



IGNORANTIA NOCET

Strensiq[®] (asfotaza alfa) stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 11.08.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 11 sierpnia 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.27.2023.11.IT z dnia 11 lipca 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 18 listopada 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Kontrola obliczeń.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis punktów końcowych • Opracowywanie wyników i wniosków.
	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis punktów końcowych

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	21
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	24
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	24
3.3. Ocena jakości badań.....	25
3.4. Strategia wyszukiwania	25
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	27
3.6. Badania włączone	31
3.6.1. Opracowania wtórne	36
3.6.2. Badania pierwotne	36
3.6.3. Dodatkowe publikacje	53
3.7. Ekstrakcja danych.....	54
3.8. Analiza statystyczna.....	55
4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa u chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w wieku do 5 lat	56
4.1. Ocena skuteczności asfotazy alfa względem BSC	57
4.1.1. Przeżycie chorych.....	57

4.1.2. Przeżycie wolne od wentylacji (VFS).....	60
4.1.3. Stosowanie metod wspomaganie oddychania.....	61
4.2. Ocena skuteczności asfotazy alfa na podstawie badań jednoramiennych.....	64
4.2.1. Przeżycie całkowite.....	65
4.2.2. Przeżycie wolne od wentylacji (VFS).....	65
4.2.3. Objawy kostne HPP	66
4.2.4. Stosowanie metod wspomaganie oddychania.....	71
4.2.5. Rozwój somatyczny	73
4.2.6. Rozwój psychoruchowy.....	77
4.3. Ocena bezpieczeństwa asfotazy alfa na podstawie badań jednoramiennych	79
4.3.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	79
4.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	83
4.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	89
4.3.4. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w trakcie leczenia...	90
4.3.5. Działania niepożądane	92
4.3.6. Ciężkie działania niepożądane	93
4.3.7. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.....	94
4.3.8. Zgony.....	95
5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa u chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 6-12 lat.....	96
5.1. Ocena skuteczności	96
5.1.1. Objawy kostne HPP	96

5.1.2. Rozwój psychoruchowy	99
5.1.3. Rozwój somatyczny	102
5.1.4. Jakość życia.....	104
5.2. Ocena bezpieczeństwa	106
5.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	106
5.2.2. Zdarzenia niepożądane.....	107
5.2.3. Reakcja związana ze wstrzyknięciem i reakcje w miejscu wstrzyknięcia ..	108
5.2.4. Zgony	110
6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa u chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat.....	111
6.1. Rozwój psychoruchowy – 6MWT	112
6.2. Omówienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla pozostałych punktów końcowych	114
7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa w populacji azjatyckiej... 116	
7.1. Ocena skuteczności	116
7.1.1. Przeżycie całkowite	116
7.1.2. Przeżycie wolne od wentylacji (VFS).....	117
7.1.3. Objawy kostne HPP	117
7.1.4. Stosowanie metod wspomaganie oddychania.....	118
7.1.5. Rozwój somatyczny	119
7.2. Ocena bezpieczeństwa	121
7.2.1. Zdarzenia niepożądane.....	121

7.2.2. Działania niepożądane	126
8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	127
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	132
9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	132
9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	132
9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	136
9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	137
9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	139
9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	141
9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	142
10. Ograniczenia.....	144
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	146
11.1. Ocena skuteczności	146
11.2. Ocena bezpieczeństwa	152
11.3. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa	154
11.4. Wnioski	155
12. Dyskusja	157
13. Załączniki	162
13.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	163
13.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	165
13.2.1. Asfotaza alfa	165

13.2.2. BSC	165
13.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	166
13.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy	167
13.4.1. Badanie ENB-002-08 wraz z kontynuacją – badaniem ENB-003-08.....	167
13.4.2. Badanie ENB-010-10	170
13.4.3. Badanie ENB-002-08 z ENB-003-08 i ENB-010-10 oraz badaniem dla historycznej grupy kontrolnej ENB-011-10.....	173
13.4.4. Badanie ENB-006-09 wraz z kontynuacją – badaniem ENB-008-10.....	175
13.4.5. Badanie ENB-009-10	178
13.4.6. Badanie ENB-011-10	181
13.4.1. Badanie HPP JEAP-01.....	184
13.5. Naturalny przebieg choroby	186
13.5.1. Przeżycie bez konieczności wentylacji inwazyjnej.....	187
13.5.2. Stosowanie metod wspomaganie oddechu	189
13.5.3. Zgony i hospitalizacje związane z objawami i powikłaniami występującymi w przebiegu HPP	190
13.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (Etap I i Etap II)	195
13.7. Skale oceny jakości badań.....	205
13.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	212
13.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	212
14. Spis tabel	215
15. Spis rysunków	220

16. Bibliografia.....	222
------------------------------	------------

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>6 minute walk test</i> – test 6-minutowego chodu
AA	ang. <i>asfotase alfa</i> – asfotaza alfa
ADA	ang. <i>antidrug antibodies</i> – przeciwciała przeciwko lekowi (tu: przeciwko asfotazie alfa)
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
ALAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza alkaliczna (zasadowa)
ALPL	ang. <i>alkaline phosphatase, tissue-nonspecific isozyme</i> – tkankowo niespecyficzny izoenzym fosfatazy alkalicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
b/d	Brak danych
BiPAP	ang. <i>bilevel positive airway pressure</i> – dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
BOT-2	ang. <i>Test of Motor Proficiency Second Edition</i> – test sprawności motorycznej, wydanie drugie
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory–Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSID-III	ang. <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition</i> – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób
CHAQ	ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia dziecka
CHMP	ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CPAP	ang. <i>continuous positive airway pressure</i> – stałe dodatnie ciśnienie powietrza w drogach oddechowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FAS	ang. <i>The Full Analysis Set</i> - pełny zestaw analiz
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicę normy
HPP	ang. <i>hypophosphatasia</i> – hipofosfatazja
IARs	ang. <i>injection-associated reaction</i> – reakcja związana ze wstrzyknięciem

Skrót	Rozwinięcie
IFVST	ang. <i>invasive ventilator-free survival time</i> – przeżycie bez konieczności wentylacji inwazyjnej
IS	istotność statystyczna
ISRs	ang. <i>injection site reaction</i> – reakcja w miejscu wstrzyknięcia
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – metoda ostatniej obserwacji przeniesionej dalej
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
mies.	Miesiąc
μM	Mikrometr
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
ng/ml	nanogram/mililitr
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PEA	ang. <i>phosphoethanolamine</i> – fosfoetanolamina
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIP	ang. <i>Paediatric Investigation Plan</i> – plan badań pediatrycznych
PLP	ang. <i>pyridoxal 5-phosphate</i> – 5-fosforan pirydoksalu
PODCI	ang. <i>The Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> - narzędzie do gromadzenia danych o wynikach pediatrycznych
PP	ang. <i>per protocol population</i> - populacja zgodna z protokołem
PPi	ang. <i>inorganic pyrophosphate</i> – nieorganiczny pirofosforan
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTH	ang. <i>parathyroid hormone</i> – parathormon
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RGI-C	ang. <i>Radiographic Global Impression of Change</i> – skala ogólnego wrażenia zmiany według badań radiograficznych
RSS	ang. <i>Rickets Severity Score</i> – skala ciężkości krzywicy
SAE	ang. <i>Serious Adverse Events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TEAEs	ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Skrót	Rozwinięcie
TNSALP	ang. <i>Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase</i> – tkankowo niespecyficzna fosfataza alkaliczna
U/L	Jednostka enzymatyczna/litr
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – ultrasonografia
VFS	ang. <i>ventilator-free survival</i> – przeżycie wolne od wentylacji
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Strensiq® (asfotaza alfa, AA) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą (HPP) w leczeniu objawów kostnych choroby wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z leczeniem objawowym (BSC). Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami* przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

POPULACJA

Hipofosfatazja jest bardzo rzadką, uwarunkowaną genetycznie, wieloukładową a także potencjalnie śmiertelną chorobą, zaliczaną do grupy zaburzeń metabolizmu i mineralizacji kości, charakteryzującą się deficytem nieswoistej tkankowej fosfatazy alkalicznej (ALP). Przebieg hipofosfatazji jest zmienny i w znacznej mierze uzależniony od wieku wystąpienia objawów (pojawienie się objawów we wczesnym wieku determinuje cięższy przebieg choroby, z wyjątkiem HPP o początku prenatalnym), rodzaju mutacji i mechanizmu dziedziczenia.

Objawy hipofosfatazji są bardzo zróżnicowane. Obejmują wiele objawów kostnych, takich jak krzywica lub osteomalacja. Chorzy z HPP doświadczają anomalii stomatologicznych, objawów reumatologicznych czy powikłań ze strony układu mięśniowego i oddechowego, a także nerkowej manifestacji choroby. W przypadku perinatalnej i niemowlęcej HPP, które to postaci charakteryzują się niskim wskaźnikiem przeżywalności, specyficzne objawy mogące zagrażać życiu obejmują niewydolność oddechową, drgawki pirydoksynozależne (odpowiadające na witaminę B6), deformację klatki piersiowej i kraniosynostozę. Inne objawy obejmują upośledzenie wzrostu i ruchliwości, zmodyfikowany metabolizm wapnia i fosforanów, nefrokalcynozę i skrzywienie kości długich. Cechą charakterystyczną HPP w postaci dziecięcej jest krzywica. W przebiegu choroby często pojawia się ból i osłabienie mięśni.

HPP w postaciach o wczesnym początku, zwłaszcza w przypadku prenatalnej, perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP jest chorobą wyniszczającą i zagrażającą życiu chorego. Powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, wynikające z wieloukładowej specyfiki choroby, a także społeczne i ekonomiczne, związane z opieką nad chorymi. U chorych, którzy przeżyli pierwsze lata życia występuje znaczna liczba powikłań i często konieczność stosowania wentylacji inwazyjnej. Z kolei u chorych z HPP o początku w wieku młodzieńczym objawy choroby stanowiące największe obciążenie to niepełnosprawność funkcjonalna oraz ból.

Zgodnie z zapisami ChPL Strensiq® populację docelową stanowią chorzy z HPP w postaciach:

- hipofosfatazji perinatalnej i niemowlęcej;
- hipofosfatazji dziecięcej.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu lekowego populacja chorych spełniających kryteria kwalifikacji obejmuje:

	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci, u których hipofosfatazja perinatalna i niemowlęca ujawniła się klinicznie w wieku < 6. miesiąca życia oraz • dzieci, u których hipofosfatazja dziecięca ujawniła się w wieku > 6. miesiąca życia. <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p>
INTERWENCJA	<p>Asfotaza alfa stosowana w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Strensiq®.</p> <p>Zalecany schemat dawkowania asfotazy alfa to 2 mg/kg masy ciała podawane podskórnie trzy razy w tygodniu lub 1 mg/kg masy ciała podawane podskórnie sześć razy w tygodniu. Maksymalna zalecana dawka asfotazy alfa to 6 mg/kg/tydzień.</p>
KOMPARATORY	<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w ramach którego stosuje się kombinację terapii dostosowanych do stanu klinicznego chorego, skupiającą się na łagodzeniu objawów, tj.: fizjoterapia, zajęcia rehabilitacyjne oraz zastosowanie udogodnień i sprzętu korekcyjnego; terapia bólu; stosowanie NLPZ, witaminy B6, diety ubogowapniowej, nawodnienia, leków wspomagających wydalanie wapnia np. niektórych leków moczopędnych oraz kalcytoniny; stosowanie wkładek ortopedycznych i ortez; pozostawanie pod opieką: stomatologa, reumatologa, ortopedy, nefrologa oraz lekarza chorób metabolicznych, czasem też neurochirurga, anestezjologa, psychologa oraz genetyków.</p>
PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od wentylacji; • objawy kostne HPP (np. skala RGI-C, skala RSS); • stosowanie metod wspomagania oddychania; • ocena rozwoju somatycznego (np. wzrost, masa ciała, obwód głowy); • rozwój psychoruchowy (skala BSID-III, 6MWT, BOT-2); • jakość życia (skala CHAQ, PODCI); • profil bezpieczeństwa.
METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
WYNIKI PRZEGLĄDÓW	<p>Przeprowadzono przeglądy systematyczne mające na celu zidentyfikowanie badań dotyczących bezpośredniego porównania AA względem BSC oraz zidentyfikowanie badań dotyczących BSC, jak również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji oraz danych służących dodatkowej analizie bezpieczeństwa.</p> <p>W wyniku przeprowadzonych przeglądów nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, natomiast włączone zostały następujące badania pierwotne przeprowadzone w następujących populacjach chorych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>hipofosfatazja perinatalna/niemowlęca i dziecięca u chorych w wieku do 5 lat:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> • badanie ENB-002-08 (publikacja Whyte 2012) wraz z jego kontynuacją – badaniem ENB-003-08 (publikacja Whyte 2019: prospektywne, otwarte, nierandomizowane badanie bez grupy kontrolnej, w którym uczestniczyło 11 chorych na HPP leczonych AA; • badanie ENB-010-10 (publikacja Hofmann 2019): prospektywne, otwarte, nierandomizowane badanie bez grupy kontrolnej, w którym uczestniczyło 69 chorych na HPP leczonych AA; • badanie ENB-011-10 (publikacja Whyte 2019 b: badanie retrospektywne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 48 nieleczonych chorych na HPP (BSC). • Zidentyfikowano ponadto publikację Whyte 2016, która zawiera wyniki dla porównania AA względem BSC, gdzie: <ul style="list-style-type: none"> ○ wyniki dla chorych poddanych terapii AA pochodzą z badań ENB-002-08 (wraz z kontynuacją – badanie ENB-003-08) oraz z badania ENB-010-10; ○ wyniki dla chorych nieleczonych – BSC (historyczna grupa kontrolna) pochodzą z badania ENB-011-10. <p>2) <u>hipofosfatazja dziecięca u chorych w wieku 6-12 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie ENB-006-09 wraz z jego kontynuacją, badaniem ENB-008-10 (publikacja Whyte 2016_b) – badanie RCT, otwarte (pierwszych 6 miesięcy) a następnie kontynuacja – badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte (do 5 lat) z historyczną grupą kontrolną (BSC) <p>3) <u>hipofosfatazja dziecięca u chorych w wieku 13-65 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019): badanie RCT, otwarte dla porównania AA względem BSC z długookresową kontynuacją. <p>W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.27.2023.11.IT analiza została uzupełniona o dane pochodzące z jednoramiennego badania HPP JEAP-01 (publikacja Kitaoka 2017), przeprowadzonego z udziałem 13 chorych pochodzenia azjatyckiego.</p> <p>Dodatkową ocenę bezpieczeństwa opracowano na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ChPL Strensiq®; • FDA 2020; • ADR 2022; • WHO UMC 2022. <p>Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono natomiast na podstawie dokumentu EMA 2015 oraz EMA 2021.</p>
<p>OPRACOWANIA WTÓRNE</p>	<p>Nie zidentyfikowano</p>
<p>WYNIKI SKUTECZNOŚCI</p>	<p><u>HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej u chorych w wieku do 5 lat</u></p> <p>Wyniki uzyskane dla porównania AA względem BSC wskazują, że stosowanie terapii z zastosowaniem analizowanej interwencji wpływa na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z BSC. Wskaźniki przeżycia dla chorych w wieku 1 roku życia, 3,5 lat i 5 lat leczonych AA wyniosły odpowiednio 94,6%, 86,5% oraz 83,8% i okazały się być znamienne statystycznie wyższe w porównaniu z brakiem leczenia przyczynowego (w grupie BSC odsetki wynosiły odpowiednio 41,7%, 27,1% oraz 27,1%.</p> <p>Wysoką skuteczność AA odnotowano również w przypadku przeżycia wolnego od wentylacji (VFS). Wskaźnik dla VFS ogółem wyniósł 84,0% i był znamienne statystycznie wyższy w porównaniu z BSC, gdzie wyniósł 25,0%. Nie przedstawiono danych nt. istotności statystycznej różnicy dla porównania wskaźników VFS u chorych, którzy wymagali wspomaganie oddychania na początku udziału w badania, jednak odsetki chorych w grupie AA i BSC dają podstawę do stwierdzenia znacząco wyższej skuteczności</p>

analizowanej interwencji. Istotne jest, że uzyskiwanie lepszych wyników w odniesieniu do oddychania jest skorelowane z uzyskiwaniem poprawy w zakresie objawów kostnych HPP.

Możliwości porównania AA względem BSC w odniesieniu do stosowania metod wspomaganie oddychania były ograniczone, gdyż spośród 20 chorych z grupy BSC już w pierwszym tygodniu życia zmarło 8 chorych a dla kolejnych 7 wskazano na braki danych. Wyniki te wskazują jednak, że **wdrożenie enzymatycznej terapii zastępczej obiektywnie przyczynia się do poprawy uzyskiwanych przez chorych efektów zdrowotnych**. W grupie AA większość chorych, u których niezbędne było zastosowanie metod wspomaganie oddechu na początku udziału w badaniu przeżyła. Z kolei w grupie chorych, którzy nie wymagali zastosowania metod wspomaganie oddechu na początku badania, większość chorych nie wymagała ich zastosowania również przez cały okres trwania badania i niemal wszyscy z tej grupy chorych przeżyli. **U wszystkich 12 chorych, u których zaprzestano stosowania wentylacji mechanicznej uzyskano wynik w skali RGI-C wynoszący co najmniej 2, co oznacza znaczną poprawę objawów kostnych związanych z HPP.**

Ocena skuteczności AA na podstawie wyników badań jednoramiennych wykazała wysokie wskaźniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od wentylacji w czasie 6 lat (odpowiednio 79,7% i 84,4%).

W przypadku oceny objawów kostnych ocenionych w skali RGI-C na podstawie badania ENB-002-08 z ENB-003-08 wykazano, że spośród ocenianych chorych **poprawę wyniku w skali RGI-C wynoszącą co najmniej 2 punkty, stanowiącą odpowiedź na leczenie, uzyskało 8 (88,9%) z 9 chorych w czasie 1 roku oraz wszyscy chorzy (7 z 7) po 7 latach leczenia AA**. Wynik w skali RGI-C wskazuje na znamiennej statystycznie poprawę objawów kostnych HPP względem wartości początkowej już po 3 miesiącach stosowania AA. Istotność statystyczną w zakresie poprawy wyniku RGI-C względem wartości początkowej odnotowano dla większości okresów obserwacji. Z kolei w badaniu ENB-010-10 już w czasie 6 miesięcy zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawę wyniku w skali RGI-C w stosunku do wartości początkowej. **Korzystny efekt zdrowotny uzyskany w czasie 6 miesięcy uległ dalszej poprawie i utrzymywał się na stałym poziomie do końca pierwszego roku leczenia**. W czasie 2 lat ponownie stwierdzono poprawę wyniku względem wartości początkowej a w czasie 3 lat wynik ten uległ nieznaczącej redukcji. **W czasie 4 i 5 lat odnotowano najwyższe zmiany wyników w stosunku do wartości początkowej w skali RGI-C. Warto zwrócić uwagę, iż wraz z wydłużaniem się czasu leczenia odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali RGI-C wzrastał**. Zgodnie z danymi przedstawionymi w treści publikacji odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w skali RGI-C (wynik $\geq +2$) wyniósł w czasie 6 miesięcy 58,0% i jednocześnie 8,9% chorych uzyskało wynik +3, co oznacza całkowite lub prawie całkowite wyleczenie objawów kostnych związanych z HPP. Wyniki uzyskane w czasie 6 miesięcy były spójne z wynikami uzyskanymi po 1 roku. Odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie oraz z całkowitym lub prawie całkowitym wyleczeniem objawów kostnych HPP wyniosły odpowiednio 72,5% i 5,8%.

Wyniki z badania ENB-002-08/ENB-003-08 uzyskane w skali RSS wskazują, że znamiennej statystycznie redukcja uzyskana już po 6 miesiącach leczenia, w kolejnych latach ulega dalszej poprawie. Korzystny efekt zdrowotny w postaci poprawy stopnia ciężkości nieprawidłowości szkieletowych występujących w przebiegu HPP utrzymywał się do 7 lat. W każdym okresie obserwacji od 6 miesiąca do 7 lat uzyskano istotną statystycznie redukcję wyniku w skali RGI-C.

Wyniki uzyskane w badaniu ENB-010-10 dla RSS autorzy publikacji wskazali jako zbieżne z wynikami w skali RGI-C. Zmiana wyniku w skali RSS była znamiennej statystycznie w stosunku do wartości początkowej dla wszystkich okresów

obserwacji (z wyjątkiem danych dla 6 lat, przy czym wynika to najpewniej jedynie z niskiej liczbie chorych poddanych w tym okresie ocenie).

W zakresie stosowania metod wspomaganie oddychania wykazano wysoką skuteczność AA. **W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 od 4,5 roku do końca trwania badania żaden chory nie wymagał zastosowania wspomaganie oddychania (w tym suplementacji tlenu). Z kolei w badaniu ENB-010-10, w grupie chorych, u których na początku udziału w badaniu nie zachodziła potrzeba stosowania metod wspomaganie oddychania i w dalszym etapie leczenia stosowanie ich nie było konieczne u 84,4% chorych.**

Korzystne działanie AA wykazano również w odniesieniu do oceny rozwoju somatycznego chorych, tzn. poprawy wyniku Z-score dla wzrostu/długości ciała, masy ciała i obwodu głowy. Znamienne statystycznie poprawy wyników w stosunku do wartości początkowych odnotowywano w 3. i 4. roku leczenia.

Ocena rozwoju psychoruchowego została przeanalizowana na podstawie wyników uzyskanych w skali BSID-III w czasie 7 lat. Na początku udziału chorych w badaniu 9 (81,8%) z 11 chorych uzyskało wynik w domenie oceny dużej motoryki wynoszący 1, co stanowi wartość o 3 odchylenia standardowe niższą od zakresu normy. **U wszystkich 9 chorych wykazano poprawę wyniku w każdej z poddanych ocenie domen.** Wyniki uzyskane w zakresie oceny małej motoryki i funkcji poznawczych były bardzo niskie na początku udziału w badaniu, jednak w trakcie leczenia AA uległy normalizacji w 2. i 3. roku. Omówione wyniki oznaczają poprawę funkcji motorycznych i ograniczenie wpływu choroby na opóźnienie rozwoju dzieci.

HPP w postaci dziecięcej u chorych w wieku 6-12 lat

Ocena skuteczności w zakresie objawów kostnych została przeprowadzona dla porównania AA względem BSC w czasie 6 i 24 miesięcy. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zaprezentowano bez porównania do grupy kontrolnej.

Ocena objawów kostnych oceniana w skali **RGI-C** stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. **Już po 6 tygodniach leczenia AA, mediana wyniku uległa znamiennej statystycznie poprawie. Po 6 miesiącach leczenia odnotowywano dalszą poprawę wyniku, która utrzymywała się przez okres 5 lat. W grupie BSC w czasie 2 lat wynik w skali RGI-C nie uległ znamiennej statystycznie zmianie.**

Zmiana wyniku w skali RGI-C była oceniana dla porównania AA względem BSC w czasie 6 i 24 miesięcy. Przedstawione **wyniki wskazują na znamienne statystycznie wyższą skuteczność AA w porównaniu z BSC w zakresie poprawy w skali RGI-C w obydwu okresach obserwacji.** Wykazano, że zastosowanie AA w porównaniu do BSC wpływa na uzyskanie odpowiedzi w skali RGI-C definiowanej jako wynik $\geq +2$ u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych poddanych terapii AA w czasie 6 miesięcy. Autorzy publikacji wskazali ponadto, że po 6 miesiącach odsetek chorych leczonych AA, którzy uzyskiwali taki wynik wzrastał i po 60 miesiącach leczenia wyniósł 91,7%.

Ocena objawów kostnych w skali **RSS dla AA względem BSC** w stosunku do wartości początkowych była zaplanowana po 6, 12 i 24 miesiącach leczenia. Dla dłuższych okresów obserwacji wyniki zaprezentowano wyłącznie dla chorych poddanych terapii AA. **Uzyskane wyniki wskazują na znamienne statystycznie wyższą skuteczność AA w porównaniu z BSC w zakresie redukcji wyników uzyskanych w skali RSS w czasie 6 miesięcy, jak również 12 i 24 miesięcy.** Warto podkreślić, iż wraz z wydłużaniem się czasu leczenia, uzyskana przez chorych wielkość efektu była coraz większa i po 60 miesiącach leczenia mediana zmiany wyniku wynosiła -2,75.

Rozwój psychoruchowy oceniono w oparciu o wynik **6MWT** oraz BOT-2. Przed rozpoczęciem leczenia, opóźnienia w rozwoju dużej motoryki i niepełnosprawność funkcjonalna zostały udokumentowane u większości uczestników badania. Wynik testu 6MWT przeprowadzonego na początku

badania wykazał u 9 (69,2) z 13 chorych wynik poniżej 80% wartości przewidywanej. **Po 5 latach leczenia 7 (77,8%) z 9 dzieci osiągnęło lub przekroczyło 80% przewidywanej odległości pokonanej w teście 6MWT (średnia, $\pm 2SD$), co świadczy o zdolności do normalnego poruszania się.** Mediana wyniku w teście 6MWT wzrosła z 61% na początku badania do 83% po 5 latach leczenia i była znamienna statystycznie. **Przewidywany dystans pokonywany przez chorych w teście 6MWT osiągnął zakres normy po 6 miesiącach leczenia i utrzymywał się na względnie stałym poziomie do 5 lat.**

Chorzy na początku udziału w badaniu uzyskali w ocenie sprawności motorycznej na podstawie skali **BOT-2** wynik o więcej niż 2 SD poniżej mediany wyniku dla zdrowych rówieśników. W trakcie terapii z zastosowaniem AA chorzy uzyskali poprawę wyniku, osiągając zakres normy po 12 miesiącach leczenia. Po 5 latach leczenia wynik był znamienne statystycznie lepszy (mediana: 46,0; zakres: 33,0; 64,0). **Już po 3 miesiącach stosowania AA zmiana wyniku względem wartości początkowej była znamienna statystycznie i wraz z dalszym trwaniem terapii uzyskiwany efekt zdrowotny był coraz wyższy a wielkość zmiany znamienna statystycznie.**

Uzyskane dane wskazują na poprawę wyników oceny rozwoju somatycznego w zakresie Z-score dla wzrostu, masy ciała i BMI. Dla każdego z tych parametrów poprawa odnotowana po 5 latach była znamienna statystycznie.

Skuteczność AA w leczeniu HPP u chorych w wieku 6-12 lat wykazano także w zakresie oceny jakości życia na podstawie skali CHAQ i PODCI. Podwyższone na początku udziału chorych w badaniu wyniki w skali CHAQ w domenie oceny bólu oraz w domenie niepełnosprawności po 5 latach leczenia uległy redukcji. Redukcja wyniku w domenie oceny niepełnosprawności była znamienna statystycznie. Uczestnicy badania osiągnęli również znamienne statystycznie poprawę wyniku w skali PODCI w czasie 5 lat w stosunku do wartości początkowej. Uzyskany wynik znajdował się nieco powyżej wartości normalywnej.

HPP w postaci dziecięcej u chorych w wieku 13-66 lat

Wyniki skuteczności AA w populacji chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat przedstawiono uzupełniająco, w celu odniesienia się do skuteczności i bezpieczeństwa AA w pełnej populacji rejestracyjnej oraz również na potrzeby modelowania w analizie ekonomicznej. Populacja uczestników badania ENB-009-10, z którego pochodzą wyniki dla tej grupy chorych, zasadniczo nie spełnia w pełni kryteriów włączenia do analizy ze względu na uczestnictwo w badaniu w większości dorosłych chorych, którzy zgodnie z intencją Wnioskodawcy nie spełniliby kryterium włączenia do wnioskowanego Programu lekowego ze względu na fakt, iż nie rozpoczęli leczenia AA przed ukończeniem 18 r.ż.

Wyniki dla 6MWT stanowią kluczowy parametr w analizie ekonomicznej dla AA w leczeniu HPP, dlatego w analizie klinicznej odniesiono się szczególnie do tego punktu końcowego. Pozostałe wyniki i wnioski autorów badania zostały wyłącznie omówione.

Wpływ na poprawę **6MWT** oceniono dla porównania AA względem BSC w czasie 6 miesięcy. Ocena dotyczyła dystansu pokonanego i przewidywanego.

Uzyskane wyniki wskazują na znaczącą poprawę dystansu pokonywanego przez chorych poddanych terapii AA oraz pogorszenie wyniku w grupie kontrolnej. Autorzy publikacji wskazali na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, jednak najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż w grupie BSC wyniki po 6 miesiącach dostępne były tylko dla 4 chorych. **Wyniki przedstawione dla pełnego okresu obserwacji, tj. 5 lat wskazują na poprawę wyniku w każdym z pośrednich okresów obserwacji, a wyniki uzyskane po 6 miesiącach oraz po 1 roku, 2 i 3 latach terapii były znamienne statystycznie względem wartości początkowej.**

Ocena mediany przewidywanego dystansu mierzonego testem 6MWT wykazała poprawę wyniku z wartości poniżej normy na początku udziału w badaniu do uzyskania wyniku zawierającego się w zakresie uznawanym za prawidłowy już po 6 miesiącach. **Wzrost przewidywanego dystansu w porównaniu do wartości początkowych był statystycznie istotny w miesiącu 6. oraz w latach 1., 2., 3., 4. i 5 (p <0,05).**

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności świadczą o pozytywnym wpływie leczenia AA na uzyskiwanie przez chorych korzystnych efektów zdrowotnych w zakresie m.in. oceny wyniku w skali BOT-2, redukcji nasilenia bólu w skali BPI-SF oraz poprawy mineralizacji i gęstości mineralnej kości.

Na podstawie analizy skuteczności przeprowadzonej w populacji azjatyckiej w badaniu HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017) należy stwierdzić, że wnioski dotyczące tej populacji chorych są zbieżne z wnioskami dotyczącymi populacji kaukaskiej.

HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej u chorych w wieku do 5 lat

U chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w wieku do 5 lat profil bezpieczeństwa AA oceniono na podstawie badań ENB-002-08/ENB-003-08 i ENB-010-10.

Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia wystąpiły u wszystkich chorych biorących udział we wskazanych powyżej badaniach. Do najczęstszych TEAEs zaliczono: gorączkę, zakażenie górnych dróg oddechowych, kraniosynostozę, zapalenie płuc, zaparcia, zapalenie ucha środkowego i wymioty. **Większość zdarzeń sklasyfikowano jako zdarzenia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Co więcej, większość zdarzeń została uznana przez badaczy za niezwiązane z asfotazą alfa.**

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia najczęściej występowały: zapalenie płuc, niewydolność oddechowa, drgawki, obniżona saturacja oraz kraniosynostoza. **Wskazano, że zaobserwowane zdarzenia są spójne z objawami choroby występującymi u chorych na HPP o ciężkim nasileniu.** Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych uznane przez badacza za możliwie związane z leczeniem zostały niewydolność oddechowa (ang. respiratory distress), kraniosynostoza oraz głuchota przewodzeniowa. Należy jednak podkreślić, że kraniosynostoza powinna być traktowana jako objaw postępowania ciężkiej postaci HPP a nie efekt leczenia AA.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniały w trakcie leczenia odnotowano u większości chorych, przy czym ponownie, najczęściej stwierdzono występowanie takich zaburzeń jak zapalenie płuc i kraniosynostoza, które mogły być również objawem postępującej choroby a nie obrazować profil bezpieczeństwa AA.

Analiza częstości występowania działań niepożądanych wykazała, że zaburzeniami najczęściej raportowanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące łagodny, miejscowy i krótkotrwały rumień, podrażnienie, gorączka i wymioty. Wskazano również na reakcje związane ze wstrzyknięciem. Z kolei w kategorii ciężkich działań niepożądanych najczęściej odnotowywanymi zaburzeniami były zapalenie wątroby, reakcje w miejscu wstrzyknięcia w stopniu umiarkowanym, powstałe bezpośrednio po wykonaniu wstrzyknięcia, oraz kraniosynostoza, występująca z głuchotą przewodzeniową w ciężkim nasileniu. Występowały one u pojedynczych chorych.

Częstość występowania zgonów wynosiła w badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 ok. 9%, a w badaniu ENB-010-10 – 13%.

HPP w postaci dziecięcej u chorych w wieku 6-12 lat

Wyniki badania ENB-006-09/ENB-008-10 wskazują, że w czasie do 5 lat w populacji chorych na HPP w wieku 6-12 lat nie odnotowano wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego, jak również zgonu czy utraty chorego z

badania. **U wszystkich chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia. Większość z tych zdarzeń (86%) uznano za zaburzenia o łagodnym stopniu nasilenia (86%), pozostałe wystąpiły w nasileniu umiarkowanym. Po wykluczeniu z kategorii działań niepożądanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, jedynie 2% spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych uznano za związane z leczeniem.**

Najczęściej występującym zaburzeniem była lipohipertrofia, którą odnotowano u 61,5% chorych. Występowała ona częściej u chorych, którzy otrzymywali 6 wstrzyknięć AA na tydzień w porównaniu z tymi, u których zastosowano 3 wstrzyknięcia na tydzień (dawka tygodniowa była taka sama). Drugim pod względem częstości zdarzeniem, które wystąpiło w trakcie leczenia były refrakcyjne złogi w spojówce lub rogówce. Odnotowano je u 46,2% chorych.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia odnotowano u 92,3% chorych. W większości wystąpiły w łagodnym stopniu nasilenia. Spośród nich najczęściej odnotowywano wystąpienie rumienia, hipertrofii oraz świądu. Z kolei reakcje związane ze wstrzyknięciem miały miejsce u 30,8% chorych. Wszystkie, z wyjątkiem nudności i obrzęku obwodowego, które odnotowano u 1 chorego zakwalifikowano jako reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

HPP w postaci dziecięcej u chorych w wieku 13-66 lat

Profil bezpieczeństwa chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat omówiono na podstawie badania ENB-009-10. **W czasie 5 lat nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu, a AA była dobrze tolerowana. Podobnie jak w młodszych grupach wiekowych, u wszystkich chorych odnotowano wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia a ich nasilenie było w większości łagodne (75% zdarzeń) lub umiarkowane (20% zdarzeń).** Najczęściej spośród zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia raportowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia – wystąpiły one u wszystkich chorych. Spośród nich najczęściej u powyżej 5 chorych raportowano rumień, krwiał i przebarwienie skóry.

Ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie 5 lat odnotowano u 47,4% chorych. Spośród nich tylko u 2 chorych zaobserwowane zdarzenia uznano za związane z leczeniem i były to niedoczulica jamy ustnej, dreszcze, ból kończyn i ból głowy u 1. chorego oraz reakcja nadwrażliwości i reakcja rzekomoanafilaktyczna u drugiego chorego.

Na podstawie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w populacji azjatyckiej w badaniu HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017) należy stwierdzić, że wnioski dotyczące tej populacji chorych są zbieżne z wnioskami dotyczącymi populacji kaukaskiej.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃ- STWA

Na podstawie danych pochodzących z ChPL Strensiq® wykazano, że działaniami niepożądanymi odnotowanymi w badaniach klinicznych dla AA, występującymi najczęściej w przypadku chorych z HPP były reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często zaliczono ból głowy, rumień, ból kończyn, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączkę, drażliwość oraz kontuzje.

W dokumencie FDA 2020 wskazano analogicznie jak w ChPL Strensiq®, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Dodatkowo, przedstawiono także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące wystąpienia reakcji nadwrażliwości, lipodystrofii, zwapnień ektopowych w obrębie oka i nerek oraz możliwy wpływ immunologiczny na działanie farmakologiczne produktu leczniczego Strensiq®. Ponadto zaznaczono, iż wpływ tworzenia przeciwciał przeciw asfotazie alfa na długoterminową skuteczność terapii jest nieznany. W związku z tym zalecono odpowiednio: monitorowanie stanu chorego, a w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości w stopniu ciężkim przerwanie (czasowe lub stałe) leczenia

	<p>asfotazą alfa; przestrzeganie właściwej techniki wstrzyknięcia oraz zmienianie miejsc wstrzykiwania; monitorowanie stanu chorego za pomocą badania okulistycznego i USG nerek na początku leczenia asfotazą alfa oraz okresowo w trakcie leczenia.</p> <p>Zgodnie z danymi zamieszczonymi w bazie ADRReports u chorych leczonych asfotazą alfa najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, badań diagnostycznych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń układu nerwowego.</p> <p>Z kolei na podstawie danych pochodzących z rekordu WHO UMC, gdzie zebrano dane dotyczące liczby przypadków poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazano, że u chorych leczonych produktem leczniczym Strensiq® najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Analiza skuteczności asfotazy alfa względem BSC wykazała znamienne przewagę leczenia przyczynowego nad leczeniem objawowym dla kluczowych efektów zdrowotnych. Pomimo, iż hipofosfatazją jest chorobą rzadką, dostępne są badania obejmujące łącznie relatywnie wysoką liczbę chorych. Co więcej, wyniki są dostępne dla długich okresów obserwacji i zróżnicowanej populacji chorych na HPP. Sformułowane w niniejszej analizie wnioski można uznać za wysoce wiarygodne pomimo istnienia standardowych ograniczeń wynikających z analizowania danych dotyczących choroby rzadkiej.</p> <p>Dowody przedstawione w niniejszej analizie świadczą o wysokiej skuteczności AA w każdej z analizowanych grup chorych. Szczególnie warto zwrócić uwagę na istotną poprawę przeżycia chorych (wskaźniki przeżycia dla chorych w wieku 1 roku życia, 3,5 lat i 5 lat leczonych AA wyniosły odpowiednio 94,6%, 86,5% oraz 83,8% vs w grupie BSC odpowiednio 41,7%, 27,1% oraz 27,1% oraz przeżycia wolnego od konieczności stosowania wentylacji (84,0% w grupie AA vs 25,0% w grupie BSC).</p> <p>Jednym z najważniejszych celów leczenia jest również poprawa objawów kostnych choroby. Jest ona silnie skorelowana z poprawą w zakresie rozwoju psychoruchowego ocenianego za pomocą m.in. 6MWT. Z kolei wyniki 6MWT stanowią odzwierciedlenie danych obejmujących szeroki zakres oceny stanu zdrowia chorego na HPP, w tym na temat jego ogólnego funkcjonowania, jak również kondycji układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, zmęczenia oraz bólu.</p> <p>Analiza profilu bezpieczeństwa AA wykazała, że jest on korzystny. Pomimo wysokiej częstości występowania zdarzeń niepożądanych, przeważająca większość wystąpiła w łagodnym stopniu nasilenia. Wykazano również, że znaczna część zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych jest spójna z objawami pojawiającymi się w przebiegu choroby, dlatego też należy być szczególnie ostrożnym w zakresie oceny poszczególnych zaburzeń.</p> <p>Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania asfotazy alfa i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jej zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.</p> <p>Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż w pełni zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Strensiq® w praktyce klinicznej. Stanowi on bowiem jedyną opcję leczenia przyczynowego chorych na HPP i jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną możliwą do zastosowania.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Strensiq® (asfotaza alfa, AA) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą (HPP) w leczeniu objawów kostnych choroby jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
-

- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

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

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;

-
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa asfotazy alfa przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ■■■■ na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

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

W załączniku 13.7 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Etap I

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (hipofosfatazja) oraz interwencji badanej (asfotaza alfa). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw

– słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla asfotazy alfa w leczeniu chorych na hipofosfatazję dziecięcą, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.2.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.3.

Etap II

W ramach Etapu I wyszukiwania zidentyfikowano doniesienia dotyczące w większości oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania AA u chorych na HPP w postaci badań bez grupy kontrolnej bądź zawierające jedynie zestawienie wyników dla AA w porównaniu z BSC.

