Jeden z ekspertów klinicznych ankietowany przez Agencję, oszacował odsetek osób stosujących ocenianą technologię na 70% w pierwszym, oraz 75% w drugim i trzecim roku w przypadku objęcia jej refundacją. Opinia drugiego eksperta jest zgodna z założeniami wnioskodawcy, gdzie wszyscy pacjenci z wnioskowanym wskazaniem będą stosować sebelipazę alfa (szczegóły w Rozdz. 3.3. niniejszej AWA). W związku z powyższym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, poprzez podstawienie do dostarczonego modelu wnioskodawcy średniej z oszacowania eksperta (przyjęto wartość 72,5% dla dwóch lat analizy). Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że w przypadku niższego udziału w rynku sebelipazy alfa po objęciu jej refundacją, [redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Rozdz. 6.3.3. niniejszej AWA.

Również liczebność grupy chorych z LAL-D w oszacowaniach ekspertów ankietowanych przez Agencję różniła się [redacted]

[redacted] jednak ze względu na małą szczegółowość otrzymanych oszacowań (m.in. brak rozdzielenia na postacię wczesną i późną LAL-D) nie ma możliwości implementacji tych danych do modelu.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. W ramach obliczeń własnych Agencji w oparciu o oszacowanie eksperta klinicznego testowano zmianę parametru rozpowszechnienia ocenianej technologii w nowym scenariuszu. Szczegóły opisano wyżej, obliczenia znajdują się w Rozdz. 6.3.3. Poza danymi dot. udziału w rynku, zakres pozostałych testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne, a także na organizację udzielania świadczeń. W opinii wnioskodawcy objęcie refundacją leku Kanuma nie będzie mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (Rozdział 4. AWB wnioskodawcy, str. 33). Opisując aspekty społeczne zauważono, że „refundacja sebelipazy może przyczynić się do wzrostu świadomości na temat LAL-D i poprawy diagnozowania tej choroby”, co zdaniem analityków może mieć wpływ na zwiększenie populacji pacjentów, którzy będą mogli skorzystać z leczenia [redacted]. Szczegółową ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej u chorych z LAL-D przedstawiono w Rozdziale 5. AWB wnioskodawcy (str. 33-34).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości dla parametrów obciążonych niepewnością i potencjalnie mających największy wpływ na wyniki, przyjmując dla nich wartości skrajne. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości wraz ze źródłami danych dla parametrów przedstawiono w AWB wnioskodawcy w Rozdziale 2.7 (Tabela 8, str. 22).

Największy wpływ na wyniki analizy ma [redacted].

W żadnym z rozpatrywanych wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla wybranych parametrów analizy wrażliwości wnioskodawcy [redacted].

Tabela 134. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy, wybrane parametry (perspektywa NFZ / wspólna)

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 3 AWB wnioskodawcy (str. 28-32).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Jak opisano w *Rozdziale 6.3.1.*, ekspert ankietowany przez Agencję wskazał odmienny odsetek osób stosujących ocenianą technologię w przypadku objęcia jej refundacją, niż założono w AWB wnioskodawcy. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne na podstawie oszacowań eksperta klinicznego.

Obliczenia przeprowadzone przez Agencję nie zmieniają wnioskowania AWB [Redacted] publicznego w przypadku przyjęcia wartości udziału sebelipazy alfa w rynku na podstawie opinii eksperta. Objęcie refundacją produktu leczniczego Kanuma wiązałoby się z [Redacted]

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 135. Analiza wpływu na budżet: obliczenia własne Agencji vs wyniki wnioskodawcy (pełna populacja LAL-D)

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

	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Obliczeń dokonano w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę, poprzez podstawienie nowej wartości (tj. 72,5%) udziału w rynku leku Kanuma w scenariuszu nowym analizie (wartość wyznaczono na podstawie opinii eksperta, szczegóły w Rozdz. 3.3. oraz 6.3.1. niniejszej AWA).

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Kanuma stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent), przy czym wyniki z obu perspektyw są tożsame. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, a za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto rok 2021.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [redacted]

Należy mieć na uwadze, że LAL-D należy do chorób rzadkich a sebelipaza alfa jest lekiem sierocym zarejestrowanym w jej leczeniu. Jako komparator przyjęto BSC, które jak opisano w analizach wnioskodawcy polega na kontroli objawów i leczeniu powikłań choroby, jednak terapia ta nie leczy choroby podstawowej i nie pozwala na uniknięcie progresji.

Dotychczas w Agencji nie oceniano innych wniosków refundacyjnych we wskazaniu niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją leku Kanuma (sebelipaza alfa). Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Kanuma.

Proponowane rozwiązanie dotyczy



Szacowana kwota uwolnionych środków przedstawiona przez wnioskodawcę

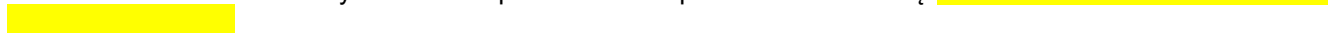


Tabela 136. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Kategoria		

Wprowadzenie przedstawionego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją leku Kanuma w ocenianym programie lekowym (wskazane w AR oszczędności są wyższe, niż szacowane w analizie podstawowej AWB dodatkowe wydatki płatnika publicznego). Ponadto, wskazane przez wnioskodawcę oszczędności kompensują również oszacowane inkrementalne wydatki płatnika w wariantcie AWB, w którym wykazano największy wzrost tych wydatków.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W tekście programu lekowego nie doprecyzowano terminu „znaczna progresja” w jednym z kryteriów wyłączenia z programu.

Ankietowani eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Kanumy (sebelipazy alfa) we wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 30-31.03.2021 r. oraz 09.04.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: kanuma, sebelipazum alfa, sebelipase. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (kanadyjskie: CADTH 2018c, francuskie: HAS 2017 oraz niemieckie G-BA 2018) i 2 rekomendacje negatywne (brytyjskie: NICE 2017 oraz irlandzkie: NCPE 2018). 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 2021]. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych metod leczenia i niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną i możliwą poprawę w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki koszt terapii oraz ograniczone dowody z badań. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 137. Rekomendacje refundacyjne dla Kanumy (sebelipazy alfa) we wskazaniu: niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2018c	<p>CADTH rekomenduje warunkowo objęcie finansowaniem sebelipazy alfa w leczeniu chorych, u których zdiagnozowano niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy, jeśli spełnione będą następujące kryteria i warunki:</p> <p>Kryteria: 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 LIPA; • objawy kliniczne niedoboru LAL przed szóstym miesiącem życia. <p>Warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znacząca obniżka ceny; • chory jest pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu niedoboru LAL. <p>Jako uzasadnienie rekomendacji przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki skuteczności i bezpieczeństwa sebelipazy alfa w badaniu VITAL, w którym oceniano długość przeżycia pacjentów w wieku 2 lat lub młodszych • brak klinicznie skutecznych lekowych i nielekowych alternatywnych metod leczenia • ograniczone dowody kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia sebelipazą alfa u dzieci z niedoborem LAL z początkiem objawów między siódmym miesiącem a czwartym rokiem życia • ograniczona użyteczność wyników w określeniu skuteczności sebelipazy alfa w badaniu ARISE, w którym wykazano istotną statystycznie poprawę w poziomie ALAT oraz niektórych parametrów dla lipidów i wątroby po 20 tygodniach leczenia. Ponadto brak oceny niektórych istotnych punktów końcowych oraz brak istotnych statystycznie różnic międzygrupowych w jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) • cena sebelipazy alfa podana przez producenta wynosi 8546 USD za fiolkę 10 ml, zawierającą 2 mg / ml koncentratu roztworu do infuzji. Średni roczny koszt sebelipazy alfa u niemowląt wynosi od 892 000 USD do 4,9 mln USD na pacjenta. Ponowna analiza modelu użyteczności kosztów producenta przez CDR (CADTH Common Drug Review) wykazała przyrostowy współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) dla sebelipazy alfa w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą (BSC) na ponad 4,9 miliona USD na rok życia skorygowany o jakość (QALY).
HAS 2017	<p>HAS 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.</p> <p>Komisja uważa, że Kanuma przyniesie umiarkowane korzyści w leczeniu najmłodszych pacjentów z szybko rozwijający się niedoborem LAL.</p> <p>U starszych dzieci (od 2 lat) w związku z wysoką potrzebą terapeutyczną, dane, choć bardzo ograniczone, wskazują na możliwą poprawę w leczeniu pacjentów z uszkodzeniami wątroby.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
G-BA 2018	<p>G-BA wydał pozytywną, okresową decyzję [G-BA 2018] w sprawie zastosowania Kanumy (sebelipazy alfa) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u wszystkich pacjentów z niedoborem LAL, jako przedłużenie obowiązującej decyzji z 2016 r. Data obowiązywania decyzji: 01.12.2021 r. W trakcie oceny jest kolejna decyzja, która zostanie zakończona prawdopodobnie na początku czerwca [G-BA 2021].</p> <p>Przedstawiono wyniki z następujących badań dla istotnych punktów końcowych: LAL-CL03 (dotyczy pacjentów z szybko postępującym niedoborem LAL już w wieku niemowlęcym, <6 mies.) oraz LAL-CL02 (dotyczy pacjentów w wieku > 6 miesięcy z szybko postępującą chorobą).</p> <p>Oszacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia: 4 -5 pacjentów (spośród pacjentów z szybko postępującym niedoborem LAL w okresie niemowlęcym, <6 miesięcy) oraz 27 - 838 pacjentów (spośród pacjentów z niedoborem LAL w wieku > 6 miesięcy z szybko postępującą chorobą).</p> <p>Wyznaczono roczne koszty terapii na pacjenta: 540100,08 EUR - 6481200,96 EUR (w wieku niemowlęcym, < 6 miesięcy z szybko postępującym niedoborem LAL) oraz 270050,04 EUR - 1080200,16 EUR (w wieku > 6 miesięcy z szybko postępującą chorobą).</p> <p>Uzasadnienie decyzji [G-BA 2018a]:</p> <p>1. Podstawa prawna: zgodnie z art. 35a ust.1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dotyczącym oceny stosowania leków refundowanych z nowymi składnikami aktywnymi, w szczególności oceny dodatkowej korzyści i jej terapeutycznego znaczenia. Ocena korzyści oparta jest na dowodach przedstawionych przez firmę farmaceutyczną, które obejmują wszystkie badania kliniczne dostarczone, najpóźniej przy pierwszym wprowadzeniu do obrotu, drogą elektroniczną. Powinny zostać przedstawione w szczególności następujące informacje: zatwierdzone obszary zastosowań, świadczenia medyczne.. dodatkowe świadczenie medyczne w związku z odpowiednią terapią porównawczą, liczba pacjentów i grupy pacjentów, dla których lek ma znaczenie terapeutyczne lub stanowi dodatkową korzyść, koszt leczenia.</p> <p>2. Kluczowe punkty decyzji: Początkowo czas trwania decyzji był ograniczony do 1 grudnia 2018 r. ze względu na niewystarczające dane z niekontrolowanych badań na bardzo małej liczbie pacjentów. Warunkiem przedłużenia decyzji było uzupełnienie o kompleksowe dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sebelipazy alfa (wyniki z badania LAL-CL08 i prospektywny rejestr dla długoterminowej skuteczności (normalizacja funkcji wątroby) i bezpieczeństwa (w szczególności rejestrowanie reakcji nadwrażliwości, tworzenia przeciwciał, itp.). Kolejnym warunkiem było utworzenie przez firmę farmaceutyczną rejestru klinicznego, dotyczącego pacjentów leczonych sebelipazą alfa w Niemczech. Decyzja jednak została wydłużona do 1 grudnia 2021 r., na prośbę firmy farmaceutycznej, ze względu na opóźnienia w rekrutacji i wpisu do rejestru, ograniczony zakres długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, zwłaszcza dla pacjentów Niemczech.</p>
NCPE 2018	<p>NCPE nie rekomenduje refundacji sebelipazy alfa (Kanumy) w leczeniu niedoboru LAL w żadnej grupie wiekowej, jedynie w przypadku niemowląt zwraca uwagę, że refundację można rozważyć pod warunkiem poprawy współczynnika efektywności kosztowej w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych.</p> <p>Ocena NCPE wykazała dodatkowe korzyści w zakresie przeżycia u niemowląt oraz ograniczone dowody na skuteczność kliniczną w populacji pacjentów po okresie niemowlęcym (ang. paediatric adult patients), oparte o surogatowe punkty końcowe dotyczące postępu uszkodzenia wątroby.</p> <p>NCPE zwraca uwagę na bardzo niskie prawdopodobieństwo efektywności kosztowej i wysokie prawdopodobieństwo, że ICER znacznie przekracza próg opłacalności w stosunku do istniejących metod leczenia.</p>
NICE 2017	<p>Sebelipaza alfa nie jest zalecana do stosowania w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu niedoboru LAL u niemowląt z szybko postępującą chorobą. NICE 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, cena sebelipazy alfa jest wyjątkowo wysoka, aby uznać tę terapię za opłacalną w kontekście niepewności co do potencjalnych długoterminowych korzyści leczenia.</p> <p>Sebelipaza alfa nie jest zalecana w leczeniu niedoboru LAL u dzieci i dorosłych.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 4 marca 2021 znak PLR.4500.781.2020.11.PB (data wpływu do AOTMiT 04.03.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kanuma (sebelipaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.04.2021 r. znak pisma: OT.4231.7.2021.TG.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.04.2021 r.

Problem zdrowotny

Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (*lysosomal acid lipase deficiency* – LAL-D) jest bardzo rzadko rozpoznawanym schorzeniem, dziedziczącym się autosomalnie recesywnie. Białko LAL jest kodowane przez gen *LIPA* zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 10 w pozycji 10q23.31. Mutacja tego genu powoduje deficyt LAL prowadzący do odkładania estrów cholesterolu i triacylogliceroli m.in. w hepatocytach, śledzionie i makrofagach. Najczęściej mutacją jest c.894G>A stwierdzana u ponad 50% chorych na LAL-D.

W zależności od stopnia deficytu LAL wyróżnia się 2 fenotypy choroby: postać wczesną (dawniej zwaną chorobą Wolmana), występującą w okresie niemowlęcym, charakteryzującą się brakiem lub śladową aktywnością LAL, oraz postać późną (choroba spichrzania estrów cholesterolu, *cholesteryl ester storage disease* – CESD), zwykle występującą u starszych dzieci, lecz również u dzieci młodszych i dorosłych, charakteryzującą się obniżoną w różnym stopniu aktywnością LAL.

Częstość występowania postaci wczesnej oszacowano na 1:350 -500 tys., a późnej na 1:40 -50 tys.; podkreśla się jednak niską wykrywalność LAL-D, a więc częstość występowania tej choroby może być większa.