Metodyka włączonych na Etapie I badań uniemożliwia przeprowadzenie klasycznego porównania pośredniego, dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu Etapu II wyszukiwania, którego celem było zidentyfikowanie doniesień dotyczących komparatora, tj. BSC, stosowanego w populacji docelowej. Zidentyfikowane na tym etapie badania posłużą do zestawienia wyników AA z badań włączonych w Etapie I z wynikami dla BSC.

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (hipofosfatazja) oraz interwencji kontrolnej dla AA, tj. BSC. Analogicznie jak w Etapie I, nie dokonywano dodatkowych zawężeń w strategii wyszukiwania, co miało na celu zapewnienie wysokiej czułości wyszukiwania.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

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

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.2.2.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Etap I

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Zgodnie z zapisami ChPL Strensiq® populację docelową stanowią chorzy z HPP w postaciach:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipofosfatazji perinatalnej i niemowlęcej; hipofosfatazji dziecięcej. <p>Zgodnie z zapisami Programu lekowego populacja chorych spełniających kryteria kwalifikacji obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci, u których hipofosfatazja perinatalna i niemowlęca ujawniła się klinicznie w wieku < 6. miesiąca życia oraz dzieci, u których hipofosfatazja dziecięca ujawniła się w wieku > 6. miesiąca życia. <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na HPP perinatalną, niemowlęcą lub dziecięcą w wieku powyżej 18 lat, u których leczenie nie zostało rozpoczęte przed ukończeniem 18 r.ż.</p>
Interwencja	<p>Zalecany schemat dawkowania asfotazy alfa to:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 mg/kg masy ciała s.c. trzy razy w tygodniu lub 1 mg/kg masy ciała s.c. sześć razy w tygodniu. <p>Maks. zalecana dawka asfotazy alfa: 6 mg/kg/tydz.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparatory²	<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w ramach którego stosuje się kombinację terapii dostosowanych do stanu klinicznego chorego, skupiającą się na łagodzeniu objawów, tj.: fizjoterapia, zajęcia rehabilitacyjne oraz zastosowanie udogodnień i sprzętu korekcyjnego; terapia bólu; stosowanie NLPZ, witaminy B6, diety ubogowapniowej, nawodnienia, leków wspomagających wydalanie wapnia np. niektórych leków moczopędnych oraz kalcytoniny; stosowanie wkładek ortopedycznych i ortez; pozostawanie pod opieką: stomatologa, reumatologa, ortopedy, nefrologa oraz lekarza chorób metabolicznych, czasem też neurochirurga, anestezjologa, psychologa oraz genetyków.</p>	<p>Niezgodny z założonym</p>
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	<p>n/d</p>

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od wspomaganego oddychania; • objawy kostne HPP (np. skala RGI-C, skala RSS); • stosowanie metod wspomaganego oddychania; • ocena rozwoju somatycznego (np. wzrost, masa ciała, obwód głowy); • rozwój psychoruchowy (skala BSID-III, 6MWT); • profil bezpieczeństwa 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Etap II

Do analizy klinicznej w Etapie II włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Zgodnie z zapisami ChPL Strensiq® populację docelową stanowią chorzy z HPP w postaciach:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipofosfatazji perinatalnej i niemowlęcej; hipofosfatazji dziecięcej. <p>Zgodnie z zapisami Programu lekowego populacja chorych spełniających kryteria kwalifikacji obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci, u których hipofosfatazja perinatalna i niemowlęca ujawniła się klinicznie w wieku < 6. miesiąca życia oraz dzieci, u których hipofosfatazja dziecięca ujawniła się w wieku > 6. miesiąca życia. <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na HPP perinatalną, niemowlęcą lub dziecięcą w wieku powyżej 18 lat, u których leczenie nie zostało rozpoczęte przed ukończeniem 18 r.ż.
Interwencja	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w ramach którego stosuje się kombinację terapii dostosowanych do stanu klinicznego chorego, skupiającą się na łagodzeniu objawów, tj.: fizjoterapia, zajęcia rehabilitacyjne oraz zastosowanie udogodnień i sprzętu korekcyjnego; terapia bólu; stosowanie NLPZ, witaminy B6, diety ubogowapniowej, nawodnienia, leków wspomagających wydalanie wapnia np. niektórych leków moczopędnych oraz kalcytoniny; stosowanie wkładek ortopedycznych i ortez; pozostawanie pod opieką: stomatologa, reumatologa, ortopedy, nefrologa oraz lekarza chorób metabolicznych, czasem też neurochirurga, anestezjologa, psychologa oraz genetyków.	Inna niż wymieniona.
	Dowolny	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ⁴	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, zgodne z tymi z badań włączonych na Etapie I, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od wspomaganego oddychania; • objawy kostne HPP (np. skala RGI-C, skala RSS); • stosowanie metod wspomaganego oddychania; • ocena rozwoju somatycznego (np. wzrost, masa ciała, obwód głowy); • rozwój psychoruchowy (skala BSID-III, 6MWT); • profil bezpieczeństwa 	Niezgodne z założeniami
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁵).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

3.6. Badania włączone

Etap I

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 362 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 8 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 168 publikacji;

⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

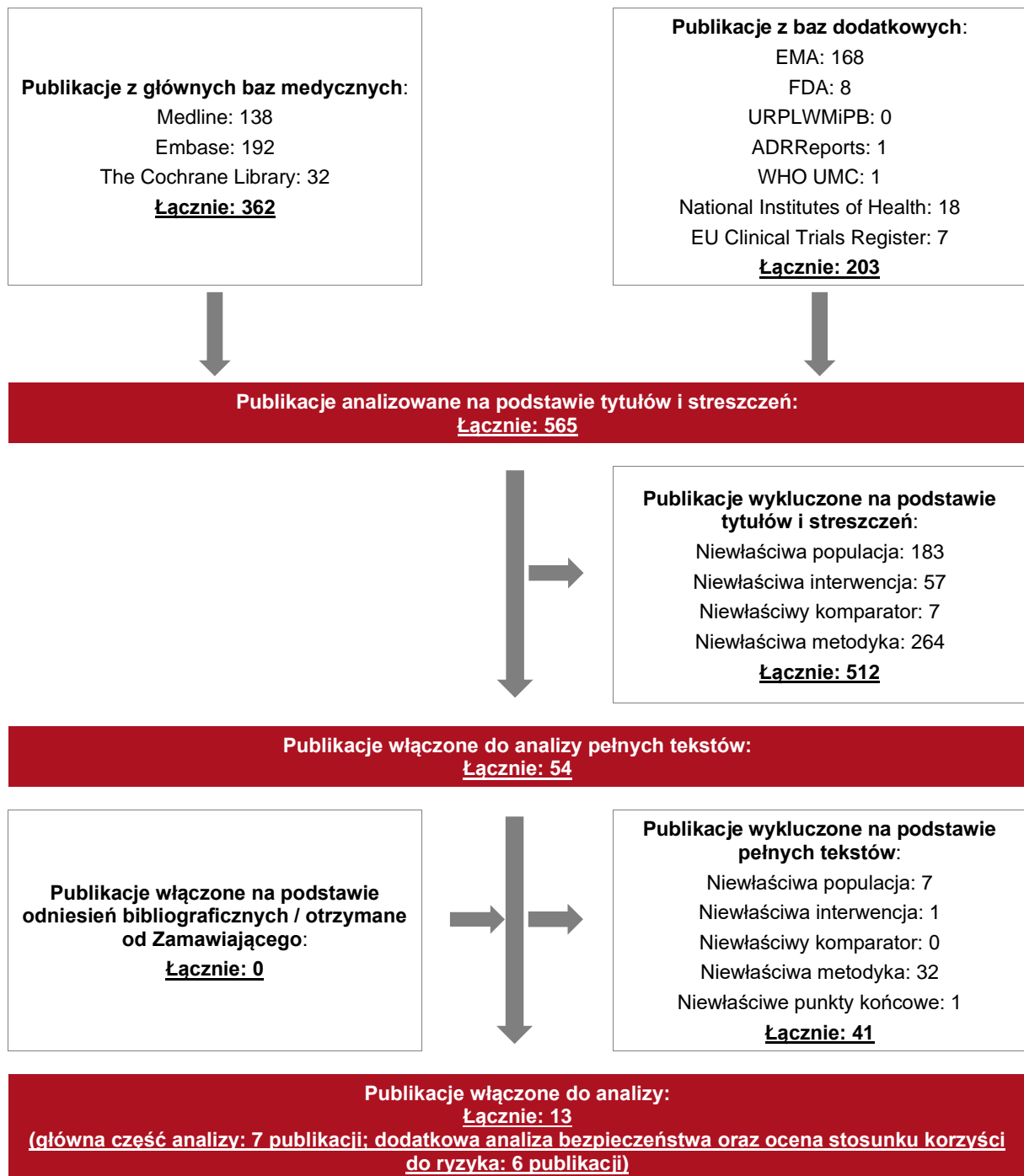
-
- stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
 - stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
 - stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁶ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.6.

⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – Etap I



Etap II

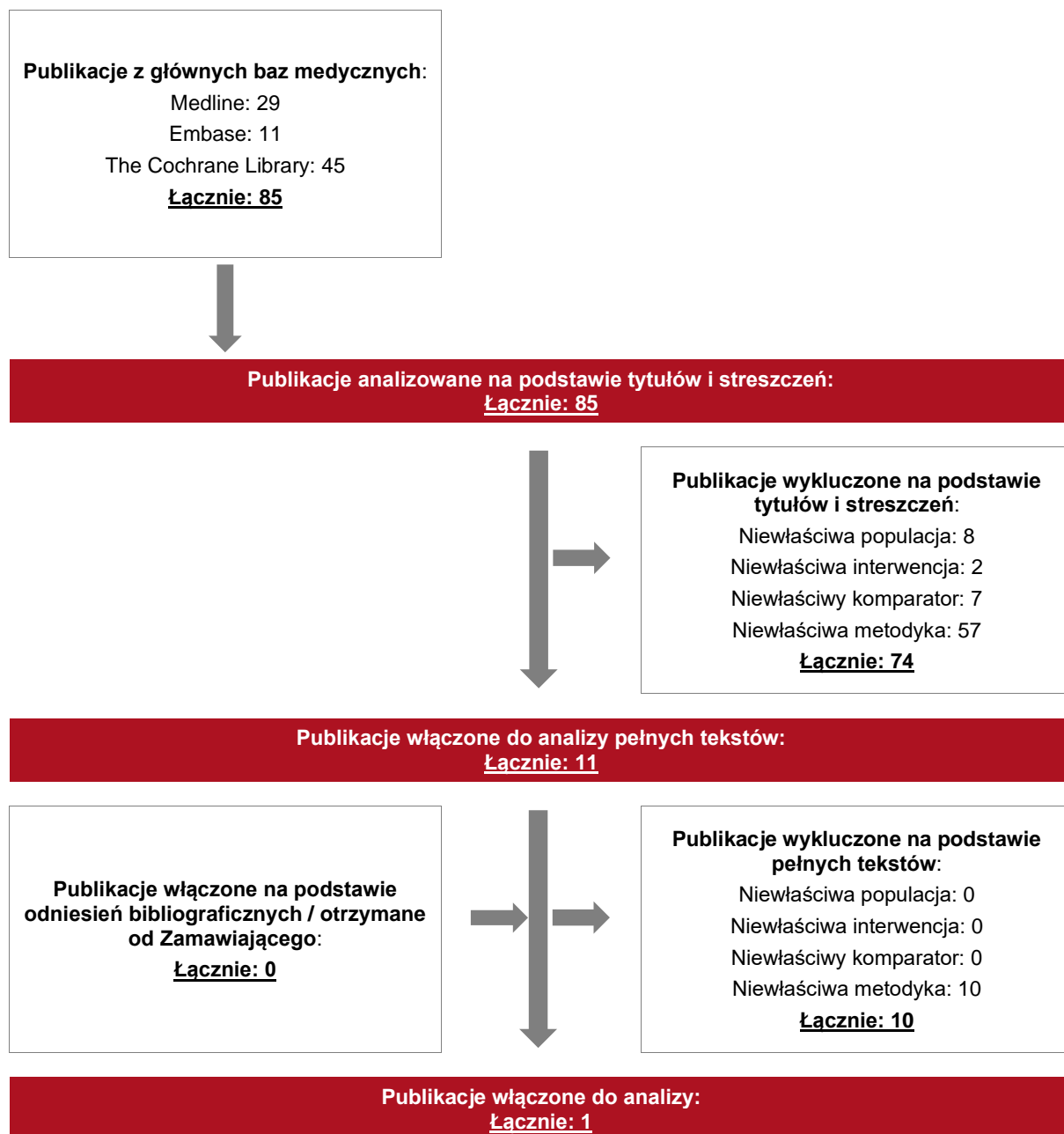
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 85 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁷ (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.6.

⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – Etap II



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądu systematycznego.

3.6.2. Badania pierwotne

Wśród włączonych na obydwu etapach wyszukiwania badań znalazły się publikacje zawierające zestawienia wyników pochodzących z więcej niż jednego badania (w tym również dla analizy porównawczej AA z BSC).

W celu zachowania przejrzystości w prezentacji badań włączonych do analizy zdecydowano o przedstawieniu wszystkich badań łącznie, w układzie odzwierciedlającym organizację prezentowanych w niniejszej analizie wyników.

W wyniku przeglądów systematycznych do analizy klinicznej włączono następujące badania, przeprowadzone w następujących populacjach chorych:

1) hipofosfatazja perinatalna/niemowlęca i dziecięca:

- badanie ENB-002-08 (publikacja Whyte 2012) wraz z jego kontynuacją – badaniem ENB-003-08 (publikacja Whyte 2019⁸): prospektywne, otwarte, nierandomizowane badanie bez grupy kontrolnej, w którym uczestniczyło 11 chorych na HPP leczonych AA. Do badania włączano chorych, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia;
- badanie ENB-010-10 (publikacja Hofmann 2019): prospektywne, otwarte, nierandomizowane badanie bez grupy kontrolnej, w którym uczestniczyło 69 chorych na HPP leczonych AA. Do badania włączano chorych, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia;;
- badanie ENB-011-10 (publikacja Whyte 2019_b⁹): badanie retrospektywne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 48 nieleczonych chorych na HPP (BSC¹⁰) w postaci niemowlęcej lub okołoporodowej.

⁸ na potrzeby opracowania opisu metodyki badania, wykorzystano dane z rekordu NCT00744042

⁹ wyniki uzyskane z badania ENB-011-10 przedstawiono również w publikacji Whyte 2016, w której przeprowadzono porównanie AA względem BSC

¹⁰ chorzy ci stanowili historyczną grupę kontrolną w publikacji Whyte 2016

Zidentyfikowano ponadto publikację Whyte 2016, która zawiera wyniki dla porównania AA względem BSC, gdzie:

- 1) wyniki dla chorych poddanych terapii AA pochodzą z badań ENB-002-08 (wraz z kontynuacją – badanie ENB-003-08) oraz z badania ENB-010-10¹¹;
- 2) wyniki dla chorych nieleczonych – BSC (historyczna grupa kontrolna) pochodzą z badania ENB-011-10.

W trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano ponadto 1 abstrakt konferencyjny (Whyte 2014_ab) stanowiący uzupełnienie danych z publikacji Whyte 2016 (również zawierający wyniki badań ENB-002-08 / ENB-003-08 i ENB-010-10 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną).

Badanie ENB-002-08 składa się z części głównej (publikacja Whyte 2012) oraz jego kontynuacji, badania ENB-003-08 (publikacja Whyte 2019). Stanowiło ono badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, 2 fazy, prowadzone w 10 ośrodkach. Do udziału w badaniu kwalifikowali się chorzy w wieku ≤ 3 lat, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia. Okres obserwacji w badaniu ENB-002-08 (publikacja Whyte 2012) wynosił 1 rok, natomiast w badaniu ENB-002-08 (publikacja Whyte 2019) – 6 lat. Na podstawie badania ENB-002-08 (publikacja Whyte 2019) możliwe było przedstawienie długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa. Łączny czas ekspozycji chorych na interwencję badaną (po uwzględnieniu 1 roku okresu obserwacji badania ENB-002-08 (publikacja Whyte 2012) i 6 lat w badaniu ENB-002-08 (publikacja Whyte 2012) wynosił około 6,6 lat (mediana, zakres: 1 dzień; 7,5 roku).

W analizie uwzględniono także wyniki badania ENB-010-10 (publikacja Hofmann 2019), które było badaniem prospektywnym, eksperymentalnym, jednoramiennym, otwartym, 2 fazy, wielośrodkowym. Do badania włączono 69 dzieci z HPP w wieku ≤ 5 lat, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia. Mediana czasu trwania leczenia ogółem wynosiła 2,3 (0,02; 5,8) lat, przy czym u 4,3% chorych leczenie asfotazą alfa było prowadzone przez < 3 mies., natomiast u 20,3% chorych czas trwania leczenia wynosił ≥ 36 mies. (populacja ITT). Ze

¹¹ w publikacji Whyte 2016 z badania ENB-010-10 wykorzystano wyniki dla 28 chorych (dane śródkresowe), natomiast na podstawie oddzielnej publikacji wyników badania ENB-010-10 (Hofmann 2019) przedstawiono wyniki dla 69 chorych w pełnym okresie obserwacji

względu na wielkość analizowanej populacji, jest to badanie z najbardziej liczną grupą chorych z HPP stosujących asfotazę alfa.

Ponadto w czasie przeglądu zidentyfikowano obserwacyjne, kohortowe, retrospektywno-prospektywne badanie Whyte 2016, w którym zaprezentowano wyniki dotyczące oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa asfotazy alfa względem historycznej grupy kontrolnej (BSC), wykorzystując dla AA wyniki badań ENB-002-08 wraz jego kontynuacją ENB-003-08 i badanie ENB-010-10 (badania prospektywne) oraz wyniki dla BSC pochodzące z badania ENB-011-10 (historyczna grupa kontrolna).

Populację stanowili chorzy na HPP w postaci okołoporodowej lub niemowlęcej, u których występował co najmniej jeden z 3 objawów HPP: deformacja klatki piersiowej, upośledzenie oddychania lub drgawki pirydoksynozależne.

Wyniki badania ENB-011-10 na podstawie publikacji Whyte 2019_b opisano ponadto w oddzielnym rozdziale dotyczącym naturalnego przebiegu choroby (Rozdział 13.5).

2) hipofosfatazja dziecięca:

3) badanie ENB-006-09 wraz z jego kontynuacją, badaniem ENB-008-10 (publikacja Whyte 2016_b): badanie RCT, otwarte (pierwszych 6 miesięcy), w którym uczestniczyło 13 chorych na HPP leczonych AA (randomizacja do 2 dawek AA) i 16 chorych w grupie kontrolnej. Pomimo randomizacji chorych w grupie AA do 2 dawek leku, ostatecznie wyniki zaprezentowano łącznie.

Po pierwszych 6 miesiącach kontynuacja badania – badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte (do 5 lat), w którym uczestniczyło 12 chorych na HPP leczonych AA.

Badanie ENB-006-09 było badaniem RCT, w którym randomizacja dotyczyła przydziału chorych do 2 dawek AA a faktyczne porównanie dotyczyło AA (łącznie dla 2 dawek) i wyników uzyskanych od chorych z historycznej grupy kontrolnej. W czasie przedłużenia badania wyniki analizowano dla chorych leczonych AA w czasie do 5 lat i dodatkowo, dla RGI-C i RSS przedstawiono wyniki porównania względem historycznej grupy kontrolnej w czasie 6 miesięcy i 24 miesięcy.

Do badania włączano chorych w wieku od powyżej 5 do 12 lat z HPP oraz otwartymi płytkami wzrostowymi. Wyniki dotyczące oceny objawów kostnych w skalach RGI-C i RSS dokonano dla porównania AA względem BSC. Z danych przedstawionych w publikacji wynika, iż chorzy

z grupy badanej i chorzy z historycznej grupy kontrolnej, wykazywali podobieństwo pod względem historii medycznej choroby, stąd na podstawie przedstawionych objawów i przez brak konkretnych danych na temat stosowanego leczenia w historycznej grupie kontrolnej można przyjąć, że było to wyłącznie leczenie objawowe.

3) hipofosfatazja dziecięca u młodzieży i dorosłych chorych:

- 4) ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019): badanie randomizowane, wieloośrodkowe, otwartym, w którym porównywano AA (N=13) względem BSC (N=6) w populacji chorych w wieku 13-66 lat, spośród których 13 chorych było w wieku dorosłym a pozostali chorzy w wieku młodzieńczym.

Badanie to zostało włączone jako dodatkowe źródło danych służące prezentacji wyników dla całego programu badawczego dla AA, w szerokim zakresie wiekowym chorych na HPP (od okresu perinatalnego do chorych dorosłych włącznie). Należy jednak wskazać, że zasadniczo nie spełnia ono kryteriów włączenia do analizy, ponieważ większość uczestników badania stanowią osoby dorosłe, które zgodnie z intencją Wnioskodawcy nie będą spełniać kryteriów włączenia do Programu lekowego, a dawkę AA zgodną z ChPL zastosowano jedynie w przedłużonej fazie badania. Niemniej dane z tego badania, szczególnie wyniki 6MWT, są niezbędne do przeprowadzenia pełniejszego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie AA w populacji chorych na HPP. Ze względu na znaczenie 6MWT w ocenie skuteczności leczenia jest to również kluczowy parametr w analizie ekonomicznej. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono wyłącznie poglądowo.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.27.2023.11.IT analiza została uzupełniona o dane pochodzące z badania *HPP JEAP-01* (publikacja *Kitaoka 2017*). Jest to badanie jednoramienne, przeprowadzone z udziałem 13 chorych pochodzenia azjatyckiego. Jego wyniki przedstawiono uzupełniająco, w rozdziale 7.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań, natomiast szczegółowe charakterystyki zaprezentowano w Załączniku, rozdział 13.4.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (asfotaza alfa)	Komparator
Hipofosfatazja perinatalna/niemowlęca i dziecięca – chorzy w wieku do 5 lat							
Badanie ENB-002-008 wraz z kontynuacją – badaniem ENB-003-008	Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, 2 fazy, wieloośrodkowe, z etapem przedłużonym; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 8/8	Mediana czasu trwania leczenia w etapie głównym i przedłużonym badania wynosiła 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 roku); • etap główny badania: 1 rok; • etap przedłużony: 6 lat	Chorzy na HPP w ciężkiej postaci w wieku ≤3 lat, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia	Grupa badana: N=11 Grupa kontrolna: n/d	Asfotaza alfa w postaci podskórnych iniekcji – dożylna iniekcja asfotazy alfa (w stężeniu 40 mg/ml) w dawce 2 mg/kg, następnie podskórne iniekcje w dawce 1 mg/kg 3 razy w tyg. Po miesiącu terapii dawkę można było zwiększyć do 3 mg/kg 3 razy w tyg.	n/d
						Uwagi: <ul style="list-style-type: none"> W badaniu 9 chorych otrzymywało asfotazę alfa przez co najmniej 6 lat, a 7 chorych przez ponad 7 lat; Dawka AA wynosząca 3 mg/kg 3x/tydz. stosowano w przypadku pogorszenia rozwoju, pogarszającej się funkcji płuc lub braku dowodów radiologicznych na poprawę objawów kostnych 	
Badanie ENB-010-10	Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, 2 fazy, wieloośrodkowe;	NICE: 8/8	Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,3 (0,02; 5,8) lat Do 6 lat (lipiec 2010 r. do wrzesień 2016 r.)	Chorzy z udokumentowanym rozpoznaniem HPP w wieku ≤5 lat, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia	Grupa badana: N=69 Grupa kontrolna: n/d	Asfotaza alfa w postaci podskórnych iniekcji. Schemat dawkowania obejmował stosowanie asfotazy alfa w dawce 2 mg/kg 3 razy w tygodniu oraz 1 mg/kg 6 razy w tygodniu. Większość	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (asfotaza alfa)	Komparator
	Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d					chorych (97,1%) biorących udział w badaniu rozpoczęła stosowanie asfotazy alfa od dawki 6 mg/kg/tydz. Uwagi: W populacji ITT 3 (4,3%) chorych stosowało leczenie <3 mies., a 14 (20,3%) chorych ≥36 mies.	
Badanie ENB-002-08 z ENB-003-08 i ENB-010-10 oraz badaniem dla historycznej grupy kontrolnej ENB-011-10	Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywno-prospektywne (historyczna grupa kontrolna), międzynarodowe, wielośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: **	W okresie od września 2012 do kwietnia 2013 z dokumentacji medycznej pozyskano dane dotyczące pierwszych 5 lat życia chorych, daty odcięcia: 29 października i 12 listopada 2014 r.	Chorzy z HPP w postaci okołoporodowej lub niemowlęcej, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia	Grupa badana: N=37 Historyczna grupa kontrolna: N=48	Asfotaza alfa w postaci podskórnych iniekcji. Schemat dawkowania: jedna dożylna iniekcja w dawce 2 mg/kg, następnie 1 mg/kg 3 razy w tyg. lub 1 mg/kg 6 razy w tygodniu lub 2 mg/kg 3 razy w tygodniu. Dozwolone było zwiększenie dawki.	BSC
Uwagi: n/d							
Hipofosfatazja dziecięca – chorzy w wieku 6-12 lat							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (asfotaza alfa)	Komparator
Badanie ENB-006-09/ENB-008-10	Badanie RCT, otwarte (pierwszych 6 miesięcy) a następnie kontynuacja – badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte (do 5 lat) Klasyfikacja AOTMiT: IIA/IIID; Podejście do testowania hipotezy: b/d	Skala Jadad: 2/5 (brak opisu metody randomizacji, brak informacji o zaślepieniu i opisu metody zaślepienia chorych) NICE : 5/8 (brak informacji, czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku, czy chorzy byli włączani kolejno oraz brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych)	Faza wstępna badania – 6 miesięcy; faza podtrzymująca badania – 5 lat (60 miesięcy);	Chorzy z HPP, w wieku $\geq 5 \leq 12$ lat, z otwartymi płytkami wzrostowymi w momencie przystąpienia do badania	Grupa badana: N=13 Historyczna grupa kontrolna: N=16;	Faza wstępna: AA w dawce 40 mg/ml lub 100 mg/ml. (początkowo 2 lub 3 mg/kg podawane 3 razy w tyg. (tj. 6 lub 9 mg/kg/tydzień) przez 6 mies.) Faza podtrzymująca: 3 mg/kg/tydzień (lub 1 mg/kg podawane 3 razy w tygodniu) (po 1,5 mies. zmieniono protokół i zastosowano dawkę 6 mg/kg/tydzień)	Faza wstępna: BSC Faza kontynuacji: brak (po 24 miesiącach nie były dostępne wyniki dla BSC)
						Uwagi: Autorzy badania wskazali, że nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między 2 dawkami AA, a obydwie te grupy po pierwszych 6 miesiącach otrzymywały tę samą dawkę AA, dlatego wyniki przedstawiano łącznie dla wszystkich dawek	
Hipofosfatazja dziecięca – chorzy w wieku 13-65 lat							
Badanie ENB-009-10	Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II; Podejście do testowania	Skala Jadad: 2/5 (brak opisu metody randomizacji, brak informacji o zaślepieniu i opisu metody	6-miesięczna faza leczenia podstawowego, po której nastąpiła otwarta faza przedłużenia badania;	Chorzy z HPP, w wieku 13–65 lat;	Grupa badana: N=13 Grupa kontrolna: N=6	Faza główna: AA podawana podskórnie w dawce 0,3 mg/kg/dzień (2,1 mg/kg/tydzień) lub 0,5 mg/kg/dzień (3,5 mg/kg/tydzień);	Faza główna: BSC Faza przedłużenia badania: brak

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (asfotaza alfa)	Komparator
	hipotezy: <i>superiority</i> ; Klasyfikacja AOTMiT: IIA	zaślepienia chorych)				<p>Faza przedłużenia badania:</p> <p>Wszyscy chorzy (n=19) początkowo otrzymywali AA w dawce 0,5 mg/kg/dzień, po około 6 mies. do 1 roku dawka została zwiększona do 1 mg/kg/dzień przez 6 dni/tydzień (6 mg/kg/tydzień) zgodnie z protokołem (u 1 chorego nie zmieniono dawki);</p> <p>Uwagi: Wielkość dawki AA była zgodna z zalecaną w ChPL Strensiq (6 mg /kg/tydz.) w okresie dopiero od 1 roku leczenia.</p>	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych, które zostały wskazane w schemacie PICOS. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 13.4. Z kolei informację odnośnie do sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Jako najbardziej istotne dla analizy uznano następujące punkty końcowe: przeżycie chorych, przeżycie wolne od wentylacji (VFS), IFVST, wyniki w skalach oceny objawów kostnych (RGI-C, RSS), ocena rozwoju psychoruchowego (BSID-III, 6MWT, BOT-2), stosowanie metod wspomagania oddechu, ocenę rozwoju somatycznego (wzrost, masa ciała, BMI, obwód głowy), ocena jakości życia (CHAQ, PODCI) oraz profil bezpieczeństwa asfotazy alfa.

Podkreślić należy istotność 6MWT, punktu końcowego stosowanego w celu przeprowadzenia zintegrowanej analizy odpowiedzi ze strony wszystkich układów biorących udział w procesie chodzenia, w tym układu oddechowego, sercowo-naczyniowego oraz nerwowo-mięśniowego [Russo 2020].

Test 6MWT jest testem zwalidowanym do oceny wydolności fizycznej w wielu chorobach, w tym w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego (np. dystrofia mięśniowa Duchenne'a i dystrofia mięśniowa Beckera, dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa). Stosowany był w celu oceny skuteczności technologii analizowanych w populacji chorych z zaburzeniami mięśniowymi i metabolicznymi oraz w populacji chorych z chorobami rzadkimi (takich jak choroba Pompego, zespół Huntera czy zespół Morquio typu A) w ramach badań klinicznych. Należy podkreślić, że analizy wykazały korelację między 6MWT a wskaźnikami / punktami końcowymi wykorzystywanymi w celu monitorowania chorób układu kostnego, oceniającymi stopień niepełnosprawności i stopień nasilenia bólu u dzieci z HPP, a także stopień sprawności i stopień nasilenie bólu kończyn dolnych u młodzieży i dorosłych z HPP. 6MWT koreluje więc z RSS i RGI-C [Phillips 2019].

W przypadku dzieci z HPP, wynik w skali 6MWT istotnie statystycznie korelował z wynikami w skalach oceniających stopień nasilenia objawów kostnych występujących w przebiegu HPP, np. z RGI-C ($r=0,50$; $p < 0,0001$) i RSS ($r = 0,78$; $p < 0,0001$) – dystans pokonywany w ramach testu 6MWT wzrastał wraz z zmniejszaniem się stopnia nasilenia objawów kostnych choroby. Wyniki testu 6MWT korelują także ze stopniem niepełnosprawności dziecka, zgłaszanym

przez rodziców ($r=0,67$), stopniem nasilenia bólu, ocenionym przez rodziców ($r=0,39$) oraz zdolnością do wykonywania codziennych czynności ($r =0,71$ do $0,77$). W przypadku dzieci i młodzieży, długość dystansu pokonanego w ramach testu 6MWT korelowała ze stopniem sprawności kończyny dolnej (odpowiednio $r = 0,83$ i $0,60$), stopniem nasilenia bólu całkowitego (odpowiednio $r=0,41$ i $0,36$) oraz interferencją bólu całkowitego (odpowiednio $r=0,41$ i $0,49$). Wykazano, że korelacje te były istotne statystycznie ($p <0,05$). Biorąc pod uwagę powyższe dane należy podkreślić, że test 6MWT stanowi wiarygodny i niezwykle ważny punkt końcowy w populacji chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym [Philips 2019].

Dodatkowo, wyniki testu 6MWT wykorzystywane są jako czynnik predykcyjny ryzyka wystąpienia powikłań i śmiertelności w przypadku szeregu chorób, w tym chorób układu oddechowego (w przypadku zastoinowej niewydolności serca, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, nadciśnienia tętniczego, idiopatycznego włóknienia płuc) [Dajczman 2015, Heresi 2011].

6MWT jest więc odpowiednim wskaźnikiem zastępczym umożliwiającym pomiar nasilenia objawów mięśniowo-szkieletowych choroby, oprócz pomiaru jakości życia, bólu oraz sprawności fizycznej i poziomu funkcjonowania społecznego.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na HPP

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
OS (ang. <i>overall survival</i>) – całkowite przeżycie	ENB-011-10, ENB-010-10	Przeżycie definiowane odpowiednio jako okres czasu od urodzenia do śmierci lub od momentu zastosowania pierwszej wentylacji do śmierci. OS obliczono za pomocą analizy Kaplana-Meiera.	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	W populacji chorych z HPP w postaci okołoporodowej i niemowlęcej śmiertelność wynosi 50-100% w czasie pięciu lat [Whyte 2016].
VFS (ang. <i>ventilator-free survival</i>) – przeżycie wolne od wentylacji	ENB-011-10, ENB-010-10	Przeżycie wolne od wentylacji oceniano biorąc pod uwagę zgon i stosowanie metod wspomaganie oddechu (CPAP, wentylacja z dwupoziomowym (dwufazowym) ciśnieniem dodatnim, wentylacja mechaniczna (wentylacja inwazyjna za pomocą intubacji dotchawiczej lub tracheostomii).	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	Zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, u 29 spośród 45 chorych z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej, dla których dostępne były odpowiednie dane, istniała konieczność zastosowania nieinwazyjnych lub inwazyjnych metod wspomaganie oddechu [Whyte 2019_b]
IFVST (ang. <i>invasive ventilator-free survival time</i>) – przeżycie wentylacji inwazyjnej	ENB-011-10	IFVST definiowano jako czas do pierwszej wentylacji inwazyjnej (wentylacja mechaniczna w postaci intubacji lub tracheostomii) lub zgonu. IFVST obliczono za pomocą analizy Kaplana-Meiera.	Im dłuższy czas przeżycia/prawdopodobieństwo przeżycia tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie zidentyfikowano danych nt. MCID. Zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, u 19 spośród 45 chorych z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej, dla których dostępne były odpowiednie dane, istniała konieczność zastosowania inwazyjnych metod wspomaganie oddechu [Whyte 2019_b]
RGI-C	ENB-002-08 /ENB-003/08, ENB-010-10, ENB-011-10	RGI-C to zwalidowana siedmiostopniowa skala oceniająca zmiany stopnia ciężkości nieprawidłowości szkieletowych występujących w przebiegu HPP. Zmiana o -3 pkt oznacza ciężkie	Im wyższa liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.	Zmiany wartości mierzonych za pomocą skali RGI-C oparte są na wskaźnikach charakterystycznych dla ciężkich postaci HPP [CADTH

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		pogorszenie, o -2 pkt umiarkowane pogorszenie, o -1 pkt minimalne pogorszenie, 0 oznacza brak zmiany, wzrost o 1 pkt oznacza minimalną poprawę, o 2 pkt znaczącą poprawę, a o 3 pkt całkowite lub prawie całkowite wyleczenie. Średni wynik RGI-C dla każdego chorego w danym punkcie czasowym obliczono na podstawie dostępnych wyników.		2017]. Skala ta została stworzona w celu oceny zmian obciążenia układu szkieletowego u chorych z HPP o początku w wieku pediatrycznym [Whyte 2018]. MCID dla RGI-C w HPP nie zostało zidentyfikowane [CADTH 2017].
RSS	ENB-002-08 /ENB-003/08, ENB-010-10,	RSS definiowane jako skala oceniająca ciężkość krzywicy u dzieci i młodzieży. Jest 10 punktową skalą (maksymalnie 4 punkty dotyczące oceny nadgarstków i 6 punktów dotyczących oceny kolan), gdzie 0 oznacza brak postrzępienia przynasad charakterystycznych w przebiegu krzywicy, natomiast 10 oznacza obecność ciężkiej krzywicy, w przebiegu której występują nieprawidłowości w obrębie nadgarstków i stawów kolanowych [CADTH 2017]	Im mniejsza liczba uzyskanych punktów tym wyższa skuteczność leczenia.	RSS została opracowana w celu oceny zmian stopnia nasilenia krzywicy za pomocą badań radiologicznych. Ocena ta jest istotna dla chorych z HPP z objawami kostnymi choroby [Whyte 2018]. Nie odnaleziono dowodów na walidację oraz nie zostało zidentyfikowane MCID dla RSS w HPP [CADTH 2017]
BSID-III (siedzenie bez podparcia przez ≥5 sek.)	ENB-002-08 /ENB-003/08	Ocenę rozwoju motorycznego i poznawczego dzieci w wieku ≤42 miesięcy lub starszych, jeśli występowały u nich ciężkie opóźnienia rozwojowe, przeprowadzono za pomocą podskal motoryki małej, motoryki dużej oraz funkcji poznawczych skali BSID-III.	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia.	BSID-III uważany jest za jeden z najpowszechniej stosowanych i najlepiej zwalidowanych narzędzi służących do oceny rozwoju funkcjonalnego niemowląt i małych dzieci [CADTH 2017]. Nie odnaleziono dowodów na walidację oraz nie zostało zidentyfikowane MCID dla BSID-III w HPP [CADTH 2017]
Stosowanie metod wspomagania oddechu	ENB-002-08 /ENB-003/08 ENB-011-10	Stosowanie metod wspomagania oddechu obejmowało stosowanie suplementacji tlenem, CPAP, BiPAP i wentylacji mechanicznej. Metody wspomagania oddechu definiowano jako wentylację inwazyjną (wentylacja mechaniczna przy użyciu intubacji dotchawiczej lub tracheostomii) lub nieinwazyjną (dwupoziomowe lub ciągłe dodatnie	Im niższy odsetek chorych wymagających stosowania metod wspomagania oddechu tym wyższa skuteczność leczenia.	Zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, stosowanie metod wspomagania oddechu w ciągu pierwszych 6 dni życia było konieczne u 17 spośród 29 chorych z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej, którzy wymagali

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		ciśnienie w drogach oddechowych, nie wymagające stosowania wąsów tlenowych czy tracheostomii).		stosowania nieinwazyjnych lub inwazyjnych metod wspomaganie oddechu [Whyte 2019_b]
	ENB-010-10	Metody wspomaganie oddechu obejmowały: CPAP, dwupoziomowe lub dwufazowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych lub wentylację mechaniczną (wentylacja inwazyjna przy użyciu intubacji dotchawiczej lub tracheostomii).		
	ENB-011-10	Metody wspomaganie oddechu obejmowały: wentylację inwazyjną przy użyciu wentylacji mechanicznej (intubacja lub tracheostomia) oraz wentylację nieinwazyjną (dwupoziomowe/ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych lub suplementacja tlenem)		
6MWT (test 6-minutowego marszu)	ENB-006-09/ENB-008-10	6MWT jest testem oceniającym maksymalny dystans, jaki chory jest w stanie przejść w czasie 6 minut. Do oceny, wykorzystuje się tor o długości 30 m z zaznaczonymi metrowymi odcinkami [Genest 2020].	Im dłuższy dystans jest w stanie pokonać chory, tym wyższa skuteczność leczenia.	6MWT jest klinicznym narzędziem oceniającym stopień nasilenia choroby i odpowiedzi na leczenie w HPP [PBAC 2017]. 6MWT został zwalidowany i ustalono, że MCID dla dzieci i dorosłych z HPP wynosi 31 m [Genest 2020].
Wartość z-score dla wzrostu, masy ciała i obwodu głowy	ENB-002-08 /ENB-003/08, ENB-010-10	Wartości z-score są używane do analizy długości/wzrostu, masy ciała i obwodu głowy w badaniach klinicznych w przebiegu chorób charakteryzujących się nieprawidłowym wzrostem i rozwojem kośćca, takich jak HPP [CADTH 2017]. Wartości z-score dla wzrostu i masy ciała ustalono przy użyciu tabel CDC uwzględniając wiek i płeć chorych niemowląt i dzieci [Whyte 2019]. W tabelach CDC określone percentyle odpowiadają określonym wartościom z-score [CADTH 2017]. Wartość z-score dla obwodu głowy obliczono przy użyciu skali WHO [Whyte 2019].	Im wyższa wartość z-score, tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono dowodów na walidację wartości z-score oraz nie zostało zidentyfikowane MCID dla wartości z-score w HPP [CADTH 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
BOT-2	ENB-003-08, ENB-006-09, ENB-008-10, ENB-009-10	Test sprawności ruchowej BOT-2 jest instrumentem opartym na normach, służących do oceny funkcjonowania rozwojowego dzieci w wieku od 4 do 21 lat oraz rozpoznania dzieci z opóźnieniem rozwojowym. Surowe wyniki pomyślnie ukończonych pozycji są konwertowane na skalowane i złożone wyniki, co pozwala na porównanie z dziećmi w standaryzowanej próbie dopasowanej pod względem wieku i płci [Whyte 2016_b].	Im wyższa wartość wyniku BOT-2, tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono dowodów na walidację wartości BOT-2 oraz nie zostało zidentyfikowane MCID dla wartości BOT-2 w HPP.
CHAQ	ENB-006-09, ENB-008-10	Kwestionariusz Oceny Zdrowia Dziecka CHAQ jest kwestionariuszem zgłaszanym przez rodziców dzieci w wieku od 6 do 18 lat, z 8 podskalami do oceny funkcji i poziomu niepełnosprawności podczas wykonywania codziennych czynności [Phillips 2018, Whyte 2016_b]. Wyniki CHAQ (podskala oceny niepełnosprawności) zawierają się w zakresie od 0 do 3, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność.	Im niższy wynik CHAQ, tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono dowodów na walidację wartości CHAQ oraz nie zostało zidentyfikowane MCID dla wartości CHAQ w HPP.
PODCI	ENB-006-09, ENB-008-10	PODCI ocenia mobilność zgłaszaną przez rodziców chorego w zakresie codziennego życia i ogólnego stanu zdrowia, bólu i zdolności do uczestniczenia w normalnych i energicznych codziennych czynnościach typowych dla młodych ludzi. Wyniki PODCI są kontrastowe ze zdrową populacją chorych w USA [Whyte 2016_b]. Normatywne wyniki PODCI dla zdrowej populacji mają średnią 50 z odchyleniem standardowym SD=10 i zakresem od -77 (najgorszy wynik) do +58 (najlepszy wynik).	Im wyższa wartość POD-CI, tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono dowodów na walidację wartości PODCI oraz nie zostało zidentyfikowane MCID dla wartości PODCI w HPP.
Bezpieczeństwo				
Bezpieczeństwo	ENB-002-08 (publikacja Whyte 2012);	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	ENB-002-08_kontynuacja (Whyte 2019); ENB-010-10 (Hofmann 2019)	<p>autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); <ul style="list-style-type: none"> • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 	<p>bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	<p>ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 		

3.6.2.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 13.7.

Do analizy klinicznej włączono 2 badania opisane jako randomizowane, tj.: ENB-006-09 oraz ENB-009-10.

Odstąpiono od oceny ryzyka błędu systematycznego w przypadku badania ENB-006-09, ponieważ randomizacja dotyczyła wyłącznie przyporządkowania chorych do 2 różnych dawek AA. Następnie, autorzy badania wskazali, że w związku z wykazaniem braku różnic w skuteczności pomiędzy tymi 2 dawkami, przedstawiano wyniki łącznie dla obydwu grup. Przeprowadzono natomiast ocenę badania ENB-009-10.

W związku z przedstawionym opisem utraty chorych z badania oraz brakiem punktów końcowych, dla którego nie przedstawiono wyników, ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem i raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji, związanych ze znajomością interwencji oraz oceną punktów końcowych było niemożliwe do określenia z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w analizowanych badaniach.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ENB-009-10 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka
	ENB-009-10	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Jedynie informacja o losowym przydzieleniu chorych do grup leczenia lub grupy otrzymującej PLC.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Nie podano informacji o utajnieniu kodu randomizacji.	Ryzyko niemożliwe do określenia
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)	Nie podano informacji o zaślepieniu i opisu metody zaślepienia chorych.	Ryzyko niemożliwe do określenia
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)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia
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 nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- 1 publikacja EMA [ChPL Strensiq®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 publikacja FDA [FDA 2020];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono natomiast na podstawie dokumentu EMA 2015 oraz EMA 2021.

3.7. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Strensiq] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.8);
- Wyniki badania ENB-002-08 przedstawiono w publikacji Whyte 2012 tylko dla okresu obserwacji wynoszącego do 12 miesięcy. Wyniki dotyczące kontynuacji badania ENB-002-08, tj. ENB-003-08 zaprezentowano w pełnym okresie obserwacji, w tym również dla pierwszego roku trwania badania ENB-002-08, w związku z czym jako podstawowe źródło danych o wynikach traktowano publikację Whyte 2019;
- nie ekstrahowano wyników analiz post-hoc;
- odstąpiono od ekstrakcji wyników zaprezentowanych dla każdego chorego oddzielnie;
- w przypadku, kiedy w publikacji wyniki dla analizowanego punktu końcowego były prezentowane w postaci graficznej w sposób umożliwiającą jednoznaczną interpretację wyników, dla zachowania przejrzystości analizy nie dokonywano dodatkowo przeniesienia tych wyników do tabel;

- nie przedstawiano wyników w przypadku, kiedy w badaniu prezentowane były za pomocą wykresów nie stanowiących syntezy danych dla ogółu chorych lub też zostały przedstawione w sposób opisowy bez wskazania punktów odcięcia danych i szczegółowych informacji umożliwiających prawidłową ich interpretację (np. wyniki w skalach PDMS2 i BOT-2 z publikacji Whyte 2019).

3.8. Analiza statystyczna

Włączone do analizy badania pierwotne nie były poddawane pełnej analizie statystycznej uzyskanych wyników.

Ze względu na metodykę włączonych do analizy badań klinicznych (badania jednoramienne) oraz sposób prezentacji danych w przypadku tych, w których dokonano porównania AA względem komparatora nie dokonywano obliczeń własnych mających na celu ocenę istotności statystycznej. Dane o istotności statystycznej dla zmiany wyniku względem wartości początkowej, bądź dla różnicy pomiędzy grupami uzyskiwano bezpośrednio z publikacji do badań włączonych.

4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa u chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w wieku do 5 lat

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa u chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w wieku do 5 lat została opracowana na podstawie wyników badań ENB-002-08/ ENB-003-08 oraz badania ENB-010-10.

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono również publikację Whyte 2016, w której do oceny skuteczności wykorzystano wyniki wyżej wskazanych badań a następnie ich wyniki porównano z wynikami dla BSC pochodzącymi z badania ENB-011-10.

Tym samym wyniki skuteczności AA względem BSC w populacji chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w wieku do 5 lat przedstawiono na podstawie publikacji Whyte 2016 a następnie dokonano analizy wyników pochodzących z badań jednoramiennych dla AA. Na podstawie badań jednoramiennych dokonano również oceny bezpieczeństwa AA.

Porównanie AA względem BSC opracowano na podstawie takich punktów końcowych jak:

- przeżycie chorych;
- przeżycie wolne od wentylacji (VFS);
- stosowanie metod wspomaganie oddychania.

Z kolei wyniki z badań jednoramiennych dla AA przeanalizowano na podstawie następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od wentylacji (VFS);
- ocena objawów kostnych choroby (RGI-C, RSS);
- stosowanie metod wspomaganie oddychania;
- rozwój somatyczny (ocena parametrów antropometrycznych);
- rozwój psychoruchowy (BSID-III);
- profil bezpieczeństwa.

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.1. Ocena skuteczności asfotazy alfa względem BSC

Analiza porównawcza AA względem BSC została przeprowadzona na podstawie publikacji Whyte 2016, w której mediana okresu leczenia w grupie AA wyniosła 2,7 roku (zakres: 0,0; 6,0 lat).

W publikacji tej, wyniki dla grupy chorych poddanych enzymatycznej terapii zastępczej w ramach badań ENB-002-08/ENB-003-08 oraz badania ENB-010-10 przedstawiono łącznie dla 37 osób, z czego 11 chorych stanowili uczestnicy badań ENB-002-08/ENB-003-08 a 28 chorych – uczestnicy badania ENB-010-10. Autorzy publikacji Whyte 2016 wskazali, że przedstawione wyniki dotyczą chorych włączonych do badań przed 22 listopada 2013 roku, dla których dostępne były dane śródkresowe (data odcięcia danych odpowiednio 29 października 2014 r. i 12 listopada 2014 r.). Uzupełniająco dla tych danych wykorzystano dane pochodzące z publikacji Whyte 2014_ab.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano publikację Hofmann 2019, w której przedstawiono wyniki badania ENB-010-10 dla łącznie 69 chorych. Autorzy publikacji wskazali, że ostatni uczestnik badania ukończył je 26 września 2016 roku. Mediana okresu leczenia wyniosła 2,3 roku (zakres: 0,02; 5,8 lat).

Skuteczność asfotazy alfa oceniano na podstawie wyników uzyskanych dla zbioru powiązanych ze sobą punktów końcowych, odzwierciedlających patofizjologię choroby i uwzględniających klinicznie istotne efekty zdrowotne oceniane w przebiegu HPP.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1. Przeżycie chorych

Wyniki przedstawione w publikacji *Whyte 2016* dla porównania AA względem BSC wskazują, iż stosowanie terapii z zastosowaniem analizowanej interwencji wpływa na istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z BSC.

Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie badanej nie była możliwa do oszacowania ze względu na fakt, iż w momencie odcięcia danych większość chorych żyła. Z kolei w grupie kontrolnej mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 8,9 mies. (95% CI: 5,1; 14,0). Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji różnica pomiędzy grupami jest znamienne statystycznie na korzyść chorych leczonych AA.

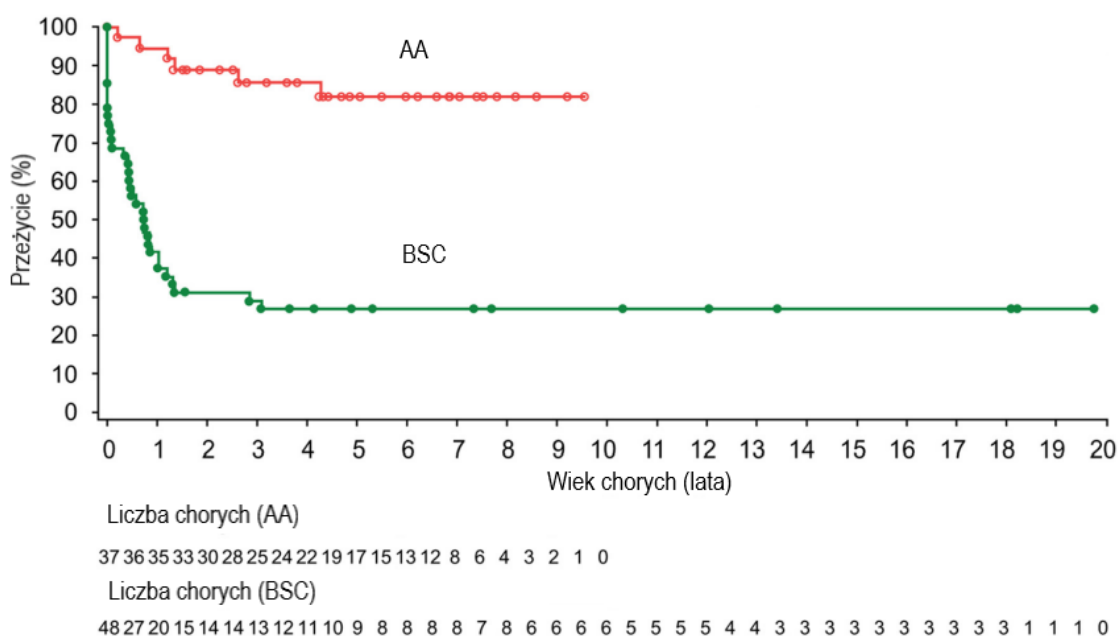
Dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 6.
Czas przeżycia

Badanie	Grupa	Czas przeżycia		IS
		Mediana (95%CI) [mies.]	N	
ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2016)	AA	n/o	37	TAK p<0,001*
	BSC	8,9 (5,1; 14,0)	48	

*Kaplan-Meier log-rank test, dane przedstawione w publikacji

Rysunek 3.
Ocena przeżycia dla porównania AA względem BSC



Źródło: ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2016)

W publikacji Whyte 2016 przedstawiono wskaźniki przeżycia dla chorych w wieku 1 roku życia, 3,5 lat i 5 lat.

Stosowanie AA wpływa na istotną poprawę wskaźników przeżycia w populacji z HPP. U chorych leczonych AA zaobserwowano wysokie odsetki przeżycia w porównaniu do chorych z grupy BSC. Wskaźniki przeżycia dla chorych w wieku 1 roku życia, 3,5 lat i 5 lat leczonych AA wyniosły odpowiednio 94,6%, 86,5% oraz 83,8% i okazały się być znamienne statystycznie wyższe w porównaniu z brakiem leczenia przyczynowego (w grupie BSC odsetki wynosiły odpowiednio 41,7%, 27,1% oraz 27,1%).

Zaobserwowano wysoką śmiertelność w grupie chorych z grupy kontrolnej wymagających stosowania wentylacji oraz mających napady padaczkowe zależne od witaminy B. Mimo tego, iż drgawki mogą być leczone pirydoksyną, przeżycie wśród chorych z grupy kontrolnej, w której napady te wystąpiły, wynosi 0% (nie przeżył żaden z 10 chorych). Należy podkreślić, że w grupie leczonej AA drgawki odnotowano u 13 chorych, z których przeżyło 10 (76,9%). W publikacji Whyte 2016 podano także informację, zgodnie z którą głównymi przyczynami zgonu w grupie chorych z grupy kontrolnej mających drgawki były powikłania oddechowe i/lub niewydolność oddechowa.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Wskaźnik przeżycia chorych dla wieku 1, 3,5 oraz 5 lat

Badanie	Grupa	Wskaźnik przeżycia		IS*
		n (%)	N	
Wskaźnik przeżycia dla chorych w wieku 1 r.ż.				
ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2016)	AA	35 (94,6)	37	TAK (p<0001)
	BSC	20 (41,7)	48	
Wskaźnik przeżycia dla chorych w wieku 3,5 lat				
ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2016)	AA	32 (86,5)	37	TAK (p<0001)
	BSC	13 (27,1)	48	
Wskaźnik przeżycia dla chorych w wieku 5 lat				
ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2016)	AA	31 (83,8)**	37	TAK (p<0001)
	BSC	13 (27,1)	48	

*dane dotyczące istotności statystycznej uzyskano z publikacji Whyte 2016

**autorzy publikacji wskazali ponadto, że zgodnie z analizą Kaplana-Meiera odsetek chorych, którzy przeżyli do 5 r.ż. wynosił 82%

Dodatkowo, na podstawie danych o liczbie zgonów zestawiono wyniki pochodzące z badań ENB-002-08/ENB-003-08 (N=11) i ENB-010-10 (N=69) z danymi dla BSC, pochodzącymi z badania ENB-011-10 (publikacja Whyte 2016).

Dane wskazują jednoznacznie na wysoką skuteczność leczenia AA w porównaniu z BSC w czasie do 5 lat. Wskaźniki przeżycia u chorych leczonych AA kształtowały się na poziomie 87-91%, podczas gdy u chorych nie poddanych leczeniu przyczynowemu wskaźnik ten wyniósł jedynie 27,1%.

Wyniki zestawienia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Wskaźnik przeżycia chorych

Badanie (publikacja)	Wskaźnik przeżycia w czasie do 5 lat	
	n (%)	N
AA		
ENB-002-08 (Whyte 2012)	10 (90,9)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	60 (87,0)	69
BSC		
ENB-011-10 (Whyte 2016)	13 (27,1)	48

4.1.2. Przeżycie wolne od wentylacji (VFS)

Wyniki dotyczące oceny przeżycia wolnego od wentylacji dla porównania AA względem BSC pochodzą z publikacji Whyte 2014_ab oraz Whyte 2016.

Uzyskane wyniki wskazują na znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych, u których odnotowano VFS ogółem w grupie chorych poddanych terapii AA (84,0%) w porównaniu z chorymi, u których stosowano wyłącznie BSC (25,0%). Pomimo, iż autorzy publikacji nie oszacowali istotności statystycznej pomiędzy grupami, na podstawie uzyskanych wyników należy wnioskować o znaczącej przewadze AA w odniesieniu do VFS u chorych, którzy wymagali wspomagania oddychania na początku udziału w badaniu. Odsetek chorych w grupie leczonych AA wyniósł 76,2%, podczas gdy w grupie BSC – VFS odnotowano u 5,0% (1 chory).

Autorzy publikacji Whyte 2016 wskazali dodatkowo, że spośród chorych z tej grupy, którzy przeżyli, dodatkowo u 12 chorych (75,0%) możliwe było zaprzestanie stosowania wentylacji mechanicznej.

Uzyskiwanie przez chorych lepszych wyników w zakresie oddychania jest związane z uzyskiwaniem poprawy w zakresie objawów kostnych HPP.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Przeżycie wolne od wentylacji (VFS)

Badanie	Grupa	VFS		IS
		n (%)	N	
VFS ogółem				
ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2014_ab)	AA	21 (84,0)	25*	TAK (p<0001)**
	BSC	12 (25,0)	48	
VFS u chorych wymagających wspomaganie oddychania na początku udziału w badaniu				
ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2016)	AA	16 (76,2)***	21^	b/d
	BSC	1 (5,0)^	20	

*wynik uzyskany dla okresu leczenia wynoszącego 1,8 roku (zakres: 0; 5 lat)

**dane dotyczące istotności statystycznej uzyskano z publikacji Whyte 2016

***spośród 16 chorych poddanych wentylacji, którzy przeżyli, u 12 (75,0)% możliwe było zaprzestanie stosowania wspomaganie oddychania

^łącznie chorzy wymagający wspomaganie oddychania na początku udziału w badaniu oraz chorzy, którzy wymagali takiego wsparcia krótko po rozpoczęciu leczenia AA

^^autorzy publikacji wskazali, że wskazany chory reprezentuje wskaźnik śmiertelności równy 95%

4.1.3. Stosowanie metod wspomaganie oddychania

W publikacji ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2016) autorzy przedstawili szczegółowe wyniki dotyczące wspomaganie oddychania i uzyskiwanych przez poszczególnych chorych efektów zdrowotnych.

Spośród 37 chorych stosujących asfotazę alfa, na początku badania 23 chorych nie wymagało stosowania żadnej metody wspomaganie oddechu (inwazyjnej lub nieinwazyjnej), natomiast 14 chorych stosowało dowolną metodę wspomaganie oddechu. Spośród ww. 14 chorych 10 przeżyło, 3 zmarło (1 z powodu choroby neurologicznej i pojawienia się powikłań oddechowych, 1 z powodu pojawienia się powikłań oddechowych, a 1 z powodu wystąpienia posocznicy związanej z zapaleniem płuc), natomiast 1 chory został wycofany z badania (z powodu wystąpienia umiarkowanej reakcji na infuzję), po czym ostatecznie 7 chorych odstawiło asfotazę alfa, a stan 3 chorych wymagał poprawy.

Spośród 23 chorych, którzy nie wymagali stosowania inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji na początku badania, u 7 chorych zaistniała konieczność wdrożenia metody wspomaganie oddechu, 15 chorych przez cały czas trwania obserwacji nie wymagało stosowania wentylacji i przeżyło, natomiast 1 chory nie wymagał stosowania wentylacji, ale zmarł. Spośród ww. 7 chorych, u których w trakcie trwania badania zaistniała konieczność rozpoczęcia wentylacji, 5 chorych przeżyło i odstawiło asfotazę alfa (wymagali oni wentylacji na wczesnym etapie

leczenia, do momentu uzyskania istotnej poprawy mineralizacji kości) a 2 chorych zmarło (1 z powodu zapalenia płuc i 1 z powodu powikłań kraniosynostozy).

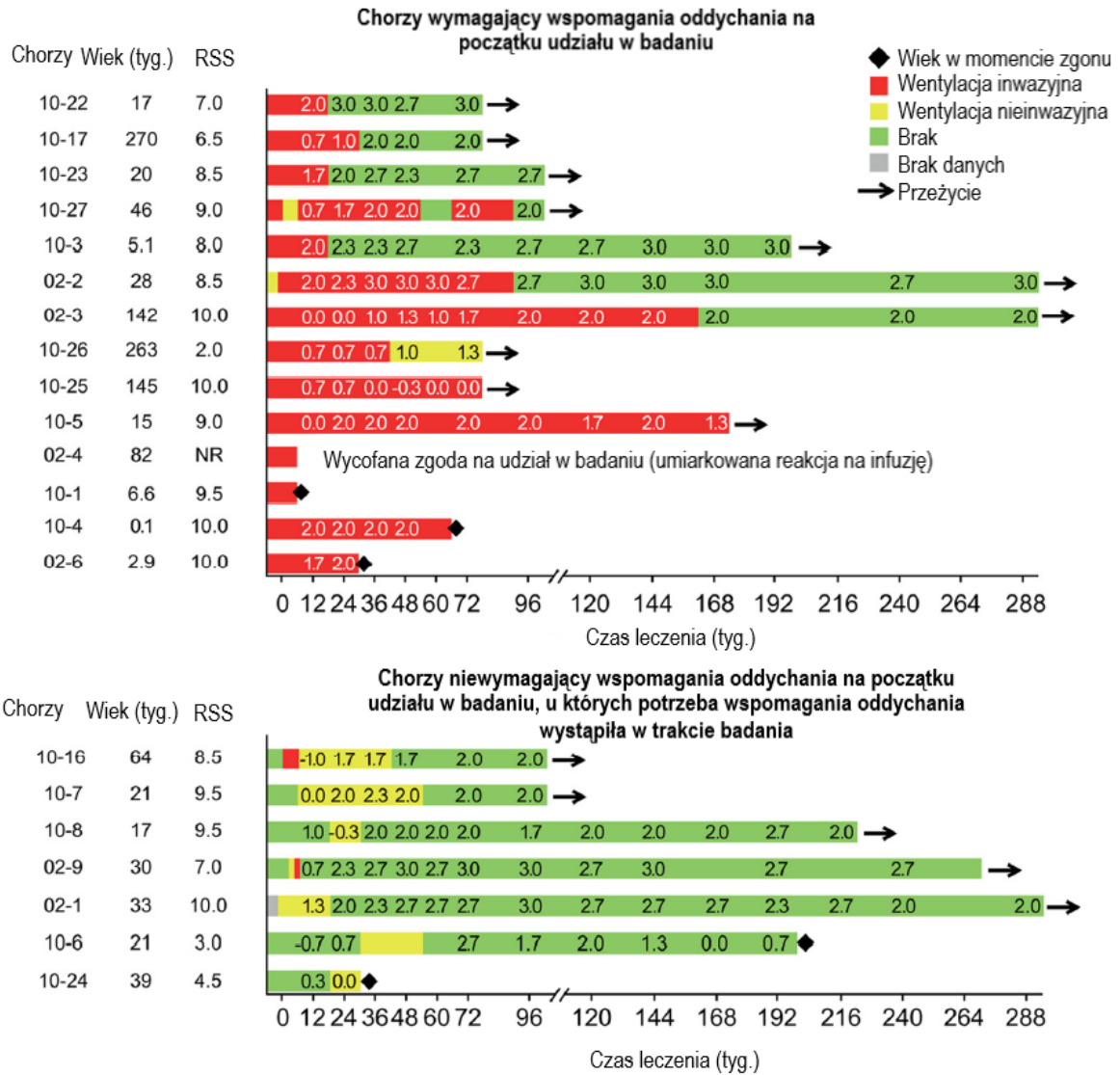
U wszystkich 12 chorych, u których zaprzestano stosowania wentylacji mechanicznej uzyskała wynik w skali RGI-C wynoszący co najmniej 2, co oznacza znaczną poprawę objawów kostnych związanych z HPP. Co więcej, u żadnego z chorych, u którego zaprzestano stosowania wentylacji mechanicznej nie było konieczne zastosowanie wspomagania oddychania.

Na poniższych rysunkach przedstawiono dane dotyczące chorych leczonych AA oraz stosujących BSC. Spośród 20 chorych przyjmujących BSC przeżył tylko 1, co oznacza, że wskaźnik śmiertelności w tej grupie wynosi 95%.

Już w pierwszym tygodniu życia zmarło 8 chorych a dla kolejnych 7 wskazano na braki danych. W związku z tym opracowanie szczegółowego opisu było utrudnione i zdecydowano o zaprezentowaniu wyników dla grupy BSC wyłącznie poglądowo.

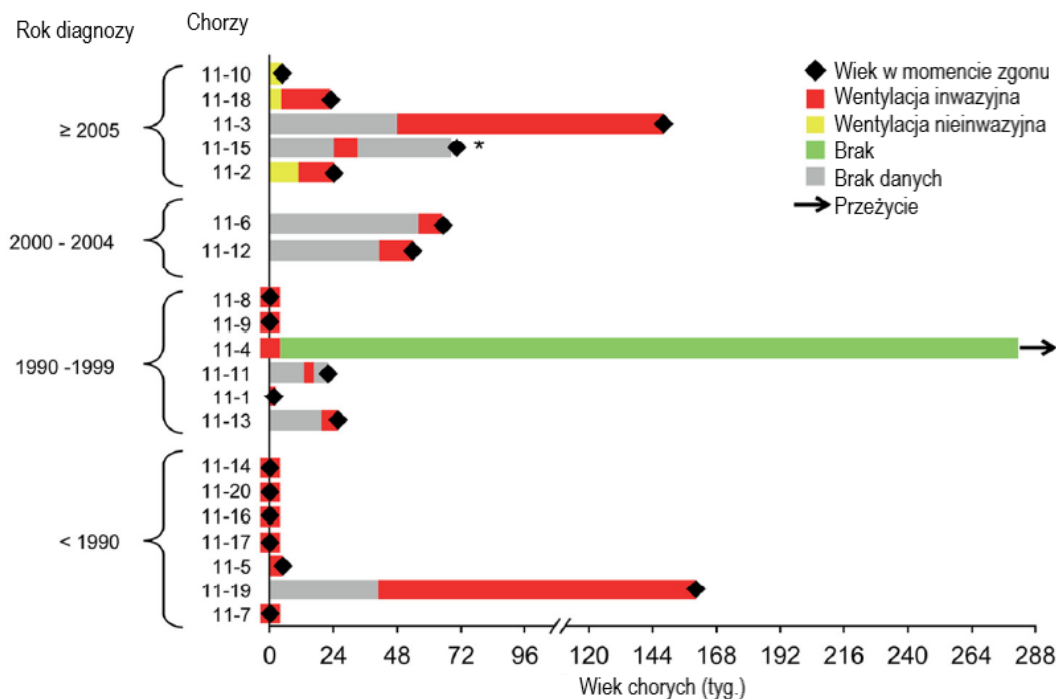
Szczegółowe dane przedstawiono na poniższych rysunkach.

Rysunek 4.
Zestawienie danych dotyczących wspomaganie oddychania oraz uzyskiwanych przez chorych leczonych AA efektów zdrowotnych



Źródło: ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2016)

Rysunek 5.
Zestawienie danych dotyczących wspomaganie oddychania oraz uzyskiwanych przez chorych z grupy BSC efektów zdrowotnych



Źródło: ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2016)

4.2. Ocena skuteczności asfotazy alfa na podstawie badań jednoramiennych

Ocena skuteczności AA w leczeniu chorych na HPP została oceniona na podstawie:

- badania jednoramiennego ENB-002-08 (publikacja Whyte 2012) oraz jego kontynuacji ENB-003-08 (publikacja Whyte 2019).
Jako że publikacja dla kontynuacji badania obejmowała większość wyników również z okresu pierwszego roku trwania badania, zdecydowano o przedstawieniu ich kompleksowo, na podstawie publikacji Whyte 2019 i uzupełnieniu o dane z publikacji Whyte 2012;
- badania jednoramiennego ENB-010-10 (publikacja Hofmann 2019).

Mediana czasu leczenia dla 11 chorych włączonych do badania ENB-002-08/ENB-003-08 wynosiła 6,6 roku (zakres: 1 dzień; 7,5 roku) a dla 69 chorych uczestniczących w badaniu ENB-010-10 wynosiła 2,3 roku (zakres: 0,02; 5,8 roku).

Spośród 69 chorych 3 (4,3%) przyjmowało AA przez okres krótszy niż 3 miesiące a 14 (20,3%) przez okres co najmniej 36 miesięcy.

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.2.1. Przeżycie całkowite

Wyniki dotyczące oceny przeżycia całkowitego dla chorych leczonych AA w czasie 6 lat wykazały, że wskaźnik przeżycia całkowitego wyniósł ok. 80%. Oznacza to, że wdrożenie leczenia przyczynowego u chorych na HPP perinatalną i dziecięcą jednoznacznie korzystnie wpływa na redukcję ryzyka zgonu u większości dzieci leczonych AA.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Wskaźnik przeżycia całkowitego chorych leczonych AA w czasie 6 lat

Badanie	Grupa	OS	
		n (%)	N
Wskaźnik przeżycia całkowitego w czasie 6 lat			
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	AA	55 (79,7)	69

4.2.2. Przeżycie wolne od wentylacji (VFS)

W badaniu ENB-010-10 u chorych leczonych AA, u których na początku udziału w badaniu nie było konieczne zastosowanie wspomaganie oddychania oszacowano wskaźnik VFS. Wartość tego wskaźnika w czasie 6 lat wyniosła ok. 84%, co świadczy o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Przeżycie wolne od wentylacji (VFS)

Badanie	Grupa	VFS	
		n (%)	N
Wskaźnik VFS w czasie 6 lat			
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	AA	38 (84,4*)	45

*oszacowano metodą Kaplana-Meiera

4.2.3. Objawy kostne HPP

4.2.3.1. RGI-C

Ocena objawów kostnych analizowana na podstawie skali RGI-C stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ENB-002-08/ENB-003-08. Autorzy publikacji wskazali, że wyniki uzyskane w skali RGI-C w czasie pierwszych 6 miesięcy są zbliżone do tych uzyskanych w pełnym okresie obserwacji, dlatego też zaprezentowali wyłącznie wyniki dla pełnej populacji (nie przedstawiono wyników analizy dla populacji *per protocol*).

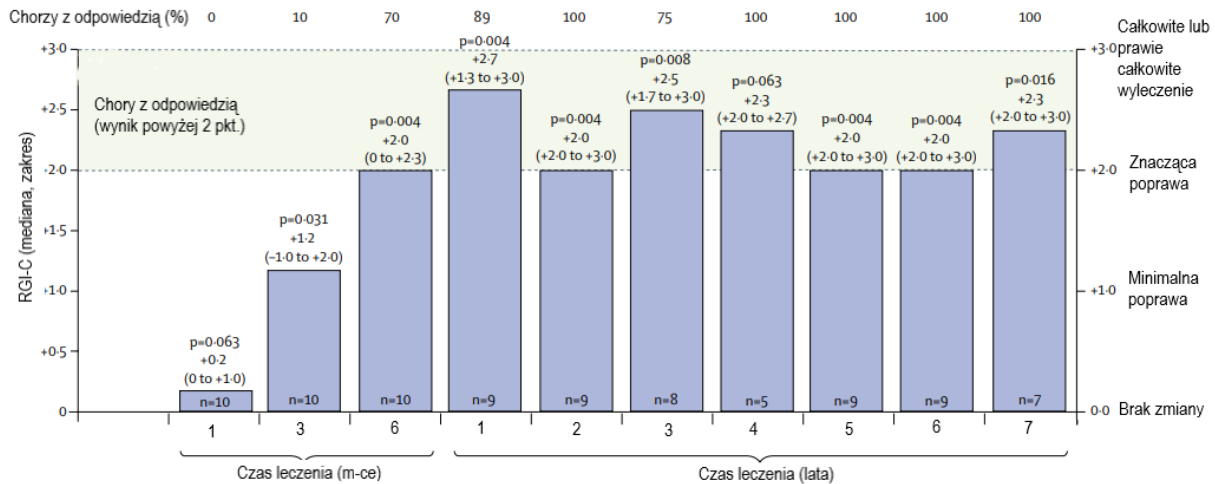
Mediana wyniku w skali RGI-C wskazuje na znamiennej statystycznie poprawę objawów kostnych HPP względem wartości początkowej już po 3 miesiącach stosowania AA. Istotność statystyczną w zakresie poprawy wyniku RGI-C względem wartości początkowej odnotowano dla większości okresów obserwacji.

Spośród ocenianych chorych poprawę wyniku w skali RGI-C wynoszącą co najmniej 2 punkty, stanowiącą odpowiedź na leczenie, uzyskało 8 (88,9%) z 9 chorych w czasie 1 roku oraz wszyscy chorzy (7 z 7) po 7 latach leczenia AA.

Najwyższy możliwy wynik w skali RGI-C oznaczający całkowite lub prawie całkowite wyleczenie, tj. uzyskanie co najmniej 3 punktów osiągnęło 4 chorych, spośród których aż 3 uzyskało tak wysoki wynik już w czasie 1 roku terapii a czwarty chory osiągnął ten wynik do roku 2. Wszyscy 4 chorzy utrzymywali następnie wynik w skali RGI-C wynoszący co najmniej 2 punkty do końca okresu obserwacji.

Zestawienie wyników w skalo RGI-C zaprezentowano na poniższym rysunku.

Rysunek 6.
Zmiana wyniku w skali RGI-C u chorych leczonych AA w czasie 7 lat



Źródło: ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)

Ocenę skuteczności AA na podstawie zmiany wyniku w skali RGI-C przeprowadzono również w badaniu ENB-010-10, w którym udział wzięło łącznie 69 chorych.

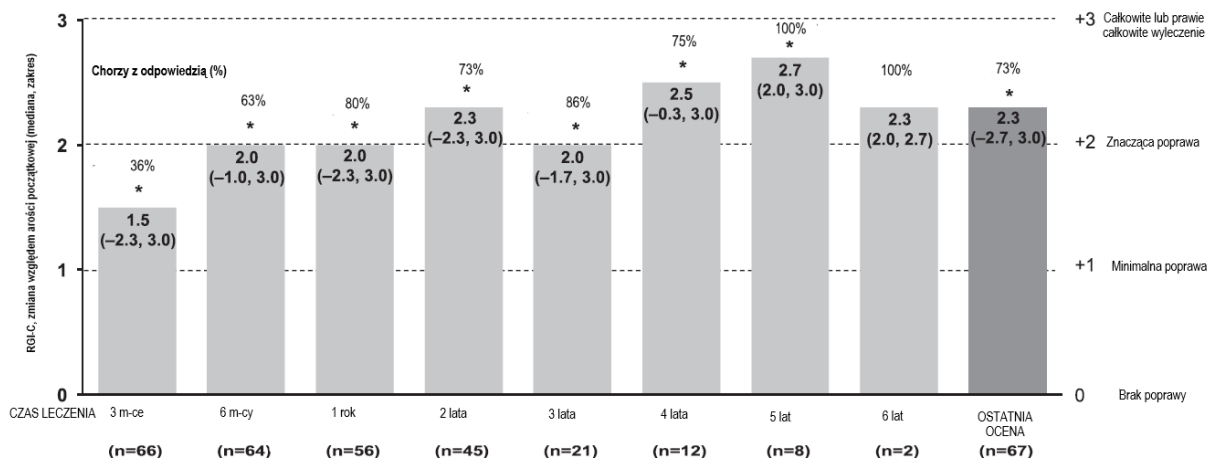
Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji, już w czasie 6 miesięcy zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawę wyniku w skali RGI-C w stosunku do wartości początkowej. Korzystny efekt zdrowotny uzyskany w czasie 6 miesięcy uległ dalszej poprawie i utrzymywał się na stałym poziomie do końca pierwszego roku leczenia. W czasie 2 lat ponownie stwierdzono poprawę wyniku względem wartości początkowej a w czasie 3 lat wynik ten uległ nieznacznej redukcji. W czasie 4 i 5 lat odnotowano najwyższe zmiany wyników w stosunku do wartości początkowej w skali RGI-C. Warto zwrócić uwagę, iż wraz z wydłużaniem się czasu leczenia odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali RGI-C wzrastał. W zależności od czasu leczenia zawierał się on w przedziale od 36% w czasie 3 miesięcy, przez 63% w czasie 6 miesięcy, osiągając wartości nawet do 100%. W czasie ostatniego pomiaru wyniósł 73%. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że poprawa w zakresie objawów kostnych choroby była znacząca i stała.

Spośród wartości przedstawionych poniżej, te dla okresu 6 miesięcy i 1 roku różnią się od tych zaprezentowanych w tekście publikacji dla pierwszorzędowego punktu końcowego, gdyż nie zastosowano imputacji brakujących danych.

Autorzy wskazali, że przedstawione wyniki były zbliżone do wyników analizy *per protocol* (nie przedstawiono wyników analizy *per protocol* w publikacji).

Szczegółowa prezentacja danych znajduje się na poniższym rysunku.

Rysunek 7.
Zmiana wyniku w skali RGI-C u chorych leczonych AA w czasie 6 lat



*p<0,01

Źródło: ENB-010-10 (Hofmann 2019)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w treści publikacji odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w skali RGI-C (wynik $\geq +2$) wyniósł w czasie 6 miesięcy 58,0% i jednocześnie 8,9% chorych uzyskało wynik +3, co oznacza całkowite lub prawie całkowite wyleczenie objawów kostnych związanych z HPP. Wyniki uzyskane w czasie 6 miesięcy były spójne z wynikami uzyskanymi po 1 roku. Odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie oraz z całkowitym lub prawie całkowitym wyleczeniem objawów kostnych HPP wyniosły odpowiednio 72,5% i 5,8%.

Przedstawione wyniki wskazują na wysoką skuteczność AA w zakresie uzyskiwania przez chorych zmniejszenia stopnia ciężkości nieprawidłowości kostnych, które występują w przebiegu HPP. Większość chorych w wyniku leczenia z zastosowaniem AA uzyskała efekt zdrowotny w postaci znaczącej poprawy tych objawów.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Odpowiedź w skali RGI-C u chorych leczonych AA

Badanie	Grupa	Odpowiedź w skali RGI-C	
		n (%)	N
Wynik w skali RGI-C $\geq +2$ w czasie 6 mies.			
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	AA	40 (58,0)	69
Wynik w skali RGI-C $\geq +3$ w czasie 6 mies.			
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	AA	6 (8,7)	69
Wynik w skali RGI-C $\geq +2$ w czasie 12 mies.			

Badanie	Grupa	Odpowiedź w skali RGI-C	
		n (%)	N
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	AA	50 (72,5)	69
Wynik w skali RGI-C ≥ +3 w czasie 12 mies.			
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	AA	4 (5,8)	69

4.2.3.2. RSS

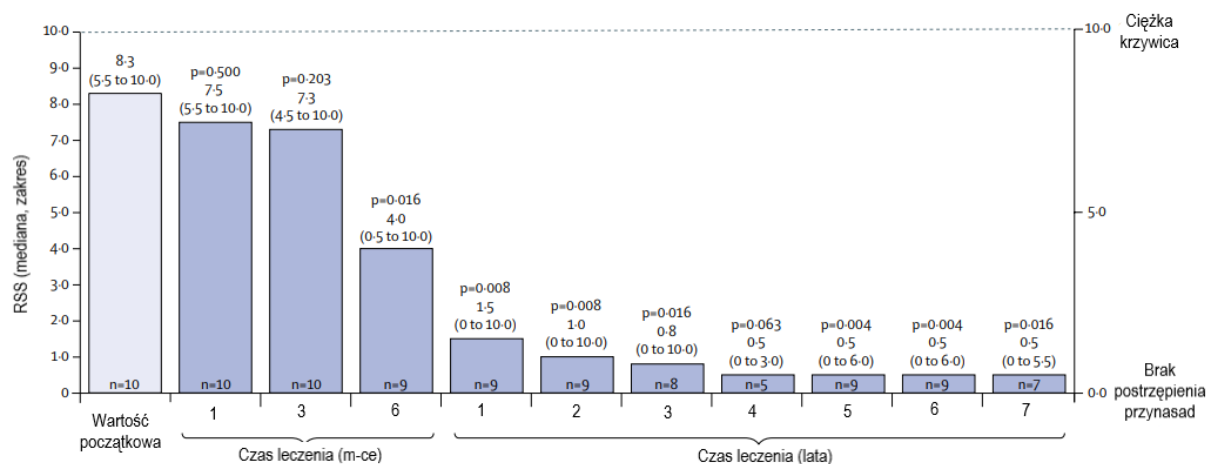
Ciężkość krzywicy w badaniach ENB-002-08/ENB-003-08 i ENB-010-10 mierzono z zastosowaniem skali RSS (skala ciężkości krzywicy). Wyniki skali RSS zawierają się w przedziale od 0 do 10. Oczekiwany efekt leczenia jest redukcja wyniku, ponieważ im niższy wynik tym niższe nasilenie nieprawidłowości w obrębie nadgarstków i stawów kolanowych.