W zależności od pochodzenia etnicznego i strefy geograficznej częstość jego występowania oszacowano na od 1/40 000 do 1/300 000 osób. Wg badań niemieckich częstość występowania LAL-D wynosi 1/40 000 osób. Jak wynika z tych szacunków, choroba może być niejednokrotnie niezdiagnozowana.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator w populacji docelowej dla produktu leczniczego Kanuma przyjął leczenie objawowe, ponieważ brak jest substancji czynnych finansowanych we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatorów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

NIEDOBÓR LAL U DZIECI I DOROSŁYCH

Badanie ARISE (LAL-CL02)

Skuteczność terapii SEB u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL oceniono na podstawie podwójnie zaślepionego badania RCT III fazy ARISE. W badaniu wykonano porównawczą ocenę SEB+BSC względem grupy PLC+BSC¹¹. Okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby trwał w badaniu ARISE 20 tyg.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ARISE była ocena częstości występowania normalizacji aktywności AIAT. W 20. tyg. badania normalizację aktywności AIAT odnotowano ogółem u około 31% chorych stosujących SEB oraz u około 7% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a wartość parametru NNT wyniosła 5. Normalizację aktywności AspAT i normalizację aktywności GGT po 20 tyg. terapii w badaniu ARISE także odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. W fazie przedłużonej badania ARISE w czasie 256 tyg. terapii SEB normalizację aktywności AIAT i AspAT u chorych kontynuujących stosowanie SEB odnotowano odpowiednio u 55,6% i 69,4% chorych. W grupie stosującej SEB odnotowano po 20 tyg. terapii zmianę (redukcję) aktywności AIAT i AspAT

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

średnio o odpowiednio 53% i 44%, tymczasem w grupie kontrolnej średnia zmiana (redukcja) wynosiła odpowiednio jedynie 6% i 7%.

W ogólnej populacji chorych w badaniu *ARISE* odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę (obniżenie) stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wykazano także większą zmianę (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL w grupie stosującej SEB+BSC niż w grupie PLC+BSC, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Istotnie większą poprawę biomarkerów aterogenności u chorych stosujących SEB obserwowano niezależnie od statusu dotyczącego stosowania leków obniżających poziom lipidów w chwili rozpoczęcia badania.

W otwartej fazie przedłużonej badania *ARISE* obserwowano dalszą poprawę biomarkerów aterogenności u chorych kontynuujących stosowanie SEB. Poprawę biomarkerów aterogenności obserwowano zarówno w podgrupie chorych stosujących LLM, jak i u chorych niestosujących LLM.

W 20. tyg. badania *ARISE* średnia zmiana (zmniejszenie) zawartości tłuszczu w wątrobie wynosiła w populacji ogólnej, w grupie badanej 32% a w grupie kontrolnej 4,2%. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. W podgrupie chorych dla których dostępne były wyniki dwóch biopsji, ogółem u 63% chorych stosujących SEB doszło do zmniejszenia stłuszczenia wątroby (zmniejszenie o $\geq 5\%$) ocenianego morfometrią w porównaniu z 40% chorych otrzymujących PLC+BSC. Różnica między grupami nie była jednak statystycznie znamienna. U chorych kontynuujących stosowanie SEB w czasie 52 tyg. terapii zmniejszenie stłuszczenia wątroby ocenianego morfometrią o ≥ 5 pkt odnotowano u 58,3% chorych. Odnotowana średnia zmiana objętości wątroby w badaniu MRI wynosiła po 20 tyg. terapii -10,3% w grupie stosującej SEB i -2,7% w grupie kontrolnej. Wg wyników dla fazy przedłużonej badania *ARISE* w czasie 256 tyg. średnia zmiana objętości wątroby w badaniu MRI wynosiła -24,0%. W badaniu wykazano także iż u 12 chorych kontynuujących stosowanie SEB, u których wykonano biopsję wątroby w chwili rozpoczęcia badania i w tyg. 52., u 50% wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o ≥ 2 stopnie, a u 16,7% chorych wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o 1 stopień.

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

Wg danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Shah 2015* po 20 tyg. terapii w grupie badanej wykazano redukcję inkrementalnego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej o 206,7% a w grupie kontrolnej redukcja ta wynosiła 14,3%.

Badanie LAL-CL06

Skuteczność SEB została oceniona również na podstawie jednoramiennego, otwartego badania *LAL-CL06*, w którym uczestniczyły dzieci (>8 m.ż.) i osoby dorosłe z LAL-D (N=31 chorych). Łącznie okres leczenia SEB w badaniu trwał 144 tyg. tj. 36 mies.

Odsetek chorych ze stwierdzoną aktywnością AIAT oraz AspAT $\leq 1,5 \times$ GGN wynosił w badaniu odpowiednio 84,2% i 94,7% po 36 mies. terapii SEB. Wyniki badania wskazują, iż stosowanie SEB skutkowało obniżeniem aktywności transaminaz w 36. mies. badania o odpowiednio -43,2% i -32,7% dla AIAT i AspAT oraz obniżeniem aktywności GGT o 34,3%.

Wartości stężeń cholesterolu LDL i nie-HDL w 24. mies. badania uległy obniżeniu o 28,0% względem wartości początkowych. Wartość stężenia cholesterolu HDL w tym samym punkcie czasowym uległa zwiększeniu o 31% względem wartości na początku badania. W 36. mies. badania obserwowano dalsze zmiany stężeń lipidów. Dla cholesterolu LDL, HDL i całkowitego cholesterolu zmiany te wynosiły kolejno -34,3%, 30,3% i -24,4%, natomiast dla triglicerydów -19,4%.

W badaniu oceniano także odsetek chorych z zaobserwowaną zmianą wyniku w klasyfikacji Child-Pugh. Skala ta jest stosowana w praktyce klinicznej do oceny rokowania u osób z przewlekłą chorobą wątroby, natomiast w tym badaniu wykorzystano ją w celu oceny wpływu sebelipazy alfa na czynność wątroby. Im wyższa wartość, tym

wyższa klasa w skali Child-Pugh i gorszy stan wątroby chorego. U większości chorych nie zaobserwowano pogorszenia czynności wątroby w 36. mies. badania względem wartości otrzymanej na początku badania a u 1 (5,6%) chorego stwierdzono obniżenie wyniku w klasyfikacji Child-Pugh z klasy A na klasę B. Obniżenie o ≥ 2 punkty w skali dla stłuszczenia mikropęcherzykowego oraz dla zapalenia komórek zrazikowych zaobserwowano u 26,7% chorych i 6,7% chorych. Wzrost wyniku o ≥ 2 punkty zaobserwowano u 6,7% chorych dla zapalenia komórek zrazikowych. Na początku badania u 20 chorych stwierdzono zwłóknienie wątroby a u 8 marskość. Zwłóknienie wątroby w 24. mies. badania stwierdzono jedynie u 12 chorych, a marskość wątroby u 4 chorych.

W badaniu odnotowano obniżenie objętości wątroby i śledziona względem wartości obserwowanych na początku badania ([redacted]). Długookresowe stosowanie SEB (36. mies.) wiązało się z obserwowaniem dalszych zmian, które wynosiły -19,7 i -16,8% odpowiednio dla objętości wątroby i śledziona. [redacted]

NIEDOBÓR LAL U NIEMOWLĄT

Badanie VITAL (LAL-CL03)

Skuteczność terapii SEB u niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D oceniona została na podstawie otwartego badania VITAL. W badaniu VITAL (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu. Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych¹² chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem rozwoju z badania LAL-1-NH01 opisującego naturalny przebieg choroby. Jak wskazano w publikacji Jones 2017 szybka progresja choroby i wysoki wskaźnik śmiertelności u chorych z niedoborem LAL wykluczył w tym przypadku możliwość zastosowania grupy kontrolnej stosującej placebo w tym badaniu.

W badaniu VITAL wykazano istotny klinicznie wpływ SEB na poprawę przeżycia u niemowląt z niedoborem LAL, które wykazywały brak wzrostu lub inne oznaki szybko postępującej choroby w czasie pierwszych 6 mies. życia. Około 67% chorych stosujących SEB osiągnęło co najmniej 12 m.ż., a około 56% chorych przeżyło do ≥ 60 . m.ż. Mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 5,2 (4,8; 5,6) lat. Dla porównania w historycznej grupie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 żadne z 21 niemowląt nie dożyło do 8 m.ż.

W badaniu odnotowano u chorych stosujących SEB poprawę wskaźnika WFA i LFA na siatce centylowej w czasie terapii SEB. Dla porównania, wg danych z publikacji EMA 2015 w historycznej grupie kontrolnej w badaniu LAL-1-NH01, obserwowano spadek WFA i LFA w miarę upływu czasu.

W chwili rozpoczęcia badania odsetek chorych spełniających kryteria niedożywienia (tzn. zahamowania wzrostu, wyniszczenia lub niedowagi) wynosił odpowiednio 50%, 25% i 25%. Wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii SEB odnotowano zmniejszenie odsetka chorych spełniających kryteria niedożywienia. W 12. mies. badania tylko u 1 chorego odnotowano zahamowanie wzrostu (u żadnego chorego nie wykazano wyniszczenia lub niedowagi). W badaniu VITAL do 60 mies. terapii u wszystkich chorych stosujących SEB występował brak zahamowania wzrostu, wyniszczenia czy niedowagi.

Wg danych przedstawionych w badaniu VITAL u chorych stosujących SEB obserwowano szybką redukcję stężenia AIAT, AspAT, bilirubiny i GGT od 1. tyg. terapii. W kolejnych miesiącach stężenie AIAT, AspAT, bilirubiny i GGT utrzymywało się na stabilnym poziomie. Należy podkreślić, iż w chwili rozpoczęcia badania VITAL mediana stężenia AIAT i AspAT wynosiła 145,0 i 125,0 j./l., a po 60 mies. terapii uległa obniżeniu i wynosiła odpowiednio 26,5 i 44,5 j./l. Normalizację poziomów transaminaz osiągnięto w badaniu u 4 (66,7%) chorych z podwyższonym początkowym poziomem AspAT i wszystkich czterech chorych z podwyższonym wyjściowym poziomem AIAT.

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

W badaniu VITAL do 60 mies. osiągnięto TFHN przez co najmniej 4 tyg. podczas leczenia i utrzymanie TFHN odnotowano odpowiednio u 6 (100,0%) chorych (w tym u trzech z niskim poziomem hemoglobiny na początku badania) i u 2 (33,3%) chorych stosujących SEB. Szacowana mediana czasu do osiągnięcia TFHN wynosiła 4,6 mies. (95% CI: 0,3; 16,6). Należy podkreślić, iż w chwili rozpoczęcia badania VITAL mediana stężenia hemoglobiny wynosiła 93,0 g/l a po 60 mies. terapii wzrosła do wartości 115,5 g/l.

¹² Chorych nieleczonych definiowano jako chorych u których nie wykonano HSCT, przeszczepienia wątroby i nie zastosowano ERT

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

W badaniu VITAL wykonano przesiewowy test rozwoju Denver II, który służy do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych. W analizie wykonanej dla chorych którzy osiągnęli ≥ 24 m.ż. czterech z pięciu chorych uzyskało wynik „normalny” w testowanych kategoriach. Wynik dla 1 chorego oceniono jako „normalny” w trzech z czterech kategorii (sklasyfikowany jako „podejrzany” pod względem językowym). Najstarszy chory w badaniu poszedł do przedszkola w wieku 3 lat i uczęszczał do szkoły bez żadnych trudności w porównaniu z rówieśnikami.

Badanie LAL-CL08

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

W badaniu LAL-CL08 odsetek chorych, którzy osiągnęli 12. mies. życia wynosił 90,0%, natomiast do 18. i 24. mies. przeżyło po 80,0% chorych. Odsetek chorych, którzy osiągnęli 36. mies. życia w badaniu wynosił 75,0%. W publikacji Vijay 2021 wskazano, że szacowane przeżycie chorych do 3 lat wynosiło 80%. Mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 3,2 lat (2,3; 3,4). W badaniu odnotowano 2 zgony. Wszystkie zgony zostały uznane jako niezwiązane z badanym lekiem. Mediana wieku w momencie zgonu wynosiła 9,33 (zakres: 4,9; 13,8) mies.

U chorych uczestniczących w badaniu odnotowano poprawę parametrów antropometrycznych. Na początku badania wskaźnik WFA był niski (mediana percentyli WFA wynosiła 1,059), a następnie obserwowano wzrost wyniku wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia (po 39 mies. mediana percentyli WFA wynosiła 76,143).

W badaniu LAL-CL08 oceniano odsetek chorych z zahamowaniem rozwoju, wyniszczeniem lub niedowagą. Odnotowano poprawę w analizowanych parametrach po 39 mies. terapii. Odsetek chorych zmniejszył się z 44,4% na początku badania do 11,1% w przypadku parametru zahamowanie rozwoju, natomiast biorąc pod uwagę punkty końcowe wyniszczenie i niedowaga, dla obu zaobserwowano obniżenie do 55,6% i 60,0% na początku badania. Zahamowania rozwoju, wyniszczenia czy niedowagi nie odnotowano u żadnego z chorych już po 12 mies. terapii SEB.

Po zakończeniu leczenia SEB normalizację aktywności AIAT i AspAT odnotowano u 42,9 i 50,0% chorych

Po 156 tyg. leczenia SEB zaobserwowano zmianę aktywności transaminaz w porównaniu do median otrzymanych na początku badania, które dla AIAT i AspAT wynosiły odpowiednio: 37,0 (zakres: 28; 248) i 99,5 (zakres: 56; 441) j/l. Po zakończeniu leczenia SEB, dane te prezentowały się następująco: 29,0 (22; 106) dla AIAT oraz 44,0 (38; 110) j/l dla AspAT.

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

W badaniu odnotowano poprawę stężenia hemoglobiny (na początku badania stężenie hemoglobiny wynosiło 90,0 g/l, a po zakończeniu leczenia SEB 113,0 g/l). Po 36. mies. badania, osiągnięcie TFHN zaobserwowano u 70,0% chorych. Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia TFHN wynosiła 5,5 mies. (zakres: 3,7; 19,6). Większość chorych utrzymała TFHN przez ≥ 13 tyg., jednakże żaden z tych chorych nie spełnił kryteriów dotyczących utrzymania TFHN, ponieważ normalizacja została osiągnięta dopiero po 8 tyg. Odsetek chorych z

normalizacją liczby płytek krwi w badaniu *LAL-CL08* wynosił 75,0% chorych. U chorych tych odnotowano szybkie zwiększenie liczby płytek krwi już od 1. tyg. i wartość prawidłowa była utrzymana do ostatniej oceny.

Zaobserwowano zmianę wartości w porównaniu do median otrzymanych na początku badania, które dla objętości wątroby i śledziony wynosiły odpowiednio: 3,2 i 5,8 wielokrotności prawidłowej. Po zakończeniu leczenia SEB, dane te prezentowały się następująco: 1,9 wielokrotności prawidłowej objętości wątroby oraz 4,0 wielokrotności prawidłowej objętości śledziony.

Analiza bezpieczeństwa

NIEDOBÓR LAL U DZIECI I DOROSŁYCH

ARISE (LAL-CL02)

Bezpieczeństwo terapii SEB u dzieci i dorosłych z niedoborem LAL oceniono na podstawie podwójnie zaślepionego badania RCT III fazy *ARISE*. W badaniu wykonano porównawczą ocenę SEB+BSC względem grupy PLC+BSC¹³. Okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby trwał w badaniu *ARISE* 20 tyg..

W badaniu *ARISE* w czasie 20 tyg. fazy podwójnie zaślepionej oraz w fazie przedłużonej badania u chorych kontynuujących stosowanie SEB nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu.

W badaniu *ARISE* ciężkie działania niepożądane odnotowano w czasie 20 tyg. fazy podwójnie zaślepionej u 2,8% chorych w grupie badanej natomiast nie zaobserwowano ich u chorych w grupie kontrolnej. Działania niepożądane odnotowano zaś u 13,9% chorych w grupie badanej i u 20,0% chorych w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. W fazie otwartej był spójny z profilem ustalonym w czasie fazy podwójnie zaślepionej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w badaniu *ARISE* u 5,6% chorych w grupie badanej i u 3,3% chorych w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano w czasie 20 tyg. fazy podwójnie zaślepionej badania u 8,3% chorych w grupie badanej i 3,3% chorych w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnica między grupami nie była znamieną statystycznie. U chorych kontynuujących stosowanie SEB w fazie przedłużonej ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 16,7% chorych. Poszczególne zdarzenia występowały jedynie u pojedynczych chorych (nie częściej niż u 5,6%).

Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 20 tyg. odnotowano u około 86% chorych w grupie badanej i u około 93% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Większość odnotowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie. U chorych kontynuujących stosowanie SEB w badaniu *ARISE* w fazie przedłużonej zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 97,2% chorych (większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych także miała nasilenie łagodne lub umiarkowane). Żaden chory nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

W ramach poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych w fazie zaślepionej badania u chorych stosujących SEB najczęściej występował ból głowy (27,8% chorych), gorączka (19,4% chorych) oraz zakażenie górnych oddechowych, biegunka i ból jamy ustnej (każde u 16,7% chorych). W grupie kontrolnej najczęściej odnotowywano ból głowy, krwawienie z nosa, zakażenie górnych oddechowych, gorączkę (każde u 20% chorych). Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść badanej interwencji) odnotowano dla częstości występowania zapalenia gardła. Dla żadnego z pozostałych odnotowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami. W fazie przedłużonej badania u chorych najczęściej występował ból głowy (52,8% chorych), zapalenie nosogardzieli (47,2% chorych), gorączka (41,7% chorych), kaszel (33,3% chorych) i zakażenie górnych dróg oddechowych/ból nadbrzusza (po 27,8% chorych).

W czasie 20 tyg. leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej ≥ 1 pozytywny wynik testu ELISA na obecność ADA odnotowano u 5 (14,3%) chorych stosujących SEB. Miana przeciwciał były na ogół niskie i nietrwałe, a obecność przeciwciała nie miało wpływu na zmienne wyniki bezpieczeństwa czy skuteczności.

Badanie LAL-CL06

Bezpieczeństwo SEB zostało ocenione również na podstawie jednoramiennego, otwartego badania *LAL-CL06*, w którym uczestniczyły dzieci (powyżej 8 m.ż.) i osoby dorosłe z LAL-D (N=31 chorych). Łącznie okres leczenia SEB w badaniu trwał 144 tyg. tj. 36 mies.

W badaniu *LAL-CL06* nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu. Ciężkie działania niepożądane stwierdzono u 1 chorego, a działań niepożądanych doświadczyło 8 (25,8%) chorych. TEAE o ciężkim stopniu nasilenia

¹³ W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla SEB+BSC vs PLC+BSC

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

W badaniu *LAL-CL06* w przypadku chorych stosujących SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 96,8% (30 chorych), natomiast w podgrupach chorych stosujących SEB w dawkach 3,0 mg/kg QOW i 3,0 mg/kg QW częstości te wynosiły kolejno 90,9 i 100,0% (odpowiednio 10 i 4 chorych). Zdarzeniami występującymi u największej liczby chorych były: gorączka w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=15, 48,4% chorych), zapalenie nosogardzieli w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=13, 41,9% chorych) oraz biegunka w podgrupie stosującej SEB w dawce 1,0 mg/kg QOW (n=12, 38,7% chorych). Reakcje związane z infuzją w 24. mies. badania zaobserwowano u 9,7% chorych, przy czym u 2 chorych stwierdzono, iż nasilenie IAR było co najwyżej łagodne, a u 1 chorego określono je jako umiarkowane.

Odsetek chorych, u których potwierdzono obecność ADA w 36. mies. badania wynosił 6,5%. U żadnego chorego nie zaobserwowano jednak występowania przeciwciał neutralizujących.

NIEDOBÓR LAL U NIEMOWLĄT

Badanie VITAL (LAL-CL03)

Bezpieczeństwo terapii SEB u niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D oceniono na podstawie otwartego badania *VITAL*. W badaniu *VITAL* (dla części danych) przeprowadzono zestawienie wyników dla SEB względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej SEB w badaniu. Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych¹⁴ chorych z rozpoznaniem niedoborem LAL z wczesnym zaburzeniem rozwoju z badania *LAL-1-NH01* opisującego naturalny przebieg choroby. Jak wskazano w publikacji *Jones 2017* szybka progresja choroby i wysoki wskaźnik śmiertelności u chorych z niedoborem LAL wykluczył w tym przypadku możliwość zastosowania grupy kontrolnej stosującej placebo w tym badaniu.

W badaniu *VITAL* w czasie maksymalnie 5 lat obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 1 chorego (reakcje związane z wlewem), a działania niepożądane wystąpiły ogółem u 6 (66,7%) chorych (głównie reakcje związane z wlewem).

W badaniu *VITAL* zdarzenia niepożądane wystąpiły w czasie maksymalnie 5 lat obserwacji u wszystkich chorych, w tym u 88,9% chorych w czasie pierwszych 3 mies. terapii. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W ramach poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych u chorych najczęściej występowały biegunka i wymioty (każde u 66,7%), gorączka, kaszel, katar i zapalenie nosogardzieli (każde u 55,6% chorych). U 4 chorych zaobserwowano łagodne reakcje związane z wlewem. U 1 chorego stwierdzono zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia, które jednak wystąpiło jednocześnie z istotnymi zakażeniami niezwiązanymi z leczeniem. Wszystkie reakcje związane z wlewem skutecznie wyleczono przez przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji, konwencjonalne leczenie przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe i/lub inne leczenie wspomagające.

W badaniu *VITAL* przeciwciała przeciwko lekowi w teście ELISA odnotowano u 4 (66,7%) chorych (w tym u 2 chorych wykazano występowanie przeciwciał neutralizujących). U większości chorych wystąpienie ADA miało miejsce w czasie pierwszych 2 mies. ekspozycji na lek.

Badanie LAL-CL08

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

W badaniu *LAL-CL08* nie odnotowano przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 39 mies., wystąpiły u 50,0% uczestników badania, a zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane lub prawdopodobnie związane z zastosowaną interwencją, obserwowano u 80,0% chorych z badania (najczęściej: tachykardia i gorączka).

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

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

¹⁴ Chorych nieleczonych definiowano jako chorych u których nie wykonano HSCT, przeszczepienia wątroby i nie zastosowano ERT

chorych.

Zdarzenia niepożądane w czasie 39 mies. wystąpiły u wszystkich uczestników badania, przy czym 30% tych zdarzeń charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych ogółem najczęściej odnotowano gorączkę (100,0% chorych), biegunkę i wymioty (po 90,0% chorych) oraz tachykardię (80,0%).

Reakcją związaną z infuzją występującą u największej liczby chorych była tachykardia (7 chorych). Większość IAR ustąpiła po zmniejszeniu/przerwaniu/przerwaniu całkowitym wlewu i/lub po zastosowaniu terapii konwencjonalnej.

W badaniu LAL-CL08, w 39 mies. jego trwania, obecność ADA potwierdzono u 60,0% chorych. U wszystkich tych chorych stwierdzono także obecność przeciwciał neutralizujących. Nie wykazano by powstanie ADA wpływało na bezpieczeństwo terapii, ale u 3 chorych odnotowano wpływ neutralizujących ADA na odpowiedź kliniczną na leczenie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku sebelipazy alfa (Kanuma) w leczeniu chorych z niedoborem kwaśnej lipazy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Przy czym przyjęto, że perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna są tożsame. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2021-2022. Wnioskuje się o refundację w ramach nowej grupy limitowej. Nie zaproponowano RSS.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Kanuma wiązać się będzie z

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy ma

Uwagi do zapisów programu lekowego

W tekście programu lekowego nie doprecyzowano terminu „znaczną progresją” w jednym z kryteriów wyłączenia z programu. Ankietowani eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (kanadyjskie: CADTH 2018c, francuskie: HAS 2017 oraz niemieckie G-BA 2018) i 2 rekomendacje negatywne (irländzkie: NCPE 2018 oraz brytyjskie: NICE 2017; w 2021 r. NICE planuje wydać kolejną rekomendację [NICE 2021]). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych metod leczenia i niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną oraz możliwą poprawę w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki koszt terapii oraz ograniczone dowody z badań.

Uwagi dodatkowe

W ramach dodatkowych informacji, poniżej zamieszczono zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Zakres tematyczny tych informacji wykracza poza treść powyższych nagłówków, ale ma on istotne znaczenie dla prawidłowej oceny rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Tabela 139. Dodatkowe informacje otrzymane od ekspertów: Prof. Dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska – Pediatria (Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”) oraz Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej

Pytanie	Prof. Dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	<u>Istotny klinicznie punkt końcowy</u> „1/ dyslipidemia prowadząca do zaburzeń homeostazy u pacjenta może prowadzić do wczesnych zmian miażdżycowych, ze wszystkimi typowymi następstwami w układzie krążeniowo naczyniowym i w oun. 2/ uszkodzenie wątroby, prowadzące do marskości” <u>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</u> „Zmniejszenie objętości wątroby i śledziony, zapobieganie niewydolności krążeniowej i serca.”	<u>Istotny klinicznie punkt końcowy</u> „Redukcja hipertransaminazemii Poprawa w zakresie dyslipidemii Redukcja stłuszczenia wątroby”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Próba stosowania statyn w celu regulacji dyslipidemii nie przynosi żadnych rezultatów i nie zapobiega marskości wątroby.”	„Zastosowanie sebelipazy alfa stanowi pierwszą dostępną enzymatyczną terapię substytucyjną, dla której nie ma alternatywnej opcji terapeutycznej.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Poza leczeniem enzymatycznym jako leczeniem enzymatycznym nie ma innych możliwości.”	„Wdrożenie Narodowego Planu Chorób Rzadkich.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Nie dostrzegam.”	„Niedostępne w kraju metody diagnostyczne w celu ustalenia rozpoznania deficytu lizosomalnej kwaśnej lipazy.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	„Nie.”	„Nie widzę takowych.”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„Dzieci i młodzi dorośli.”	„Pacjenci z łagodniejszą postacią deficytu lizosomalnej kwaśnej lipazy tj. z chorobą spichrzania estrów cholesterolu, oraz u których leczenie enzymatyczne będzie rozpoczęte wcześniej.”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Nie.”	„Pacjenci z cięższą postacią deficytu lizosomalnej kwaśnej lipazy tj. z chorobą Wolmana, oraz u których leczenie enzymatyczne będzie rozpoczęte późno tj. gdy stwierdza się znaczny stopień zaawansowania choroby.”
Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	„1/ Pericleous M, Kelly C, Wang T, Livingstone C, Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder : the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep;2(9):670-679. Doi: 10.1016/S2468-1253(17)30052-3.PMID: 28786388. 2/ Pastores G., Hughes D., Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options, Drug Design, Development and Therapy 2020;14 591–601. Doi: 10.2147/DDDT.S149264. PMID: 32103901; PMCID: PMC7023879. 3/Li F, Zhang H. Lysosomal Acid Lipase in Lipid Metabolism and Beyond. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 May;39(5):850-856. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312136. PMID: 30866656; PMCID: PMC6482091. 4/Pant M, Oshima K. Cholesteryl Ester Storage Disease: An underdiagnosed cause of cirrhosis in adults. Ann Diagn Pathol. 2017 Dec;31:66-70. doi:	

	<p>10.1016/j.anndiagpath.2017.02.005. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28318950.</p> <p>5/Tylki-Szymańska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2014;35(1):99-106. PMID: 24798600.</p> <p>6/Reynolds T. Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. J Clin Pathol. 2013 Nov;66(11):918-23. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201302. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23999269.</p> <p>7/Frampton JE. Sebelipase Alfa: A Review in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. Am J Cardiovasc Drugs. 2016 Dec;16(6):461-468. doi: 10.1007/s40256-016-0203-2. PMID: 27878737."</p>	
<p>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wskazaniu określonym na początku formularza (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).</p>	<p>„Brak.”</p>	<p>„Jeśli wnioskowana technologia zostanie objęta refundacją, u pacjentów z deficytem lizosomalnej kwaśnej lipazy będzie zastosowane zamiast leczenia objawowego, przyczynowe leczenie enzymatyczne.”</p>