Wyniki z badania ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019) uzyskane w skali RSS wskazują, że znamienne statystycznie redukcja uzyskana już po 6 miesiącach leczenia, w kolejnych latach ulega dalszej poprawie.

Korzystny efekt zdrowotny w postaci poprawy stopnia ciężkości nieprawidłowości szkieletowych występujących w przebiegu HPP utrzymywał się do 7 lat. W każdym okresie obserwacji od 6 miesiąca do 7 lat uzyskano istotną statystycznie redukcję wyniku w skali RSS.

Wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 8.
Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA w czasie 7 lat



Źródło: ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)

W publikacji wyników badania ENB-002-08 (Whyte 2012) autorzy wskazali również mediany zmian wyników względem wartości początkowych. Zarówno po 6, jak i po 12 miesiącach zaobserwowana poprawa wyniku była znamienne statystycznie.

RSS jest skalą, w której wynik równy 0 oznacza brak postrzępienia przynasad charakterystycznych w przebiegu krzywicy, natomiast 10 oznacza obecność ciężkiej krzywicy, w przebiegu której występują nieprawidłowości w obrębie nadgarstków i stawów kolanowych.

Mediana redukcji wyniku w skali RSS po 12 miesiącach wyniosła 8,8, co świadczy o bardzo wysokiej skuteczności terapii AA w zakresie redukcji objawów świadczących o obecności ciężkiej krzywicy.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Zmiana wyniku RSS względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS [mies.]	AA		IS
			Mediana (zakres)	N	
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych	6	-3,5 (b/d)	9	TAK p=0,004
		12*	-8,8 (b/d)	8	TAK p=0,008

*w publikacji wyniki przedstawiano dla dokładnie 48 tygodni

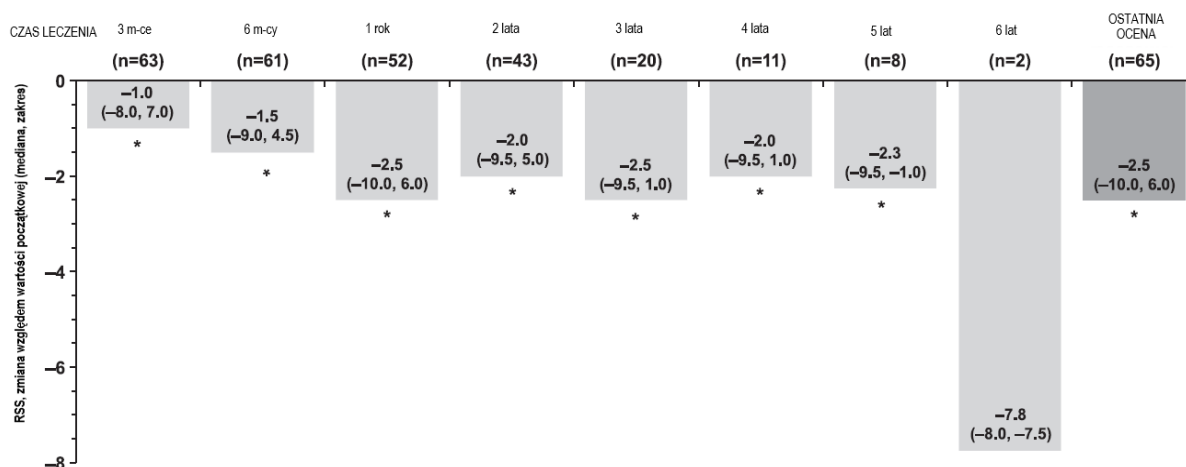
Wyniki uzyskane w badaniu ENB-010-10 dla RSS autorzy publikacji wskazali jako zbieżne z wynikami w skali RGI-C.

Jak przedstawiono na poniższym rysunku zmiana wyniku w skali RSS była znamienne statystycznie w stosunku do wartości początkowej dla wszystkich okresów obserwacji (z wyjątkiem danych dla 6 lat, przy czym wynika to najpewniej jedynie z niskiej liczby chorych poddanych w tym okresie ocenie).

Wyniki analiz przeprowadzonych dla populacji per *protocol* uznano za spójne z zaprezentowanymi w publikacji (autorzy nie przedstawili ich w publikacji).

Przedstawione wyniki potwierdzają, iż leczenie AA prowadzi do poprawy w zakresie ciężkości krzywicy.

Rysunek 9.
Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA w czasie 6 lat



*p<0,05

Źródło: ENB-010-10 (Hofmann 2019).

4.2.4. Stosowanie metod wspomaganie oddychania

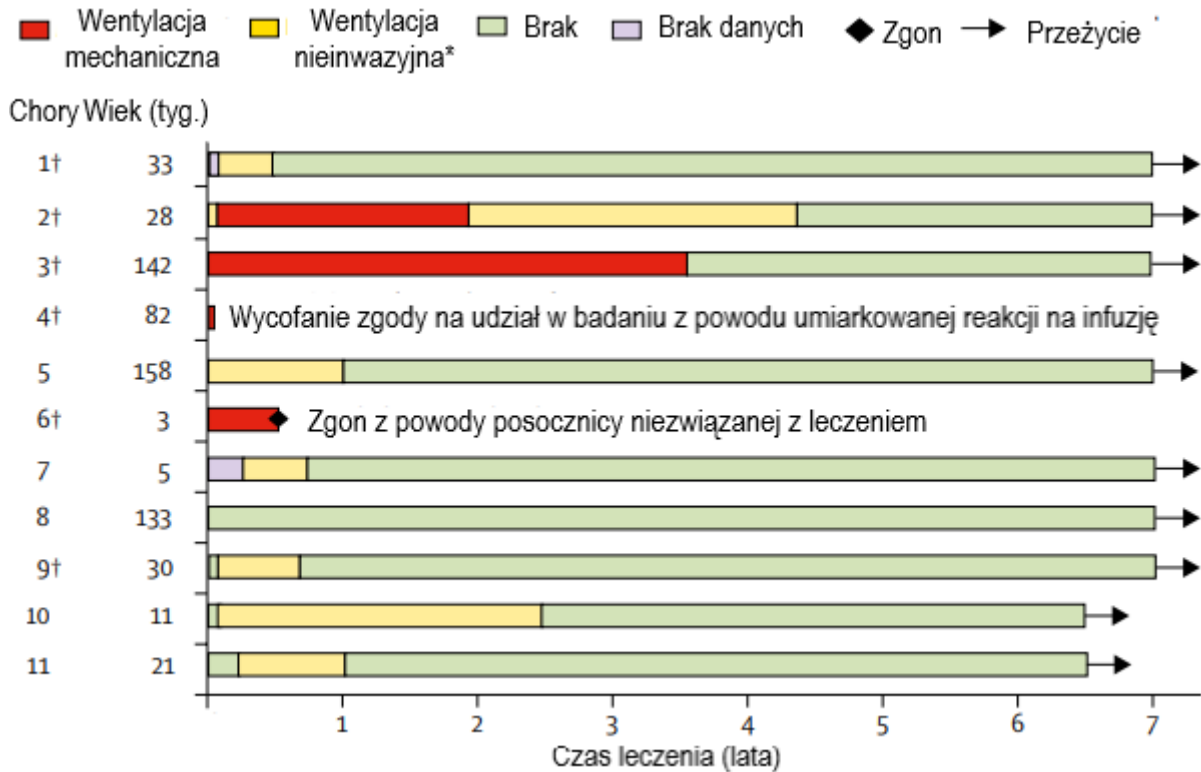
Ocena wspomaganie oddychania przedstawiona została dla wszystkich 11 chorych włączonych do badania ENB-002-08/ENB-003-08 .

Na początku udziału w badaniu 5 (45,5%) chorych wymagało wspomaganie oddychania, z czego 3 (27,3%) wentylacji mechanicznej, 1 (9,1%) ciągłej wentylacji ze stałym dodatnim ciśnieniem powietrza w drogach oddechowych (CPAP) oraz 1 (9,1%) suplementacji tlenu. Do 2. roku 3 (33,3%) spośród 9 chorych wymagało wspomaganie oddychania, spośród których 1 (11,1%) mechanicznej wentylacji oraz 2 (22,2%) tylko suplementacji tlenu.

Od 4,5 roku do końca trwania badania żaden chory nie wymagał zastosowania wspomaganie oddychania (w tym suplementacji tlenu).

Wyniki zaprezentowano szczegółowo na poniższym rysunku.

Rysunek 10.
Wspomaganie oddychania u chorych leczonych AA w czasie 7 lat



Źródło: ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)

Dane dotyczące zastosowania metod wspomaganie oddychania przedstawiono również w badaniu ENB-010-10. W grupie chorych, u których na początku udziału w badaniu nie zachodziła potrzeba stosowania metod wspomaganie oddychania u 84,4% nie była ona odnotowana również w czasie trwania badania. U jednego chorego niezbędna była suplementacja tlenem w 4 roku leczenia, u jednego chorego konieczne było zastosowanie CPAP w 6 miesiącu oraz u 3 chorych stwierdzono potrzebę zastosowania wspomaganie oddychania zaraz po rozpoczęciu badania. Chorzy ci zakończyli stosowanie wspomaganie oddychania odpowiednio w miesiącu 9., po 1,5 roku oraz po 2,5 roku. Ostatecznie, w czasie ostatniego pomiaru wspomaganie oddychania nie wymagało ok. 96% chorych leczonych AA.

Z kolei w podgrupie chorych leczonych AA, wymagających zastosowania metod wspomaganie oddychania na początku udziału w badaniu, odsetek chorych, u których nie było potrzeby ich zastosowania w czasie ostatniego pomiaru wyniósł ok. 46%.

Przedstawione wyniki wskazują na korzystny wpływ leczenia AA w zakresie poprawy wyników oddechowych wśród chorych z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14
Stosowanie metod wspomaganie oddychania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	AA	
			n (%)	N
Chorzy niewymagający zastosowania metod wspomaganie oddychania na początku udziału w badaniu				
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	Brak wspomaganie oddychania	2,3 roku (zakres: 0,02; 5,8 roku)	38 (84,4)	45
		Ostatni pomiar*	43 (95,6)	45
Chorzy wymagający¹² zastosowania metod wspomaganie oddychania na początku udziału w badaniu				
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	Brak wspomaganie oddychania	Ostatni pomiar*	11 (45,8)	24

*ostatni pomiar był definiowany w badaniu jako ostatni dla danego chorego pomiar dokonano po rozpoczęciu leczenia w czasie do 5 dni po zakończeniu leczenia z niebrakującą wartością dla każdego z chorych

4.2.5. Rozwój somatyczny

4.2.5.1. Z-score dla wzrostu, masy ciała i obwodu głowy

Wartości z-score są używane do analizy długości/wzrostu, masy ciała i obwodu głowy w badaniach klinicznych w przebiegu chorób charakteryzujących się nieprawidłowym wzrostem i rozwojem kośćca, takich jak HPP.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 przez autorów publikacji Whyte 2019 mediana wzrostu/długości ciała dla 11 chorych wynosiła 56,5 cm (zakres: 39,0; 83,0) na początku udziału w badaniu i wzrosła do 112,5 cm (zakres: 88,1; 123,0) w czasie 7 lat (N=7).

Mediana Z-score dla oceny wzrostu/długości ciała była wyższa niż na początku udziału w badaniu począwszy od 6 miesiąca do 7 lat, przy czym uzyskane wartości pozostawały przez cały okres obserwacji poniżej zakresu normy dla zdrowych rówieśników dopasowanych pod względem wieku i płci.

Wartość Z-score dla oceny wzrostu/długości ciała w zakresie normy uzyskało 4 (44,4%) z 9 chorych na ostatniej wizycie pomiarowej. Znamienne statystycznie wzrost wskaźnika Z-score

¹² w tym inwazyjna wentylacja mechaniczna, CPAP, suplementacja tlenem

w stosunku do wartości początkowych zaobserwowano w 3. roku ($p=0,0385$) oraz w połowie 4. roku ($p=0,0346$). Dla pozostałych punktów pomiaru nie odnotowano znamienności statystycznej względem wartości początkowych.

Mediana masy ciała na początku udziału w badaniu wynosiła 4,1 kg (zakres: 2,1; 9,2) (N=11) oraz 19,8 kg (zakres: 15,1; 31,4) w 7. roku (N=7). Mediana wskaźnika Z-score dla masy ciała wzrastała od 1 roku trwania badania uzyskując wartość w zakresie normy dla zdrowych rówieśników dopasowanych pod względem wieku i płci w 3. roku. Wynik w zakresie normy utrzymywał się do końca trwania badania.

Średni wzrost wartości parametru Z-score w stosunku do wartości początkowej był znamienny statystycznie w 3 roku ($p=0,0096$) oraz w połowie 4 roku ($p=0,0074$). Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w odniesieniu do pozostałych punktów czasowych oceny.

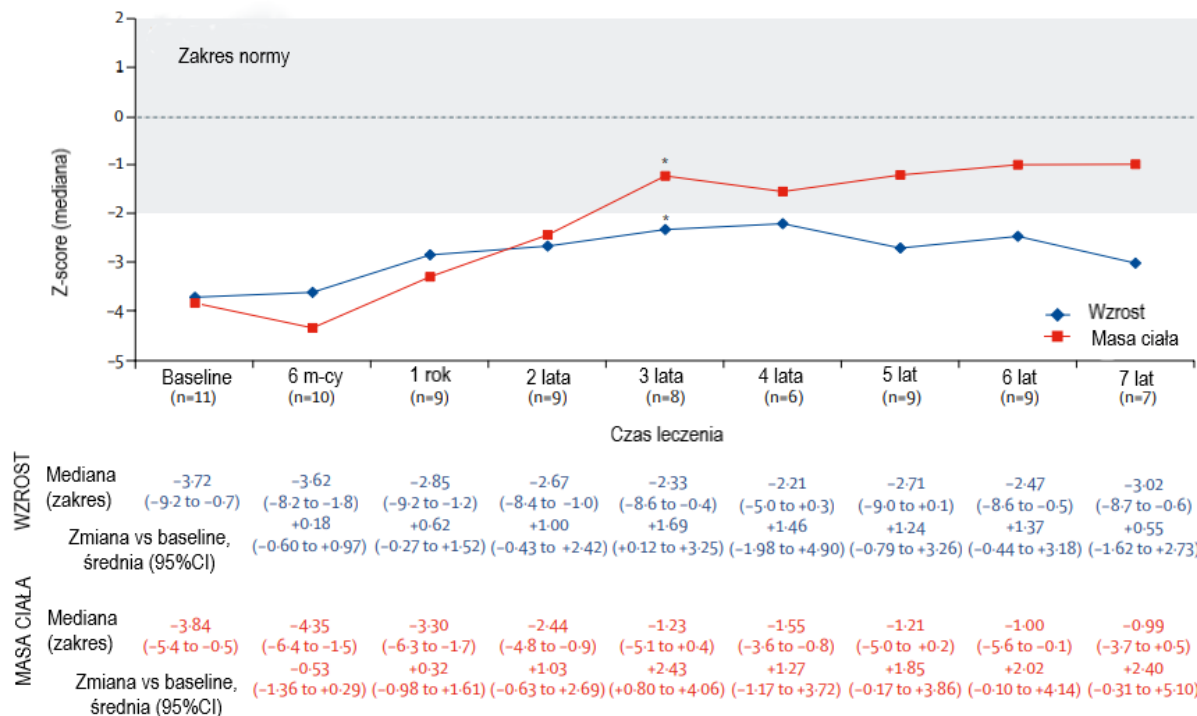
Autorzy badania przedstawili dodatkowo dane dotyczące mediany obwodu głowy. Na początku udziału chorych w badaniu wyniosła ona 41,5 cm (zakres: 33,0; 47,6) (N=11) a po 7 latach 50,5 cm (44,5; 51,3) N=7. Mediana wartości wskaźnika Z-score pozostawała na stałym poziomie, z wartością na początku badania wynoszącą -1,01 (zakres: -4,0; 0,8) oraz wartością -1,34 (-4,1; 1,0) w trakcie ostatniej wizyty (N=10). Obliczeń dokonano na podstawie kryteriów WHO umożliwiających ocenę dzieci do 5 r.ż.

Poprawa wskaźnika Z-score dla oceny wzrostu/długości ciała oraz masy ciała w trakcie trwania leczenia AA odzwierciedlają długotrwałą i utrzymującą się w czasie poprawę w zakresie wzrostu i rozwoju kośćca. Warto podkreślić, że w przypadku rozwoju somatycznego u chorych na HPP każda, nawet niewielka poprawa może świadczyć o realnej korzyści zdrowotnej dla chorego.

Dane dotyczące oceny wzrostu/długości ciała oraz masy ciała w czasie 7 lat przedstawiono poniżej.

Rysunek 11.

Zmiana wzrostu/długości ciała oraz masy ciała u chorych leczonych AA w czasie 7 lat



*p<0,05 dla zmiany względem wartości początkowej

Źródło: ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)

W badaniu ENB-010-10 do analizy danych dla wskaźnika Z-score dotyczącego zmiany wzrostu/długości ciała, jak również masy ciała włączono wszystkich chorych uczestniczących w badaniu. Pomniejszone liczby chorych wskazane dla poszczególnych punktów czasowych są wynikiem liczby chorych pozostających w leczeniu na końcu trwania badania lub braku pomiaru w danym punkcie czasowym.

Wskaźniki Z-score zarówno dla oceny zmiany wzrostu/długości ciała, jak również dla oceny zmiany masy ciała uległy poprawie w czasie. Zmiana obydwu wskaźników w czasie ostatniego pomiaru w stosunku do wartości początkowej była znamienna statystycznie.

Autorzy publikacji przedstawili również opisowo dane dotyczące zmiany wskaźnika Z-score dla obwodu głowy. Nie przedstawiono danych o istotności statystycznej zmiany uzyskanych wyników względem wartości początkowej.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach.

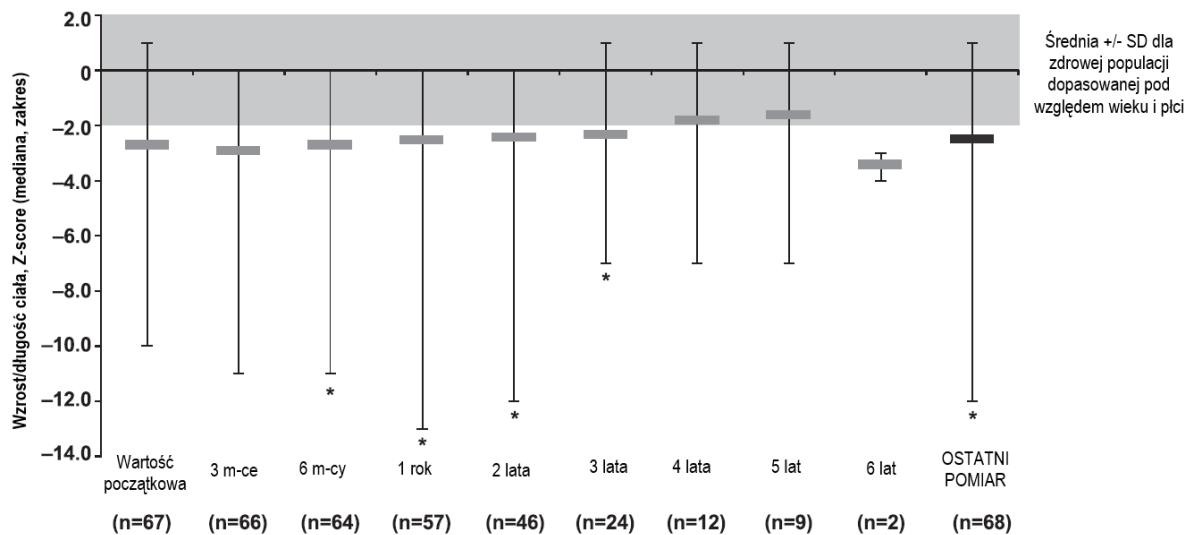
Tabela 15

Zmiana wskaźników Z-score dla zmiany wzrostu/długości ciała, zmiany masy ciała oraz zmiany obwodu głowy względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa		IS
			Mediana (zakres)	N	
Zmiana wskaźnika Z-score w stosunku do wartości początkowych					
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	Wzrost/długość ciała	2,3 roku (zakres: 0,02; 5,8 roku)	0,5 (-4; 4)	66	TAK (p=0,0025)
	Masa ciała		1,0 (-5; 6)	67	TAK (p=0,0001)
	Obwód głowy	6 mies.	0,1 (-2; 3)	47	b/d
		2,3 roku (zakres: 0,02; 5,8 roku)	0,2 (-3; 7)	55	b/d

Rysunek 12.

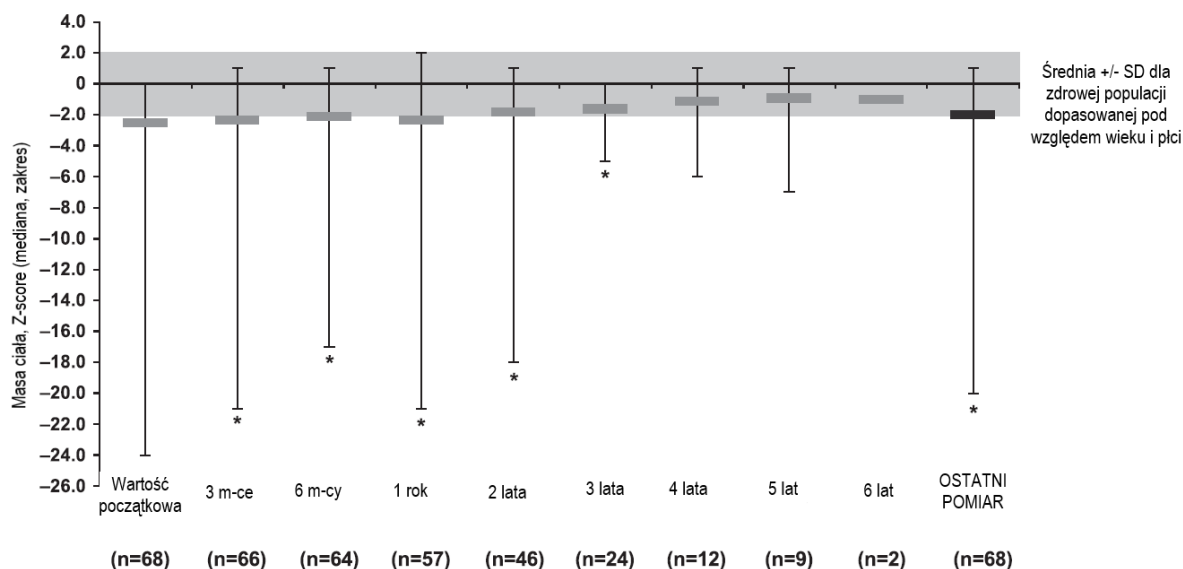
Zmiana wzrostu/długości ciała u chorych leczonych AA w czasie 6 lat



*p<0,05

Źródło: ENB-010-10 (Hofmann 2019)

Rysunek 13.
Zmiana masy ciała u chorych leczonych AA w czasie 6 lat



* $p < 0,05$

Źródło: ENB-010-10 (Hofmann 2019)

4.2.6. Rozwój psychoruchowy

4.2.6.1. BSID-III

Oceny w skali BSID-III dokonano na podstawie wyników badania ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019) w celu przeanalizowania rozwoju psychoruchowego chorych na HPP leczonych AA w czasie łącznie 7 lat. Wyniki przedstawiono w podziale na ocenę dużej motoryki, małej motoryki oraz funkcji poznawczych.

Na początku udziału chorych w badaniu 9 (81,8%) z 11 chorych uzyskało wynik w domenie oceny dużej motoryki wynoszący 1, co stanowi wartość o 3 odchylenia standardowe niższą od zakresu normy. Serię pomiarów przeprowadzono u 9 chorych, przy czym u 2 z nich możliwe było przeprowadzenie tylko po jednej ocenie, co było spowodowane dyskontynuacją i zgonem.

U wszystkich 9 chorych wykazano poprawę wyniku we wszystkich poddanych ocenie domenach.

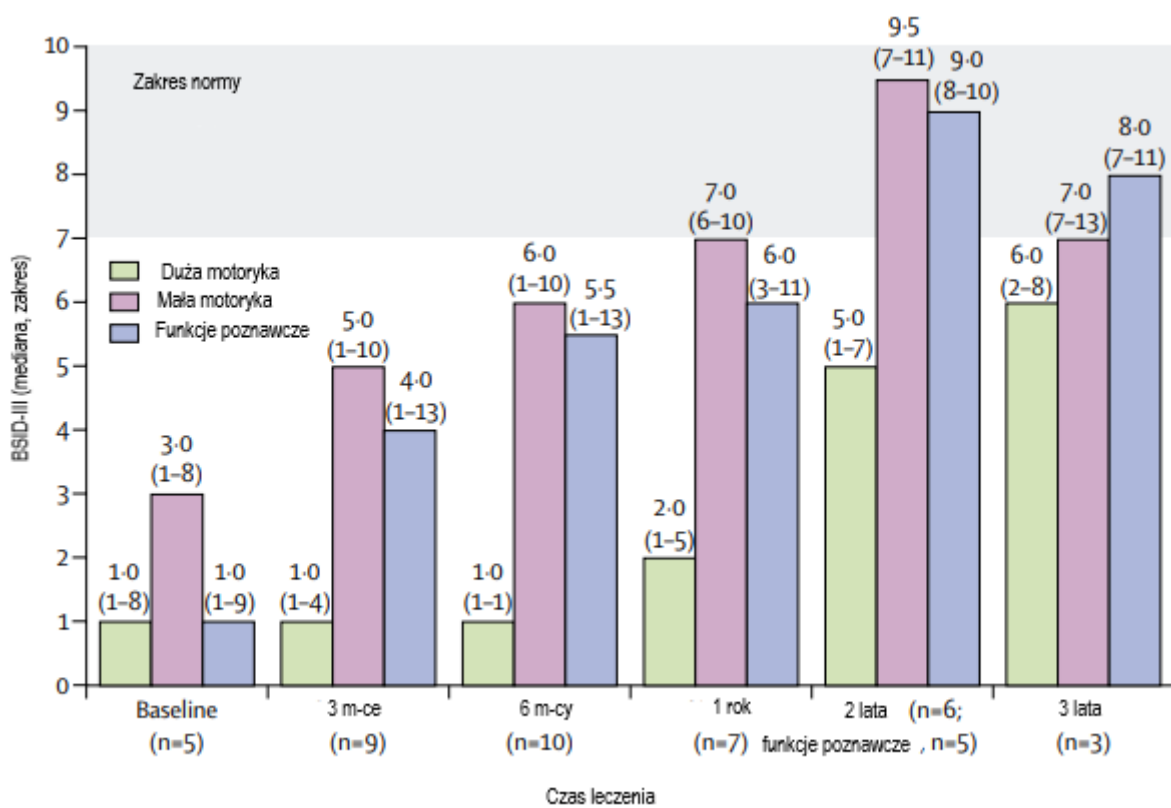
Wynik w ocenie motoryki dużej uległ poprawie z 1 (zakres: 1; 8) na początku badania do 6 (zakres: 2; 8) w 3 roku. Uzyskany wynik, mimo że wyraźnie wzrósł, nie uzyskał poziomu odpowiadającego normie.

Wyniki uzyskane w zakresie oceny małej motoryki i funkcji poznawczych były bardzo niskie na początku udziału w badaniu, jednak w trakcie leczenia AA uległy normalizacji w 2. i 3. roku.

Poprawa wyniku w skali BSID-II u chorych leczonych AA wskazuje na poprawę funkcji motorycznych i ograniczenie wpływu na opóźnienie rozwoju.

Szczegółową prezentację wyników przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 14.
Zmiana wyniku w skali BSID-III u chorych leczonych AA w czasie 3 lat



* Skalę BSID-III stosowano u chorych młodszych niż 43 miesiące
Źródło: ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)

4.3. Ocena bezpieczeństwa asfotazy alfa na podstawie badań jednoramiennych

4.3.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 (publikacja Whyte 2019) zaprezentowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które wystąpiły u ponad 25% chorych leczonych asfotazą alfa. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u wszystkich 11 chorych.

Do najczęstszych TEAEs zaliczono: gorączkę, zakażenie górnych dróg oddechowych, kraniosynostozę, zapalenie płuc, zaparcia, zapalenie ucha środkowego i wymioty.

Większość zdarzeń sklasyfikowano jako zdarzenia o nasileniu łagodnym (605 z 794 zdarzeń, 76,2%) lub umiarkowanym (151 z 794 zdarzeń, 19,1%).

Należy podkreślić, że większość zdarzeń została uznana przez badaczy za niezwiązane z asfotazą alfa (664 z 794, 83,6%). U dwóch chorych odnotowano pojawienie się drgawek.

U jednego chorego wystąpiło zwapnienie w miejscu wstrzyknięcia, uwidocznione za pomocą badania radiologicznego jako zwapnienie w tkankach miękkich w okolicy prawego i lewego stawu biodrowego, powstałe na skutek wielokrotnego podawania asfotazy alfa w to samo miejsce wstrzyknięcia przez około 1 rok¹³.

W badaniu ENB-010-10 (Hofmann 2019) zaprezentowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które wystąpiły u ponad 20% chorych leczonych asfotazą alfa. U wszystkich chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego TEAE. Stopień nasilenia większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia określono jako łagodny (2125 spośród 3052 zdarzeń (69,6%)) lub umiarkowany (728 spośród 3052 zdarzeń (23,9%)). Większość z nich została oceniona przez badacza jako niezwiązana z leczeniem asfotazą alfa (2409 spośród 3052 zdarzeń (78,9%)).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

¹³ zwapnienia były traktowane jako możliwie związane z leczeniem, były leczone poprzez zmianę miejsc wkłucia i wyleczone do czasu zakończenia udziału w badaniu

Tabela 16
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Ogółem				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	TEAE	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	11 (100,0) ¹⁴	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8)	69 (100,0) ¹⁵	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	TEAE o ciężkim nasileniu	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	8 (72,7) ¹⁶	11
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zapalenie płuc	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	7 (63,6)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8)	14 (20,3)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	8 (72,7)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8)	19 (27,5)	69
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	Zakażenie dróg oddechowych	Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8)	16 (23,2)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Infekcja wirusowa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Ostre zapalenie zatok	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zapalenie zatok	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Grypa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zapalenie gardła	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zapalenie tchawicy	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego (grypa żołądkowa)	Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8)	17 (24,6)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11

¹⁴ odnotowano łącznie 794 zdarzenia

¹⁵ odnotowano łącznie 3 052 zdarzenia

¹⁶ odnotowano 38 zdarzeń o ciężkim nasileniu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Zaburzenia psychiczne				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Uzależnienie od leków	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
Zaburzenia układu nerwowego				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Ból głowy	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	5 (45,5)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Tarcza zastoinowa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
Zaburzenia ucha i błędnika				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zapalenie ucha środkowego	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	6 (54,5)	11
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	Kaszel	Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8)	17 (24,6)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zapalenie nosogardzieli	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8))	18 (26,1)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Alergiczny nieżyt nosa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Niski poziom nasycenia krwi tlenem	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Niewydolność oddechowa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zespół bezdechu sennego	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Świszczenie (świszczący oddech)	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
Zaburzenia żołądka i jelit				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zaparcie	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	6 (54,5)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8))	16 (23,2)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Wymioty	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	6 (54,5)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8))	31 (44,9)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Próchnica zębów	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Biegunka	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8))	20 (29,0)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Utrata zębów	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8))	41 (59,4)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Nudności	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Wysypka	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Kraniosynostoza	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	7 (63,6) ¹⁷	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8))	19 (27,5)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Złamanie	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	6 (54,5) ¹⁸	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Ból kończyn	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	Wapnica nerek	Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8))	5 (7,2)	69
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Gorączka	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	8 (72,7)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8))	47 (68,1)	69
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	5 (45,5)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8))	33 (47,8)	69

¹⁷ odnotowano 13 zdarzeń związanych z kraniosynostozą (wszystkie wystąpiły w nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u wszystkich z wyjątkiem 1 chorego zdarzenia te zostały uznane za niezwiązane z AA). U 4 chorych w związku z kraniosynostozą przeprowadzono zabieg operacyjny

¹⁸ u wszystkich z wyjątkiem jednego odnotowano występowanie złamań w wywiadzie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Drażliwość	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Ból	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Ból proceduralny	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11
Badania diagnostyczne				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zmniejszone stężenie hemoglobiny	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zwiększony stosunek poziomu wapnia w moczu do kreatyniny	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	3 (27,3)	11

4.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia wśród chorych leczonych asfotazą alfa w ramach badania ENB-002-08 zaliczono: zapalenie płuc, niewydolność oddechową (ang. *respiratory distress*, *respiratory failure*), drgawki (konwulsje), obniżoną saturację oraz kraniosynostozę. Każde z wymienionych zdarzeń wystąpiło u 2 chorych. Autorzy badania wskazali, że zaobserwowane zdarzenia są spójne z objawami występującymi u chorych na HPP o ciężkim nasileniu.

W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 podano informację, zgodnie z którą ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia wystąpiły u 10 spośród 11 chorych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	7 (63,6)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	8 (80,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	10 (90,9)	11

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	5 (45,5)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	5 (50,0)	10
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Zapalenie płuc	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	2 (20,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Zapalenie tchawicy	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	2 (20,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Posocznica	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Wstrząs septyczny	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Salmonella przebiegająca jako zapalenie żołądka i jelit	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Grypa H1N1	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Zapalenie wątroby	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Przewlekłe zapalenie wątroby	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Wirusowe zapalenie płuc spowodowane syncytialnym wirusem oddechowym	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Krup	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zaburzenia odżywiania w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia układu nerwowego				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	3 (27,3)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	2 (20,0)	10
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Drgawki, konwulsje	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	2 (18,2)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe / śródczaszkowe	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	2 (20,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	2 (18,2)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Nieprawidłowe ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Tarcza zastoinowa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia ucha i błędnika				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ubytek słuchu typu przewodzeniowego	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Głuchota przewodzeniowa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia serca				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Tachykardia	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
Zaburzenia naczyniowe				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Sinica	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zakrzepica żył głębokich	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	4 (36,4)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	3 (30,0)	10
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Asthma	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory distress</i>)	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	2 (18,2)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory distress</i>)	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory failure</i>)	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory insufficiency</i>)	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Duszności	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Niedotlenienie	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Obstrukcyjne zaburzenie dróg oddechowych	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Choroba restrykcyjna płuc	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Przewlekła choroba migdałków i wyrośli adenoidalnej	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Choroba migdałków	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zaburzenia adenoidalne	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Napady bezdechu	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Bakteryjne zapalenie tchawicy	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Depresja oddechowa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zespół bezdechu sennego	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Przewlekłe zapalenie wątroby	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Pokrzywka	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	4 (40,0)	10
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Kraniosynostoza	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)		Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	4 (40,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	6 (54,5)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Skolioza	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Wrodzone wygięcie kości długich	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Złamanie kości udowej	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Złamanie przeciężeniowe	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Stopa końsko-szpotaowa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Niski przyrost masy ciała	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Kamica nerkowa	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Niedrożność dróg moczowych	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Kraniosynostoza	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Powikłania związane z obecnością cewnika	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Gorączka	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Badania diagnostyczne				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	2 (18,2)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Obniżona saturacja	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	2 (18,2)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zwiększony poziom mocznika we krwi	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Zapadnięcie płuca	Czas trwania leczenia: 0-6 mies.	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)		Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Procedury medyczne i chirurgiczne				
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Ogółem	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	2 (20,0)	10
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Kraniektomia (operacyjne otwarcie czaszki)	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Umocowanie rurki gastrostomijnej	Czas trwania leczenia: 7-12 mies.	1 (10,0)	10
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Powikłania związane z wyrobem medycznym	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	2 (18,2)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Usunięcie rurki tracheostomijnej	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	2 (18,2)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Usunięcie centralnego cewnika żylnego	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	2 (18,2)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Rekonstrukcja przetoki tchawicy	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11

4.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji Whyte 2012, najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u chorych z ciężkimi postaciami HPP. Trzy z nich zostały uznane przez badacza za możliwie związane z leczeniem. Były to: niewydolność oddechowa (ang. *respiratory distress*), kraniosynostoza oraz głuchota przewodzeniowa, przy czym najprawdopodobniej wystąpienie kraniosynostozy nie było spowodowane leczeniem asfotazą alfa.

W badaniu ENB-010-10 łącznie u 50 spośród 69 chorych (72,5%) wystąpiło 297 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z których większość (286 (96,3%)) została oceniona przez badacza jako niezwiązana lub najprawdopodobniej niezwiązana z leczeniem asfotazą alfa.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18
Ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	Ogółem	Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8)	50 (72,5)	69

4.3.4. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w trakcie leczenia

Zgodnie z danymi przedstawionych w badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019), zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia wystąpiły u ok. 73% chorych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia zaliczono zapalenie płuc i kraniosynostozę. Każde z nich odnotowano u 4 spośród 11 chorych (36,4%).

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w trakcie leczenia				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	8 (72,7)	11
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Posocznica	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Wstrząs septyczny	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zapalenie tchawicy	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zapalenie płuc	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Wirusowe zapalenie oskrzelików	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	2 (18,2)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	spowodowane syncytialnym wirusem oddechowym	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zaburzenia odżywiania w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia układu nerwowego				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Drgawki, konwulsje	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia ucha i błędnika				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Głuchota przewodzeniowa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Niedotlenienie	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Choroba restrykcyjna płuc	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Bakteryjne zapalenie tchawicy	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Obstrukcyjne zaburzenie dróg oddechowych	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Depresja oddechowa	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory failure</i>)	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Przewlekłe zapalenie wątroby	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Kraniosynostozą	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	4 (36,4)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Wrodzone wygięcie kości długich	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Złamanie kości udowej	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Skolioza	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Złamanie przeciężeniowe	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Niski przyrost masy ciała	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Badania diagnostyczne				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Obniżona saturacja	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Procedury medyczne i chirurgiczne				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Powikłania związane z wyrobem medycznym	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Usunięcie rurki tracheostomijnej	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11

4.3.5. Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowanych w badaniu ENB-002-08 zaliczono reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące łagodny, miejscowy i krótkotrwały rumień. Wśród chorych biorących udział w badaniu nie odnotowano pojawienia się ektopowych zwapnień, a także objawów wskazujących na wystąpienie nadwrażliwości czy tachyfilaksji. Nefrokalcynoza nie postępowała po upływie okresu 6 miesięcy leczenia, a w przypadku niektórych chorych zaobserwowano zmniejszenie stopnia jej nasilenia.

U 1 z chorych biorących udział w badaniu ENB-002-08/003-08, po ok. 6,5 roku od rozpoczęcia leczenia odnotowano ektopowe zwapnienia o łagodnym nasileniu. Uznano je za możliwe związane z leczeniem, utrzymywały się do końca udziału chorego w badaniu oraz nie podejmowano w związku z ich wystąpieniem żadnego działania. Z kolei u 2 chorych odnotowano wystąpienie nefrokalcynozy w okresie, kiedy dawka AA wynosiła 2 mg/kg, 3x/tydz.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych w badaniu ENB-010-10 zaliczono ISRs (ang. *injection site reaction* – reakcja w miejscu wstrzyknięcia), które obejmowały 593 spośród 643 zdarzeń (92,2%) oraz IARs (ang. *injection-associated reaction* – reakcja związana ze wstrzyknięciem), obejmujących 11 spośród 643 zdarzeń (1,7%), które wystąpiły odpowiednio u 43 i 6 chorych.

4.3.6. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 za ciężkie działania niepożądane w opinii badacza uznano zapalenie wątroby, reakcję w miejscu wstrzyknięcia w stopniu umiarkowanym, powstała bezpośrednio po wykonaniu wstrzyknięcia, oraz kraniosynostoza, występująca z głuchotą przewodzeniową w ciężkim nasileniu. Występowały one u pojedynczych chorych.

Z kolei w badaniu ENB-010-10 ciężkie działania niepożądane odnotowano u 4,3% chorych. Wśród nich wskazano na występowanie m.in. natychmiastowych reakcji w miejscu wkłucia, kraniosynostozy czy zapalenia płuc.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20
Ciężkie działania niepożądane

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane				
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	Ogółem	Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8)	6 (4,3)*	69
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Przewlekłe zapalenie wątroby o ciężkim nasileniu**	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Kraniosynostoza o ciężkim nasileniu z głuchotą przewodzeniową o ciężkim nasileniu	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu o umiarkowanym nasileniu***	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11

*ogółem 11 zdarzeń, spośród których u 3 chorych odnotowano ISR lub IAR (7 zdarzeń) oraz 3 chorych, u których odnotowano kraniosynostozę, zapalenie płuc prowadzące do powstania konieczności zaprzestania stosowania badanego leku oraz zespół Arnoldda-Chiariego typu 1 występujący z syringomyelią (4 zdarzenia)

**zdarzenie wystąpiło w trakcie stosowania montelukastu i ustąpiło po przerwaniu terapii tym lekiem
***w tym: ból w jamie brzusznej, zaczerwienienie skóry, zawroty głowy, ból głowy, dreszcze

4.3.6.1. Reakcja związana ze wstrzyknięciem

W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019) umieszczono informację, zgodnie z którą u 4 chorych wystąpiło 10 działań niepożądanych sklasyfikowanych jako IARs, możliwe związanych z nadwrażliwością. Większość z nich (8 z 10 zdarzeń (80,0%)) pojawiło się pierwszego dnia i związane było z początkową dawką asfotazy alfa podaną w infuzji. Gorączka stanowiła jedyne IARs, które wystąpiło u więcej niż jednego chorego (N=3). Stopień nasilenia wszystkich reakcji związanych ze wstrzyknięciem określono jako łagodny lub umiarkowany, a żadne z powstałych IARs nie zagrażało życiu chorego. U jednego chorego, który wycofał się z udziału w badaniu, podczas wstrzyknięcia podskórnego zaobserwowano wystąpienie następujących IARs: objawy piloerekcji, gorączka oraz dreszcze.

Zgodnie z danymi zgromadzonymi w ramach badania ENB-010-10 (Hofmann 2019) IAR odnotowane w trakcie leczenia obejmowały: gorączkę (4 z 69 chorych (5,8%)), dreszcze (1 z 69 chorych (1,4%)), wysypkę w miejscu wstrzyknięcia (1 z 69 chorych (1,4%)), reakcję rzekomoanafilaktyczną (1 z 69 chorych (1,4%)), nadwrażliwość na lek (1 z 69 chorych (1,4%)) oraz wysypkę grudkową (1 z 69 chorych (1,4%)). Żaden z chorych nie otrzymał premedykacji w celu opanowania IAR. W obydwu przypadkach przerwano stosowanie AA do czasu ustąpienia objawów a następnie wznowiono leczenie i nie odnotowano ponownego wystąpienia tych zdarzeń.

4.3.7. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Zgodnie z danymi opublikowanymi w badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019) reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 7 spośród 11 chorych (63,6%).

Łącznie odnotowano 78 ISRs. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiła u dwóch chorych (47 z 78 zdarzeń (60,3)). Nie zgłoszono pojawienia się żadnych ciężkich ISR ani ISR o ciężkim nasileniu. U 3 z 11 chorych (27,3%) odnotowano wystąpienie lipohipertrofii w miejscu wstrzyknięcia, która wystąpiła w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, po 2 latach leczenia i utrzymywała się do jego zakończenia.

Dane pochodzące z badania ENB-010-10 (Hofmann 2019) wskazują, że najczęściej występującymi ISRs były: rumień w miejscu wstrzyknięcia (33 z 69 chorych (47,8%)),

przebarwienia (12 z 69 chorych (17,4%)), zgrubienie (11 z 69 chorych (15,9%)) oraz krwiak (10 z 69 chorych (14,5%)).

4.3.8. Zgony

W trakcie trwania badania ENB-002-08/ENB-003-08 odnotowano wystąpienie tylko jednego przypadku zgonu, którego przyczyną była posocznica. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu ENB-010-10 łącznie zmarło dziewięciu (13%) chorych. W przypadku 6 chorych zgon nastąpił z powodu wystąpienia niewydolności oddechowej i śmierci mózgu (po stwierdzeniu uszkodzeń wywołanych niedotlenieniem / encefalopatią powstałych 1 tyg. przed śmiercią).

U pozostałych chorych zgon wystąpił z następujących powodów: powikłania związane z HPP, poważna niewydolność oddechowa, zatrzymanie czynności serca i płuc, poważna niewydolność krążeniowo-oddechowa, wgłobienie migdałków mózdzku, wynikające z obrzęku mózgu pojawiającego się w przebiegu ciężkich postaci HPP. Trzech chorych zmarło z powodu wystąpienia zapalenia płuc. W przypadku jednego z nich uznano, że zapalenie płuc mogło być spowodowane leczeniem asfotazą alfa.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Zgony				
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Zgony ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	1 (9,1)	11
ENB-010-10 (Hofmann 2019)		Czas trwania OBS: do 6 lat. Czas trwania leczenia, mediana: 2,3 lat (zakres: 0,02; 5,8)	9 (13,0)	69

5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa u chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 6-12 lat

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa u chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku do 5 lat została opracowana na podstawie wyników badania ENB-006-09/ENB-008-10.

Na podstawie tego badania opracowano wyniki dla następujących punktów końcowych:

- objawy kostne HPP (RGI-C, RSS);
- rozwój psychoruchowy (6WMT, BOT-2);
- rozwój somatyczny (pomiary antropometryczne);
- jakość życia (ChAQ, PODCI);
- profil bezpieczeństwa.

Należy podkreślić, iż wyniki oceny objawów kostnych HPP (RGI-C, RSS) zostały przedstawione również dla porównania AA względem BSC (historyczna grupa kontrolna) dla okresu obserwacji wynoszącego do 24 miesięcy.

Szczegółowe zestawienia danych przedstawiono w poniższych rozdziałach.

5.1. Ocena skuteczności

5.1.1. Objawy kostne HPP

5.1.1.1. RGI-C

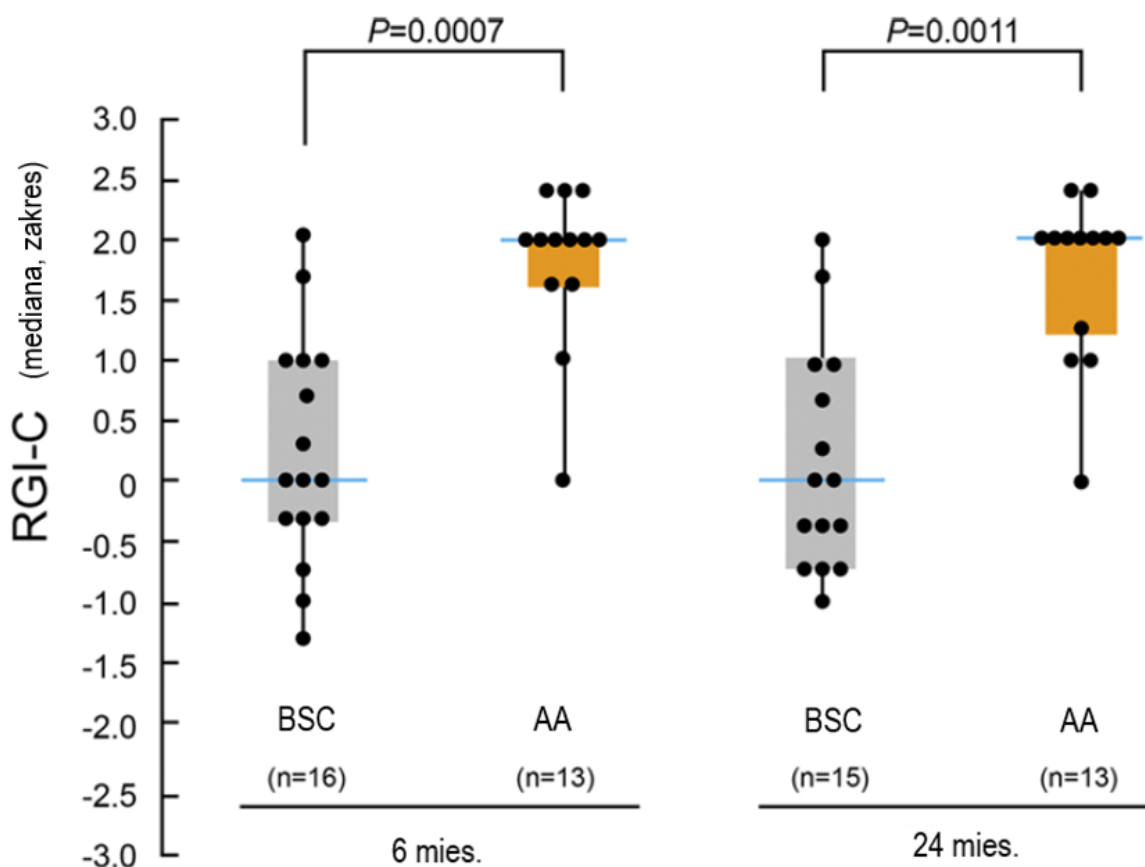
Ocena objawów kostnych analizowana na podstawie skali RGI-C stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ENB-006-09/ENB-008-10. Autorzy publikacji wskazali, że już po 6 tygodniach leczenia AA s.c., mediana wyniku w skali RGI-C uległa znamiennej statystycznie poprawie (mediana +1,0 [zakres: 0,0; +2,0], $p=0,001$). Po 6 miesiącach leczenia odnotowywano dalszą poprawę wyniku, która utrzymywała się przez okres 5 lat (mediana +2,2 [+1,7; +2,7], $p=0,0005$).

Autorzy wskazali ponadto, że u żadnego chorego nie doszło do pogorszenia wyniku. Jednocześnie u żadnego chorego w czasie 5 lat leczenia nie uzyskano wyniku wynoszącego +3, który oznacza całkowite lub prawie całkowite wyleczenie. Co istotne, w grupie kontrolnej w czasie 2 lat wynik w skali RGI-C nie uległ znamiennej statystycznie zmianie.

Zmiana wyniku w skali RGI-C była oceniana dla porównania AA względem BSC w czasie 6 i 24 miesięcy. Przedstawione na poniższym rysunku wyniki wskazują na znamienne statystycznie wyższą skuteczność AA w porównaniu z BSC w zakresie poprawy wyniku w skali RGI-C w obydwu okresach obserwacji.

Rysunek 15.

Zmiana wyniku w skali RGI-C u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC



Źródło: ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)

Wykazano, że zastosowanie AA w porównaniu do BSC wpływa na uzyskanie odpowiedzi w skali RGI-C definiowanej jako wynik $\geq +2$ u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych poddanych terapii AA w czasie 6 miesięcy. Odsetek chorych w grupie AA wyniósł 69,2%,

podczas gdy w grupie BSC – jedynie 6,3% (1 chory). Uzyskane wyniki wskazują na istotną poprawę w zakresie objawów kostnych już po 6 miesiącach leczenia.

Autorzy publikacji wskazali ponadto, że po 6 miesiącach odsetek chorych leczonych AA, którzy uzyskiwali taki wynik wzrastał i po 60 miesiącach leczenia wyniósł 91,7%.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Odpowiedź w skali RGI-C u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC

Badanie	Grupa	Wynik w skali RGI-C $\geq +2$		IS
		n (%)	N	
Wynik w skali RGI-C $\geq +2$ w czasie 6 mies.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	9 (69,2)	13	TAK $p < 0,007^*$
	BSC	1 (6,3)	16	
Wynik w skali RGI-C $\geq +2$ w czasie 24 mies.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	9 (75,0)	12	n/a
Wynik w skali RGI-C $\geq +2$ w czasie 36 mies.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	n/o (88,0)**	12	n/a
Wynik w skali RGI-C $\geq +2$ w czasie 60 mies.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	11 (91,7)	12	n/a

*p-wartość wskazana w publikacji

**na podstawie podanego przez autorów publikacji odsetka chorych nie jest możliwe obliczenie liczby chorych, u których odnotowano wynik RGI-C $\geq +2$. Ponowne przeliczenie odsetka z obliczonej liczby chorych skutkuje uzyskaniem wartości procentowej znacząco odbiegającej od wskazanej przez autorów publikacji

5.1.1.2. RSS

Ocena porównawcza zmiany wyniku w skali RSS względem wartości początkowych dla AA względem BSC była zaplanowana po 6, 12 i 24 miesiącach. Dla dłuższych okresów obserwacji wyniki zaprezentowano wyłącznie dla chorych poddanych terapii AA.

Uzyskane wyniki wskazują na znamiennej statystycznie wyższą skuteczność AA w porównaniu z BSC w zakresie redukcji wyników uzyskanych w skali RSS, tj. stopnia ciężkości krzywicy, w czasie 6 miesięcy, jak również 12 i 24 miesięcy. Warto podkreślić, iż wraz z wydłużaniem się czasu leczenia, uzyskana przez chorych wielkość efektu jest coraz większa i po 60 miesiącach leczenia mediana zmiany wyniku wynosiła -2,75, wskazując na korzystny wpływ leczenia AA w redukcji ciężkości krzywicy.

Dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 23.

Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC

Badanie	Grupa	Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych		IS
		Mediana (zakres)	N	
Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych w czasie 6 mies.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	-1,50 (-3,5; -0,5)	12	TAK p<0,0008*
	BSC	0,00 (-1,0; 1,5)	16	
Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych w czasie 12 mies.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	-1,25 (-3,0; 0,0)	12	TAK p<0,007*
	BSC	-0,50 (-1,0; 1,5)	16	
Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych w czasie 24 mies.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	-2,00 (-3,5; 0,5)	12	TAK p<0,0025*
	BSC	0,00 (-1,5; 1,5)	15	

*p-wartość wskazana w publikacji

Tabela 24.

Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA

Badanie	Grupa	Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych		IS
		Mediana (zakres)	N	
Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych w czasie 36 mies.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	-2,5 (-4,0; 1,0)	8	n/o*
Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych w czasie 48 mies.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	-2,5 (-4,5; 0,0)	10	n/o*
Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych w czasie 60 mies.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	-2,75 (-5,0; -0,5)	10	n/o*

*informacja wskazana w publikacji

5.1.2. Rozwój psychoruchowy

5.1.2.1. 6MWT

Wyniki testu 6MWT stanowią odzwierciedlenie danych obejmujących szeroki zakres oceny stanu zdrowia chorego na HPP, w tym na temat ogólnego funkcjonowania, objawów kostnych związanych z chorobą, jak również kondycji układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, zmęczenia i bólu. Istnieje silna korelacja pomiędzy wynikiem 6MWT a wynikiem w skali RSS, która łącznie z korelacją pomiędzy RSS i RGI-C oraz danymi na temat mineralizacji kości stanowi podstawę do uznania 6MWT za punkt końcowy właściwy do oceny efektów leczenia HPP z zastosowaniem AA.

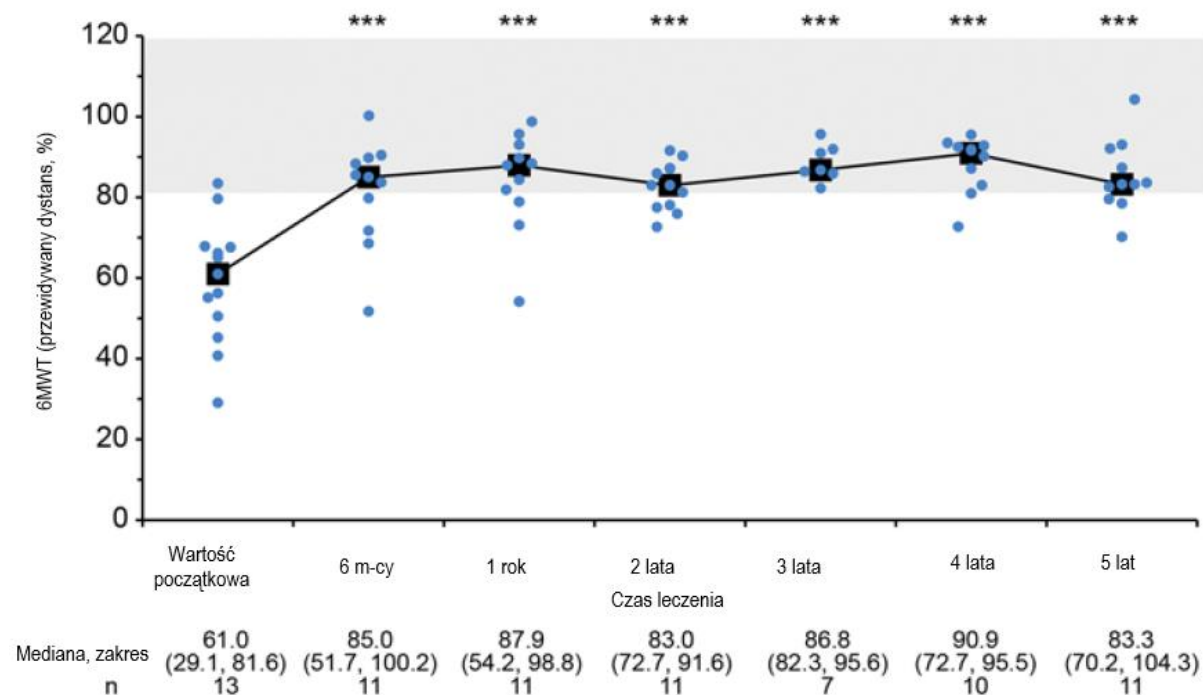
Wyniki uzyskane z badania ENB-006-09 oraz jego kontynuacji ENB-008-10 wskazują, że przed rozpoczęciem leczenia, opóźnienia w rozwoju dużej motoryki i niepełnosprawność funkcjonalna zostały udokumentowane u większości uczestników badania. Wynik testu 6MWT przeprowadzonego na początku badania wykazał u 9 (69,2) z 13 chorych wynik poniżej 80% wartości przewidywanej. Po 5 latach leczenia 7 (77,8%) z 9 dzieci osiągnęło lub przekroczyło 80% przewidywanej odległości pokonanej w teście 6MWT (średnia, $\pm 2SD$), co świadczy o zdolności do normalnego poruszania się.

Mediana wyniku w teście 6MWT wzrosła z 61% na początku udziału chorych w badaniu do 83% po 5 latach leczenia. Zmiana ta była znamienna statystycznie. Warto podkreślić, że przewidywany dystans pokonywany przez chorych w teście 6MWT osiągnął zakres normy po 6 miesiącach leczenia i utrzymywał się na względnie stałym poziomie do 5 lat. Zmiany wyników uzyskanych dla każdego punktu czasowego oceny są istotne statystycznie względem wartości początkowej ($p \leq 0,0005$).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 16.

Zmiana wyniku w skali 6MWT u chorych leczonych AA w czasie 5 lat



*** $p \leq 0,0005$

Źródło: ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)

5.1.2.2. BOT-2

Oceny sprawności motorycznej chorych dokonano na podstawie skali BOT-2. Mediana wyniku uzyskanego w domenie oceny siły i zwinności na początku udziału chorych w badaniu wyniosła 28 (zakres: 20,0; 37,0), co stanowiło wynik o więcej niż 2 SD poniżej mediany wyniku dla 50 zdrowych rówieśników w tym samym wieku.

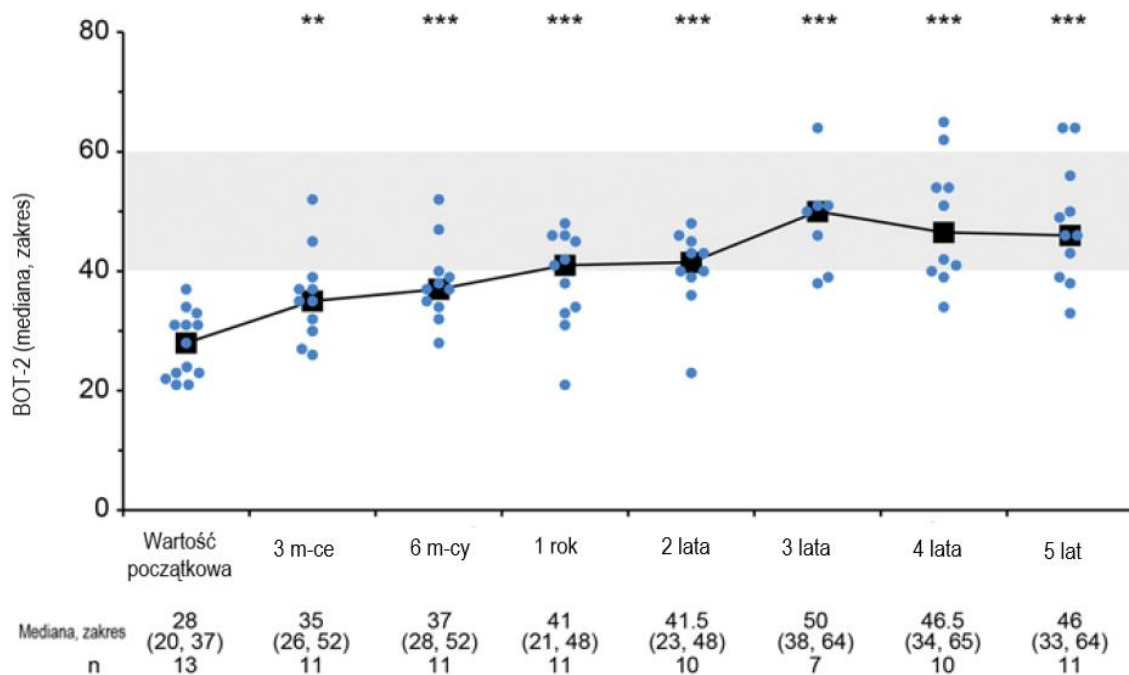
W trakcie terapii z zastosowaniem AA chorzy uzyskali poprawę wyniku, osiągając zakres normy po 12 miesiącach leczenia. Po 5 latach leczenia wynik był znamienne statystycznie lepszy (mediana: 46,0; zakres: 33,0; 64,0).

Warto podkreślić, że już po 3 miesiącach stosowania AA zmiana wyniku względem wartości początkowej była znamienna statystycznie, a wraz z dalszym trwaniem terapii uzyskiwany efekt zdrowotny był coraz wyższy i również w każdym punkcie czasowym oceny wielkość zmiany była znamienna statystycznie względem wartości początkowej.

Wyniki dla chorych leczonych AA w czasie 5 lat przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 17.

Zmiana wyniku w skali BOT-2 u chorych leczonych AA w czasie 5 lat



**p ≤ 0,01,

***p ≤ 0,001

Źródło: ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)

5.1.3. Rozwój somatyczny

5.1.3.1. Z-score dla wzrostu i masy ciała oraz BMI

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 oceniano wpływ stosowania AA na rozwój somatyczny chorych, tj. wpływ na zmianę wzrostu, masy ciała oraz wskaźnika BMI.

Przedstawione dane wskazują na stopniową poprawę wyników w czasie. Warto podkreślić, że w przypadku rozwoju somatycznego u chorych na HPP każda, nawet niewielka poprawa może świadczyć o realnej korzyści zdrowotnej dla chorego.

W badaniu wykazano, że pierwsza znamienna statystycznie poprawa Z-score dla wzrostu została odnotowana po 18 miesiącach leczenia, natomiast dla masy ciała i BMI było to odpowiednio 6 tygodni i 60 miesięcy.

Dla każdego z ocenianych parametrów wyniki uzyskane po 5 latach leczenia świadczą o znamiennej statystycznie poprawie wyników oceny rozwoju somatycznego.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunkach poniżej.

Tabela 25.

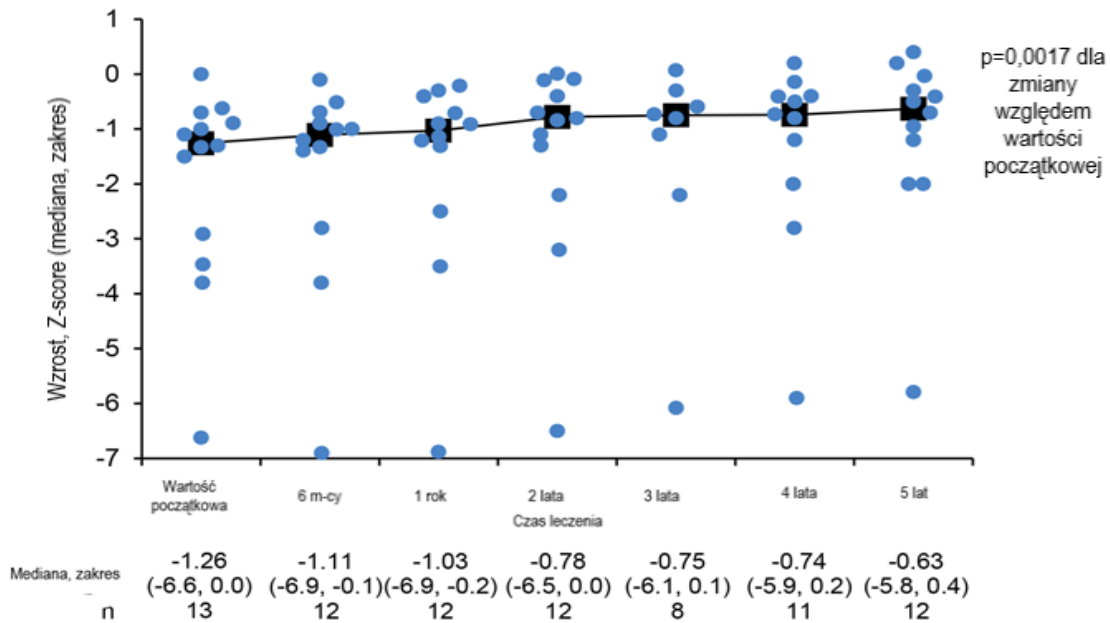
Wystąpienie pierwszej znamiennej statystycznie poprawy wyniku Z-score dla oceny rozwoju somatycznego względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS [mies.]	AA		IS
			Mediana (zakres)	N	
Zmiana wyniku Z-score względem wartości początkowych – wystąpienie pierwszej znamiennej statystycznej poprawy					
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Wzrost	18	-0,87 (-6,6; -0,3)	13	TAK p=0,0257*
	Masa ciała	1,4**	-0,92 (-8,0; 2,1)	13	TAK p=0,0048*
	BMI	60	0,05 (-1,0; 2,2)	13	TAK p=0,0077)*

*p-wartość wskazana w publikacji

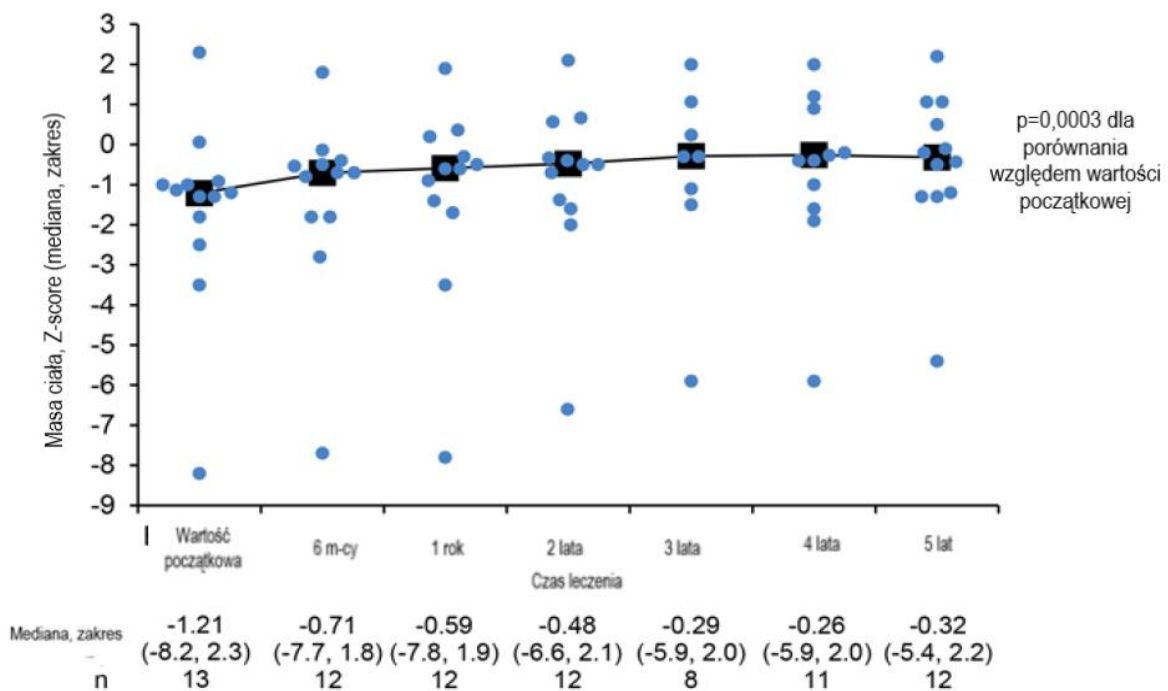
**1,4 mies. odpowiada 6 tyg.

Rysunek 18.
Zmiana Z-score dla wzrostu u chorych leczonych AA w czasie 5 lat



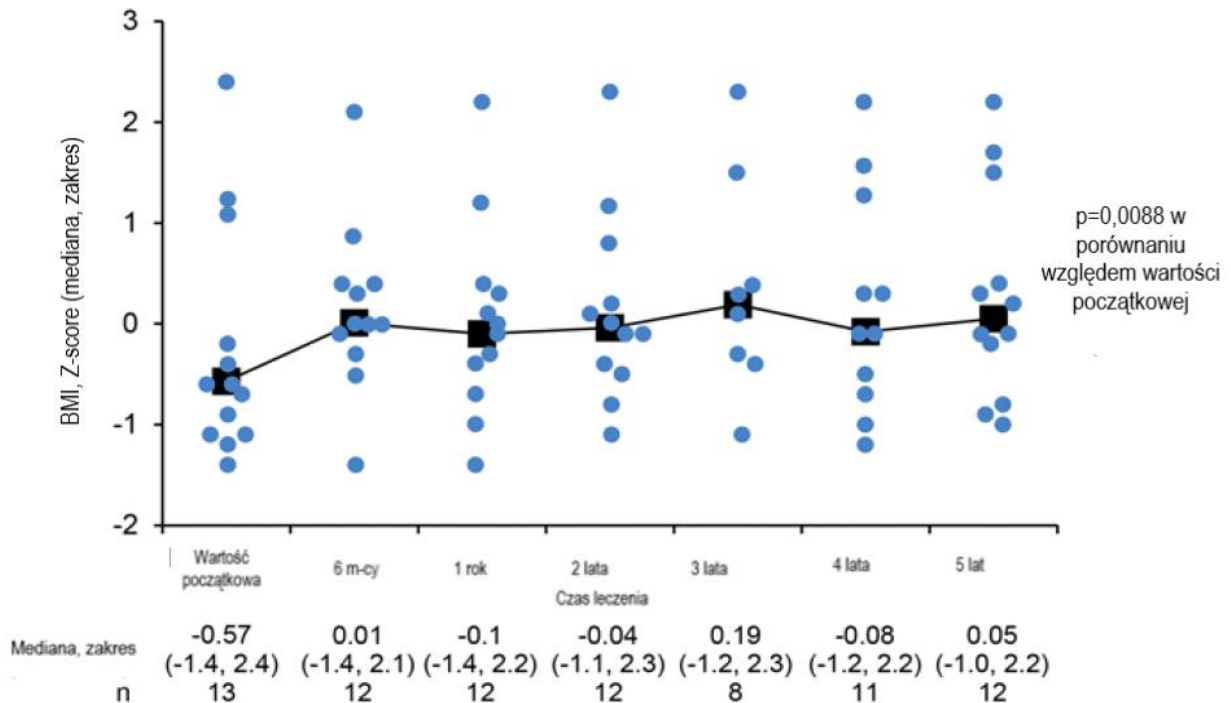
Źródło: ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)

Rysunek 19.
Zmiana Z-score dla masy ciała u chorych leczonych AA w czasie 5 lat



Źródło: ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)

Rysunek 20.
Zmiana Z-score dla wskaźnika BMI u chorych leczonych AA w czasie 5 lat



Źródło: ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)

5.1.4. Jakość życia

5.1.4.1. CHAQ

Oceny niepełnosprawności u chorych poddanych terapii AA przez okres do 5 lat dokonano na podstawie skali CHAQ, w której zakres możliwych do uzyskania wyników zawiera się w zakresie od 0 do 3 punktów i im wyższa liczba punktów tym wyższy stopień bólu i niepełnosprawności. Klinicznie istotne postępy utrzymywały się przez okres 5 lat leczenia.

Warto zauważyć, że znamiennej statystycznie redukcję wyniku w skali CHAQ zaobserwowano już po pierwszych 3 miesiącach leczenia. Wielkość korzystnego efektu zwiększała się w czasie.

Na początku udziału chorych w badaniu, podwyższony wynik w skali CHAQ wynosił w domenie oceny bólu 20,0 [zakres: 0,0; 72,0] a w domenie niepełnosprawności 1,0 [zakres: 0,0; 2,3]. Po 5 latach leczenia podwyższone wyniki w skali CHAQ, zarówno w domenie oceny bólu, jak również w zakresie oceny niepełnosprawności uległy redukcji w taki sposób, że mediany wyniosły odpowiednio 0,0 (zakres: 0,0; 60,0), $p=0,1125$ oraz 0,0 (zakres: 0,0; 1,0), $p=0,0002$.

Wyniki jednoznacznie wskazują na poprawę jakości życia chorych na HPP leczonych AA.

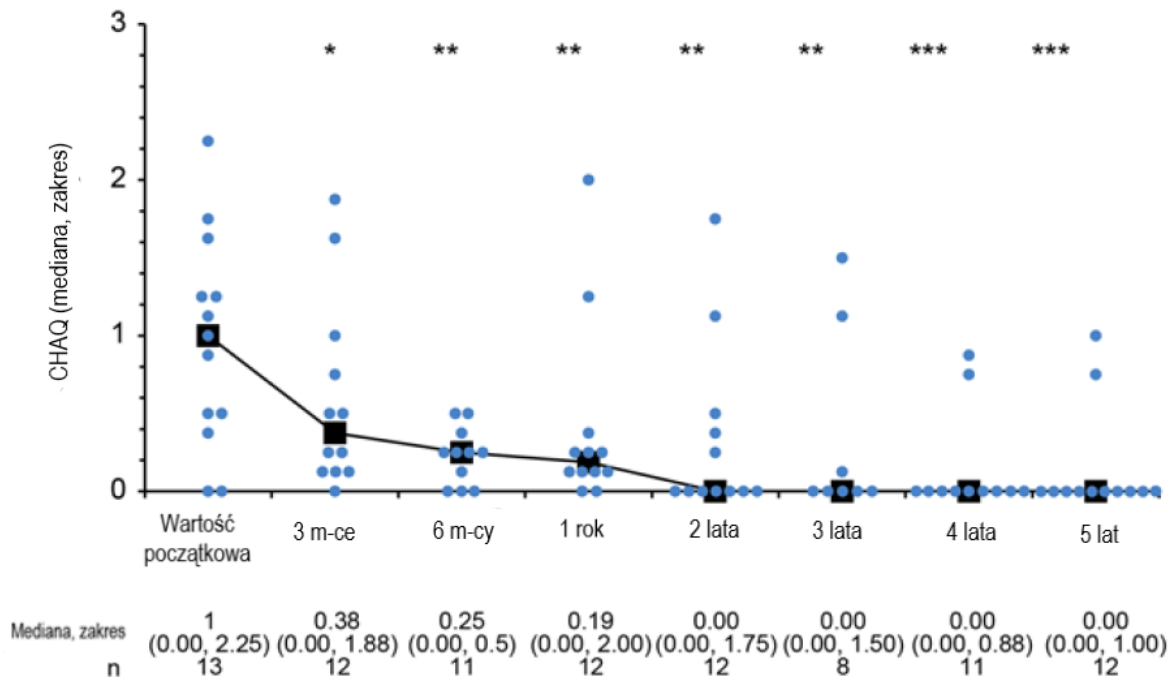
Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Zmiana wyniku w skali CHAQ u chorych leczonych AA

Badanie	Grupa	Zmiana wyniku w skali CHAQ względem wartości początkowych		IS
		Mediana (zakres)	N	
Zmiana wyniku w skali CHAQ – ocena bólu w czasie 5 lat względem wartości początkowych.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	0,0 (0,0; 60,0)	12	NIE p=0,1125
Zmiana wyniku w skali CHAQ – ocena niepełnosprawności w czasie 5 lat względem wartości początkowych.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	0,0 (0,0; 1,0)	12	TAK p=0,0002.

Dane dotyczące oceny niepełnosprawności w skali CHAQ przedstawiono na poniższym rysunku. Autorzy publikacji nie zamieścili analogicznego rysunku dla oceny wyniku w domenie oceny bólu.

Rysunek 21.
Zmiana wskaźnika niepełnosprawności na podstawie skali CHAQ u chorych leczonych AA w czasie 5 lat



*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01; ***p ≤ 0,001

Źródło: ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)

5.1.4.2. PODCI

Skala PODCI jest narzędziem, za pomocą którego dokonuje się oceny mobilności chorego w zakresie czynności wykonywanych na co dzień oraz jego ogólnego stanu zdrowia, stopnia nasilenia bólu i zdolności do uczestniczenia w aktywnościach typowych dla młodych ludzi. Ocenę przeprowadza się na podstawie danych zgłaszanych przez rodziców dziecka.

Chorzy włączeni do badania zostali poddani ocenie w skali PODCI na początku udziału w badaniu. Uzyskane wyniki znajdowały się poza granicami normy, tj. mediana wyniku wyniosła 27,0 (zakres: -2,0; 55,0).

Zastosowanie leczenia AA doprowadziło w czasie 5 lat do poprawy wyniku w skali PODCI do poziomu nieco powyżej normy. Mediana wyniku wyniosła 52,0 (zakres 28,0; 57,0) a zmiana była znamienna statystycznie w stosunku do wartości początkowej ($p=0,0002$).