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 140. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozp.). <u>Wyjaśnienie:</u> dane zawarte w AE i AWB nie są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Odnaleziono zarządzenia Prezesa NFZ wydane przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego, które nie zostały uwzględnione w analizach, np.: Zarz. Nr 97/2020/DSOZ z dn. 02.07.2020 r. zmieniające zarządzenie ws. określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne; Zarz. Nr 94/2020/DSOZ z dn. 01.07.2020 r. zmieniające zarządzenie ws. określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju AOS; Zarz. Nr 105/2020/DSOZ z dn. 10.07.2020 r. zmieniające zarządzenie ws. określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju AOS.	TAK	Wnioskodawca przeanalizował zmiany w cytowanych Zarządzeniach NFZ. Ostatecznie uwzględnione w analizach koszty świadczeń gwarantowanych są aktualne na dzień złożenia wniosku.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozp.). <u>Wyjaśnienie:</u> W ramach przeglądu nie uwzględniono nw. publikacji, odnalezionych przez analityków Agencji: (1) <i>Burton, B; Feillet, F; Furuya, K; Marulkar, S; Balwani, M. Benefits of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency are sustained for up to 5 years (Arise study). Hepatology, 2019; 70, No. 1 (Suppl): 103A-104A, Abstract 156</i> oraz (2) <i>Pisciotta L.; Tozzi G.; Travaglini L.; Taurisano R.; Lucchi T.; Indolfi G.; Papadia F.; Di Rocco M.; D'Antiga L.; Crock P.; Vora K.; Nightingale S.; Michelakakis H.; Garoufi A.; Lykopoulos L.; Bertolini S.; Calandra S. Molecular and clinical characterization of a series of patients with childhood-onset lysosomal acid lipase deficiency. Retrospective investigations, follow-up and detection of two novel LIPA pathogenic variants. Atherosclerosis (2017); 265: 124-132.</i>	TAK	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dla niewłączenia wymienionych badań do AK
Analiza podstawowa zawiera dokument elektr., umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii. (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozp.). <u>Wyjaśnienie:</u> załączony dokument elektr. zawiera błędy, np. „#N/D!” pojawiające się m. in. w zakładce „Trials_Best_Fit”.	TAK	Wnioskodawca wyjaśnił okoliczności pojawienia się wymienionych typów błędów w modelu.
AWB zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozp.). <u>Wyjaśnienie:</u> załączony dokument elektr. zawiera błędy, np. „#N/D!” pojawiające się m. in. w zakładce „Trials_Best_Fit”.	TAK	j.w.
AR zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami. (§ 7. ust. 1 pkt 4 Rozp.). <u>Wyjaśnienie:</u> załączony dokument elektr. zawiera błędy, np. „#N/D!”, „#ARG!”.	TAK	j.w.
Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozp.). <u>Wyjaśnienie:</u> w bibliografii AK i AWB wnioskodawcy wymieniono publikację „Ługowska A., Deficyt aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy – obraz kliniczny, podłoże biochemiczne i molekularne oraz diagnostyka laboratoryjna, 1”, której stopień szczegółowości cytowania uniemożliwia jej jednoznaczną identyfikację.	TAK	Referencja została uszczegółowiona
Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (8. pkt 2 Rozp.). <u>Wyjaśnienie:</u> W AWB wnioskodawca powołał się na badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych na podstawie którego określono liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów (Rozdz. 2.5. AWB). Dokument ten nie figuruje w piśmiennictwie AWB oraz brak jest informacji o danych osobowych ekspertów.	NIE	Nie ujawniono danych osobowych ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu ankietowym powołując się na przepisy wprowadzone Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady UE 2016/679 z dn. 27.04.2016 r. (ogólne rozporządzenie o ochronie danych)

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie zidentyfikowano

Analiza problemu decyzyjnego: nie zidentyfikowano

Analiza kliniczna: w charakterystyce włączonych badań klinicznych nie określono „rzędowości” ocenianych punktów końcowych (*Wytyczne AOTMiT, rozdz. 2.5. Efekty zdrowotne*).

Analiza ekonomiczna: w AE wnioskodawcy brakuje przejrzystego przedstawienia wyników analizy wraz z miarami rozrzutu w Tab. 31, rozdz. 12.2, str. 57 AE wnioskodawcy (*Wytyczne AOTMiT, rozdz. 4.4.4. Analiza konsekwencji kosztów*)

Analiza wpływu na budżet: w AWB wnioskodawcy w ocenie całkowitej inkrementalnej zmiany nakładów wyodrębniono jedynie koszt ocenianej technologii lekowej (Tabele 9-11, str. 26-27 AWB Wnioskodawcy). Natomiast nie wyodrębniono wskazanych przez wytyczne Agencji: zmniejszenia nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię oraz zmniejszenia nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię (*Wytyczne AOTMiT, rozdz. 5.1.7. Analiza kosztów*)

Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet: wnioskodawca nie przekazał propozycji RSS (wytyczne HTA Agencji wskazują, że uzasadnienie ceny powinno zawierać propozycję podziału ryzyka - *Wytyczne AOTMiT, rozdz. 4. Analiza ekonomiczna*).

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Abel 2016** Abel F., Arnoux J.-B., Kostyleva M. i in., Benefit of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency based on analysis of efficacy by baseline alanine aminotransferase level., *Journal of Hepatology*. Conference: 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2016. Barcelona Spain. Conference Publication: (var.pagings). 64 (2 SUPPL. 1) (pp S298-S299), 2016
- Burton 2015** Burton B., Balwani M., Feillet F. i in., A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency., *N Engl J Med*. 2015 Sep 10, 373 (11):1010-20
- Burton 2017** Burton B.K., Sanchez A.C., Kostyleva M. i in., Long-term benefit of sebelipase alfa over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., *Hepatology*. Conference: 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2017. United States. 66 (Supplement 1) (pp 437A), 2017
- Burton 2018** Burton B., Sanchez A.C., Kostyleva M. i in., Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, NASPGHAN 2018. United States. 67 (Supplement 1) (pp S99), 2018
- Burton 2019** Burton B., Sanchez A.C., Kostyleva M. i in., Efficacy and safety of sebelipase alfa over 144 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., *Journal of Hepatology*. Conference: The International Liver Congress 2019. Austria. 70 (1) (pp e121-e122), 2019
- EMA 2015** EMA, Assessment report Kanuma, 2015, 1-87
- Frampton 2016** Frampton J., Sebelipase Alfa: A Review in Lysosomal Acid Lipase Deficiency., *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Dec;16(6):461-468
- Friedman 2016** Friedman M., Valayannopoulos V., Grande C.C. i in., Safety findings from 3 trials of treatment with sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., *Molecular Genetics and Metabolism*. Conference: 12th Annual WORLDSymposium 2016. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 117 (2) (pp S47), 2016
- Friedman 2017** Friedman M., Jones S.A., Brassier A. i in., Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency., *Molecular Genetics and Metabolism*. Conference: 13th Annual WORLD Symposium 2017. United States. 120 (1-2) (pp S48), 2017
- Goodman 2016** Goodman Z.D., Burton B., Alaparthi L. i in., Change in liver fibrosis in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 52 weeks of sebelipase alfa (ARISE Trial), *Hepatology*. Conference: 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2016. United States. 64 (1 Supplement 1) (pp 279A-280A), 2016
- Goodman 2017a** Goodman Z.D., Friedman M., Burton B.K., Change in liver histopathology in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 48 and 96 weeks of sebelipase alfa therapy., *Hepatology*. Conference: 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2017. United States. 66 (Supplement 1) (pp 440A-441A), 2017
- Jones 2016** Jones S.A., Brassier A., Hughes J. i in., Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Conference: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016. Canada. 63 (Supplement 2) (pp S198-S199), 2016
- Jones 2017** Jones S., Rojas-Caro S, Quinn A. i in., Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study., *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Feb 8;12(1):25
- Jones 2017a** Jones S., Vijay S., Fecarotta S. i in., Survival of infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency treated with sebelipase alfa, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting 2017. United States. 65 (Supplement 2) (pp S64-S65), 2017
- Jones 2017b** Jones S., Brassier A., Hughes J. i in., Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting 2017. United States. 65 (Supplement 2) (pp S168), 2017
- Jones 2018** Jones S., Vijay S., Fecarotta S. i in., Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: Results from 2 studies., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, NASPGHAN 2018. United States. 67 (Supplement 1) (pp S100), 2018
- Jones 2018a** Jones S.A., Vijay S., Fecarotta S. i in., Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Results from two studies, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Conference: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Switzerland. 66 (Supplement 2) (pp 742), 2018
- NCT01358370** Clinical Trials, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358370> (data dostępu: 3.04.2020 r.)
- NCT01371825** Clinical Trials, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01371825> (data dostępu: 3.04.2020 r.)
- NCT01757184** Clinical Trials, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757184> (data dostępu: 3.04.2020 r.)
- NCT02112994** Clinical Trials, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02112994> (data dostępu: 3.04.2020 r.)
- NCT02193867** Clinical Trials, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193867> (data dostępu: 3.04.2020 r.)

- Shah 2015** Shah D., Bower A., Yang Y., Rojas-Caro S., Cardiovascular risk of patients with lysosomal acid lipase deficiency., Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. Conference: 27th Annual Meeting and Expo of the Academy of Managed Care Pharmacy, AMCP 2015. United States. 21 (4-a SUPPL.) (pp S29-S30), 2015
- Vijay 2021** Vijay S., Brassier A., Ghosh A., Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies, Orphanet J Rare Dis (2021) 16:13
- Wilson 2018** Wilson D., Friedman M., Marulkar S. i in., Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency., J Clin Lipidol. 2018 May - Jun,12 (3): 604-614

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2018c** 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> (dostęp : 31.03.2021 r.)
- G-BA 2018a** Uzasadnienie decyzji, Dodatkowe powody do decyzji G-BA dotyczące poprawki do Dyrektywy w sprawie leków (AM-RL), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5382/2018-11-01_AM-RL-XII_Sebelipase%20alfa-Verlaengerung-Befristung_D-187_TrG.pdf (dostęp: 09.04.2021 r.)
- G-BA 2018** Sebelipase alfa, https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-196/2018-11-01_Geltende-Fassung_Sebelipase%20alfa_D-187_akt.Frist.pdf (dostęp: 09.04.2021 r.)
- G-BA 2021** Procedura oceny korzyści dla substancji czynnej sebelipazy alfa, [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebelipase alfa \(Neubewertung nach Fristablauf \(Mangel an lysosomaler saurer Lipase\)\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-196/2018-11-01_Geltende-Fassung_Sebelipase%20alfa_D-187_akt.Frist.pdf) (dostęp: 09.04.2021)
- 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 (dostęp: 31.03.2021 r.)
- NCPE 2018** Cost-effectiveness of sebelipase alfa (Kanuma®) for the treatment of lysosomal acid lipase (LAL) deficiency <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/03/Summary-sebelipase-alfa.pdf> (dostęp: 31.03.2021 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-lyosomalacidlipasedeficiencysebelipasealfaid737/documents/final-evaluation-determination-document> (dostęp: 31.03.2021 r.)
- NICE 2021** NICE, Lysosomal acid lipase deficiency - sebelipase alfa [ID737], <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-lyosomalacidlipasedeficiencysebelipasealfaid737> (dostęp: 31.03.2021 r.)

Pozostałe publikacje

- Bernstein 2013** Bernstein DL, et al. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. Journal of hepatology 2013; 58(6):1230-43.
- Burton 2015** Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2015;61(6):619-25.
- CADTH 2018a** CADTH Common Drug Review, Pharmacoeconomic Review Report: Sebelipase Alfa (Kanuma): (Alexion Pharmaceuticals, Inc.): Indication: Indicated for the treatment of infants, children, and adults diagnosed with lysosomal acid lipase (LAL) deficiency, Ottawa 2018, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0544_Kanuma_PE_Report.pdf (dostęp:16.04.2021 r.).
- CADTH 2018b** 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.
- ChPL Kanuma** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kanuma https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kanuma-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 26.03.2021).
- ChPL Prograf** Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Prograf_kaps_tw_0_5_1_5.pdf (dostęp:16.04.2021 r.).
- Crossan 2015** Crossan C., Tsochatzis E.A., Longworth L. i in., Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation., Health Technol Assess. 2015 Jan; 19(9): 1-409.
- Durlik 2018** Red. Durlik M., Przybyłowski P., Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Warszawa 2018, <file:///C:/Users/P6C1B~1.KRA/AppData/Local/Temp/Zalecenia%20dotycz%20C4%85ce%20leczenia%20immunosupresyjnego%20po%20przeszczepieniu%20narz%20C4%85d%C3%B3w%20unaczynionych.pdf>, (dostęp: 16.04.2021 r.).
- EMA Sprawozdanie** Assessment report Kanuma, Procedure No. EMEA/H/C/004004/0000, 1-87, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kanuma-h-c-004004-ii-0026-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 10.05.2021)
- EMA COMP** EMA/COMP/662892/2010 Rev.2, Committee for Orphan Medicinal Products, Public summary of opinion on orphan designation, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/827-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-human-lysosomal-acid-lipase-treatment_en.pdf (dostęp: 11.05.2021)
- Decyzja KE** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 23.4.2020 r. w sprawie odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego decyzją C(2015)6112(final) dla "Kanuma - sebelipaza alfa", sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200423147668/dec_147668_pl.pdf (dostęp: 11.05.2021)

EPAR Kanuma	EPAR Kanuma, Summary for the public, EMA/446507/2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kanuma-epar-summary-public_en.pdf (dostęp: 26.03.2021)
Golicki 2017	Golicki D., Niewada M., Eq-5D-5L Polish population norms, Clinical research, Arch Med Sci. 2017; 13(1): 191–200.
Hoffman 2016	Hoffman E, Barr M., Giovanni M. i in., Lysosomal Acid Lipase Deficiency, GeneReviews 2015 Jul 30 [Updated 2016 Sep 1], https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/ (dostęp: 10.05.2021).
Jones 2015	Jones S., Valayannopoulos V., Schneider E., i in., Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants, Genet Med. 2016;18(5):452-8.
Jurecka 2013a	Jurecka A, i in. Choroba Wolmana, Pediatria Polska 2013; 88: 64-8
Jurecka 2013b	Jurecka A, i in. Choroba spichrzania estrów cholesterolu, Pediatria Polska 2013; 88: 69-74
Kaczor 2012	Kaczor M, Pawl k D, Wójc k R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. Value in health 2012, 15 (7) PA331.
Kazimierska 2021	Kazimierska I, Tylki-Szymańska A, Hartleb M, Kurier Medyczny 1/2021, https://www.termedia.pl/mz/Kiedy-nalezny-myslec-o-niedoborze-kwasnej-lipazy-lizosomalnej,41678.html (dostęp: 26.03.2021)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych): http://stat.gov.pl/Klasyfikacja/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (dostęp: 26.03.2021).
Lebensztejn 2016	Lebensztejn D.M., Socha P.: Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej. Gastroenterologia Praktyczna 2016, 4 (33), 65-66.
Llovet 2008	Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V., i in., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma, N Engl J Med 2008, 24;359(4):378-90.
Ługowska 2012	Ługowska A, Tylki-Szymańska A. Deficyt aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy – obraz kliniczny, podłoże biochemiczne i molekularne oraz diagnostyka laboratoryjna. X Europejska Konferencja Chorób Rzadkich „Przybliżyć choroby rzadkie”, Cedzyna, Polska, 06–08.07.12 https://doczz.pl/doc/1458989/abstrakt-agnieszka-%C5%82ugowska-anna-tylki (dostęp: 23.04.2021)
Mahady 2012	Mahady S.E., Wong G., Craig J.C., George J., Pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: a cost utility analysis., Hepatology. 2012 Dec; 56(6): 2172-9.
Pastores 2020	Pastores G., Hughes D., Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options, Drug Design, Development and Therapy 2020:14 591–601.
Sadhukhan 2014	Sadhukhan M., Saha A., Vara Roshni i in., Infant case of lysosomal acid lipase deficiency: Wolman's disease, BMJ Case Rep 2014, p.1-3.
Sprawozdanie_NFZ_I V kw_2019	Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r., https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html (dostęp: 16.04.2021 r.).
Świadczenia (transplantacja wątroby)	Świadczenia: 5.52.01.0001155 Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby, 5.52.01.0001398 Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Products/GetAgreementPackages?Year=2020&Code=3101109&Branch=01&providerSortOrder=desc&providerColName=code&Guid=e1401d88-444e-de76-e07d-2b3b1afbafab&PlanGuid=816d380c-e189-b0d0-0a9d-0ea72bc1a670&ProductCode=03.4650.030.02&Order=2&Month=1&PackageGuid=f5738702-933d-919e-a2af-a12f5e9a4f89 , (dostęp: 16.04.2021 r.).
Tolar 2008	Tolar J., Petryk A., Khan K., I in., Long-term metabolic, endocrine and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease, Bone Marrow Transplant 2009, 43(1): 21-7.
Tylki-Szymańska 2014	Tylki-Szymańska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2014;35(1):99-106. PMID: 24798600.
UPRP	Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej, Tłumaczenie patentu europejskiego, Zastosowanie lizosomalnej kwaśnej lipazy do leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u pacjentów, 1-79
Vijay 2019	Vijay S., Abel F., Marulkar S., Efficacy and safety of sebelipase alfa in infants with lysosomal acid lipase deficiency: final results 2 studies, Presented at the SSIEM Annual Symposium, September 3–6, 2019.
Yanir 2013	Yanir A., Allatif M., Weintraub M., i in., Unfavourable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications, Mol Genet Metab 2013, 109(2): 224-6.
Younossi 2019	Younossi Z.M., Stepanova M., Anstee Q.M. i in., Reduced Patient-Reported Outcome Scores Associate With Level of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis., Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Nov; 17(12):2552-2560.e10.
Zarządzenie 184/2019/DSOZ	Zarządzenie nr 184/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1842019dsoz.7106.html (dostęp: 16.04.2021 r.).
Zarządzenie 25/2020/DSOZ	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz.7136.html (dostęp: 16.04.2021 r.).
Zarządzenie 50/2020/DGL	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu leków https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-502020dgl.7162.html (dostęp: 16.04.2021 r.).
Zhang 2015	Zhang E, Wartelle-Bladou C, Lepanto L, Lachaine J, Cloutier G, Tang A. Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening. European radiology. 2015;25(11):3282-94.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji
- Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Załącznik 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej wybranych punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do analizy

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 141. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.03.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search: #1 or #2 or #3 Filters: English, Polish Sort by: Most Recent	60
#5	Search: #1 or #2 or #3 Filters: English Sort by: Most Recent	60
#4	Search: #1 or #2 or #3 Sort by: Most Recent	62
#3	Search: kanuma[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	16
#2	Search: "sebelipase alfa"[Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	19
#1	Search: sebelipase[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	51

Tabela 142. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 15.03.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp sebelipase alfa/	204
2	(sebelipase or kanuma).ab,kw,ti.	160
3	1 or 2	229
4	limit 3 to ((english or polish) and (article or article in press or conference abstract or conference paper))	167

Tabela 143. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 15.03.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(sebelipase or kanuma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 OR #2	27

Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOB IORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji: Do leczenia kwalifikowani są chorzy z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, spełniający poniższe kryteria: 1) niemowlęta, dzieci i dorośli prezentujący objawy choroby lub odchylenia w badaniach dodatkowych; 2) 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> <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu: 1) zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, jeśli próby ponownego podania okażą się nieskuteczne; 2) nadwrażliwość na jajka lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: cytrynian sodu, kwas cytrynowy jednowodny, albumina surowicy ludzkiej, woda do wstrzykiwań; 3) ciąża.</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie 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: 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>	<p>Dawkowanie: Dawkowanie i sposób podawania sebelipazy alfa – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji – postać wczesna: 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: a) morfologia krwi z rozmazem; b) glukoza, sód, potas, kreatynina, wapń, magnez, fosfor, CRP; c) próby wątrobowe AST, ALT, GGT, bilirubina całkowita i bezpośrednia; d) profil lipidowy cholesterol całkowity, cholesterol HDL i cholesterol LDL, triglicerydy; e) INR, APTT, f brynogen f) Badanie ogólne moczu 4) Pomiar antropometryczny wzrost, masa ciała, BMI (wyrażone w centylach z zastosowaniem polskich siatek centylowych); 5) Badanie przedmiotowe; 6) Ocena rozwoju neurologicznego (np. napięcie mięśniowe, odruchy, itp.); 7) Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (wie kość i echogeniczność wątroby, długość śledziony względem długości nerki, powiększenie węzłów chłonnych, zwapnienie nadnerczy); 8) Konsultacje: neurologiczna, hematologiczna, gastroenterologiczna i kardiologiczna;</p> <p>2. Badania przy kwalifikacji – postać późna: 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: a) morfologia krwi z rozmazem; b) próby wątrobowe AST, ALT, GGT, bilirubina całkowita i bezpośrednia, ALP powyżej 18 r.ż. c) profil lipidowy cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, triglicerydy; d) INR, APTT, f brynogen 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 (wie kość i echogeniczność wątroby, długość śledziony względem długości nerki) 7) Elastografia wątroby. 8) EKG, Echokardiografia 9) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 10) Konsultacje: neurologiczna, hematologiczna, gastroenterologiczna i kardiologiczna;</p> <p>3. Monitorowanie leczenia – postać wczesna: 1) nie rzadziej niż 1x na miesiąc (do decyzji lekarza prowadzącego), a po wyrównaniu stanu klinicznego 1x na 3 miesiące: a) morfologia krwi z rozmazem; b) glukoza, sód, potas, kreatynina, wapń, magnez, fosfor, CRP; c) próby wątrobowe AST, ALT, GGT, bilirubina całkowita i bezpośrednia; d) profil lipidowy cholesterol całkowity, cholesterol HDL i cholesterol LDL, triglicerydy; e) INR, APTT, f brynogen f) badanie ogólne moczu; g) Pomiar antropometryczny wzrost, masa ciała, BMI; h) Badanie przedmiotowe;</p>

		<p>i) Ocena rozwoju neurologicznego (napięcie mięśniowe, odruchy, itp.);</p> <p>2) 1 x na 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a po wyrównaniu stanu klinicznego 1 x na miesiąc:</p> <p>a) Badania ultrasonograficzne jamy brzusznej (wie kość i echogeniczność wątroby, długość śledziony względem długości nerki, powiększenie węzłów chłonnych, zwapnienie nadnerczy)</p> <p>3) Konsultacje: neurologiczna, hematologiczna, gastroenterologiczna i kardiologiczna – opcjonalnie;</p> <p>4. Monitorowanie leczenia – postać późna:</p> <p>1) Co 6 miesięcy:</p> <p>a) Morfologia krwi obwodowej (erytrocyty, leukocyty, hemoglobina, hematokryt, liczba płytek krwi);</p> <p>b) AST, ALT, GGT, bilirubina całkowita i pośrednia, fosfataza zasadowa powyżej 18 r.ż.</p> <p>c) cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, triglicerydy;</p> <p>d) INR, APTT, f brynogen</p> <p>e) Pomiary antropometryczne: wzrost, masa ciała, BMI (do 18rż - wyrażone w centylach z zastosowaniem aktualnie obowiązujących siatek centylowych);</p> <p>2) Co 12 miesięcy:</p> <p>a) Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (wie kość i echogeniczność wątroby, długość śledziony względem długości nerki);</p> <p>b) Elastografia wątroby;</p> <p>c) Echokardiografia.</p> <p>4) Konsultacje: neurologiczna, hematologiczna, gastroenterologiczna i kardiologiczna – opcjonalnie;</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;</p> <p>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 NFZ</p>
--	--	--

Załącznik 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej wybranych punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do analizy [źródło: AK wnioskodawcy]

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność					
Przeżycie chorych	Częstość przeżycia	VITAL	Pierwszorzędownym punktem końcowym analizowanym w badaniu była ocena wpływu stosowania SEB na przeżycie chorych do 12 m.ż. Badano także odsetek chorych, którzy osiągnęli $\geq 24.$, $\geq 36.$, $\geq 48.$ $\geq 60.$ miesiąc życia. Parametry te były analizowane w badaniu jako drugorzędowe punkty końcowe. Uzyskane w badaniu przeżycie porównano z przeżyciem osiągniętym przez chorych z historycznej grupy kontrolnej (nieleczonych niemowląt z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru LAL o podobnych danych demograficznych) z badania opisującego naturalny przebieg choroby LAL-1-NH01.	Im większa częstość przeżycia chorych tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.	U chorych z niedoborem LAL, w przypadku populacji niemowląt, zasadnym wydaje się ocena punktów końcowych dotyczących przeżycia chorych gdyż u niemowląt choroba postępuje szybko i jest związana z wysokim <u>ryzykiem wystąpienia zgonu przed ukończeniem 12 m.ż.</u> Jeśli niemowlę z LAL-D nie jest leczone, zgon następuje zwykle w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia (według danych literaturowych mediana wieku w chwili zgonu wynosi 3,7 miesiąca) [Analiza problemu decyzyjnego]. Leczenie LAL-D w okresie niemowlęcym ma zatem na celu poprawę przeżycia. W opinii analityków analizowany punkt końcowy jest więc istotny klinicznie.
		CL08	W badaniu oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli 12., 18., 24. i 36. miesiąc życia. Ocenie poddano także wiek chorych w momencie ostatniej przeprowadzonej obserwacji.		
Parametry oceny funkcjonowania wątroby		ARISE	<u>Pierwszorzędownym punktem końcowym</u> ocenianym w badaniu był odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia aminotransferazy alaninowej (AIAT), tzn. występowanie aktywności AIAT poniżej górnej granicy normy specyficznej dla wieku i płci podanej przez centralne laboratorium wykonujące test wśród chorych z nieprawidłową wartością na początku badania. Wszystkie analizy dotyczące parametrów laboratoryjnych, w tym poziomy transaminaz wątrobowych, były przeprowadzane przez centralne laboratoria w danym regionie. Górna granica normy, jaka przyjęta została w badaniu dla AIAT to: 34 j./l dla kobiet w wieku od 4 do 69 r.ż. i mężczyźn w wieku od 4 do 10 r.ż. oraz 43 j./l dla mężczyzn w wieku od 10 do 69 r.ż. W badaniu oceniano także częstość występowania normalizacji wartości AspAT (aminotransferazy asparaginowej) i GGT (glutamylotransferazy) oraz zmianę wartości AIAT, AspAT i GGT względem wartości początkowych. Prawidłowy zakres dla AspAT zdefiniowano w badaniu jako wartość: od 10 do 48 j./l dla kobiet w wieku od 4 do 7 r.ż., od 10 do 40 j./l dla kobiet w wieku od 7 do 18 r.ż. i od 9 do 34 j./l dla kobiet w wieku od 18 do 59 r.ż. oraz od 10 do 59 j./l dla mężczyzn w wieku od 4 do 7 r.ż., od 10 do 40 j./l dla mężczyzn w wieku od 7 do 18 r.ż. i od 11 do 36 j./l dla mężczyzn w wieku od 18 do 59 r.ż. Górna granica normy dla GGT, jaka przyjęta została przez centralne laboratorium wynosiła: 24 j./l dla kobiet w wieku od 4 do 10 r.ż., 33 j./l dla kobiet w wieku od 10 do 18 r.ż. i 49 j./l dla kobiet w	Im większy odsetek chorych, u których osiągnięto normalizację parametrów laboratoryjnych, tym większa skuteczność zastosowanej interwencji. Im bliższa wartości prawidłowej jest wartość obserwowana dla poszczególnych parametrów laboratoryjnych, tym większa skuteczność zastosowanej terapii.	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 Kanuma]. Kluczowa jest więc ocena normalizacji stężenia