Wyniki jednoznacznie wskazują na poprawę jakości życia chorych na HPP leczonych AA.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Zmiana wyniku w skali PODCI u chorych leczonych AA

Badanie	Grupa	Zmiana wyniku w skali PODCI względem wartości początkowych		IS
		Mediana (zakres)	N	
Zmiana wyniku w skali PODCI w czasie 5 lat względem wartości początkowych.				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	AA	52,0 (28,0; 57,0)	12	TAK $p=0,0002$

5.2. Ocena bezpieczeństwa

5.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b) nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego, co zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 28
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Czas trwania OBS: do 5 lat	0 (0,0)	13

5.2.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 nie odnotowano żadnego przypadku zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, natomiast u wszystkich chorych raportowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia. Należy jednak podkreślić, że większość z nich (86%) została ocenionych jako zdarzenie o łagodnym stopniu nasilenia, a pozostałe 14% zdarzeń – o umiarkowanym stopniu nasilenia.

Większość zdarzeń niepożądanych ogółem (53%) zostało uznanych przez badaczy za niezwiązane z leczeniem, przy czym warto zauważyć, iż po wykluczeniu reakcji w miejscu wstrzyknięcia jedynie 2% zdarzeń niepożądanych ogółem uznano za związane z leczeniem.

W publikacji podano informację, zgodnie z którą ogniskowa lipohipertrofia wystąpiła u 8 chorych (61,5%) – łącznie 26 zdarzeń, z czego 8 zdarzeń oceniono jako o umiarkowanym stopniu nasilenia, a pozostałe jako łagodne. Zdarzenia te nie doprowadziły do konieczności modyfikacji dawki. Lipohipertrofia wystąpiła u 6 chorych (46,2%) otrzymujących 6 wstrzyknięć tygodniowo i 2 chorych (15,4%) otrzymujących 3 wstrzyknięcia tygodniowo (wszyscy chorzy otrzymywali tę samą tygodniową dawkę AA). Po przekroczeniu 3 lat obserwacji lipohipertrofia utrzymywała się u 6 spośród 8 chorych (75%). Dawka asfotazy alfa została zmniejszona u 1 chorego, u którego wystąpiły łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (liczne zmiany zabarwienia na skórze).

Należy podkreślić, że przez cały czas trwania badania ENB-006-09/ENB-008-10 nie odnotowano przypadku wystąpienia zwapnień ektopowych. Jednakże, u 46% chorych stwierdzono obecność małych refrakcyjnych złogów w spojówce lub rogówce, które prawdopodobnie zawierały wapń. W przypadku 5 chorych uznano, że są one możliwe/prawdopodobnie związane z leczeniem. Co istotne, nie zostały one uznane za klinicznie istotne ani widoczne.

Podobnie nie raportowano przypadków nefrokalcynozy. Po około 2 latach leczenia badanie ultrasonograficzne nerek wykazało obecność "ogniskowej echogeniczności", co było związane z kamieniem nerkowym o małych rozmiarach obecnym przez 6 miesięcy w 1 nerce chorego.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia		Czas trwania OBS: do 5 lat	13 (100,0)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		Czas trwania OBS: do 5 lat	0 (0,0)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Ogniskowa lipohipertrofia	Ogółem	Czas trwania OBS: do 3 lat	8 (61,5)	13
		AA podawana 6QW		6 (46,2)	13
		AA podawana 3QW		2 (15,4)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Ogniskowa lipohipertrofia		Czas trwania OBS: do 5 lat	6 (46,2)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Refrakcyjne złogi w spojówce lub rogówce		Czas trwania OBS: do 3 lat	6 (46,2)	13

5.2.3. Reakcja związana ze wstrzyknięciem i reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 umieszczono informację, zgodnie z którą podczas pierwszego miesiąca leczenia u 4 chorych (30,8%) raportowano 10 reakcji związanych ze wstrzyknięciem. Wszystkie zostały sklasyfikowane jako reakcje w miejscu wstrzyknięcia z wyjątkiem nudności i obrzęku obwodowego u 1 chorego. Należy podkreślić, że wszystkie ww. zdarzenia zostały ocenione przez badaczy jako zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia stanowiły jednocześnie najczęściej występujące działania niepożądane – raportowano je u ok. 92% chorych. Stopień nasilenia większości z nich określono jako łagodny.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30
Częstość występowania reakcji związanych ze wstrzyknięciem i reakcji w miejscu wstrzyknięcia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Reakcje związane ze wstrzyknięciem				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Reakcje związane ze wstrzyknięciem ogółem	Czas trwania OBS: 1 mies.	4 (30,8)	13
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem	Czas trwania OBS: do 5 lat	12 (92,3)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Rumień	Czas trwania OBS: do 5 lat	11 (84,6)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Hipertrofia	Czas trwania OBS: do 5 lat	8 (61,5)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Świąd	Czas trwania OBS: do 5 lat	7 (53,8)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Ból	Czas trwania OBS: do 5 lat	6 (46,2)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Atrofia	Czas trwania OBS: do 5 lat	5 (38,5)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Przebarwienie	Czas trwania OBS: do 5 lat	5 (38,5)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Obrzęk	Czas trwania OBS: do 5 lat	3 (23,1)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Stwardnienie	Czas trwania OBS: do 5 lat	1 (7,7)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Brodawka korzeniowa	Czas trwania OBS: do 5 lat	1 (7,7)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Grudka	Czas trwania OBS: do 5 lat	1 (7,7)	13
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Pokrzywka	Czas trwania OBS: do 5 lat	1 (7,7)	13

5.2.4. Zgony

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, co zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 31
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Zgony				
ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Zgony ogółem	Czas trwania OBS: do 5 lat	0 (0,0)	13

6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa u chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat

Badanie ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019) włączono do analizy wyłącznie uzupełniająco, w celu przedstawienia wyników dla całego programu badawczego dla AA, Zasadniczo nie spełnia ono w pełni kryteriów włączenia do analizy, ponieważ w badaniu uczestniczyli młodzież i dorośli chorzy na HPP (zakres wieku: 13–66 lat). W momencie włączenia chorych do badania w grupie chorych leczonych AA 10 (76,9%) stanowili chorzy dorośli z początkiem choroby w wieku dziecięcym, którzy zgodnie z intencją Wnioskodawcy, nie spełniliby kryterium włączenia do wnioskowanego Programu lekowego ze względu na fakt, iż nie rozpoczęli oni leczenia AA przed ukończeniem 18 r.ż.

Wielkość dawki AA była zgodna z zalecaną w ChPL Strensiq (6 mg /kg/tydz.) w okresie dopiero od 1 roku leczenia. Do tego czasu chorzy stosowali w okresie do 6 miesięcy dawkę 0,3 lub 0,5 mg/kg/d a w okresie od 6 miesięcy do roku dawkę 0,5 mg/kg/d, a więc dawki niższe niż zalecane w ChPL.

Biorąc pod uwagę powyższe zdecydowano o uzupełnieniu oceny skuteczności AA o dane dla wyniku 6MWT, który jest istotnym i wiarygodnym z punktu widzenia oceny rozwoju psychoruchowego chorych na HPP efektem zdrowotnym i co istotne, wysoko skorelowanym z ciężkością przebiegu choroby oraz jej progresją. Na tej podstawie uznano również, że wyniki 6MWT stanowią kluczowy parametr w analizie ekonomicznej dla AA w leczeniu HPP.

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowo wyniki 6MWT a dodatkowo dokonano omówienia wyników dla pozostałych efektów zdrowotnych ocenianych w badaniu ENB-009-10.

6.1. Rozwój psychoruchowy – 6MWT

W badaniu ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019) ocenę wyniku 6MWT przeprowadzono na początku udziału w badaniu u wszystkich chorych poddanych randomizacji.

W pierwszym 6-miesięcznym okresie leczenia jedynie u 4 z 6 chorych z grupy BSC dostępne były wyniki na początku i po 6 miesiącach udziału w badaniu. W przypadku chorych leczonych AA, dane te były dostępne dla wszystkich 13 uczestników.

Ze względu na niską liczebność chorych w grupie kontrolnej i pomimo korzystnego wyniku w grupie badanej, uzyskana różnica okazała się być nieistotna statystycznie.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Zmiana wyniku 6MWT w stosunku do wartości początkowych u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC

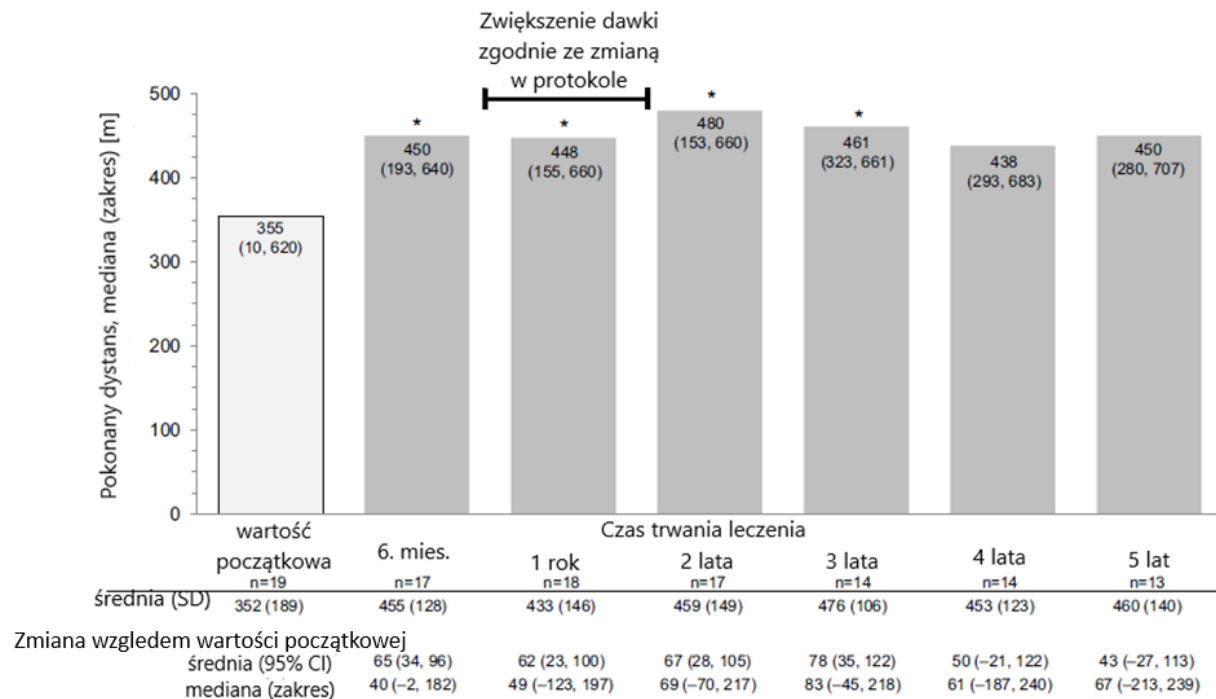
Badanie (publikacja)	Grupa	6MWT		IS
		Mediana (zakres) [m]	N	
Wynik 6MWT w czasie 6 mies. w porównaniu do wartości początkowych				
ENB-009-10 (Kishnani 2019)	AA	35 (-2; 182)	13	TAK p<0,13*
	BSC	-7 (46; 113)	4	

Łącznie dla danych z okresu leczenia podstawowego (pierwszych 6 miesięcy) i przedłużonej fazy badania, wyniki uzyskane z badania ENB-009-10 wskazują, że mediana odległości pokonanej przez chorych wzrosła z 355 m (zakres: 10, 620, n=19) przed rozpoczęciem leczenia do 450 m (zakres: 280, 707, n=13) po 5 latach leczenia. Wzrost pokonanego dystansu w porównaniu do wartości początkowych był statystycznie istotny w miesiącu 6. oraz w latach 1., 2. i 3. (p <0,05).

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 22.

Zmiana pokonanego dystansu mierzonego 6MWT u chorych leczonych AA w czasie 5 lat



*p < 0,05

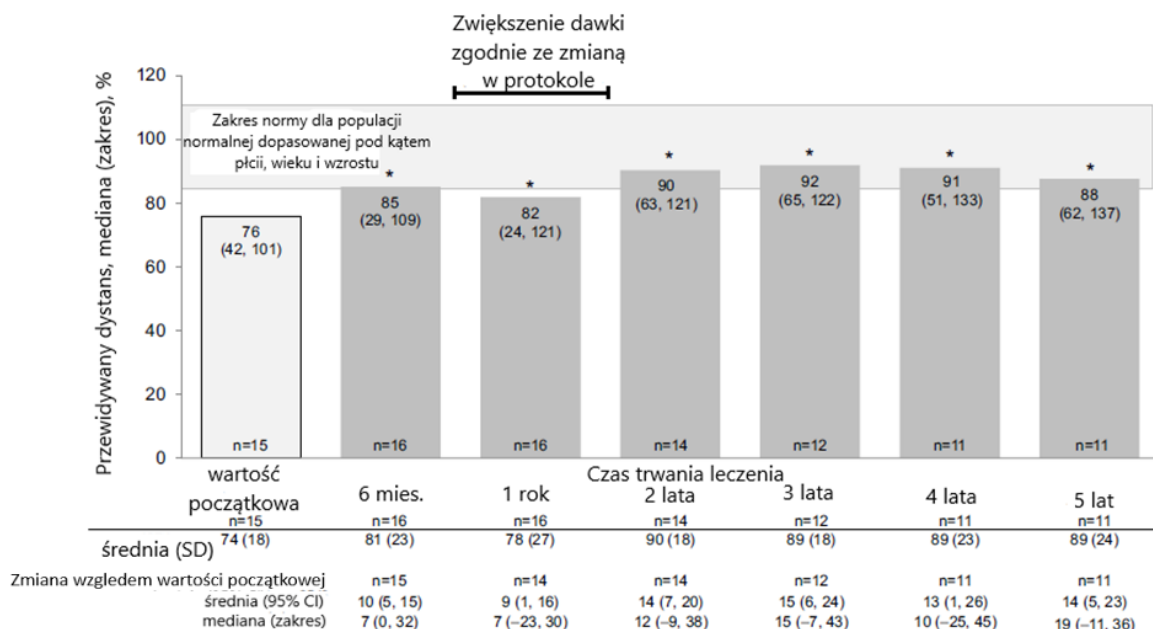
Źródło: ENB-009-10 (Kishnani 2019)

W badaniu ENB-009-10 obserwowano również wzrost mediany przewidywanego dystansu mierzonego testem 6MWT – na początku trwania badania dystans ten określono jako poniżej normy, tj. <84% i wyniósł on wówczas 76% (n=15).

W 6. miesiącu obserwacji przewidywany dystans wzrósł do 85% (n=16), co oznacza wynik zawierający się w zakresie uznawanym za prawidłowy w populacji dopasowanej pod względem płci, wieku i wzrostu. W 5. roku leczenia dystans ten utrzymywał się na poziomie 88% (n=11) w grupie chorych otrzymujących asfotazę alfa. Wzrost przewidywanego dystansu w porównaniu do wartości początkowych był statystycznie istotny w miesiącu 6. oraz w latach 1., 2., 3., 4. i 5 (p < 0,05).

Rysunek 23.

Zmiana przewidywanego dystansu mierzonego 6MWT u chorych leczonych AA w czasie 5 lat



*p < 0,05

Źródło: ENB-009-10 (Kishnani 2019)

6.2. Omówienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla pozostałych punktów końcowych

W badaniu ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019) w ramach oceny skuteczności, poza 6MWT, dokonano analizy wyników dla następujących punktów końcowych:

- Ocena wyniku w skali BOT-2, u osób w wieku 4 – 21 lat – w czasie trwania badania wyniki w podskali szybkości biegu/ zwinności oraz podskali siły chorych uległy poprawie z wartości mediany wynoszących odpowiednio 3,0 (zakres: -1; 12) i 2,0 (zakres: -3; 8) w 6 mies. badania do 4,0 (zakres: -5; 18) i 3,5 (zakres: -9; 9) po 5 latach badania;
- Ocena nasilenia bólu za pomocą kwestionariusza BPI-SF – w czasie trwania leczenia asfotazą alfa nastąpiła redukcja nasilenia bólu, zarówno w czasie do 6 miesięcy, jak i w przedłużonej fazie badania trwającej 5 lat;

- Ocena mineralizacji i gęstości mineralnej kości – zaobserwowano istotnie statystyczną redukcję w zakresie opóźnienia czasu mineralizacji kości w grupie leczonej asfotazą alfa po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowej.
W czasie 5 lat leczenia asfotazą odnotowano istotne statystycznie różnice w gęstości mineralnej kości w porównaniu do wartości początkowych. Istotnie statystycznie różnice zostały zaobserwowane po zwiększeniu dawki leku z 0,5 mg/kg m.c./dzień do 1 mg/kg m.c./dzień po 1 roku;
- Ocena profilu bezpieczeństwa w czasie 5 lat:
 - w badaniu nie odnotowano żadnych zgonów;
 - AA był ogólnie dobrze tolerowany w czasie badania;
 - U wszystkich chorych wystąpiło ≥ 1 TEAE. Ogółem odnotowano wystąpienie 1 145 zdarzeń, z których większość miała nasilenie łagodne (75%) lub umiarkowane (20%);
 - Najczęstszymi TEAE były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (34%), które wystąpiły u wszystkich chorych;
 - Najczęstszymi TEAE występującymi u ≥ 5 chorych były rumień (68%), krwihak (53%), przebarwienia skóry (47%), inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (37%), ból (32%), atrofia (26%) i świąd (26%);
 - Dwóch chorych doświadczyło reakcji nadwrażliwości związanych z zakażeniem oraz po 1 chorym doświadczyło niedoczulicy jamy ustnej i dreszczy oraz reakcji anafilaktoidalnej, z czego każda została uznana za umiarkowane zdarzenie niepożądane;
 - Podczas leczenia u 9 chorych zgłoszono łącznie 29 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z czego 8 zdarzeń u 2 chorych zostało ocenionych przez badacza jako związane z badanym lekiem (niedoczulica jamy ustnej, dreszcze, ból kończyn i ból głowy u 1. chorego oraz reakcja nadwrażliwości i reakcja rzekomoanafilaktyczna u 1 chorego).

7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa w populacji azjatyckiej

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa asfotazy alfa w populacji azjatyckiej została przeprowadzona wyłącznie uzupełniająco, w odpowiedzi na uwagi sformułowane przez Analityków Agencji w piśmie OT.423.1.27.2023.11.IT z dnia 11 lipca 2023 r. na podstawie badania HPP JEAP-01 (*Kitaoka 2017*).

Badanie HPP JEAP-01 było otwartym, jednoramiennym, wieloośrodkowym (11 ośrodków z Japonii) badaniem klinicznym obejmującym 13 pacjentów z HPP, w tym 6 pacjentów z postacią perinatalną, 5 pacjentów z postacią niemowlęcą, 1 pacjenta z postacią dziecięcą oraz 1 pacjenta z postacią dorosłą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia asfotazą alfa.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w poniższych rozdziałach a szczegółową charakterystykę badania – w rozdziale 13.4.

7.1. Ocena skuteczności

7.1.1. Przeżycie całkowite

Wyniki dotyczące oceny przeżycia całkowitego dla chorych leczonych AA wykazały, że wskaźnik przeżycia całkowitego wyniósł 100% na koniec trwania badania (mediana czasu obserwacji 24 tygodnie, zakres: 4-120 tygodni). Świadczy to o wysokiej skuteczności wnioskowanej interwencji.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Wskaźnik przeżycia całkowitego chorych leczonych AA na koniec trwania badania

Badanie	Grupa	OS	
		n (%)	N
Wskaźnik przeżycia całkowitego, mediana obserwacji 24 tygodnie (zakres: 4-120 tygodni)			
HPP JEAP-01 (<i>Kitaoka 2017</i>)	AA	13 (100,0)	13

7.1.2. Przeżycie wolne od wentylacji (VFS)

W czasie trwania badania nie było konieczne rozpoczęcie wspomaganie oddychania u żadnego z 5 chorych, którzy nie wymagali go w momencie włączenia do badania.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Przeżycie wolne od wentylacji (VFS)

Badanie	Grupa	VFS	
		n (%)	N
Wskaźnik VFS, mediana czasu obserwacji 24 tygodni (zakres: 12-60 tygodni)			
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	AA	5 (100,0)	5

7.1.3. Objawy kostne HPP

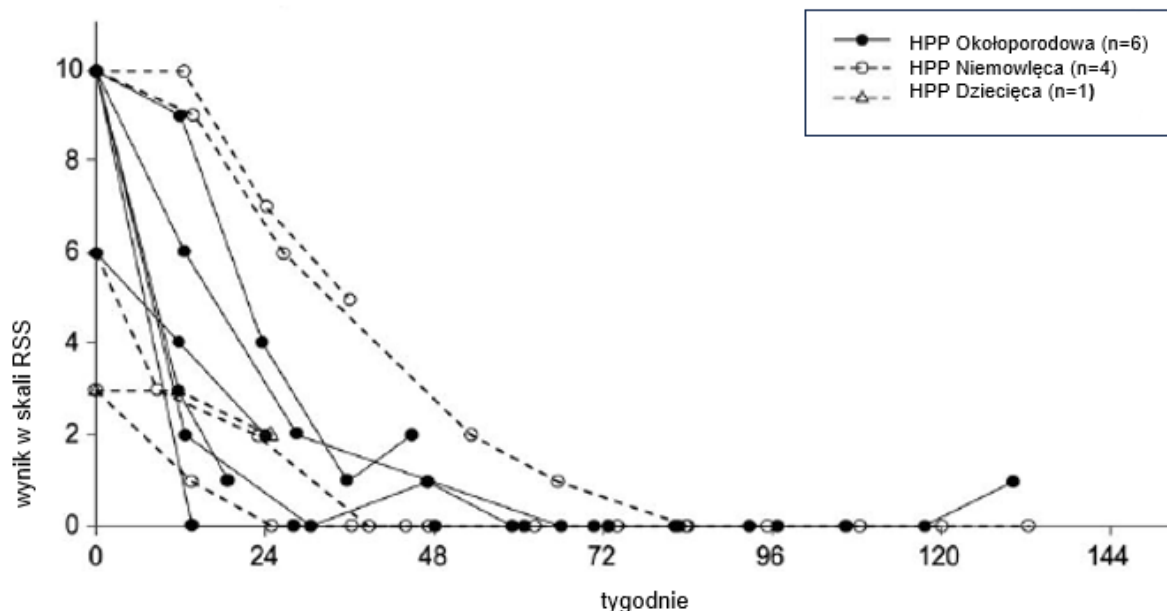
7.1.3.1. RSS

Ciężkość krzywicy w badaniu HPP JEAP-01 mierzono z zastosowaniem skali RSS (skala ciężkości krzywicy). Wyniki skali RSS zawierają się w przedziale od 0 do 10. Oczekiwany efektem leczenia jest redukcja wyniku, ponieważ im niższy wynik tym niższe nasilenie nieprawidłowości w obrębie nadgarstków i stawów kolanowych.

Mediana redukcji wyniku w skali RSS po 12 tygodniach wyniosła 3,4, natomiast po 24 tygodniach 5,4, co świadczy o wysokiej skuteczności terapii AA w zakresie redukcji objawów świadczących o obecności ciężkiej krzywicy wśród chorych z populacji azjatyckiej. Szczegółowe dane przedstawiono na schemacie i w poniższej tabeli.

Rysunek 24.

Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA w badaniu HPP JEAP-01



Źródło: HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)

Tabela 35.

Zmiana wyniku RSS względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	AA		IS
			średnia (SD)	N	
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych	Czas trwania leczenia: 12 tyg.	-3,4 (3,4)	10	TAK p=0,016*
		Czas trwania leczenia: 24 tyg.	-5,4 (2,7)	9	TAK p=0,002*

*p-wartość wskazana w publikacji

7.1.4. Stosowanie metod wspomaganie oddychania

Na początku badania, spośród 13 azjatyckich chorych, 8 chorych stosowało dowolną metodę wspomaganie oddechu, z czego 3 z nich było leczonych nieinwazyjnym wspomaganie oddychania, a 5 chorych wymagało stosowania wspomaganie wentylacji mechanicznej inwazyjnej.

W czasie 251 dni obserwacji, odpowiadającym około 35,9 tygodniom, konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej występowała wyłącznie u 1 chorego, a więc u 4 chorych

zaprzestano stosowania tej metody. W przypadku metody nieinwazyjnej zaobserwowano analogiczną zależność – można było ją przerwać u 1 chorego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Częstość stosowania metod wspomagania oddechu

Badanie	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	AA	
			n (%)	N
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Stosowanie wentylacji mechanicznej inwazyjnej	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (20)	5
	Stosowanie nieinwazyjnej metody wspomagania oddechu		2 (66,7)	3

*odpowiada ok. 35,9 tyg.

7.1.5. Rozwój somatyczny

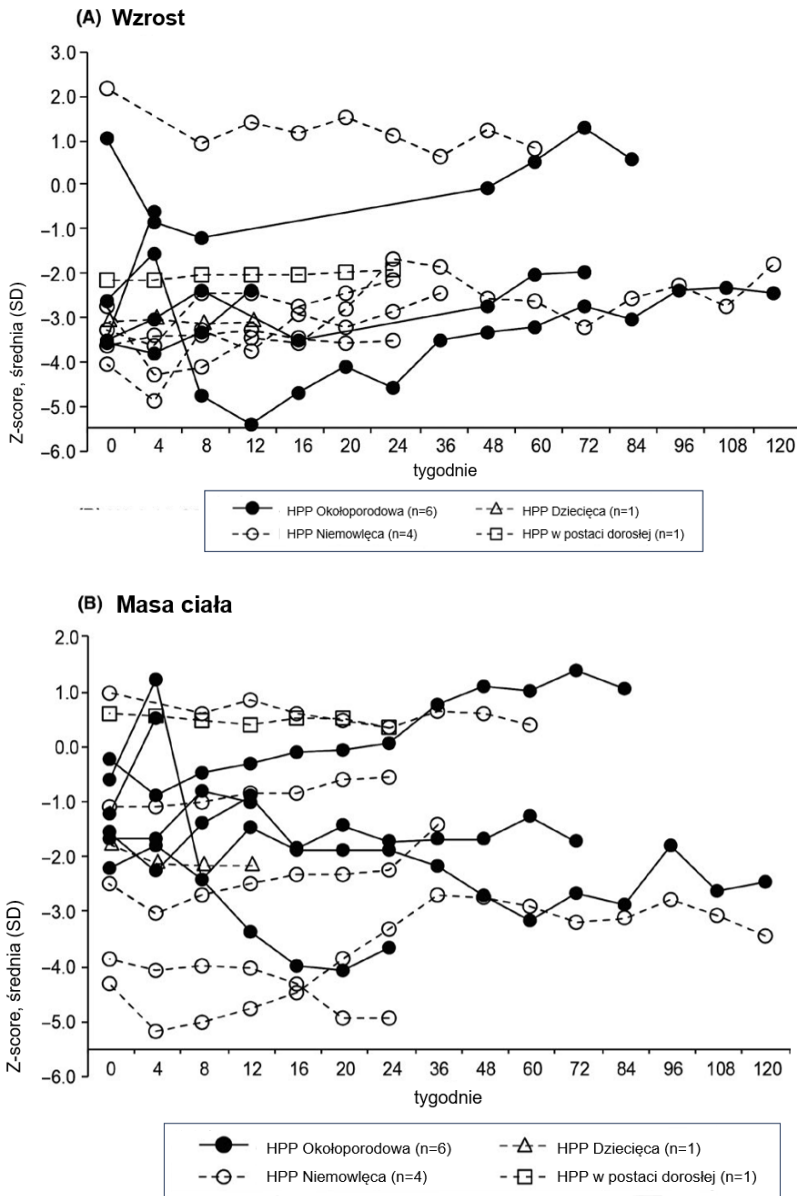
7.1.5.1. Z-score dla wzrostu i masy ciała

W badaniu HPP JEAP-01 oceniano wpływ stosowania AA na rozwój somatyczny chorych, tj. wpływ na zmianę wzrostu i masy ciała.

Przedstawione dane wskazują na poprawę wyników w czasie w populacji chorych azjatyckich. Należy pamiętać, że w przypadku rozwoju somatycznego u chorych na HPP każda, nawet niewielka i nieistotna statystycznie poprawa może świadczyć o realnej korzyści zdrowotnej dla chorego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na schemacie i w poniższej tabeli.

Rysunek 25.
Zmiana wzrostu oraz masy ciała u chorych leczonych AA w badaniu HPP JEAP-01



Źródło: HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)

Tabela 37.
Wystąpienie poprawy wyniku Z-score dla oceny rozwoju somatycznego względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	AA		IS
			średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku Z-score względem wartości początkowych					

Badanie	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	AA		IS
			średnia (SD)	N	
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Wzrost	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni) ^{^^}	-2,0 (1,4)	11	NIE p=0,139*
	Masa ciała		-1,6 (1,7)	13	NIE p=0,881*

*p-wartość wskazana w publikacji

**mediana (zakres): 45,0 (36,0; 57,5)

***mediana (zakres): 43,0 (32,5; 92,5)

[^]mediana (zakres): 63,0 (55,0; 168,5)

^{^^}odpowiada ok. 35,9 tyg. i obejmuje ocenę przeprowadzoną na końcu badania

7.2. Ocena bezpieczeństwa

7.2.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu HPP JEAP-01 u wszystkich 13 chorych raportowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego ogółem. Większość z nich została oceniona jako o łagodnym stopniu nasilenia, co szczegółowo zostało przedstawione w poniższych podrozdziałach.

Dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Zdarzenia niepożądane ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	13 (100,0)	13

*odpowiada ok. 35,9 tyg.

7.2.1.1. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia

W badaniu HPP JEAP-01 częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia wynosiła 15,4%, a więc zdarzenia te obserwowano jedynie u 2 chorych.

Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów badania, u 2 chorych wystąpiło 6 zdarzeń niepożądanych, z czego 2 oceniono jako możliwe związane z ocenianym lekiem, a 4 jako niezwiązane ze stosowaną terapią.

Należy podkreślić, że żadne ze zdarzeń nie wymagało zmiany dawki badanego leku.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	2 (15,4)	13

*odpowiada ok. 35,9 tyg.

7.2.1.2. Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądającym o umiarkowanym stopniu nasilenia było zapalenie płuc, które raportowano u 2 chorych. Pozostałe zdarzenia obserwowano u pojedynczych chorych.

Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 40.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym stopniu nasilenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	5 (38,5)	13
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	3 (23,1)	13
	Zapalenie płuc		2 (15,4)	13
	Zapalenie oskrzeli		1 (7,7)	13
	Zakażenie dróg oddechowych		1 (7,7)	13
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		1 (7,7)	13
Zaburzenia układu nerwowego				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Drgawki, konwulsje		1 (7,7)	13
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Niewydolność oddechowa (ang. <i>respiratory failure</i>)		1 (7,7)	13

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Zaburzenia rozwojowe zębów		1 (7,7)	13
Badania diagnostyczne				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Wydalenie zmniejszonej ilości moczu		1 (7,7)	13

*odpowiada ok. 35,9 tyg.

7.2.1.3. Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia

W badaniu HPP JEAP-01 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o łagodnym stopniu nasilenia zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia. Pozostałe zdarzenia nie były obserwowane częściej niż u 2 chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 41.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o łagodnym stopniu nasilenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	13 (100,0)	13
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	9 (69,2)	13
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		6 (46,2)	13
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej		3 (23,1)	13
	Zapalenie oskrzeli		2 (15,4)	13
	Zapalenie spojówek		2 (15,4)	13
	Nagła wysypka		2 (15,4)	13
	Bakteriemia		1 (7,7)	13
	Cellulitis		1 (7,7)	13
	Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego (grypa żołądkowa)		1 (7,7)	13
	Choroba dłoni, stóp i jamy ustnej		1 (7,7)	13
	Opryszczkowe zapalenie gardła		1 (7,7)	13
	Pleśniawka		1 (7,7)	13

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
	Zapalenie gardła		1 (7,7)	13
	Zapalenie oskrzeli		1 (7,7)	13
	Nieżyt nosa		1 (7,7)	13
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Brodawczak skóry		1 (7,7)	13
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	2 (15,4)	13
	Niedobór żelaza (niedokrwistość z niedoboru żelaza)		2 (15,4)	13
Zaburzenia endokrynologiczne				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	2 (15,4)	13
	Przedwczesne dojrzewanie		2 (15,4)	13
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Hiperfosfatemia		1 (7,7)	13
Zaburzenia naczyniowe				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Hipotensja		1 (7,7)	13
Zaburzenia żołądka i jelit				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	5 (38,5)	13
	Zapalenie jelit		2 (15,4)	13
	Zatwardzenie, zaparcie		1 (7,7)	13
	Hemoroidy		1 (7,7)	13
	Wymioty		1 (7,7)	13
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	6 (46,2)	13
	Egzema		2 (15,4)	13
	Kontaktowe zapalenie skóry		1 (7,7)	13
	Pieluszkowe zapalenie skóry		1 (7,7)	13
	Rumień		1 (7,7)	13
	Podskórne wylewy krwi		1 (7,7)	13
	Choroba skóry powodująca fioletowe plamy na skórze		1 (7,7)	13
	Pokrzywka		1 (7,7)	13
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
	Ogółem		4 (30,8)	13

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Deformacja kości	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	3 (23,1)	13
	Mialgia		1 (7,7)	13
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Zaburzenie czynności cewek nerkowych		1 (7,7)	13
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	2 (15,4)	13
	Kraniosynostoza		2 (15,4)	13
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	8 (61,5)	13
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia		6 (46,2)	13
	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia		3 (23,1)	13
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia		2 (15,4)	13
	Gorączka		2 (15,4)	13
	Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia		1 (7,7)	13
	Ból w miejscu wstrzyknięcia		1 (7,7)	13
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia		1 (7,7)	13
	Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia		1 (7,7)	13
Badania diagnostyczne				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	4 (30,8)	13
	Zwiększone stężenie ALAT		1 (7,7)	13
	Zwiększone stężenie AspAT		1 (7,7)	13
	Pozytywny wynik testu na obecność <i>Acinetobacter</i>		1 (7,7)	13
	Zwiększony poziom gonadotropin we krwi		1 (7,7)	13
	Zwiększony poziom prolaktyny we krwi		1 (7,7)	13
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	4 (30,8)	13
	Ukąszenie stawonoga (ang. <i>arthropod sting</i>)		1 (7,7)	13
	Otarcie skóry		1 (7,7)	13
	Powikłania związane z obecnością rurki do karmienia		1 (7,7)	13
	Oparzenie termiczne		1 (7,7)	13

*odpowiada ok. 35,9 tyg.

7.2.2. Działania niepożądane

Działania niepożądane ogółem wystąpiły u ok. 92% chorych w badaniu HPP JEAP-01. Należy jednak podkreślić, że jedynie rumień w miejscu wstrzyknięcia raportowano u 6 chorych (46,2%). Pozostałe działania niepożądane występowały z częstością nie większą niż ok. 23%.

Jak podkreślili autorzy badania, u żadnego chorego nie odnotowano ogólnoustrojowych reakcji związanych ze wstrzyknięciem, takich jak wstrząs anafilaktyczny lub niedociśnienie.

Szczegóły widoczne są w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Działania niepożądane				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Działania niepożądane ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	12 (92,3)	13
Zaburzenia endokrynologiczne				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Przedwczesne dojrzewanie		1 (7,7)	13
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	2 (15,4)	13
	Hiperfosfatemia		1 (7,7)	13
	Hipokalcemia		1 (7,7)	13
Zaburzenia układu nerwowego				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Drgawki, konwulsje		1 (7,7)	13
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Podskórne wylewy krwi		1 (7,7)	13
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	3 (23,1)	13
	Deformacja kości		3 (23,1)	13
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Zaburzenia czynności cewek nerkowych		1 (7,7)	13

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Kraniosynostoza		1 (7,7)	13
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	6 (46,2)	13
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia		6 (46,2)	13
	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia		3 (23,1)	13
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia		2 (15,4)	13
	Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia		1 (7,7)	13
	Ból w miejscu wstrzyknięcia		1 (7,7)	13
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia		1 (7,7)	13
	Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia		1 (7,7)	13
Badania diagnostyczne				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	3 (23,1)	13
	Zwiększone stężenie ALAT		2 (15,4)	13
	Zwiększone stężenie AspAT		2 (15,4)	13
	Zwiększony poziom gonadotropin we krwi		1 (7,7)	13
	Zwiększony poziom prolaktyny we krwi		1 (7,7)	13
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Ogółem	Czas trwania leczenia, mediana: 251 dni (zakres 49–868 dni)*	1 (7,7)	13
	Otarcie skóry (ang. <i>excoriation</i>)		1 (7,7)	13

*odpowiada ok. 35,9 tyg.

8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono także na podstawie danych z dokumentu EMA 2015 i uzupełniająco z dokumentu EMA 2021.

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie EMA 2021, asfotaza alfa wskazana jest do stosowania w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją o początku w wieku dziecięcym w leczeniu objawów kostnych choroby. Zalecany schemat dawkowania asfotazy alfa wynosi 2 mg /kg masy ciała podawane

podskórnie trzy razy w tygodniu lub 1 mg/kg masy ciała podawane podskórnie sześć razy w tygodniu. Maksymalna zalecana dawka asfotazy alfa to 6 mg/kg/tydzień.

Korzyści ze stosowania produktu leczniczego Strensiq® w populacji chorych z HPP w postaci o początku w wieku dziecięcym zostały opisane w 3 otwartych, bez grupy kontrolnej, nierandomizowanych badaniach 2. fazy (ENB-002-08, ENB-006-09 i ENB-010-10). Przedstawiono również badanie ENB-009-10 (badanie otwarte, z równoczesną grupą kontrolną, którą stanowili chorzy nieleczeni), badanie ENB-011-10 (badanie retrospektywne, nieeksperymentalne) oraz badanie ENB-001-08, stanowiące krótkoterminowe badanie bezpieczeństwa, tolerancji i farmakodynamiki asfotazy alfa. Badania te, wyłączając chorych z historycznej grupy kontrolnej, obejmowały 71 chorych. W analizie przedstawiono ponad to wyniki ekstrapolowanego badania AXN100107PIP, którego celem była ocena wpływu asfotazy alfa na stosunek korzyści do ryzyka u chorych w wieku od 6 miesięcy do <3 lat z HPP o początku w wieku młodzieńczym. W dokumencie EMA 2021 podkreślono, że wyniki tej ekstrapolacji potwierdzają stosunek korzyści do ryzyka asfotazy alfa wykazany w wymienionych badaniach klinicznych dla produktu leczniczego Strensiq®.