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wieku od 18 do 59 r.ż. oraz 24 j./l dla mężczyzn w wieku od 4 do 10 r.ż., 51 j./l dla mężczyzn w wieku od 10 do 18 r.ż. i 61 j./l dla mężczyzn w wieku od 18 do 59 r.ż.		enzymów wątrobowych [CADTH 2018b, Camarena 2017].
	VITAL	Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: zmiany wartości AIAT, AspAT, GGT, ALP (fosfataza alkaliczna) i bilirubiny całkowitej. Wszystkie analizy biochemiczne dotyczące parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby były przeprowadzone przez lokalne laboratoria, w których ocenę wykonano w oparciu o ustalone wartości prawidłowe poszczególnych parametrów, właściwe dla wieku i płci danego chorego w momencie wykonania testu. W badaniu oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację aktywności AIAT, AspAT, GGT, ALP oraz normalizację stężenia bilirubiny.		Pomiar aktywności GGT można uznać za nieinwazyjny marker diagnostyczny u chorych z przewlekłym zwłóknieniem wątroby [Krishnamurthy 2013]. Stwierdzono, że aktywność GGT pozwala przewidzieć odpowiedź na leczenie wśród chorych z zaawansowaną chorobą zwłóknieniową [Everhart 2013]. W związku z powyższymi informacjami, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	CL06	W badaniu oceniano odsetek chorych, którzy w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania uzyskali aktywność AIAT lub AspAT $\leq 1,5 \times$ GGN (górną granicę normy). Ocenie poddano także zmianę aktywności transaminaz w surowicy krwi w 36 mies. (144 tyg.) badania względem wartości początkowych oraz procentową zmianę aktywności AIAT, AspAT i GGT (glutamylotransferaza) względem wartości początkowych.		
	CL08	W badaniu analizowano odsetek chorych, u których stwierdzono normalizację: AIAT, AspAT, GGT, ALP i bilirubiny całkowitej. Oceniano także zmianę aktywności transaminaz (AIAT i AspAT) w surowicy krwi w 12., 24., 36. i 39. mies. oraz podczas ostatniej przeprowadzonej oceny względem wartości początkowych, jak również zmianę aktywności GGT i stężenia bilirubiny całkowitej. Badano także procentową zmianę aktywności AIAT.		
Parametry oceny dyslipidemii	ARISE	W badaniu oceniano zmianę stężeń: cholesterolu LDL, nie-HDL, HDL, triglicerydów oraz apolipoproteiny B (apoB) i A1 (apoA1) względem wartości na początku badania, a także zmianę liczby/rozmiaru cząstek LDL, którą to analizowano na podstawie badania rezonansu magnetycznego. Eksploracyjnymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były zmiany stężenia apolipoprotein B i A1 względem wartości na początku badania. Wszystkie analizy odnoszące się do parametrów oceny dyslipidemii, w tym poziomy lipidów w surowicy krwi, były przeprowadzone przez centralne laboratoria w danym regionie. Prawidłowe wartości apolipoprotein przyjęte w badaniu: <ul style="list-style-type: none"> ApoB, GGN: 120 mg/dl – 1,20 g/l; ApoA1, DGN (dolna granica normy): 100 mg/dl – 1,00 g/l. Średnie całkowite stężenie (liczba cząstek) LDL, które uznawano za wartość bardzo wysoką wynosiło >2000 nmol/l. Analizie poddano także odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia LDL (wartość <130 mg/dl – $<3,37$ mmol/l) po zastosowaniu leczenia SEB. Ocena apolipoprotein, cholesterolu HDL, triglicerydów oraz cząstek lipoprotein została przeprowadzona przez LipoScience, Inc, natomiast analizy dotyczące cholesterolu LDL wykonano przez Covance Inc. W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano wartość dalszej zmiany biomarkerów aterogenności po 36., 52. i 256. tyg. badania.	Im większy odsetek chorych, u których osiągnięto normalizację parametrów oceny dyslipidemii, tym większa skuteczność zastosowanej interwencji. Im bliższe wartości prawidłowej jest wartość obserwowana dla poszczególnych parametrów oceny dyslipidemii, tym większa skuteczność zastosowanej terapii.	Przetrwiała dyslipidemia pozostaje istotnym klinicznie problemem w przypadku chorych z LAL-D, skorelowanym z patogenezą choroby [Pritchard 2020]. 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 w badaniach klinicznych ocenić należy m.in. wpływ terapii na profil lipidowy (np. zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i triglicerydów) [CADTH 2018b].
	VITAL	Eksploracyjne punkty końcowe oceniane w badaniu obejmowały wpływ stosowania SEB na parametry dotyczące oceny dyslipidemii takie jak: stężenie cholesterolu LDL, HDL, stężenie cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów.		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			Wszystkie analizy odnoszące się do parametrów dotyczących dyslipidemii były przeprowadzone przez lokalne laboratoria, w których ocenę wykonano w oparciu o ustalone wartości prawidłowe poszczególnych parametrów, właściwe dla wieku i płci danego chorego w momencie wykonania testu. Ocenie poddano odsetki chorych, u których stwierdzono zmiany wartości poszczególnych parametrów, w tym: obniżenie/normalizację stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększenie/normalizację stężenia cholesterolu HDL.		Ważne jest, aby oceniać zmiany liczby cząstek, oprócz zmian samego stężenia cholesterolu, w celu uzyskania dalszych informacji na temat efektu lipidowego i możliwych konsekwencji aterogennych [Wilson 2018]. W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		CL06	Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była procentowa zmiana wartości lipidów w surowicy krwi w 36 mies. (144. tyg.) względem wartości na początku badania. Próbki krwi do badań laboratoryjnych pobierane były w wyznaczonych punktach czasowych i analizowane przez centralne laboratorium. W badaniu wpływ SEB na metabolizm lipidów analizowano przez ocenę zmiany stężenia: cholesterolu LDL, HDL, nie-HDL i triglicerydów w 36 mies. (144. tyg.) badania względem wartości początkowych. Analizie poddano także procentową zmianę stężenia lipidów względem wartości początkowych w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania. Wartości uzyskane w 36 mies. (144 tyg.) badania przedstawiono także w podziale na podgrupy chorych w zależności od ich wieku: od 2 do ≤4, od 4 do 18 i >18 lat.		
		CL08	W badaniu zmianę stężenia lipidów w surowicy krwi (cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL i HDL) oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy. Analizowano odsetek chorych, u których zaobserwowano normalizację parametrów dyslipidemii w czasie ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny.		
Ocena wątroby	Zawartość tłuszczu w wątrobie	ARISE	Zawartość tłuszczu w wątrobie oceniano za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego w sekwencji multi echo gradient-echo. Odczytu wyniku badania MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) dokonano w laboratorium centralnym (Biomedical Systems) oraz przez Grupę Obrazowania Wątroby w ramach Departamentu Radiologii na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego. W badaniu oceniano zmianę zawartości tłuszczu w wątrobie względem wartości na początku badania. W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano zmianę zawartości tłuszczu w wątrobie w 256. tyg. badania.	Im mniejsza zawartość tłuszczu w wątrobie tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak w związku z faktem, iż zawartość tłuszczu w wątrobie jest związana z jej prawidłowym funkcjonowaniem i może być predyktorem różnych schorzeń wątroby [Bates 2004], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		CL06	Zawartość tłuszczu w wątrobie oceniano za pomocą badania MRI. Wszystkie skany zrealizowane były przez technika MRI lub inną wykwalifikowaną osobę przy użyciu standardowych protokołów obrazowania, a ich analiza wykonana została przez specjalistę z centralnego ośrodka, który pozostawał zaślepiony względem punktu czasowego, w którym uzyskano obraz. Uzyskanie skanów było wymagane dla wszystkich chorych, za wyjątkiem tych, u których stwierdzono wewnętrzne metalowe wyroby medyczne lub inne nieusuwalne metalowe przedmioty, które mogły stwarzać ryzyko dla bezpieczeństwa chorego (np. rozruszniki serca, klipsy w miejscu tętniaka aorty lub tętniaka mózgu, sztuczne zastawki serca, implanty ferromagnetyczne, odłamki, szwy stalowe, wymienione stawy, szpilki/pręty/śruby/klipsy kostne lub stawowe) oraz dzieci, u których konieczna byłaby sedacja, ale było to przeciwwskazane z medycznego punktu widzenia. W powyżej wymienionych przypadkach, w zamian za badanie MRI wykonywane było badanie ultrasonograficzne (USG). W badaniu oceniano procentową zawartość tłuszczu w wątrobie oraz		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		zmianę tej wartości w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) względem wartości otrzymanej na początku badania.		
Objętość wątroby	<i>ARISE</i>	Objętość wątroby oceniano za pomocą badania MRI, które nie było wykonywane wśród chorych z implantami medycznymi oraz u chorych pediatrycznych, u których konieczne byłoby zastosowanie środków uspokajających. Odczytu wyniku badania MRI dokonano przez laboratorium Biomedical Systems oraz przez Grupę Obrazowania Wątroby w ramach Departamentu Radiologii na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego. W badaniu oceniano zmianę objętości wątroby względem wartości na początku badania. W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano zmianę objętości wątroby w 256. tyg. badania.	Im wartość objętości wątroby jest bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.	Magazynowanie estrów cholesterolu i trójglicerydów w makrofagach wątrobowych w przebiegu LAL-D prowadzi do rozwoju hepatomegalii. W opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	<i>VITAL</i>	Drugorzędowym punktem ocenianym w badaniu była analiza zmiany wielkości wątroby, której dokonano w oparciu o badanie USG i badanie palpacyjne. Oceniano odsetek chorych z zaobserwowanym zmniejszeniem objętości wątroby lub z niewyczuwalną wątrobą w badaniu palpacyjnym. Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość wątroby wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.		
	<i>CL06</i>	Objętość oraz zmianę objętości wątroby względem wartości początkowych oceniano za pomocą badania MRI. Wszystkie skany realizowane były przez technika MRI lub inną wykwalifikowaną osobę przy użyciu standardowych protokołów obrazowania, a ich analiza wykonana została przez specjalistę z centralnego ośrodka, który pozostawał zaślepiony względem punktu czasowego, w którym uzyskano obraz. Uzyskanie skanów było wymagane dla wszystkich chorych, za wyjątkiem tych, u których stwierdzono wewnętrzne metalowe wyroby medyczne lub inne nieusuwalne metalowe przedmioty, które mogły stwarzać ryzyko dla bezpieczeństwa chorego (np. rozruszniki serca, klipsy w miejscu tętniaka aorty lub tętniaka mózgu, sztuczne zastawki serca, implanty ferromagnetyczne, odłamki, szwy stalowe, wymienione stawy, szpilki/pręty/śruby/klipsy kostne lub stawowe) oraz dzieci, u których konieczna byłaby sedacja, ale było to przeciwwskazane z medycznego punktu widzenia. W powyżej wymienionych przypadkach, zamiast badania MRI wykonywane było badanie USG. W badaniu oceniano objętość wątroby, a także procentową zmianę tej objętości po 24. i 36. mies. badania.		
	<i>CL08</i>	W badaniu objętość wątroby oceniano za pomocą badania USG. Analizowano objętość wątroby [wielokrotność prawidłowej wartości] w 39 mies. (156 tyg.), a także odsetek chorych, u których podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny jej wartość uległa zmniejszeniu. Podano także zakres procentowej zmiany tej wartości obserwowany dla poszczególnych chorych. Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość wątroby wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.		
Ocena stłuszczenia wątroby	<i>ARISE</i>	W badaniu analizowano zmniejszenie stłuszczenia wątroby. Zmniejszenie stłuszczenia wątroby definiowano jako całkowitą redukcję stłuszczenia wątroby (mierzonego w sekcjach wątroby zabarwionych hematoksyliną i eozyną) o co najmniej 5 punktów procentowych uzyskaną w ocenie morfometrycznej w 20 tyg. badania względem wartości otrzymanej na początku. W badaniu skorzystano z metodologii morfometrii ilościowej, w której wykorzystano algorytm komputerowy do przypisania procentu tłuszczu każdemu pojedynczemu obrazowi wątroby uzyskanemu z biopsji. Obserwowane zmiany mierzono w skali bezwzględnej (tj.	Im wyższy odsetek chorych, u których obserwowano zmniejszenie stłuszczenia wątroby, tym większa skuteczność interwencji.	Stłuszczenie wątroby jest częste w przebiegu LAL-D, a dotknięte nim osoby są narażone na znaczne ryzyko rozwoju zwłóknienia i marskości wątroby [Erwin 2017], dlatego też, w opinii analityków

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		zmniejszenie z 20% tłuszczu w początkowym punkcie pomiarowym do 15% tłuszczu w 20. tygodniu uznawano za zmianę wynoszącą 5%). Odsetek chorych, u których obserwowano zmniejszenie stłuszczenia wątroby określony został na podstawie analizy danych wykonanej przez zaślepionego patologa z centralnego laboratorium, w obrębie populacji uczestników badania, dla których wykonano biopsję wątroby w danych punktach czasowych. W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano odsetek chorych ze zmniejszeniem stłuszczenia wątroby w 52. tyg. badania.	Im niższy stopień stłuszczenia wątroby, tym wyższa skuteczność zastosowanej terapii.	analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
Wynik w klasyfikacji Child-Pugh	CL06	Punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek chorych ze zmianą wyniku w klasyfikacji Child-Pugh w 36. mies. (144. tyg.) względem wartości początkowych. Uzyskanie wyniku w klasyfikacji pozwalało na określenie rokowania u osób z przewlekłą chorobą wątroby. Do uzyskania wyniku w klasyfikacji konieczne było zsumowanie poszczególnych częściowych wyników (punktowanych w zakresie od 1 do 3, z wartością 3 odpowiadającą najcięższemu nasileniu) badań laboratoryjnych i badań fizykalnych, w tym: całkowitego stężenia bilirubiny w surowicy krwi, stężenia albuminy w surowicy krwi, oceny czasu protrombinowego, oceny wodobrzusza i wartości encefalopatii wątrobowej. Uzyskana w ten sposób całkowita wartość posłużyła do ustalenia wyniku w klasyfikacji Child-Pugh, który podano w postaci klas: A (wynik o wartości 5 lub 6), B (wynik o wartości od 7 do 9) lub C (wynik o wartości od 10 do 15). Wyższe wyniki i wyższe klasy reprezentowały gorszy ogólny stan chorego. Dane zgłaszano jako 1 z 2 rodzajów obserwowanych zmian w klasach: „brak zmiany klasy” lub „obniżenie klasy” względem wartości początkowej. W badaniu oceniano odsetek chorych, u których zaobserwowano zmianę wyniku w klasyfikacji Child-Pugh.	Im wyższy odsetek chorych, u których zaobserwowano zmniejszenie wyniku w klasyfikacji Child-Pugh, tym większa skuteczność interwencji i lepszy stan chorego.	Wynik w skali Child-Pugh może pomóc w przewidywaniu ogólnego ryzyka śmiertelności i rozwoju innych powikłań związanych z zaburzeniami czynności wątroby [Tisoris 2020], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
Wynik biopsji wątroby	ARISE	Przeprowadzenie biopsji wątroby na początku badania dla chorych <18 r.ż. było w badaniu opcjonalne i wymagało zgody rodzica/opiekuna prawnego chorego oraz samego chorego (jeżeli było to możliwe). Było to regulowane lokalnie obowiązującym prawem. W przypadku chorych >18 r.ż. wymagane było przeprowadzenie biopsji wątroby, chyba, że istniały ku temu przeciwwskazania. Przetwarzaniem próbek biopsyjnych zajmowały się laboratorium Biomedical Systems oraz Centrum Chorób Wątroby na Kampusie Medycznym Inova Fairfax. Niezależne oceny patologiczne biopsji przeprowadzono w Centrum Chorób Wątroby na Kampusie Medycznym Inova Fairfax przez patologa zaślepionego względem punktu czasowego pobrania próbki oraz grupy stosowanej interwencji. Zwłóknienie zdefiniowano jako uzyskanie wyniku w skali Ishak (zakres od 0 do 6, przy czym wyższy wynik wskazywał na wyższy stopień zwłóknienia) ≥ 1 . Włóknienie mostkowe zdefiniowano jako uzyskanie wyniku w skali Ishak wynoszącego 1-5, a marskość jako wartość wynoszącą 6. W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB w badaniu oceniano odsetek chorych, u których zaobserwowano zmianę zaawansowania zwłóknienia wątroby po 52. tyg. leczenia.	Im wyższy odsetek chorych, u których zaobserwowano zmniejszenie wyniku w skali Ishak, tym większa skuteczność interwencji i lepszy stan wątroby chorego.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak z uwagi na fakt, iż biopsja wątroby dostarcza istotnych informacji na temat stanu chorego dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	VITAL	Podczas badania VITAL zmieniono protokół w celu uwzględnienia opcjonalnych biopsji wątroby w celu oceny histologii wątroby po ukończeniu przez chorego co najmniej 1 roku leczenia, za zgodą rodzica lub opiekuna prawnego chorego oraz w przypadku, gdy zezwalają na to lokalne przepisy i pod warunkiem uznania zgody od instytucjonalnej komisji rewizyjnej / niezależnej komisji etycznej każdego ośrodka. Biopsja miała być wykonana zgodnie z lokalnymi praktykami instytucjonalnymi przez wykwalifikowanego specjalistę. Wszystkie pobrane biopsje miały zostać poddane centralnej		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>ocenie przez patologa posiadającego odpowiednią wiedzę. Ocena ta obejmowałaby ocenę ogólnej aktywności choroby, a także opis specyficznej histopatologii cech choroby.</p> <p>Histopatologia wątroby była w dużej mierze oparta na dokładnym badaniu skrawków barwionych hematoksyliną i eozyną. Do zidentyfikowania cech, które nie są łatwo widoczne na barwieniu hematoksyliną i eozyną, użyto dodatkowych plam barwiących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium Ishaka (punktowane 0–6) (barwienie Sirius Red), gdzie stadium 0 = brak zwłóknienia (normalne); etap 1 = zwłóknienie wrotne (łagodne); etap 2 = zwłóknienie wrotne (umiarkowane do ciężkiego); etap 3 = zwłóknienie mostkowe (kilka mostków); etap 4 = zwłóknienie mostkowe (wiele mostków); etap 5 = wczesna marskość; etap 6 = utrwalona lub zaawansowana marskość wątroby • Procent kolagenu (barwienie Sirius Red) • Procent makrofagów (barwienie CD68) • Procent komórek fibrogennych (barwienie aktyną mięśni gładkich). 		
	CL06	<p>Analiza wyników biopsji wątroby przeprowadzona została w centralnym laboratorium przez niezależnego patologa, który był zaślepiony względem punktu czasowego i przypisanej interwencji uzyskania ocenianej biopsji.</p> <p>Wszystkie biopsje oceniano ilościowo pod kątem cech histologicznych, takich jak obecność zwłóknienia (wynik w skali Ishak), zapalenia żyły wrotnej, zapalenia komórek zrazikowych, stłuszczenia makropęcherzykowego i stłuszczenia mikropęcherzykowego.</p> <p>Wspomagana komputerowo morfometrię zastosowano do ilościowego oznaczenia: procentowego stłuszczenia, komórek fibrogenicznych, kolagenu i makrofagów.</p> <p>Biopsje wątroby uzyskano od chorych, którzy ukończyli 18 r.ż. w momencie przeprowadzenia badań przesiewowych i w 48. tyg. lub po zakończeniu badania (w przypadku wczesnego przerwania badania po co najmniej 20 tyg. leczenia). Biopsje wątroby były także wykonywane opcjonalnie w 96. tyg. po uzyskaniu zgody podmiotu i/lub prawnego opiekuna. Biopsje dla osób <18 r.ż. były wykonywane jeżeli pozwalały na to lokalnie obowiązujące przepisy.</p> <p>Biopsja wątroby była wykonywana przez wykwalifikowanego specjalistę zgodnie z lokalnymi praktykami. U osób z zaawansowaną chorobą wątroby biopsję wykonywano metodą dostępu poprzez prawą żyłę szyjną wewnętrzną o ile pozwalały na to lokalne przepisy i wyposażenie ośrodka, w celu pomiaru gradientu ciśnienia w żyłę wątrobowej (HVPG).</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono zmianę wyniku w skali Ishak po 12. i 24. mies. oraz zmianę stłuszczenia makropęcherzykowego, stłuszczenia mikropęcherzykowego, zapalenia komórek zrazikowych i zapalenia żyły wrotnej w 24. mies. Oceniano także częstość występowania zwłóknienia i marskości wątroby w 24. mies. badania. Zwłóknienie wątroby definiowano jako osiągnięcie wyniku w skali Ishak od 1 do 4, natomiast marskość wątroby jako wartość od 5 do 6 punktów.</p>		
	CL08	<p>W badaniu przeprowadzenie biopsji wątroby było opcjonalne w tygodniu 48., 96. i 144. Dokonywano ich wyłącznie za zgodą rodzica lub prawnego opiekuna chorego oraz tylko w przypadku, gdzie zezwalały na to lokalne przepisy i podlegały one uznaniowej akceptacji Komisji ds. Oceny Instytucjonalnej/Niezależnej Komisji Etycznej działającej w obrębie każdego ośrodka.</p> <p>Sama procedura biopsji wątroby była wykonywana (zgodnie z obowiązującymi lokalnymi praktykami instytucjonalnymi) przez wykwalifikowany personel. Ośrodki, w których ich dokonywano zaopatrzone były w instrukcje histopatologiczne szczegółowo opisujące procedury pobierania i</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>przetwarzania próbek biopsji wątroby. Wszystkie biopsje były centralnie oceniane przez niezależnego eksperta hepatopatologii, dr n. med. Zachary'ego Goodman'a, pracownika szpitala w Inova Fairfax. Histopatologia wątroby była w dużej mierze oparta na dokładnym badaniu skrawków barwionych hematoksyliną i eozyną. Do zidentyfikowania cech, które nie są łatwo widoczne na barwieniu hematoksyliną i eozyną, użyto dodatkowych plam barwiących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium Ishaka (punktowane 0–6) (barwienie Sirius Red), gdzie stadium 0 = brak zwłóknienia (normalne); etap 1 = zwłóknienie wrotne (łagodne); etap 2 = zwłóknienie wrotne (umiarkowane do ciężkiego); etap 3 = zwłóknienie mostkowe (kilka mostków); etap 4 = zwłóknienie mostkowe (wiele mostków); etap 5 = wczesna marskość; etap 6 = utrwalona lub zaawansowana marskość wątroby • Procent kolagenu (barwienie Sirius Red) • Procent makrofagów (barwienie CD68) • Procent komórek fibrogennych (barwienie aktyną mięśni gładkich). <p>W związku z faktem, iż w badaniu wyniki biopsji dostępne były tylko dla 4 chorych, dlatego też nie przedstawiono w nim danych liczbowych, a jedynie krótki opis.</p>		
	Wynik w skali UK-MELD	CL06	<p>Skala UK-MELD jest systemem punktacji pozwalającym na prognozowanie rokowania u chorych z przewlekłą chorobą wątroby. W Wielkiej Brytanii jest ona wykorzystywana w celu określenia potrzeby dokonania przeszczepu wątroby. Im wyższa uzyskana wartość wyniku, tym wyższe ryzyko zgonu chorego.</p> <p>W badaniu oceniano wynik w skali UK-MELD oraz procentową zmianę wyniku w 24. mies. względem wartości uzyskanej na początku badania.</p>	Im niższy wynik w skali UK-MELD, tym większa skuteczność interwencji i lepszy stan chorego.	Z uwagi na fakt, iż wynik w skali UK-MELD jest dobrym wskaźnikiem umieralności u chorych z przewlekłą chorobą wątroby, pomimo jego ograniczeń [Durand 2005], w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
Ocena śledziona (objętość śledziona)		ARISE	<p>Objętość śledziona oceniano w badaniu MRI.</p> <p>W badaniu analizowano zmianę zmniejszenia rozmiaru śledziona względem wartości otrzymanej na początku badania.</p>	Im objętości śledziona bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.	Jednym z objawów klinicznych LAL-D jest splenomegalia. W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		VITAL	<p>W badaniu ocenę rozmiaru śledziona analizowano jako drugorzędowy punkt końcowy, który określono za pomocą badania USG i badania palpacyjnego.</p> <p>Oceniano odsetek chorych z odnotowaną poprawą wielkości śledziona lub niewyczuwalną w badaniu palpacyjnym śledziona.</p> <p>Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość śledziona wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.</p>		
		CL06	<p>Objętość oraz zmianę objętości śledziona względem wartości początkowych oceniano za pomocą badania MRI.</p> <p>Wszystkie skany realizowane były przez technika MRI lub inną wykwalifikowaną osobę przy użyciu standardowych protokołów obrazowania, a ich analiza wykonana została przez specjalistę z centralnego ośrodka, który pozostawał zaślepiony względem punktu czasowego, w którym uzyskano obraz.</p> <p>Uzyskanie skanów było wymagane dla wszystkich chorych, za wyjątkiem tych, u których stwierdzono wewnętrzne metalowe wyroby medyczne lub inne nieusuwalne metalowe przedmioty, które mogły stwarzać ryzyko dla bezpieczeństwa chorego (np. rozruszniki serca, klipsy w miejscu tętniaka aorty lub tętniaka mózgu, sztuczne zastawki serca, implanty ferromagnetyczne, odłamki,</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		szwy stalowe, wymienione stawy, szpilki/pręty/śruby/klipsy kostne lub stawowe) oraz dzieci, u których konieczna byłaby sedacja, ale było to przeciwwskazane z medycznego punktu widzenia. W powyżej wymienionych przypadkach, zamiast badania MRI wykonywane było badanie USG. Objętość śledziona obliczana jako wielokrotność prawidłowej wartości, która wynosiła 2 ml/kg. W badaniu oceniano objętość śledziona, a także procentową zmianę tej objętości po 24. i 36. mies. badania.		
	CL08	W badaniu objętość śledziona oceniano za pomocą badania USG. Analizowano objętość śledziona [wielokrotność prawidłowej wartości] w 39 mies. (156 tyg.), a także odsetek chorych, u których podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny jej wartość uległa zmniejszeniu. Podano także zakres procentowej zmiany tej wartości obserwowany dla poszczególnych chorych. Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość śledziona wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.		
Parametry dotyczące wzrostu i masy ciała (antropometryczne)	ARISE	Zgodnie z dokumentem EMA 2015, protokół badania nie przewidywał analizy parametrów dotyczących wzrostu i masy ciała, jednak w badaniu zaobserwowano przyrost masy ciała i długości ciała, których dalszy postęp odnotowano także w ramach długookresowej analizy skuteczności SEB.		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 2018b]. 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. W związku z tym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	VITAL	Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były zmiana percentyli WFA (wskaźnik masy ciała w zależności od wieku) i LFA (wskaźnik długości ciała w zależności od wieku) na siatce centylowej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) względem wartości początkowych (analizowano także zmianę wskaźnika z-score dla WFA i LFA). Analizowano także zmiany w odsetku chorych spełniających kryteria niedożywienia (zahamowanie wzrostu, niedowaga i wyniszczenie). Zahamowanie wzrostu zdefiniowano w badaniu jako uzyskanie: zmniejszenia masy ciała ocenionego w co najmniej 2 z 11 głównych centyli (99., 97., 95., 90., 75., 50., 25., 10., 5., 3., 1.) według standardowej siatki centylowej WFA sporządzonej przez WHO lub masy ciała (wyrażonej w kilogramach) poniżej 10. centyla na tej samej siatce centylowej wraz z brakiem przyrostu masy ciała w czasie 2 tygodni przed badaniem przesiewowym lub utratą >5% masy urodzeniowej po 2 tygodniach życia. Ocena niedożywienia obejmowała analizę: <ul style="list-style-type: none"> zahamowania wzrostu, które definiowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku z-score dla LFA/HFA (wskaźnik wzrostu w zależności od wieku); wyniszczenia, które definiowano jako co najmniej 2 standardowe odchylenia poniżej wartości mediany wyniku z-score dla WFL (wskaźnik masy ciała w zależności od długości ciała)/WFH (wskaźnik masy ciała w zależności od wzrostu); niedowagi, którą zdefiniowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku z-score WFA; braku niedowagi, zahamowania wzrostu lub wyniszczenia. W badaniu analizowano odsetek chorych, u których stwierdzono niedożywienie w 2., 4., 12., 24., 48., tygodniu oraz 24., 36., 48. i 60. mies. oraz podczas dodatkowego okresu obserwacji/wczesnej utraty.	Im większy przyrost masy ciała i wzrostu, tym wyższa skuteczność zastosowanej interwencji. Im bliższe prawidłowym wartościom są wartości obserwowane dla wskaźników antropometrycznych tym większa skuteczność terapii. Im mniejszy odsetek chorych, u których stwierdzono niedożywienie (zahamowanie wzrostu, wyniszczenie, niedowagę), tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.	