W obrębie korzyści ze stosowania produktu leczniczego Strensiq® wskazano, że:

- większość wyników wykazujących skuteczność asfotazy alfa w leczeniu HPP dotyczyła populacji chorych z HPP w wieku poniżej 13 lat. Skuteczność asfotazy alfa, mierzona skalą RGI-C, zmianą histologii kości (grubość osteoidu, objętość osteoidu i zaburzenia mineralizacji kości) oraz wartościami przyrostu wzrostu, najwyższa była w populacji chorych w wieku od 5 do 12 lat, biorącej udział w badaniach 06-09 / 08-10;
 - wykazano skuteczność produktu leczniczego Strensiq® stosowanego u chorych na HPP w wieku od 0,5 do 35 miesięcy, którzy wzięli udział w badaniu 002-08 / 003-08 – u 7 spośród 11 chorych odnotowano wzrost wyniku w skali RGI-C o 2 punkty w 24 tygodniu leczenia, przy czym wartości przyrostu wzrostu podlegały wahaniom, co jest spowodowane prawdopodobnie cięższą postacią choroby i większym obciążeniem chorobami współistniejącymi u młodszych chorych;
 - pomimo tego, iż przyrost wzrostu odnotowany w trakcie badań analizujących skuteczność asfotazy alfa związany może być ze wzmożonym monitorowaniem tego punktu końcowego w trakcie badań, to biorąc pod uwagę, że w przypadku innych opcji terapeutycznych nie wykazano takiego działania, efekt ten uznaje się za prawdopodobnie specyficzny dla asfotazy alfa;
-

- dane zgromadzone podczas badań fazy 2 wykazały istotną poprawę w zakresie stanu kolan, dłoni i nadgarstków, co zostało uwidocznione za pomocą badania rentgenowskiego. Ponadto, skuteczność ta została potwierdzona przez populację chorych z HPP, biorących udział w badaniach – w ciągu pierwszych 6 miesięcy ekspozycji na lek zgłaszano głównie poprawę w zakresie sprawności fizycznej;
- w badaniu 006-09/08-10 chorzy stosujący asfotazę alfa osiągnęli poprawę w zakresie objawów kostnych występujących w przebiegu HPP, mierzonych skalą RGI-C, wynoszącą +2 i +3 w trakcie pierwszych 6 miesięcy ekspozycji na wnioskowaną technologię, a efekt ten utrzymywał się przez cały czas trwania badania. Takiej zmiany nie odnotowano w przypadku chorych z historycznej grupy kontrolnej. Uważa się ponad to, że poprawa w zakresie statycznych i dynamicznych pomiarów patofizjologii jest istotna klinicznie. Dodatkowo, u dzieci stosujących asfotazę alfa (9/13 chorych) odnotowano przyrost wzrostu zbliżony do danych referencyjnych dotyczących dzieci zdrowych;
- w przypadku większości chorych (12/21 chorych) biorących udział w badaniach 002-08 / 003-08 i 010-10, u których istniała konieczność stosowania metod wspomaganego oddechu, stosowane metody wentylacji zostały odstawione;
- w każdym badaniu asfotazy alfa oceniano bezpieczeństwo stosowanego leczenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono reakcje w miejscu wstrzyknięcia i reakcje związane z wstrzyknięciem. Zdarzenia te były możliwe do kontrolowania (ang. *manageable*) i zostały uznane przez CHMP jako akceptowalne. Inne zdarzenia niepożądane występujące rzadziej także uznano za możliwe do kontrolowania w ramach uzgodnionego planu zarządzania ryzykiem i działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane były dobrze tolerowane przez chorych biorących udział w badaniach;
- stosunek korzyści do ryzyka asfotazy alfa wykazany w planie badań pediatrycznych (PIP, ang. *Paediatric Investigation Plan*) jest zgodny ze znanym stosunkiem korzyści do ryzyka wykazanym w populacji chorych z HPP o początku w wieku pediatrycznym.

W dokumencie zidentyfikowano następujące obszary ryzyka:

- brak dostatecznych danych wskazujących na skuteczność asfotazy alfa u chorych w wieku od 13 do 66 lat uczestniczących w badaniu 009-10. Wyniki biopsji wskazują, że zahamowanie opóźnienia mineralizacji kości nastąpić może w konsekwencji

stosowania produktu leczniczego Strensiq®, jednak jednoznaczna interpretacja wyników jest utrudniona ze względu na zastosowaną technikę wykonania biopsji kości, niewielką liczbę chorych biorących udział w badaniu, a także z związku z faktem, iż chorzy stosowali asfotazę alfa w dawce niższej, niż zalecana. Dodatkowo, nie są dostępne dane wskazujące na skuteczność leczenia w zakresie poprawy patofizjologii kości w grupie wiekowej 13-66 lat. Wątpliwości co do skuteczności leczenia są największe w przypadku chorych w wieku ≥ 18 lat (w szczególności tych, którzy rozpoczynają leczenie w wieku ≥ 18 lat). Uważa się, że zróżnicowane odpowiedzi na leczenie asfotazą alfa, uzależnione od wieku chorych, mogą wskazywać na niejednorodność wyników badań;

- istnieje ograniczona ilość danych klinicznych w przypadku chorych w wieku ≥ 18 lat. W dokumencie EMA 2015 wskazano na brak kluczowych danych dotyczących zarówno optymalnej wysokości dawki produktu leczniczego Strensiq®, jak i schematu dawkowania;
- w trakcie badań klinicznych, główne cele badań w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego podlegały zmianom w zakresie sposobu interpretacji pierwszorzędowego punktu końcowego. Dodatkowo, na podstawie zgromadzonych danych, wprowadzono modyfikacje w zakresie podawanej dawki produktu leczniczego Strensiq® oraz kryteriach wyłączenia i wykluczenia z badań. W związku z tym zachodzi konieczność ostrożnego interpretowania danych;
- interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona w związku z metodologią badań: wyłącznie jedno badanie (badanie 009-10) stanowiło badanie z równoczesną grupą kontrolną, przy czym grupa ta obejmowała chorych nieleczonych, w przeciwieństwie do placebo. Istnieją więc obawy, że przeprowadzenie badań otwartych, bez grup kontrolnych, nierandomizowanych przekłada się na ryzyko błędu (ang. *bias*) związanego z faworyzowaniem analizowanego leku;
- wykorzystanie danych pochodzących z historycznej grupy kontrolnej uznano za przydatne, jednak podkreślono poprawę w zakresie standardowych metod postępowania i rozwój technologii, zwłaszcza technologii wspomagających oddychanie, co utrudnia przeprowadzenie bezpośredniego porównania z wynikami skuteczności klinicznej pochodzącymi z badań nad asfotazą alfa;
- biorąc pod uwagę ograniczoną jakość danych wprowadzonych do modelu, dane pochodzące z modelowania należy interpretować z ostrożnością;

- z powodu małej liczebności analizowanej populacji istnieje niepewność związana z wykryciem zdarzeń niepożądanych innych niż zdarzenia, które występowały najczęściej lub były najbardziej dotkliwe, a także niepewność wynikająca z faktu, że wysoka liczba powikłań występujących w przebiegu HPP może przełożyć się na maskowanie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem asfotazy alfa. Uważa się, że nie istnieją wystarczające dane, na podstawie których możliwe byłoby ustalenie związku przyczynowo skutkowego między leczeniem produktem leczniczym Strensiq® a rozwojem lub progresją kraniosynostozy lub zwapnienia ektopowego (które mogą wystąpić w naturalnym przebiegu choroby);
- w związku z wątpliwościami dotyczącymi procedury pobierania próbek i ich analizy, CHMP nie uznał wyników PPI i PLP jako kluczowych dla analizy klinicznej;
- istnieje obawa, że stres metaboliczny powstały w konsekwencji ekspozycji na asfotazę alfa może doprowadzić do relatywnego niedoboru witaminy D i wtórnej nadczynności przytarczyc, a także pojawić się może nieproporcjonalny przyrost masy ciała, co zostało uwzględnione w zapisach ChPL Strensiq®.

W dokumencie EMA 2015 podkreślono, że ograniczona ilość danych związana jest z faktem, iż hipofosfatazja stanowi chorobę wyjątkowo rzadką. Dostarczenie kompleksowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii nie jest więc możliwe. CHMP uznał, że potencjalne korzyści płynące ze stosowania asfotazy alfa, obejmujące zwłaszcza poprawę w nasileniu objawów kostnych choroby i poprawę w zakresie wzrostu przewyższają zdarzenia niepożądane, takie jak reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które oceniono jako tolerowane lub możliwe do kontrolowania. W dokumencie zwrócono też uwagę, że HPP stanowi chorobę wyniszczającą i zagrażającą życiu chorych. Dotychczas żaden inny lek nie jest wskazany w leczeniu HPP. Istnieje duża niezaspokojona potrzeba, aby zapewnić chorym z hipofosfatazją dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje zawarte w dokumentach EMA 2015 i EMA 2021 uznano, iż stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Strensiq® stosowanego w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją o początku w wieku dziecięcym w leczeniu objawów kostnych choroby korzystny.

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- 1 publikacja EMA [ChPL Strensiq®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 publikacja FDA [FDA 2020];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Dodatkową analizę bezpieczeństwa produktu leczniczego Strensiq® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Strensiq® [ChPL Strensiq®].

9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

U chorych leczonych asfotazą alfa zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym objawy przedmiotowe i podmiotowe zgodne z anafilaksją. Do objawów tych należały: trudności w oddychaniu, uczucie dławienia, obrzęk okołoooczodołowy oraz zawroty głowy. Reakcje te występowały w ciągu kilku minut po podskórnym podaniu asfotazy alfa i możliwe jest ich wystąpienie u chorych poddawanych leczeniu przez czas dłuższy niż 1 rok. Do innych reakcji nadwrażliwości należały: wymioty, nudności, gorączka, ból głowy, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem skóry, drażliwość, dreszcze, rumień skóry, wysypka, świąd i hipestezja jamy ustnej. Jeżeli wystąpią takie reakcje, zaleca się natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. Należy uwzględniać obowiązujące standardy medyczne w leczeniu ratunkowym.

Po wystąpieniu ciężkiej reakcji należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem asfotazy alfa poszczególnym chorym, uwzględniając inne czynniki mogące zwiększać ryzyko reakcji nadwrażliwości, takie jak współistniejące zakażenie i (lub) stosowanie antybiotyków. W przypadku podjęcia decyzji o ponownym podaniu produktu leczniczego należy tego dokonać pod nadzorem lekarza i można rozważyć zastosowanie odpowiedniej premedykacji. Chorych należy monitorować pod kątem nawrotu objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

O tym, czy istnieje potrzeba nadzoru w czasie kolejnych podań produktu leczniczego i potrzeba leczenia ratunkowego w przypadku opieki w domu, powinien zdecydować lekarz prowadzący leczenie.

Ciężka lub zagrażająca życiu nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie do ponownego zastosowania produktu leczniczego, jeśli nadwrażliwość nie poddaje się kontroli.

Reakcje na wstrzyknięcie

Podawanie asfotazy alfa może prowadzić do reakcji w miejscu wstrzyknięcia (włączając w to rumień, wysypkę, odbarwienie skóry, świąd, ból, guzki, guzy, atrofie), zdefiniowanych jako jakiegokolwiek działania niepożądane występujące podczas wstrzykiwania lub do końca dnia, w którym nastąpiło wstrzyknięcie. Zmiana miejsca wstrzyknięcia może pomóc w ograniczeniu tych reakcji do minimum.

Jeżeli u chorego wystąpi ciężka reakcja w miejscu wstrzyknięcia, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Strensiq® i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Lipodystrofia

Zgłaszano występowanie miejscowej lipodystrofii, w tym lipoatrofii i lipohipertrofii w miejscach wstrzyknięcia u chorych leczonych przez wiele miesięcy asfotazą alfa w badaniach klinicznych. Chorzy powinni przestrzegać odpowiedniej techniki wstrzykiwania i zmiany jego miejsc.

Kraniosynostoza

W badaniach klinicznych dotyczących asfotazy alfa zgłaszano jako objaw niepożądany kraniosynostozę (związaną z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym), w tym pogorszenie się stanu chorych z kraniosynostozą i wystąpienie malformacji Arnolda-Chiariego, u chorych z hipofosfatazją w wieku <5 lat. Dostępne dane są niewystarczające, aby

potwierdzić związek przyczynowy pomiędzy ekspozycją na produkt leczniczy Strensiq® a progresją kraniosynostozy. Występowanie kraniosynostozy jako manifestacji hipofosfatazji jest udokumentowane w dostępnej literaturze. Kraniosynostoza występowała u 61,3% nieleczonych chorych z hipofosfatazją niemowlęcą w okresie od urodzenia do piątego roku życia. Kraniosynostoza może prowadzić do zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego. Zaleca się okresowe kontrole (włączając w to badanie dna oka w kierunku oznak tarczy zastoinowej) oraz natychmiastową interwencje w przypadku zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego u chorych z hipofosfatazją w wieku poniżej 5 lat.

Zwapnienie pozakostne

W badaniach klinicznych dotyczących asfotazy alfa u chorych z hipofosfatazją zgłaszano występowanie zwapnienia w obrębie oczu (spojówki i rogówki) oraz wapnicy nerek. Dostępne dane są niewystarczające, aby potwierdzić związek przyczynowy pomiędzy ekspozycją na asfotazę alfa a zwapnieniem pozakostnym. Zwapnienia w obrębie oczu (spojówki i rogówki) oraz wapnica nerek jako manifestacja hipofosfatazji zostały opisane w dostępnej literaturze. Wapnica nerek wystąpiła u 51,6% nieleczonych chorych z hipofosfatazją niemowlęcą w okresie od urodzenia do piątego roku życia. U chorych z hipofosfatazją zaleca się wykonywanie badań okulistycznych oraz badań ultrasonograficznych nerek w momencie rozpoczęcia leczenia i następnie okresowo.

Poziom parathormonu i wapnia w surowicy

Stężenie parathormonu w surowicy może wzrastać u chorych z hipofosfatazją, którzy otrzymują asfotazę alfa, w szczególności podczas pierwszych 12 tygodni leczenia. Zaleca się kontrolowanie stężenia parathormonu i wapnia w surowicy u chorych leczonych asfotazą alfa. Konieczne może być dodatkowe podawanie wapnia i witaminy D.

Nieproporcjonalnie duży przyrost masy ciała

U chorych może wystąpić nieproporcjonalnie duży przyrost masy ciała. Zaleca się kontrolę diety.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji przy stosowaniu asfotazy alfa. W oparciu o strukturę substancji czynnej i jej farmakokinetykę istnieje niewielka szansa, że asfotaza alfa będzie miała wpływ na metabolizm przez cytochrom P-450.

Asfotaza alfa posiada domenę katalityczną posiadającą aktywność tkankowo niespecyficznej alkalicznej fosfatazy. Podawanie asfotazy alfa może wpływać na wyniki rutynowych badań aktywności alkalicznej fosfatazy w surowicy w laboratoriach szpitalnych. Efektem będzie wynik wskazujący na aktywność alkalicznej fosfatazy na poziomie wielu tysięcy jednostek na litr. Ze względu na różne cechy enzymów, wyniki uzyskane dla aktywności asfotazy alfa nie mogą być interpretowane w taki sam sposób jak w przypadku alkalicznej fosfatazy.

Fosfatazę alkaliczną (ang. *alkaline phosphatase*, ALP) stosuje się jako czynnik wykrywający w wielu rutynowych testach laboratoryjnych. Obecność asfotazy alfa w klinicznych próbkach laboratoryjnych może doprowadzić do odnotowania błędnych wartości.

Lekarz prowadzący leczenie powinien poinformować laboratorium wykonujące test, że chory otrzymuje lek wpływający na aktywność ALP. U chorych otrzymujących produkt leczniczy Strensiq® można rozważyć przeprowadzenie alternatywnych testów (tj. niewykorzystujących systemu reporterowego ze skoniugowaną ALP).

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania asfotazy alfa u kobiet w okresie ciąży. Po wielokrotnym podaniu podskórnym myszom w okresie ciąży w zakresie dawek terapeutycznych (> 0,5 mg/kg), stężenia asfotazy alfa były mierzalne u płodów przy wszystkich badanych dawkach. Sugeruje to istnienie transportu przezłożyskowego asfotazy alfa. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające. Asfotaza alfa nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania asfotazy alfa do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać

karmienie piersią czy przerwać podawanie asfotazy alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Przeprowadzone badania przedkliniczne dotyczące płodności nie wykazały wpływu na płodność ani na rozwój embrionalny ani płodowy.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Strensiq® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Uzupełniające dane dotyczą bezpieczeństwa dotyczą ekspozycji u 112 chorych z hipofosfatazją perinatalną/niemowlęcą (N=89), hipofosfatazją dziecięcą (N=22) i hipofosfatazją dorosłych (N=1) (wiek w momencie włączenia od badania: od 1 dnia do 66,5 roku) leczonych asfotazą alfa, w przypadku których zakres czasu leczenia wynosił od 1 dnia do 391,9 tygodnia [7,5 roku]).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (74%). Otrzymano kilka zgłoszeń przypadków reakcji anafilaktoidalnej/nadwrażliwości.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (³1/10), częste (³1/100 do <1/10), niezbyt częste (³1/1 000 do <1/100) oraz rzadkie (³1/10 000 do <1/1 000) działania niepożądane związane ze stosowaniem asfotazy alfa.

Tabela 43.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych asfotazą alfa

	Asfotaza alfa	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nasilone siniaczenie	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktoidalne	Często
	Nadwrażliwość*	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Hipestezja jamy ustnej	Często
	Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Bardzo często
	Odbarwienie skóry	Często
	Zaburzenia skóry (luźna skóra)	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn	Bardzo często
	Ból mięśni	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Kamica nerkowa	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często
	Drażliwość	Bardzo często
	Dreszcze	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Kontuzje	Bardzo często
	Blizny	Często

9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (włączając w to atrofię w miejscu wstrzyknięcia, ropień, rumień, odbarwienie, ból, świąd, grudki, obrzęk, kontuzje, siniaczenie, lipodystrofię (lipoatrofię lub lipohipertrofię), zgrubienia, reakcje, guzy, wysypkę, guzki, krwiaki, stan zapalny, pokrzywkę, zwapnienie, uczucie ciepła, krwotoki, zapalenie tkanki łącznej, blizny, narośl tkanki, wynacznienie, złuszczenie oraz pęcherzyki) są najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych u około 74% chorych. Większość

stanów w miejscu podania miała charakter łagodny i ustąpiła samoistnie, a większość przypadków (>99%) zgłoszono, jako działania niepożądane nieciężkie. W badaniach klinicznych u większości chorych doświadczających reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły one po raz pierwszy w ciągu początkowych 12 tygodni leczenia asfotazą alfa, a u niektórych reakcje te występowały nadal, przez rok lub dłużej od rozpoczęcia podawania asfotazy alfa.

Jeden z chorych wycofał się z badania z powodu nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia.

Nadwrażliwość

Do reakcji nadwrażliwości należą: rumień/zaczerwienienie skóry, gorączka, wysypka, świąd, drażliwość, nudności, wymioty, ból, dreszcze, hipestezja jamy ustnej, ból głowy, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem skóry, częstoskurcz, kaszel oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe charakterystyczne dla anafilaksji. Otrzymano także kilka zgłoszeń przypadków reakcji anafilaktoidalnej/nadwrażliwości, które wiązały się z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi w postaci trudności w oddychaniu, uczucia dławienia, obrzęku okołoczołowego i zawrotów głowy.

Immunogenność

Istnieje ryzyko immunogenności. Spośród 109 chorych z hipofosfatazją włączonych do badań klinicznych, dla których dostępne były dane dotyczące obecności przeciwciał po rozpoczęciu badania, u 97/109 chorych (89,0%) po pewnym okresie od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Strensiq® stwierdzono obecność przeciwciał specyficznych względem leku. Spośród tych 97 chorych, u 55 chorych (56,7%) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących po pewnym okresie od rozpoczęcia badania. Przeciwciała (z lub bez przeciwciał neutralizujących) pojawiały się po różnym okresie czasu. W badaniach klinicznych nie wykazano, że pojawienie się przeciwciał wpływało na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo. Dane dotyczące przypadków zaobserwowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu sugerują, że pojawienie się przeciwciał może wpływać na skuteczność kliniczną.

W badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych trendów w zakresie zależności działań niepożądanych od obecności przeciwciał. U niektórych chorych z potwierdzonym dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwciałekowych (ang. *antidrug antibodies*, ADA) wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia i (lub) nadwrażliwość, nie stwierdzono jednak spójnego trendu w zakresie częstości tych reakcji w czasie w porównaniu do chorych, u których kiedykolwiek stwierdzono dodatni wynik badania na obecność ADA, i tych, u których wyniki badań na obecność ADA zawsze były ujemne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA z 2020 r. w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące możliwego ryzyka pojawienia się reakcji nadwrażliwości (ang. *hypersensitivity reactions*), które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Strensiq®. U chorych odnotowano objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu anafilaksji, obejmujące trudności w oddychaniu, uczucie zadławienia, nudności, obrzęk okołoooczodołowy i zawroty głowy. Reakcje te występowały w czasie kilku minut po podskórnym podaniu asfotazy alfa a ich wystąpienie możliwe było u chorych poddawanych leczeniu przez czas dłuższy niż 1 rok.

Oprócz anafilaksji zaobserwowano również inne reakcje nadwrażliwości, w tym: wymioty, gorączkę, ból głowy, zaczerwienienie, drażliwość, dreszcze, rumień skóry, wysypkę, świąd, hipestezję (niedoczulicę) występującą w jamie ustnej. W dokumencie FDA zaznaczono, iż w przypadku pojawienia się ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Strensiq® i wdrożyć odpowiednią terapię. Należy także przeanalizować stosunek korzyści do ryzyka w kontekście kontynuowania leczenia produktem leczniczym Strensiq® w przypadku poszczególnych chorych, u których odnotowano wystąpienie ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Jeśli leczenie zostanie wznowione, zaleca się monitorowanie stanu chorych pod kątem ponownego pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla przebiegu ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

W dokumencie przedstawiono także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące wystąpienia lipodystrofii – zaobserwowano pojawienie się miejscowych reakcji po kilku miesiącach leczenia produktem leczniczym Strensiq®. Zalecono przestrzeganie właściwej techniki wstrzyknięcia, a także zmienianie miejsc wstrzykiwania.

W dokumencie przedstawiono ponadto ostrzeżenia i środki ostrożności związane z ryzykiem wystąpienia zwapnień ektopowych (ang. *ectopic calcifications*) w obrębie oka (spojówka i rogówka) oraz nerek, co miało swoje odzwierciedlenie w badaniach klinicznych. Podkreślono jednak brak dostatecznych dowodów pozwalających stwierdzić, czy zdarzenia te spowodowane były leczeniem asfotazą alfa czy samą specyfiką choroby. Nie zaobserwowano zmian w wyglądzie oraz w funkcjonowaniu nerek, wynikających z występowania zwapnienia ektopowego. Zalecono monitorowanie przy użyciu badania okulistycznego i USG nerek na początku leczenia asfotazą alfa, a także okresowo w trakcie leczenia, w celu monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych występujących w przebiegu ektopowego zwapnienia oczu i nerek, a także w celu monitorowania zaburzeń widzenia i zmian czynności nerek.

Zwrócono uwagę na możliwe skutki kliniczne zależne od układu immunologicznego chorych leczonych produktem leczniczym Strensiq®. W badaniach klinicznych u większości chorych wytworzyły się przeciwciała przeciw asfotazie alfa i przeciwciała neutralizujące, co powodowało zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na asfotazę alfa. W raportach postmarketingowych odnotowano, iż u niektórych chorych z początkową odpowiedzią na leczenie, występował następnie nawrót choroby i pogorszenie wyników laboratoryjnych i radiologicznych (niektóre związane z przeciwciałami neutralizującymi), co sugeruje możliwy wpływ immunologiczny na działanie farmakologiczne produktu leczniczego Strensiq®, co z kolei może prowadzić do progresji choroby. Wpływ tworzenia przeciwciał przeciw asfotazie alfa na długoterminową skuteczność terapii jest nieznany. Na rynku nie ma dostępnych testów na obecność przeciwciał przeciwko asfotazie alfa. Zalecono, aby w przypadku pogorszenia wyników laboratoryjnych lub radiologicznych związanych z chorobą po okresie początkowej odpowiedzi terapeutycznej, rozważyć uzyskanie testów na obecność przeciwciał przeciwko asfotazie alfa kontaktując się z informacjami medycznymi produktu leczniczego Strensiq®.

W dokumencie zamieszczono także informacje, dotyczące najczęściej występujących ($\geq 10\%$) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych leczonych produktem leczniczym Strensiq®, tj.: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (63%), lipodystrofia (28%), zwapnienia ektopowe (14%) i reakcje nadwrażliwości (12%).

9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania asfotazy alfa w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 08.10.2022 r.

Tabela 44.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych asfotazą alfa

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	74
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	13
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7
Zaburzenia układu immunologicznego	20
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	31
Zaburzenia psychiczne	43
Zaburzenia układu nerwowego	107
Zaburzenia w obrębie oka	21
Zaburzenia ucha i błędnika	9
Zaburzenia serca	24
Zaburzenia naczyniowe	27
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	61
Zaburzenia żołądka i jelit	62
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	68
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	105
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	32
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	37

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	226
Badania diagnostyczne	122
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	105
Uwarunkowania społeczne	5
Procedury medyczne i chirurgiczne	16
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	10
Ogółem	510

Data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2022 r.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (226 zdarzeń), badań diagnostycznych (122 zdarzeń) oraz zaburzeń układu nerwowego (107 zdarzeń).

9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania asfotazy alfa. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 09.10.2022 r.

Tabela 45.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych asfotazą alfa

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	472
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	28
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	22
Zaburzenia układu immunologicznego	88
Zaburzenia endokrynologiczne	20
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	124
Zaburzenia psychiczne	286

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu nerwowego	574
Zaburzenia w obrębie oka	87
Zaburzenia ucha i błędnika	47
Zaburzenia serca	59
Zaburzenia naczyniowe	96
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	255
Zaburzenia żołądka i jelit	476
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	23
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	419
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	845
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	120
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	12
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	28
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	72
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 450
Badania diagnostyczne	825
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	878
Uwarunkowania społeczne	43
Procedury medyczne i chirurgiczne	72
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	73
Ogółem	8494

Data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2022 r.

U chorych leczonych asfotazą alfa najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2 450 zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (878 zdarzenia) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (845 zdarzeń).

10. Ograniczenia

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

- brak badań klinicznych z równoległą grupą kontrolną dla asfotazy alfa – jako że HPP jest chorobą rzadką a jednocześnie nie ma alternatywnych opcji leczenia przyczynowego, możliwości zaprojektowania i przeprowadzenia wysokiej jakości badań klinicznych są istotnie ograniczone;
- relatywnie niska liczebność populacji biorącej udział w badaniach klinicznych dla asfotazy alfa, przy czym należy podkreślić, że jak na chorobę o niskiej częstotliwości występowania, program badawczy dla analizowanej interwencji jest szeroki i obejmuje pełną populację rejestracyjną dla produktu leczniczego Strensiq®;
- żadne z badań włączonych do analizy nie było zaślepienie – nie ma alternatywnej opcji leczenia przyczynowego HPP, dlatego komparatorem dla AA może być wyłącznie BSC, które stanowi szeroki zbiór możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych (zarówno lekowych, jak i nielekowych) ukierunkowanych wyłącznie na leczenie objawów choroby. Wybór sposobu postępowania jest uzależniony od indywidualnych cech klinicznych chorego, w związku z czym możliwości przeprowadzenia badania zaślepienie są ograniczone;
- brak przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanego wskazania;
- nie dla wszystkich kluczowych punktów końcowych w badaniach, w których AA porównywano względem BSC przedstawiono wyniki dla takiego porównania (część wyników pomimo wskazania przez autorów badań na grupę kontrolną, zaprezentowano wyłącznie dla chorych poddanych leczeniu AA);
- skala RGI-C została zaprojektowana w celu oceny stopnia nasilenia objawów kostnych choroby w ramach badań klinicznych asfotazy alfa – nie są dostępne dane opisujące zależność między RGI-C a QoL;
- ograniczone dowody na skuteczność AA w populacji chorych dorosłych, szczególnie tych o początku choroby w wieku dziecięcym, którzy rozpoczęli leczenie przed ukończeniem 18 r.ż. i kontynuowali w wieku dorosłym. Jednocześnie pomimo niskiej dostępności danych dla chorych na HPP udało się przeprowadzić badanie ENB-009-10 z ich udziałem;
- dawkowanie AA w badaniach ENB-006-09/ENB-008-10 oraz ENB-009-10 nie w pełni zgodna z dawkowaniem zalecanym w ChPL Strensiq®;

-
- autorzy badań włączonych do analizy wskazali, że w związku z tym, iż HPP jest chorobą wyjątkowo rzadką, populacja uczestników poszczególnych badań jest bardzo zróżnicowana, co mogło mieć wpływ na uzyskiwane przez chorych wyniki. Za czynniki mogące wpływać na wyniki leczenia uznano wiek włączenia chorego do badania, wiek wystąpienia objawów HPP oraz uwarunkowania genetyczne.
-

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przyczynowego - asfotazy alfa (AA) względem BSC w leczeniu hipofosfatazji dziecięcej (HPP).

Hipofosfatazja jest bardzo rzadką, uwarunkowaną genetycznie, wieloukładową a także potencjalnie śmiertelną chorobą, zaliczaną do grupy zaburzeń metabolizmu i mineralizacji kości, charakteryzującą się deficytem nieswoistej tkankowej fosfatazy alkalicznej (ALP). Przebieg hipofosfatazji jest zmienny i w znacznej mierze uzależniony od wieku wystąpienia objawów, rodzaju mutacji i mechanizmu dziedziczenia.

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie wyników badań dotyczących następujących podgrup chorych:

- 1) chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w wieku do 5 lat;
- 2) chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 6-12 lat.

Uzupełniająco przedstawiono również wyniki dla chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat, oraz w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.27.2023.11.IT, także wyniki dla chorych z populacji azjatyckiej.

11.1. Ocena skuteczności

HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej u chorych w wieku do 5 lat

Ocena skuteczności AA w leczeniu chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej została przeprowadzona na podstawie wyników badań ENB-002-08 wraz z jego kontynuacją – badaniem ENB-003-08 oraz badania ENB-010-10.

Do analizy włączono również publikację Whyte 2016 w której do oceny skuteczności wykorzystano wyniki wyżej wskazanych badań a następnie ich wyniki porównano z wynikami dla BSC pochodzącymi z badania ENB-011-10. Tym samym wyniki skuteczności AA względem BSC w populacji chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w wieku do 5 lat przedstawiono na podstawie publikacji Whyte 2016, a następnie dokonano analizy wyników pochodzących z badań jednoramiennych dla AA.

Stosowanie AA wpływa na istotną poprawę wskaźników przeżycia w populacji z HPP. U chorych leczonych AA zaobserwowano wysokie odsetki przeżycia w porównaniu do chorych z grupy BSC. Wskaźniki przeżycia dla chorych w wieku 1 roku życia, 3,5 lat i 5 lat leczonych

AA wyniosły odpowiednio 94,6%, 86,5% oraz 83,8% i okazały się być znamienne statystycznie wyższe w porównaniu z brakiem leczenia przyczynowego (w grupie BSC odsetki wynosiły odpowiednio 41,7%, 27,1% oraz 27,1%).

Wysoką skuteczność AA odnotowano również w przypadku przeżycia wolnego od wentylacji (VFS). Wskaźnik dla VFS ogółem był znamienne statystycznie wyższy w porównaniu z BSC (84,0% w grupie AA vs 25,0% w grupie BSC). Nie przedstawiono danych nt. istotności statystycznej różnicy dla porównania wskaźników VFS u chorych, którzy wymagali wspomaganie oddychania na początku udziału w badaniu, jednak odsetki chorych w grupie AA i BSC dają podstawę do stwierdzenia znacząco wyższej skuteczności analizowanej interwencji. Odsetek chorych w grupie leczonych AA wyniósł 76,2%, podczas gdy w grupie BSC – VFS odnotowano u 5,0% (1 chory). Istotne jest, że uzyskiwanie lepszych wyników w odniesieniu do oddychania jest skorelowane z uzyskiwaniem poprawy w zakresie objawów kostnych HPP.

Możliwości porównania AA względem BSC w odniesieniu do stosowania metod wspomaganie oddychania były ograniczone, gdyż spośród 20 chorych z grupy BSC już w pierwszym tygodniu życia zmarło 8 chorych a dla kolejnych 7 wskazano na braki danych. Wyniki te wskazują jednak, że wdrożenie enzymatycznej terapii zastępczej obiektywnie przyczynia się do poprawy uzyskiwanych przez chorych efektów zdrowotnych. W grupie AA większość chorych, u których niezbędne było zastosowanie metod wspomaganie oddechu na początku udziału w badaniu przeżyła. Z kolei w grupie chorych, którzy nie wymagali zastosowania metod wspomaganie oddechu na początku badania, większość chorych nie wymagała ich zastosowania również przez cały okres trwania badania i niemal wszyscy z tej grupy chorych przeżyli. U wszystkich 12 chorych, u których zaprzestano stosowania wentylacji mechanicznej uzyskano wynik w skali RGI-C wynoszący co najmniej 2, co oznacza znaczną poprawę objawów kostnych związanych z HPP.

Ocena skuteczności AA przeprowadzona została również na podstawie wyników badań jednoramiennych, tj. ENB-002-08 z ENB-003-08 oraz ENB-010-10. Uzyskane wyniki wskazują na wysokie wskaźniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od wentylacji w czasie 6 lat (odpowiednio 79,7% i 84,4%).

Ocena objawów kostnych odbyła się na podstawie wyników w skali RGI-C i RSS.

W przypadku wyników w skali RGI-C z badania ENB-002-08/ENB-003-08 wykazano, że spośród ocenianych chorych poprawę wyniku w skali RGI-C wynoszącą co najmniej 2 punkty,

stanowiącą odpowiedź na leczenie, uzyskało 8 (88,9%) z 9 chorych w czasie 1 roku oraz wszyscy chorzy (7 z 7) po 7 latach leczenia AA. Mediana wyniku w skali RGI-C wskazuje na znamiennej statystycznie poprawę objawów kostnych HPP względem wartości początkowej już po 3 miesiącach stosowania AA. Istotność statystyczną w zakresie poprawy wyniku RGI-C względem wartości początkowej odnotowano dla większości okresów obserwacji. Z kolei w badaniu ENB-010-10 już w czasie 6 miesięcy zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawę wyniku w skali RGI-C w stosunku do wartości początkowej. Korzystny efekt zdrowotny uzyskany w czasie 6 miesięcy uległ dalszej poprawie i utrzymywał się na stałym poziomie do końca pierwszego roku leczenia. W czasie 2 lat ponownie stwierdzono poprawę wyniku względem wartości początkowej a w czasie 3 lat wynik ten uległ nieznacznej redukcji. W czasie 4 i 5 lat odnotowano najwyższe zmiany wyników w stosunku do wartości początkowej w skali RGI-C. Warto zwrócić uwagę, iż wraz z wydłużaniem się czasu leczenia odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali RGI-C wzrastał. Zgodnie z danymi przedstawionymi w treści publikacji odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w skali RGI-C (wynik $\geq +2$) wyniósł w czasie 6 miesięcy 58,0% i jednocześnie 8,9% chorych uzyskało wynik +3, co oznacza całkowite lub prawie całkowite wyleczenie objawów kostnych związanych z HPP. Wyniki uzyskane w czasie 6 miesięcy były spójne z wynikami uzyskanymi po 1 roku. Odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie oraz z całkowitym lub prawie całkowitym wyleczeniem objawów kostnych HPP wyniosły odpowiednio 72,5% i 5,8%.

Wyniki z badania ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019) uzyskane w skali RSS wskazują, że znamiennej statystycznie redukcja uzyskana już po 6 miesiącach leczenia, w kolejnych latach ulega dalszej poprawie. Korzystny efekt zdrowotny w postaci poprawy stopnia ciężkości nieprawidłowości szkieletowych występujących w przebiegu HPP utrzymywał się do 7 lat. W każdym okresie obserwacji od 6 miesiąca do 7 lat uzyskano istotną statystycznie redukcję wyniku w skali RGI-C.

Wyniki uzyskane w badaniu ENB-010-10 dla RSS autorzy publikacji wskazali jako zbieżne z wynikami w skali RGI-C. Zmiana wyniku w skali RSS była znamiennej statystycznie w stosunku do wartości początkowej dla wszystkich okresów obserwacji (z wyjątkiem danych dla 6 lat, przy czym wynika to najpewniej jedynie z niskiej liczbie chorych poddanych w tym okresie ocenie).

W zakresie stosowania metod wspomaganie oddychania wykazano wysoką skuteczność AA. W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 od 4,5 roku do końca trwania badania żaden chory nie wymagał zastosowania wspomaganie oddychania (w tym suplementacji tlenu). Z kolei w

badaniu ENB-010-10, w grupie chorych, u których na początku udziału w badaniu nie zachodziła potrzeba stosowania metod wspomaganie oddychania, w dalszym etapie leczenia stosowanie ich nie było konieczne u 84,4% chorych.

Korzystne działanie AA wykazano również w odniesieniu do oceny rozwoju somatycznego chorych, tzn. poprawy wyniku Z-score dla wzrostu/długości ciała, masy ciała i obwodu głowy. Znamienne statystycznie poprawy wyników w stosunku do wartości początkowych odnotowywano w 3. i 4. roku leczenia.

Ocena rozwoju psychoruchowego została przeanalizowana na podstawie wyników uzyskanych w skali BSID-III. W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 wyniki przedstawiono w podziale na ocenę dużej motoryki, małej motoryki oraz funkcji poznawczych w czasie 7 lat. Na początku udziału chorych w badaniu 9 (81,8%) z 11 chorych uzyskało wynik w domenie oceny dużej motoryki wynoszący 1, co stanowi wartość o 3 odchylenia standardowe niższą od zakresu normy. U wszystkich 9 chorych wykazano poprawę wyniku w każdej z poddanych ocenie domenach. Wyniki uzyskane w zakresie oceny małej motoryki i funkcji poznawczych były bardzo niskie na początku udziału w badaniu, jednak w trakcie leczenia AA uległy normalizacji w 2. i 3. roku. Omówione wyniki oznaczają poprawę funkcji motorycznych i ograniczenie wpływu choroby na opóźnienie rozwoju dzieci.

HPP w postaci dziecięcej u chorych w wieku 6-12 lat

Ocena skuteczności AA w leczeniu chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 6-12 lat została przeprowadzona na podstawie wyników badania ENB-006-09 oraz jego kontynuacji – badania ENB-008-10.

Ocena skuteczności w zakresie objawów kostnych została przeprowadzona dla porównania AA względem BSC w czasie 6 i 24 miesięcy. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zaprezentowano bez porównania do grupy kontrolnej.

Ocena objawów kostnych oceniana w skali RGI-C stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Już po 6 tygodniach leczenia AA, mediana wyniku uległa znamiennej statystycznie poprawie. Po 6 miesiącach leczenia odnotowywano dalszą poprawę wyniku, która utrzymywała się przez okres 5 lat. W grupie BSC w czasie 2 lat wynik w skali RGI-C nie uległ znamiennej statystycznie zmianie.

Zmiana wyniku w skali RGI-C była oceniana dla porównania AA względem BSC w czasie 6 i 24 miesięcy. Przedstawione wyniki wskazują na znamienne statystycznie wyższą

skuteczność AA w porównaniu z BSC w zakresie poprawy w skali RGI-C w obydwu okresach obserwacji. Wykazano, że zastosowanie AA w porównaniu do BSC wpływa na uzyskanie odpowiedzi w skali RGI-C definiowanej jako wynik $\geq +2$ u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych poddanych terapii AA w czasie 6 miesięcy. Autorzy publikacji wskazali ponadto, że po 6 miesiącach odsetek chorych leczonych AA, którzy uzyskiwali taki wynik wzrastał i po 60 miesiącach leczenia wyniósł 91,7%.

Ocena objawów kostnych w skali RSS dla AA względem BSC w stosunku do wartości początkowych była zaplanowana po 6, 12 i 24 miesiącach leczenia. Dla dłuższych okresów obserwacji wyniki zaprezentowano wyłącznie dla chorych poddanych terapii AA. Uzyskane wyniki wskazują na znamienne statystycznie wyższą skuteczność AA w porównaniu z BSC w zakresie redukcji wyników uzyskanych w skali RSS w czasie 6 miesięcy, jak również 12 i 24 miesięcy. Warto podkreślić, iż wraz z wydłużaniem się czasu leczenia, uzyskana przez chorych wielkość efektu była coraz większa i po 60 miesiącach leczenia mediana zmiany wyniku wynosiła -2,75.

Rozwój psychoruchowy oceniono w oparciu o wynik 6MWT oraz BOT-2. Przed rozpoczęciem leczenia, opóźnienia w rozwoju dużej motoryki i niepełnosprawność funkcjonalna zostały udokumentowane u większości uczestników badania. Wynik testu 6MWT przeprowadzonego na początku badania wykazał u 9 (69,2%) z 13 chorych wynik poniżej 80% wartości przewidywanej. Po 5 latach leczenia 7 (77,8%) z 9 dzieci osiągnęło lub przekroczyło 80% przewidywanej odległości pokonanej w teście 6MWT (średnia, $\pm 2SD$), co świadczy o zdolności do normalnego poruszania się. Mediana wyniku w teście 6MWT wzrosła z 61% na początku badania do 83% po 5 latach leczenia i była znamienne statystycznie. Przewidywany dystans pokonywany przez chorych w teście 6MWT osiągnął zakres normy po 6 miesiącach leczenia i utrzymywał się na względnie stałym poziomie do 5 lat.