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		CL06	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana wyniku BMI-FA (wskaźnik BMI w zależności od wieku) na siatce centylowej obserwowana w 36. mies. (144 tyg.) względem wartości początkowej. Wskaźniki antropometryczne statusu wzrostu (WFA, LFA/HFA i BMI-FA) były oceniane dla osób w wieku ≤18 lat.</p> <p>Wartości parametrów WFL i BMI zostały obliczone na podstawie danych dotyczących masy ciała i długości/wzrostu ciała. Wszystkie parametry antropometryczne określano na standardowych krzywych wzrostu.</p> <p>W badaniu oceniano zmiany wyników WFA i LFA/HFA na siatkach centylowych w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania względem wartości początkowych oraz zmianę wyniku BMI-FA w 36 mies. (144 tyg.), do analizy której wykorzystano wartości procentowe i wyniki BMI, uzyskane przy pomocy standardowych siatek centylowych dotyczących rozwoju z uwzględnieniem wieku chorego w dniu dokonywanej oceny. Siatki te wydane zostały przez WHO dla osób ≤2 lat oraz przez CDC (centrum kontroli i zapobiegania chorob) dla chorych >2 r.ż.</p>		
		CL08	<p>W badaniu oceniano zmianę wyniku WFA na siatce centylowej w 12., 24. i 36. mies. względem wartości początkowej, a także zmianę wyniku LFA/HFA w siatce centylowej w 12., 24., 36., 39. mies. oraz podczas ostatniej oceny względem wartości początkowej.</p> <p>Analizowano również zmiany wartości wskaźnika z-score dla WFH w 36 mies. (144 tyg.) oraz wartość z-score WFA i LFA w 39 mies. (156 tyg.) badania.</p> <p>W badaniu analizowano odsetek chorych, u których stwierdzono istotną poprawę wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości początkowej.</p> <p>Analizowano także odsetek chorych, u których zaobserwowano niedożywienie w 12., 24., 36. i 39. mies. oraz podczas ostatniej przeprowadzonej oceny.</p> <p>Pod pojęciem niedożywienia rozumiano: zahamowanie wzrostu, wyniszczenie i/lub niedowagę. Zahamowanie rozwoju definiowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku LFA/HFA.</p> <p>Wyniszczenie definiowano jako co najmniej 2 standardowe odchylenia poniżej wartości mediany wyniku WFL/WFH. Niedowagę zdefiniowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku WFA.</p>		
Parametry hematologiczne	Ogółem	ARISE	<p>Parametry hematologiczne oceniano w laboratorium centralnym w danym regionie.</p> <p>W badaniu nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących tych parametrów, jedynie w dokumencie EMA 2015 podano krótką opisową informację na ten temat (odnotowano obniżenie stężenia ferrytyny).</p>	<p>Im wartość parametrów hematologicznych bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.</p> <p>Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację parametrów hematologicznych, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nieprawidłowości hematologiczne, takie jak niedokrwistość, są często obserwowane u niemowląt z LAL-D i prawdopodobnie wynikają ze złego wchłaniania wtórnego do powikłań żołądkowo-jelitowych i są związane ze stanem zapalnym związanym z zespołem aktywacji makrofagów i hipersplenizmem. W związku z tym w ramach oceny skuteczności terapii należy ocenić wpływ leczenia na parametry hematologiczne np. stężenie hemoglobiny.</p>
		VITAL	<p>Wszystkie analizy hematologiczne były przeprowadzone przez lokalne laboratoria, w których ocenę wykonano w oparciu o ustalone wartości prawidłowe poszczególnych parametrów, właściwe dla wieku i płci danego chorego w momencie wykonania testu.</p>		
		CL08	<p>W badaniu oceniano wartości parametrów hematologicznych, w tym wartość stężenia hemoglobiny w 39 mies. (156 tyg.).</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	TFHN	<i>VITAL</i> , <i>CL08</i>	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu <i>VITAL</i> był odsetek chorych, którzy osiągnęli TFHN (normalizacja poziomu hemoglobiny bez konieczności wykonania transfuzji).</p> <p>W badaniu <i>LAL-CL08</i> oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli/utrzymali TFHN.</p> <p>Poprzez osiągnięcie normalizacji hemoglobiny bez przeprowadzenia transfuzji krwi (TFHN), w obu badaniach, rozumiano spełnienie przez chorego wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> uzyskanie 2 wyników stężenia hemoglobiny (wykonanych po włączeniu do badania) z co najmniej 4 tygodniowym odstępem czasowym, >DGN odpowiedniej dla danej grupy wiekowej; brak wyniku stężenia hemoglobiny <DGN odpowiedniej dla danej grupy wiekowej w czasie ≥ 4 tygodni; brak otrzymania transfuzji, w czasie ≥ 4 tygodni lub ≥ 2 tygodni przed wykonaniem pierwszego pomiaru hemoglobiny, w okresie wynoszącym ≥ 4 tygodnie. <p>W obu badaniach oceniano także odsetek chorych, którzy utrzymali TFHN, zdefiniowany jako brak wykonania transfuzji w 6 tygodniu wraz z uzyskaniem prawidłowego wyniku stężenia hemoglobiny (wartość <DGN odpowiedniej dla danej grupy wiekowej) w punkcie czasowym od 8 tygodnia badania i utrzymanie go przez ≥ 13 tygodni.</p>	Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli TFHN, tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak z uwagi na fakt, iż brak konieczności wykonania transfuzji krwi, jest istotnym klinicznie punktem końcowym, dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	Płytki krwi	<i>VITAL</i>	<p>W badaniu liczbę płytek krwi oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Analizowano odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację płytek krwi, a także zmianę ich poziomu względem wartości początkowej. Prawidłowy zakres płytek krwi jaki przyjęto w badaniu wynosił od 175 do 500 $\times 10^9/l$.</p>	Im wartość liczby płytek krwi bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.	W miarę postępu LAL-D pogłębia się niedokrwistość i może wystąpić małopłytkowość. W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		<i>CL08</i>	<p>Analizowana w badaniu wartość zmiany (zwiększenia) liczby płytek krwi podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny względem wartości początkowej była oceniana jako eksploracyjny punkt końcowy. Oceniano również odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację liczby płytek krwi podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny.</p>	Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację liczby płytek krwi, tym większa skuteczność leczenia.	
	Ferrytyna	<i>VITAL</i>	W badaniu oceniano zmianę stężenia ferrytyny w czasie trwania badania oraz odsetek chorych z prawidłową jej wartością po jego zakończeniu.	Im obserwowana wartość stężenia ferrytyny bliższa wartości prawidłowej, tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.	W większości chorób wątroby może być obserwowane podwyższone stężenie ferrytyny w surowicy krwi wtórne do obecnego stanu zapalnego [Wong 2006], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		<i>CL08</i>	W badaniu oceniano zmianę stężenia ferrytyny w surowicy krwi w 12., 24. i 36. mies. względem wartości początkowych. Analizowano także odsetek chorych z podwyższonym stężeniem na początku badania, u których podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny wystąpiła redukcja stężenia ferrytyny.		
	Transfuzja krwi	<i>VITAL</i>	W badaniu oceniano odsetek chorych, u których konieczne było dokonanie transfuzji krwi (od momentu osiągnięcia 1 roku i 11 miesięcy życia), którą to wartość porównano z odsetkiem chorych z historycznej grupy kontrolnej z badania <i>LAL-1-NH01</i> .	Im niższy odsetek chorych, u którzy przeprowadzono transfuzję krwi, tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak związku z tym, że transfuzja krwi jest zalecana jedynie w wyjątkowych przypadkach (konieczność załagodzenia

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					objawów klinicznych i niedopuszczenie do istotnego pogorszenia stanu chorego lub zwiększenia ryzyka jego zgonu [WHO 2002], w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	Albumina	VITAL	Stężenie albuminy oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy. W badaniu oceniano odsetek chorych, u których odnotowano normalizację, a także wzrost/spadek stężenia albumin względem wartości początkowych. Analizowano także zmianę wartości stężenia albumin względem wartości uzyskanej na początku badania.	Im obserwowana wartość stężenia albuminy bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji. Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia albuminy, tym większa skuteczność leczenia.	Stężenie albumin jest elementem skali prognostycznej dotyczącej występowania marskości wątroby [Carvalho 2018]. W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		CL08	W badaniu oceniano zmianę stężenia albuminy w surowicy krwi względem wartości początkowej w 36 mies. (144 tyg.) i podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny oraz odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia albuminy w czasie ostatniej oceny, a także wartość stężenia albuminy w 39 mies. (156 tyg.).		
Ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych		ARISE	W badaniu analizowano ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych występujące wśród rozważanej populacji chorych. Ocenie poddano 10-letni wskaźnik FRS (skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego) oraz ryzyko rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD). FRS mógł zostać określony wyłącznie dla chorych od 30. do 74. r.ż., natomiast ASCVD podawano dla osób będących w wieku od 40 do 79 lat. Wartość delta dla wskaźnika FRS, która jest miarą inkrementalnego ryzyka związanego z obecnością LAL-D, zdefiniowana została jako różnica pomiędzy ryzykiem występującym dla chorego z niedoborem LAL a ryzykiem stwierdzonym dla osoby zdrowej skorygowanym o wiek i z czynnikami ryzyka będącymi na normalnym poziomie, zgodnie z równaniem Framingham Heart. Ryzyko to prawdopodobnie okazało się niedoszacowane, ze względu na fakt, iż w badaniu udziału nie brały osoby z cukrzycą oraz palacze.	Im niższe ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.	Zwiększone ryzyko rozwoju wczesnych chorób sercowo-naczyniowych stanowi problem u chorych z niekorzystnym profilem lipidowym [Erwin 2017]. Niedobór LAL powoduje zaburzenia metabolizmu lipidów i dyslipidemię oraz zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych w związku z czym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
Jakość życia	CLDQ	ARISE	Kwestionariusz CLDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia w populacji 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. Ograniczeniem tego kwestionariusza jest fakt, iż nie jest on w stanie rozróżniać poważniejszych stadiów niewydolności wątroby. W badaniu ARISE kwestionariusz CLDQ był wypełniany samodzielnie przez chorych, którzy ukończyli 17 lat w dniu wydania świadomej zgody na udział w badaniu.	Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza CLDQ, tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia.	MCID (najmniejsza zmiana istotna klinicznie) dla kwestionariusza CLDQ w przypadku chorych z przewlekłą chorobą wątroby wynosi 0,5 pkt, jednak nie określono wartości MCID w populacji chorych z niedoborem LAL [CADTH 2018b].

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	FACIT-F	ARISE	Skala FACIT-F służy do oceny zmęczenia odczuwanego podczas codziennych aktywności obejmującego czas ubiegłego tygodnia, w populacji osób z chorobą przewlekłą. Zawiera ona 13 pytań, z których każde jest oceniany w skali od 0 („bardzo mocno”) do 4 („ani trochę”), a całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 52. Aby móc obliczyć wartość wyniku całkowitego, konieczne jest uzyskanie odpowiedzi na co najmniej 50% pytań (7 z 13). Wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie, a w związku z tym lepszą jakość życia. Wynik o wartości <30 wskazuje na zmęczenie o ciężkim nasileniu. W badaniu ankietę przeprowadzano wśród chorych ≥ 17 r.ż. na początku badania.	Im wyższa wartość wyniku w skali FACIT-F, tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia.	MCID dla skali FACIT-F w przypadku chorych onkologicznych wynosi od 3 do 7, natomiast dla reumatoidalnego zapalenia stawów od 3 do 4, jednak nie określono wartości MCID w populacji chorych z niedoborem LAL [CADTH 2018b].
	Kwestionariusz PedsQL	ARISE	Kwestionariusz wykorzystuje podejście modułowe i obejmuje zarówno elementy ogólne, jak i specyficzne dla choroby / objawu, które są odpowiednie do oceny stanów przewlekłych u dzieci. Pięciopunktowa skala odpowiedzi Likerta jest stosowana w raportach dzieci (w wieku od ośmiu lat do 18 lat) i w odpowiednim raporcie wypełnianym przez rodzica, gdzie 0 oznacza „nigdy nie stanowi problemu”, a 4 oznacza „prawie zawsze problem”. Ponadto, dla uproszczenia i łatwości użytkowania, stosuje się 3-punktową skalę dla dzieci w wieku od 5 do 7 lat, z wynikiem 0 („wcale nie problem”), 2 („czasami problem”), i 4 („duży problem”), przy czym każda z opcji odpowiedzi jest przedstawiona na skali szczęśliwych i smutnych twarzy. Wyniki są przekształcane liniowo do skali od 0 do 100, przy czym 0=100, 1=75, 2=50, 3=25 i 4=0, wyższe wyniki wskazują na wyższą jakość życia. W badaniu kwestionariusz wypełniali samodzielnie chorzy będący w wieku od 5 do <18 lat, stosując jeden z 3 odpowiednich dla siebie formularzy (chorzy w wieku 5-7, 8-12 lub 13-18 lat). Oceniano całkowity wynik kwestionariusza uzyskany po 20 tyg. badania.	Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza PedsQL, tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia.	MCID dla kwestionariusza PedsQL w przypadku dzieci i młodzieży z różnymi chorobami przewlekłymi wynosi od 4,4 do 4,5, jednak nie określono wartości MCID w populacji chorych z niedoborem LAL [CADTH 2018b].
Wynik testu rozwoju Denver II		VITAL, CL08	Test rozwoju Denver II, który zastosowano w obu badaniach jest standardowym narzędziem służącym do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych (na podstawie zaprezentowanych oraz zgłaszanych przez rodziców wyników) u dzieci od 1 miesiąca życia do 6 roku. Wyniki uzyskane w czterech poszczególnych kategoriach testu były interpretowane przez oceniającego jako „normalne”, „podejrzane” lub „niestabilne” w odniesieniu do wartości prawidłowych dla wieku danego dziecka. Interpretacja poszczególnych elementów testu była wykorzystywana do klasyfikowania rozwoju chorego w każdym obszarze funkcjonalnym. W obu badaniach oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli różne kombinacje wyników w poszczególnych kategoriach testu.	Im wyższy odsetek chorych, których wynik testu rozwojowego Denver II oceniono jako „normalny”, tym większa skuteczność leczenia.	Test Denver II służy do identyfikacji dzieci, u których obserwowane jest obniżenie funkcjonowania względem rówieśników, niezależnie od przyczyny. Jeśli dziecko nie nabywa umiejętności w prawidłowym czasie (w odniesieniu do zdrowych rówieśników), uważa się, że jest bardziej narażone na ryzyko wystąpienia czynników które mogłyby poważnie zakłócić jego przyszły rozwój [Frankenburg 1992]. W związku z powyższym, w opinii analityków, parametr ten jest uważany za istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil bezpieczeństwa				
Powstawanie przeciwciał	<i>ARISE</i>	<p>W ramach oceny bezpieczeństwa badano częstość występowania przeciwciał przeciwko lekowi, a także rozwinięcie przeciwciał neutralizujących u chorych z pozytywnym wynikiem ADA.</p> <p>Przeciwciała w surowicy krwi, które wiążą się z SEB wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) i potwierdzano za pomocą podobnego testu ELISA potwierdzającego obecność SEB. Obecność ADA w danym punkcie czasowym uznawano jeżeli chory uzyskał pozytywny wynik zarówno w badaniu przesiewowym, jak i potwierdzającym teście ELISA. Analizę na obecność przeciwciał przeciwko lekowi przeprowadzono w placówkach Covance Laboratories, Inc.</p>	<p>Im niższy odsetek chorych, u których stwierdzono powstanie przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) i/lub przeciwciał neutralizujących, tym większe bezpieczeństwo i skuteczność interwencji.</p>	<p>Powstawanie przeciwciał jest ważnym parametrem pozwalającym na ocenę stosowanej interwencji (w związku z faktem, iż jest to działanie związane z badanym lekiem), dlatego też, w opinii analityków należy uznać, że jest istotnym klinicznie punktem końcowym.</p>
	<i>VITAL</i>	<p>Za analizę obecności przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) były odpowiedzialne centralne laboratoria.</p> <p>Przeciwciała w surowicy krwi, które wiążą się z ludzkim rekombinowanym LAL wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) i potwierdzano za pomocą podobnego testu ELISA potwierdzającego obecność ludzkiego rekombinowanego LAL. Obecność ADA w danym punkcie czasowym uznawano jeżeli chory uzyskał pozytywny wynik zarówno w badaniu przesiewowym, jak i potwierdzającym teście ELISA.</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono obecność ADA.</p>		
	<i>CL06</i>	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek chorych, u których stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko lekowi.</p> <p>Próbki krwi potrzebne do oceny obecności ADA zostały pobrane przed podaniem infuzji SEB w 2., 4., 8., 12. i kolejno co 12. następnym tygodniu.</p> <p>W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku testu na obecność ADA chorych poddawano dodatkowej ocenie pod kątem występowania przeciwciał neutralizujących, które hamują enzymatyczną aktywność SEB i/lub wychwyty komórkowy.</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono obecność ADA i/lub przeciwciał neutralizujących w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania.</p>		
	<i>CL08</i>	<p>Wszystkie testy immunogenności były przeprowadzane przez centralne laboratoria.</p> <p>Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu byli rutynowo badani pod kątem powstania przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) w celu określenia potencjału immunogennego SEB.</p> <p>W przypadku stwierdzenia u chorego występowania ADA, badano go także pod kątem aktywności przeciwciał neutralizujących, które hamują enzymatyczną aktywność SEB i/lub wychwyty komórkowy.</p> <p>Miano przeciwciał określano dla wszystkich chorych z dodatnim wynikiem ADA poprzez seryjne rozcieńczenia i raportowano jako rozcieńczenia, w których uzyskano odpowiedź optyczną gęstości w punkcie odcięcia testu ADA (interpolowane od maksymalnego i minimalnego rozcieńczenia, które dało wartość gęstości optycznej odpowiednio tuż powyżej i tuż poniżej punktu odcięcia testu).</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których potwierdzono obecność ADA i/lub przeciwciał neutralizujących w 39 mies. (156 tyg.) badania.</p>		