Chorzy na początku udziału w badaniu uzyskali w ocenie sprawności motorycznej na podstawie skali BOT-2 wynik o więcej niż 2 SD poniżej mediany wyniku dla zdrowych rówieśników. W trakcie terapii z zastosowaniem AA chorzy uzyskali poprawę wyniku, osiągając zakres normy po 12 miesiącach leczenia. Po 5 latach leczenia wynik był znamienne statystycznie lepszy (mediana: 46,0; zakres: 33,0; 64,0). Już po 3 miesiącach stosowania AA zmiana wyniku względem wartości początkowej była znamienne statystycznie i wraz z dalszym trwaniem terapii uzyskiwany efekt zdrowotny był coraz wyższy a wielkość zmiany znamienne statystycznie.

Uzyskane dane wskazują na poprawę wyników oceny rozwoju somatycznego w zakresie Z-score dla wzrostu, masy ciała i BMI. Dla każdego z tych parametrów poprawa odnotowana po 5 latach była znamienne statystycznie.

Skuteczność AA w leczeniu HPP u chorych w wieku 6-12 lat wykazano także w zakresie oceny jakości życia na podstawie skali CHAQ i PODCI.

Podwyższone na początku udziału chorych w badaniu wyniki w skali CHAQ w domenie oceny bólu oraz w domenie niepełnosprawności po 5 latach leczenia uległy redukcji. Redukcja wyniku w domenie oceny niepełnosprawności była znamienne statystycznie. Uczestnicy badania osiągnęli również znamienne statystycznie poprawę wyniku w skali PODCI w czasie 5 lat w stosunku do wartości początkowej. Uzyskany wynik znajdował się nieco powyżej wartości normatywnej. Wyniki obydwu skal jednoznacznie wskazują na poprawę jakości życia chorych na HPP leczonych AA.

HPP w postaci dziecięcej u chorych w wieku 13-66 lat

Wyniki skuteczności AA w populacji chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat przedstawiono uzupełniająco, w celu odniesienia się do skuteczności i bezpieczeństwa AA w pełnej populacji rejestracyjnej oraz również na potrzeby modelowania w analizie ekonomicznej. Populacja uczestników badania ENB-009-10, z którego pochodzą wyniki dla tej grupy chorych, zasadniczo nie spełnia w pełni kryteriów włączenia do analizy ze względu na uczestnictwo w badaniu młodzieży i dorosłych chorych na HPP (zakres wieku: 13–66 lat). W momencie włączenia do badania w grupie leczonej AA, 10 (76,9%) chorych stanowili dorośli z początkiem choroby w wieku dziecięcym. Zgodnie z intencją Wnioskodawcy, nie spełniliby oni kryterium włączenia do wnioskowanego Programu lekowego ze względu na fakt, iż nie rozpoczęli leczenia AA przed ukończeniem 18 r.ż.

Wyniki dla 6MWT stanowią kluczowy parametr w analizie ekonomicznej dla AA w leczeniu HPP, dlatego w analizie klinicznej odniesiono się szczególnie do tego punktu końcowego. Pozostałe wyniki i wnioski autorów badania zostały wyłącznie omówione.

Wpływ na poprawę 6MWT oceniono dla porównania AA względem BSC w czasie 6 miesięcy. Ocena dotyczyła dystansu pokonanego i przewidywanego.

Uzyskane wyniki wskazują na znaczącą poprawę dystansu pokonywanego przez chorych poddanych terapii AA oraz pogorszenie wyniku w grupie kontrolnej. Autorzy publikacji wskazali

na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, jednak najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż w grupie BSC wyniki po 6 miesiącach dostępne były tylko dla 4 chorych. Wyniki przedstawione dla pełnego okresu obserwacji, tj. 5 lat wskazują na poprawę wyniku w każdym z pośrednich okresów obserwacji, a wyniki uzyskane po 6 miesiącach oraz po 1 roku, 2 i 3 latach terapii były znamienne statystycznie względem wartości początkowej.

Ocena mediany przewidywanego dystansu mierzonego testem 6MWT wykazała poprawę wyniku z wartości poniżej normy na początku udziału w badaniu do uzyskania wyniku zawierającego się w zakresie uznawanym za prawidłowy już po 6 miesiącach. Wzrost przewidywanego dystansu w porównaniu do wartości początkowych był statystycznie istotny w miesiącu 6. oraz w latach 1., 2., 3., 4. i 5 ($p < 0,05$).

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności świadczą o pozytywnym wpływie leczenia AA na uzyskiwanie przez chorych korzystnych efektów zdrowotnych w zakresie m.in. oceny wyniku w skali BOT-2, redukcji nasilenia bólu w skali BPI-SF oraz poprawy mineralizacji i gęstości mineralnej kości.

Na podstawie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w populacji azjatyckiej w badaniu HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017) należy stwierdzić, że wnioski dotyczące tej populacji chorych są zbieżne z wnioskami dotyczącymi populacji kaukaskiej.

11.2. Ocena bezpieczeństwa

HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej u chorych w wieku do 5 lat

U chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w wieku do 5 lat profil bezpieczeństwa AA oceniono na podstawie badań ENB-002-08/ENB-003-08 i ENB-010-10.

Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia wystąpiły u wszystkich chorych biorących udział we wskazanych powyżej badaniach. Do najczęstszych TEAEs zaliczono: gorączkę, zakażenie górnych dróg oddechowych, kraniosynostozę, zapalenie płuc, zaparcia, zapalenie ucha środkowego i wymioty. Większość zdarzeń sklasyfikowano jako zdarzenia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Co więcej, większość zdarzeń została uznana przez badaczy za niezwiązane z asfotazą alfa.

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia najczęściej występowały: zapalenie płuc, niewydolność oddechowa, drgawki, obniżona saturacja oraz kraniosynostozę. Wskazano, że zaobserwowane zdarzenia są spójne z objawami choroby

występującymi u chorych na HPP o ciężkim nasileniu. Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych uznane przez badacza za możliwie związane z leczeniem zostały niewydolność oddechowa (ang. *respiratory distress*), kraniosynostoza oraz głuchota przewodzeniowa. Należy jednak podkreślić, że kraniosynostoza powinna być traktowana jako objaw postępowania ciężkiej postaci HPP a nie efekt leczenia AA.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u większości chorych, przy czym ponownie, najczęściej stwierdzono występowanie takich zaburzeń jak zapalenie płuc i kraniosynostoza, które mogły być również objawem postępującej choroby a nie obrazować profil bezpieczeństwa AA.

Analiza częstości występowania działań niepożądanych wykazała, że zaburzeniami najczęściej raportowanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące łagodny, miejscowy i krótkotrwały rumień, podrażnienie, gorączka i wymioty. Wskazano również na reakcje związane ze wstrzyknięciem. Z kolei w kategorii ciężkich działań niepożądanych najczęściej odnotowywanymi zaburzeniami były zapalenie wątroby, reakcje w miejscu wstrzyknięcia w stopniu umiarkowanym, powstałe bezpośrednio po wykonaniu wstrzyknięcia, oraz kraniosynostoza, występująca z głuchotą przewodzeniową w ciężkim nasileniu. Występowały one u pojedynczych chorych.

Częstość występowania zgonów wynosiła w badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 ok.9%, a w badaniu ENB-010-10 – 13%.

HPP w postaci dziecięcej u chorych w wieku 6-12 lat

Wyniki badania ENB-006-09/ENB-008-10 wskazują, że w czasie do 5 lat w populacji chorych na HPP w wieku 6-12 lat nie odnotowano wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego, jak również zgonu czy utraty chorego z badania. U wszystkich chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia. Większość z tych zdarzeń (86%) uznano za zaburzenia o łagodnym stopniu nasilenia (86%), pozostałe wystąpiły w nasileniu umiarkowanym. Po wykluczeniu z kategorii działań niepożądanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, jedynie 2% spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych uznano za związane z leczeniem.

Najczęściej występującym zaburzeniem była lipohipertrofia, którą odnotowano u 61,5% chorych. Występowała ona częściej u chorych, którzy otrzymywali 6 wstrzyknięć AA na tydzień w porównaniu z tymi, u których zastosowano 3 wstrzyknięcia na tydzień (dawka tygodniowa

była taka sama). Drugim pod względem częstości zdarzeniem, które wystąpiło w trakcie leczenia były refrakcyjne złogi w spojówce lub rogówce. Odnotowano je u 46,2% chorych.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia odnotowano u 92,3% chorych. W większości wystąpiły w łagodnym stopniu nasilenia. Spośród nich najczęściej odnotowywano wystąpienie rumienia, hipertrofii oraz świądu. Z kolei reakcje związane ze wstrzyknięciem miały miejsce u 30,8% chorych. Wszystkie, z wyjątkiem nudności i obrzęku obwodowego, które odnotowano u 1 chorego zakwalifikowano jako reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

HPP w postaci dziecięcej u chorych w wieku 13-66 lat

Profil bezpieczeństwa chorych na HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat omówiono na podstawie badania ENB-009-10. W czasie 5 lat nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu, a AA była dobrze tolerowana. Podobnie jak w młodszych grupach wiekowych, u wszystkich chorych odnotowano wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia a ich nasilenie było w większości łagodne (75% zdarzeń) lub umiarkowane (20% zdarzeń). Najczęściej spośród zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia raportowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia – wystąpiły one u wszystkich chorych. Spośród nich najczęściej u powyżej 5 chorych raportowano rumień, krwiał i przebarwienie skóry.

Ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie 5 lat odnotowano u 47,4% chorych. Spośród nich tylko u 2 chorych zaobserwowane zdarzenia uznano za związane z leczeniem i były to niedoczulica jamy ustnej, dreszcze, ból kończyn i ból głowy u 1. chorego oraz reakcja nadwrażliwości i reakcja rzekomoanafilaktyczna u drugiego chorego.

Na podstawie analizy skuteczności przeprowadzonej w populacji azjatyckiej w badaniu HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017) należy stwierdzić, że wnioski dotyczące tej populacji chorych są zbieżne z wnioskami dotyczącymi populacji kaukaskiej.

11.3. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla asfotazy alfa wykorzystano dane pochodzące z ChPL Strensiq®, FDA 2020 oraz z ADRReports 2022 i WHO UMC 2022.

Na podstawie danych pochodzących z ChPL Strensiq® wykazano, że działaniami niepożądanymi odnotowanymi w badaniach klinicznych dla asfotazy alfa, występującymi najczęściej w przypadku chorych z HPP były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Do zdarzeń

niepożądanych występujących bardzo często zaliczono ból głowy, rumień, ból kończyn, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączkę, drażliwość oraz kontuzje.

W dokumencie FDA 2020 wskazano analogicznie jak w ChPL Strensiq®, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych, zgłoszonymi u co najmniej 10% chorych z HPP leczonych produktem leczniczym Strensiq® były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Dodatkowo, przedstawiono także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące wystąpienia reakcji nadwrażliwości, lipodystrofii, zwapnień ektopowych w obrębie oka i nerek oraz możliwy wpływ immunologiczny na działanie farmakologiczne produktu leczniczego Strensiq®. Ponadto zaznaczono, iż wpływ tworzenia przeciwciał przeciw asfotazie alfa na długoterminową skuteczność terapii jest nieznan. W związku z tym zalecono odpowiednio: monitorowanie stanu chorego, a w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości w stopniu ciężkim przerwanie (czasowe lub stałe) leczenia asfotazą alfa; przestrzeganie właściwej techniki wstrzyknięcia oraz zmienianie miejsc wstrzykiwania; monitorowanie stanu chorego za pomocą badania okulistycznego i USG nerek na początku leczenia asfotazą alfa oraz okresowo w trakcie leczenia.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w bazie *ADRReports* u chorych leczonych asfotazą alfa najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, badań diagnostycznych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń układu nerwowego.

Z kolei na podstawie danych pochodzących z rekordu WHO UMC, gdzie zebrano dane dotyczące liczby przypadków poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazano, że u chorych leczonych produktem leczniczym Strensiq® najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

11.4. Wnioski

Analiza skuteczności asfotazy alfa względem BSC wykazała znamienne przewagę leczenia przyczynowego nad leczeniem objawowym dla kluczowych efektów zdrowotnych. Pomimo, iż hipofosfatazja jest chorobą rzadką, dostępne są badania obejmujące łącznie relatywnie wysoką liczbę chorych. Co więcej, wyniki są dostępne dla długich okresów obserwacji i zróżnicowanej populacji chorych na HPP. Sformułowane w niniejszej analizie wnioski można

uznać za wysoce wiarygodne pomimo istnienia standardowych ograniczeń wynikających z analizowania danych dotyczących choroby rzadkiej.

Dowody przedstawione w niniejszej analizie świadczą o wysokiej skuteczności AA w każdej z analizowanych grup chorych. Szczególnie warto zwrócić uwagę na istotną poprawę przeżycia chorych (wskaźniki przeżycia dla chorych w wieku 1 roku życia, 3,5 lat i 5 lat leczonych AA wyniosły odpowiednio 94,6%, 86,5% oraz 83,8% vs w grupie BSC odpowiednio 41,7%, 27,1%) oraz 27,1% oraz przeżycia wolnego od konieczności stosowania wentylacji (84,0% w grupie AA vs 25,0% w grupie BSC).

Na podstawie analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzonej w populacji azjatyckiej należy stwierdzić, że wnioski dotyczące tej populacji chorych są zbieżne z wnioskami dotyczącymi populacji kaukaskiej.

Jednym z najważniejszych celów leczenia jest również poprawa objawów kostnych choroby. Jest ona silnie skorelowana z poprawą w zakresie rozwoju psychoruchowego ocenianego za pomocą m.in. 6MWT. Z kolei wyniki 6MWT stanowią odzwierciedlenie danych obejmujących szeroki zakres oceny stanu zdrowia chorego na HPP, w tym na temat jego ogólnego funkcjonowania, jak również kondycji układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, zmęczenia oraz bólu.

Analiza profilu bezpieczeństwa AA wykazała, że jest on korzystny. Pomimo wysokiej częstości występowania zdarzeń niepożądanych, przeważająca większość wystąpiła w łagodnym stopniu nasilenia. Wykazano również, że znaczna część zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych jest spójna z objawami pojawiającymi się w przebiegu choroby, dlatego też należy być szczególnie ostrożnym w zakresie oceny poszczególnych zaburzeń.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania asfotazy alfa i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jej zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż w pełni zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Strensiq® w praktyce klinicznej. Stanowi on bowiem jedyną opcję leczenia przyczynowego chorych na HPP i jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną możliwą do zastosowania.

12. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności asfotazy alfa (AA) nad BSC, które stanowi zbiór interwencji lekowych i nielekowych mających na celu wyłącznie leczenie objawów choroby. Przewaga ta została wykazana dla kluczowych w ocenie chorych na HPP punktów końcowych, również w długim okresie obserwacji.

Analiza profilu bezpieczeństwa AA wykazała, że jest on korzystny. Pomimo wysokiej częstości występowania zdarzeń niepożądanych, przeważająca większość wystąpiła w łagodnym stopniu nasilenia. Wykazano również, że znaczna część zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, jest spójna z objawami pojawiającymi się w przebiegu choroby, dlatego też należy być szczególnie ostrożnym w zakresie oceny poszczególnych zaburzeń.

W ramach niniejszej analizy dokonano kompleksowej analizy wyników w zakresie szerszym niż przedłożono w procesie rejestracji produktu. W trakcie rejestracji produktu leczniczego Strensiq® podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki z jeszcze wtedy niezakończonych badań klinicznych składających się na program badawczy dla asfotazy alfa. Pomimo to, CHMP uznał, że na podstawie wyników oceny objawów kostnych na podstawie skali RGI-C, oceny histologicznej materiału pobranego w ramach biopsji kości oraz widocznej poprawy w zakresie wysokości ciała u części chorych należy uznać, że całościowo przedstawionych dowodów jest ograniczony, jednak uzasadnia wnioskowanie o skuteczności klinicznej AA. Przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki dotyczą zarówno szerszego zakresu punktów końcowych, jak i dostępne są dla znacznie dłuższych okresów obserwacji.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu lekowego, populację docelową dla produktu leczniczego Strensiq® stanowią dzieci, u których hipofosfatazja perinatalna i niemowlęca ujawniła się klinicznie w wieku < 6. miesiąca życia oraz dzieci, u których hipofosfatazja dziecięca ujawniła się w wieku > 6. miesiąca życia. Przedłożona wraz z wnioskiem dokumentacja odnosi się do populacji dzieci. Jednocześnie zapisy tego programu wskazują, że chory włączony do Programu lekowego przed ukończeniem 18. r.ż. w przypadku uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie będzie mógł kontynuować terapię w wieku dorosłym.

W związku z powyższym w niniejszej analizie przedstawiono badania dotyczące chorych w wieku do lat 5, chorych w wieku od 6 do 12 lat i uzupełniająco – wyniki dla chorych w wieku od 13 do 65 lat. Badanie ENB-009-10 dotyczące chorych w wieku od 13 do 65 lat obejmuje w większości chorych dorosłych, którzy zgodnie z intencją Wnioskodawcy nie spełniliby kryterium włączenia do wnioskowanego Programu lekowego, ponieważ nie rozpoczęli oni leczenia AA przed ukończeniem 18 r.ż. Dodatkowo, dawkowanie AA w okresie do 1 roku leczenia było suboptymalne, tzn. dawki AA były niższe niż zalecane w ChPL Strensiq®. Zdecydowano jednak o przedstawieniu wyników uzyskanych z tego badania w celu kompleksowej oceny analizowanej interwencji w szerokim zakresie wiekowym chorych na HPP (od okresu perinatalnego do chorych dorosłych włącznie) objętym programem badawczym. Dodatkowym argumentem za uwzględnieniem tego badania w analizie był fakt, iż oceniano w nim 6MWT, który oprócz wysokiego znaczenia klinicznego jest również kluczowym parametrem w analizie ekonomicznej.

Wyniki testu 6MWT pozwalają na zintegrowaną analizę odpowiedzi ze strony wszystkich układów biorących udział w procesie chodzenia, w tym układu oddechowego, sercowo-naczyniowego oraz nerwowo-mięśniowego [Russo 2020]. Odzwierciedlają poziom aktywności układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i mięśniowo-szkieletowego wymaganej do wykonywania codziennych czynności życiowych. Test 6MWT jest testem zwalidowanym do oceny wydolności fizycznej w wielu chorobach, w tym w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego (np. dystrofia mięśniowa Duchenne'a i dystrofia mięśniowa Beckera, dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa). Stosowany był w celu oceny skuteczności technologii analizowanych w populacji chorych z zaburzeniami mięśniowymi i metabolicznymi oraz w populacji chorych z chorobami rzadkimi (takich jak choroba Pompego, zespół Huntera czy zespół Morquio typu A) w ramach badań klinicznych. Należy podkreślić, że analizy wykazały korelację między 6MWT a wskaźnikami / punktami końcowymi wykorzystywanymi w celu monitorowania chorób układu kostnego, oceniającymi stopień niepełnosprawności i stopień nasilenia bólu u dzieci z HPP, a także stopień sprawności i stopień nasilenia bólu kończyn dolnych u młodzieży i dorosłych z HPP. 6MWT koreluje więc z RSS i RGI-C [Phillips 2019].

Dodatkowo, wyniki testu 6MWT wykorzystywane są jako czynnik predykcyjny ryzyka wystąpienia powikłań i śmiertelności w przypadku szeregu chorób, w tym chorób układu oddechowego (w przypadku zastoinowej niewydolności serca, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, nadciśnienia tętniczego, idiopatycznego włóknienia płuc) [Dajczman 2015, Heresi 2011].

6MWT jest więc odpowiednim wskaźnikiem zastępczym umożliwiającym pomiar nasilenia objawów mięśniowo-szkieletowych choroby, oprócz pomiaru jakości życia, bólu oraz sprawności fizycznej i poziomu funkcjonowania społecznego.

We włączonych do analizy badaniach nie dla wszystkich kluczowych punktów końcowych w badaniach, w których AA porównywano względem BSC przedstawiono wyniki dla takiego porównania. Część wyników (pomimo wskazania przez autorów badań na grupę kontrolną) zaprezentowano wyłącznie dla chorych poddanych leczeniu AA. Jednak, co istotne, wyniki te najczęściej prezentowane były w długim okresie obserwacji, co w obliczu ograniczonych danych dla braku leczenia chorych na HPP w równie długim okresie obserwacji jest uzasadnione.

Należy także zauważyć, że wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa AA w populacji chorych pochodzenia azjatyckiego są zbieżne z wnioskami dotyczącymi populacji kaukaskiej.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych przeglądów systematycznych dotyczących oceny analizowanej interwencji w populacji docelowej. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż problem decyzyjny dotyczy choroby rzadkiej, dla której jedynym leczeniem przyczynowym jest długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza w postaci asfotazy alfa. Brak takiego opracowania uniemożliwia porównanie wniosków uzyskanych w ramach niniejszej analizy, jednak biorąc pod uwagę fakt, iż w wyniku przeglądu systematycznego uwzględniono szeroki zakres opublikowanych danych, nie należy się spodziewać innych niż przedstawione w niniejszym opracowaniu wniosków.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Dowody wykorzystane w analizie pochodzące z badań randomizowanych są ograniczone. Większość danych pochodzi z wysokiej jakości badań jednoramiennych lub zestawień wyników dla chorych leczonych AA z wynikami uzyskanymi od chorych z historycznych grup kontrolnych. Brak jest badań klinicznych z równoległą grupą kontrolną dla asfotazy alfa, co wynika bezpośrednio z faktu, iż HPP jest chorobą rzadką a jednocześnie nie ma alternatywnych opcji leczenia przyczynowego, co ogranicza możliwość zaprojektowania i przeprowadzenia wysokiej jakości badań klinicznych. Biorąc pod uwagę fakt, iż problem decyzyjny dotyczy choroby rzadkiej, należy uznać, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest relatywnie wysoka.

Warto podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi HTA wydanymi przez AOTMiT w przypadku chorób rzadkich uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania

jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne.

Należy również podkreślić, iż program badawczy dla AA obejmował szeroki zakres wiekowy chorych o zróżnicowanej charakterystyce klinicznej, co pozwala wnioskować o wysoką wiarygodność zewnętrzną uzyskanych danych. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie ChPL Strensiq®, FDA 2020 oraz danych WHO UMC i ADRReports są spójne z danymi uzyskanymi w głównej części analizy. Badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

HPP w postaciach o wczesnym początku, zwłaszcza w przypadku prenatalnej, perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP jest chorobą wyniszczającą (ang. *debilitating*) i zagrażającą życiu chorego. HPP powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, wynikające z wieloukładowej specyfiki choroby, a także społeczne i ekonomiczne, związane z opieką nad chorymi.

Co więcej, objawy choroby w sposób znaczący wpływają na jakość życia chorych. Istnienie istotnej niezaspokojonej potrzeby leczniczej zostało podkreślone przez grupy chorych oraz ekspertów klinicznych i podniesione w rekomendacjach zagranicznych organizacji [EMA 2015, NICE 2017, CADTH 2016].

Podstawę leczenia HPP w Polsce stanowi obecnie jedynie leczenie farmakoterapią obejmującą preparaty wapnia, preparaty witamin D i K, bisfosfoniary, stosowaną w połączeniu z rehabilitacją i zabiegami oraz leczeniem ortopedycznym [Chlebna-Sokół 2018]. Istotnym faktem jest, iż przepisywane chorym bisfosfoniary nie są uznawane za bezpieczne, z uwagi na redukcję obrotu kostnego, co prowadzi do zmniejszenia aktywności ALP. Ponadto zaobserwowano, że terapia bisfosfonianami może przyczynić się do występowania nietypowych złamań kości udowej w trakcie leczenia. Oznacza to, że inne formy leczenia HPP nie zaspokajają potrzeb osób chorych na HPP [Högler 2019].

Celem leczenia HPP jest spowolnienie postępu choroby, która przede wszystkim wpłynęłaby na wydłużenie oczekiwanej długości życia, ale też na rozwijanie, utrzymanie i przywrócenie sprawności fizycznej oraz obniżenie stopnia nasilenia objawów kostnych czy oddechowych.

Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na wskazane powyżej potrzeby zdrowotne chorych, a jej profil bezpieczeństwa jest korzystny. W związku z tym

zasadnym jest objęcie produktu leczniczego Strensiq® finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu chorych na HPP w Polsce.

13. Załączniki

13.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

W wyniku przeszukiwania bazy clinicaltrials.gov odnaleziono łącznie 18 rekordów. Spośród nich, 12 rekordów dotyczyło badań zakończonych i 1 rekord dotyczył badania zakończonego (nieopublikowanego).

W wyniku przeszukiwania bazy clinicaltrialsregister.eu odnaleziono łącznie 7 rekordów. Spośród nich, 4 rekordy dotyczyły badań zakończonych i wszystkie zostały opublikowane.

Tabela 46
Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla asfotazy alfa w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter, Post-Approval Clinical Study for Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) Treatment for Patients With Hypophosphatasia (HPP) in Japan	NCT02531867	Alexion Pharmaceuticals	Eksperymentalne, 1R	Ocena bezpieczeństwa wielokrotnych podań s.c. AA	Sierpień 2015	Maj 2017

Data ostatniego wyszukiwania: 07.10.2022 r.

13.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

13.2.1. Asfotaza alfa

Tabela 47.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – asfotaza alfa

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(Hypophosphatasia OR Hypophosphatasias OR hypophosphatasis OR Phosphoethanolaminuria OR "Phosphoethanol-aminuria" OR "Rathbun disease" OR "Rathbun syndrome")	1 473	37	1 763
#2	(Strensiq OR "asfotase alfa" OR "ENB-0040" OR "ENB 0040" OR "ENB0040" OR "ALXN-1215" OR "ALXN 1215" OR "ALXN1215" OR "sALP-FcD-10" OR "sALP-FcD10" OR "sALP-FcD 10")	147	32	337 [^]
#3	#1 AND #2	138	32 ^{^^}	192 ^{^^^}

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}w tym w bazie CENTRAL 32

^{^^^}zastosowano zawężenie wyników wyszukiwania do rekordów indeksowanych w bazie Embase za pomocą [embase]/lim

Data wyszukiwania: 4.10.2022r.

13.2.2. BSC

Tabela 48.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – BSC

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(Hypophosphatasia OR Hypophosphatasias OR hypophosphatasis OR Phosphoethanolaminuria OR "Phosphoethanol-aminuria" OR "Rathbun disease" OR "Rathbun syndrome")	1 473	37	1 763
#2	("best available therapy" OR "best supportive care" OR "natural course" OR "natural history" OR "disease course" OR "no treatment" OR "disease spectrum" OR "spectrum of disease" OR "lack of treatment")	143 968	33 240	186 432
#3	#1 AND #2	29	11 [^]	45 ^{^^}

[^]w tym w bazie CENTRAL 10, Cochrane Reviews 1

^{^^}zastosowano zawężenie wyników wyszukiwania do rekordów indeksowanych w bazie Embase za pomocą [embase]/lim

Data wyszukiwania: 4.10.2022r.

13.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 49.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	"asfotase alfa"	100
	Strensiq	68
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	("asfotase alfa" OR Strensiq)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	("asfotase alfa" OR Strensiq)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	"asfotase alfa"	3
	Strensiq	5
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	("asfotase alfa" OR Strensiq)	18
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	("asfotase alfa" OR Strensiq)	7
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	"asfotaza alfa"	0
	Strensiq	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 05.10.2022 r.

13.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

13.4.1. Badanie ENB-002-08 wraz z kontynuacją – badaniem ENB-003-08

Badanie ENB-002-08 wraz z kontynuacją ENB-003-08 (publikacje Whyte 2012, Whyte 2019)
METODYKA
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, 2 fazy, wielośrodkowe, z kontynuacją</p> <p>Badanie składało się z etapu głównego (badanie ENB-002-08) oraz kontynuacji (badanie ENB-003-08)</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, z etapu głównego badania utracono łącznie 2 (18,2%) z 11 chorych, w tym 1 (9,1%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu ze względu na wystąpienie drażliwości, desaturacji tlenem, dreszczy i gorączki po dożylnym podaniu leku oraz 1 (9,1%) chorego z powodu zgonu na skutek wystąpienia sepsy po 7,5 mies. terapii. 9 chorych otrzymywało asfotazę alfa przez co najmniej 6 lat, a 7 chorych przez ponad 7 lat;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Enobia Pharma i Shriners Hospitals for Children;</p> <p>Liczba ośrodków: 10 (USA, Anglia, Kanada, Zjednoczone Emiraty Arabskie);</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu trwania leczenia w etapie głównym i przedłużonym badania wynosiła 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 roku);</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap główny badania: 1 rok; • etap przedłużony: 6 lat; <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeprowadzono dla populacji ITT (wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku). Część analiz przeprowadzono dodatkowo dla populacji <i>per protocol</i> (wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku oraz nie doszło do naruszenia protokołu badania).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci w wieku ≤ 3 lat, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia; • obecność hipofosfatazemia; • podwyższone stężenie PLP w osoczu; • obecność chorób szkieletowych występujących w przebiegu HPP, uwidocznionych za pomocą badań radiograficznych; • niedostateczny wzrost, wzrost i przyrost masy ciała (zbyt niski w stosunku do oczekiwanego); • rachityczna deformacja klatki piersiowej lub drgawki pirydoksynozależne; • nieurazowe złamanie lub opóźnione gojenie się złamań; • obecność hiperkalcemii; • kraniosynostoza; • nefrokalcynoza lub upośledzenie oddychania spowodowane HPP. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka choroba współwystępująca; • dowody wskazujące na uleczalną postać krzywicy; • wcześniejsze leczenie bisfosfonianami; • obecność hipokalcemii lub hipofosfatemii; • stężenie witaminy D w osoczu < 20 ng/ml; • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym nowy lek, urządzenie lub terapię na HPP (np. przeszczep szpiku).
Dane demograficzne

Badanie ENB-002-08 wraz z kontynuacją ENB-003-08 (publikacje Whyte 2012, Whyte 2019)		
Parametr		Grupa badana (asfotaza alfa)
Liczba chorych		11
Wiek w momencie włączenia do badania, średnia (zakres) [mies.]		13,1 (0,6; 36)
Mężczyźni, n (%)		4 (36,4)
Postać HPP, n (%)	Okołoporodowa	5 (45,5)
	Niemowlęca	6 (54,5)
Zahamowanie wzrostu, n (%)		11 (100,0%)
Wapnica nerek lub kamienie nerkowe, n (%)		9 (81,8)
Nasilenie krzywicy, n (%)	Umiarkowana	2 (18,2)
	Ciężka	7 (63,6)
	Bardzo ciężka	2 (18,2)
Karmienie, n (%)	Rurka	7 (63,6)
	Doustne	4 (36,4)
Stan oddechowy, n (%)	Tracheostomia i wentylacja mechaniczna	2 (18,2)
	Intubacja dotchawicza i wentylacja	1 (9,1)
	CPAP ¹⁹	1 (9,1)
	Tlenoterapia donosowa	1 (9,1)
	Postępujące pogorszenie się stanu oddechowego	5 (45,5)
	Terapia powietrzem	1 (9,1)
Funkcje motoryki dużej (Bayley III)	<1	6 (54,5)
	1	1 (9,1)
	7	1 (9,1)
	9	1 (9,1)
	Brak danych	2 (18,2)
Wynik w skali RSS, mediana		9,5
Wynik w skali RGI-C, mediana		0
Stężenie ALP, mediana [U/l]		20/n=9
Stężenie PPI, mediana [µM]		5,2/n=5
Stężenie PLP, mediana [ng/ml]		262/n=10
INTERWENCJA		

¹⁹ ang. *Continuous Positive Airway Pressure* – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych

Badanie ENB-002-08 wraz z kontynuacją ENB-003-08 (publikacje Whyte 2012, Whyte 2019)

Interwencja badana: asfotaza alfa w postaci podskórnych iniekcji. U chorych zastosowano jedną dożylną iniekcję asfotazy alfa (w stężeniu 40 mg/ml) w dawce 2 mg/kg. Następnie u chorych stosowano podskórne iniekcje w dawce 1 mg/kg 3 razy w tyg. Po miesiącu terapii dawkę można było zwiększyć do 3 mg/kg 3 razy w tyg., jeżeli utrzymywało się zahamowanie wzrostu, nastąpiło pogorszenie czynności płuc lub badania radiograficzne nie wykazały poprawy w układzie kostnym.

W etapie przedłużonym badania kontynuowano dawkowanie z etapu głównego badania. Możliwa była zmiana dawkowania (brak ograniczeń dotyczących maksymalnej dawki), jeżeli leczenie nie było wystarczająco skuteczne lub jeżeli wystąpiły zdarzenia niepożądane. Chorzy stosowali leczenie do 7 lat lub do momentu komercyjnej dostępności produktu leczniczego.

W badaniu 9 chorych otrzymywało asfotazę alfa przez co najmniej 6 lat, a 7 chorych przez ponad 7 lat.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- objawy kostne HPP (RGI-C, RSS);
- stosowanie metod wspomaganie oddychania;
- rozwój somatyczny (ocena Z-score dla wzrostu, masy ciała i obwodu głowy);
- rozwój psychoruchowy (BSID-III);
- profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- niezdefiniowane w PICOS (m.in. TNSALP, ALP, PLP, PPI, PDMS-2, oznaczenia stężeń np. Ca, Mg, PTH);
- wyniki niezagregowane (przedstawione dla poszczególnych uczestników badania)

13.4.2. Badanie ENB-010-10

Badanie ENB-010-10 (publikacja Hofmann 2019)	
METODYKA	
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, 2 fazy, wieloośrodkowe Skala NICE: 8/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, w populacji ITT z badania utracono łącznie 9 (15,3%) z 59 chorych z powodu zgonu. U 4 (6,8%) chorych zgon nastąpił wskutek niewydolności oddechowej, u 2 (3,4%) chorych z powodu powikłań związanych z HPP, a u 3 (5,1%) chorych z powodu zapalenia płuc.</p> <p>Z populacji <i>per protocol</i> wykluczono 12 (17,4%) z 59 chorych, w tym 9 (13,0%) chorych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, 2 (2,9%) chorych z powodu nieprawidłowego podania leku, 2 (2,9%) chorych z powodu naruszenia procedur zawartych w protokole badania oraz po 1 (1,4%) chorym z powodu braku przeprowadzonego badania i niepodania badanego leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc. oraz grant National Institutes of Health;</p> <p>Liczba ośrodków: 22 (Australia, Francja, Niemcy, Włochy, Arabia Saudyjska, Hiszpania, Anglia, Kanada, Japonia, Rosja, Turcja i USA);</p> <p>Okres obserwacji: do 6 lat (lipiec 2010 r. do wrzesień 2016 r.), mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,3 (0,02; 5,8) lat;</p> <p>Analiza statystyczna: ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeprowadzono dla populacji ITT (wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku). Część analiz przeprowadzono dodatkowo dla populacji <i>per protocol</i> (wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku oraz nie doszło do naruszenia protokołu badania). Zmienne ciągłe przedstawiono za pomocą statystyki opisowej (mediana), a zmienne dychotomiczne jako liczba i odsetek chorych. W analizie zastosowano test Wilcoxon rang. W odniesieniu do brakujących wartości zastosowano metodę LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i>). Do oceny VFS i OS zastosowano metodę Kaplana-Meiera;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci w wieku ≤ 5 lat, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia; • udokumentowane rozpoznanie HPP, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • aktywność ALP poniżej dolnej granicy normy dla danego wieku; • PLP powyżej górnej granicy normy; • wyniki badań radiograficznych świadczące o HPP (spłaszczone i przetarte przynasady, poszerzone chrząstki nasadowe, obszary radioprzezierności lub stwardnienia, ciężka, uogólniona osteopenia); • co najmniej 2 z następujących objawów świadczących o HPP: nieurazowe złamanie poporodowe lub opóźnione gojenie się złamań, wapnica nerek lub podwyższone stężenie wapnia w osoczu, funkcjonalna kraniostenoza, upośledzenie oddychania lub deformacja klatki piersiowej, drgawki pirydoksynozależne lub zahamowanie wzrostu; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie fosforanów lub wapnia w osoczu poniżej dolnej granicy normy; • stężenie witaminy D w osoczu < 20 ng/ml; • dowody wskazujące na uleczalną postać krzywicy; • wcześniejsze leczenie bisfosfonianami; • stosowanie w ciągu ostatniego miesiąca leku na HPP w ramach badań klinicznych; • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym nowy lek, urządzenie lub terapię na HPP. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (asfotaza alfa)
Liczba chorych	69
Wiek w momencie włączenia do badania, mediana (zakres) [mies.]	16,0 (0,3; 72,2)

Badanie ENB-010-10 (publikacja Hofmann 2019)		
Wiek w momencie rozpoznania HPP, mediana (zakres) [mies.]		1,0 (0,0; 5,5)
Mężczyźni, n (%)		33 (47,8)
Rasa, n (%)	Biała	54 (78,3)
	Azjatycka	7 (10,1)
	Inna	3 (4,3)
	Nieznana	5 (7,2)
Występowanie objawów typowych dla HPP, n (%)	Nieprawidłowy kształt klatki piersiowej	58 (84,1)
	Upośledzenie oddychania (w tym niewydolność oddechowa) w wywiadzie*	46 (66,7)
	Drgawki	17 (24,6)
	Problemy z przybieraniem na wadze, zahamowanie wzrostu lub trudności z jedzeniem/przelykaniem	60 (87,0)
	Hiperkalcemia	61 (88,4)
	Wapnica nerek	37 (53,6)
	Złamania lub opóźniony zrost kości	21 (30,4)
LAZ ²⁰ , mediana (zakres)		-2,7 (-10,0; 1,0)/n=67
WAZ ²¹ , mediana (zakres)		-2,5 (-24,0; 0,0)/n=68
Wynik w skali RSS ²² , mediana (zakres)		4,0 (0,0; 10,0)/n=67
Stężenie ALP, mediana (zakres) [U/l] (prawidłowy zakres: 60-370 U/l)**		20 (18; 122)/n=65
Stężenie PPi, mediana (zakres) [μM] (prawidłowy zakres: 1,3-5,7 μM)		6,3 (2,7; 13,3)/n=65
Stężenie PLP, mediana (zakres) [ng/ml] (prawidłowy zakres: 11,8-68,4 ng/ml)***		521 (48; 24 600)/n=60
Stężenie wapnia, mediana (zakres) [mM]		2,6 (1,8; 4,0)/n=65
INTERWENCJA		

²⁰ ang. *length-for-age z scores* – wskaźnik z-score długości ciała do wieku

²¹ ang. *weight-for-age z scores* – wskaźnik z-score masy ciała do wieku

²² ang. *Rickets Severity Score* – skala ciężkości krzywicy

Badanie ENB-010-10 (publikacja Hofmann 2019)

Interwencja badana: asfotaza alfa w postaci podskórnych iniekcji. Większość chorych (97,1%) biorących udział w badaniu rozpoczęła stosowanie asfotazy alfa od dawki 6 mg/kg/tydz. U chorych zastosowano następujący schemat dawkowania:

- 64 (92,8%) chorych otrzymywało lek w dawce 2 mg/kg 3 razy w tygodniu;
- 3 (4,3%) chorych otrzymywało lek w dawce 1 mg/kg 6 razy w tygodniu;
- 1 (1,4%) chory rozpoczął leczenie od dawki 1 mg/kg 7 razy w tygodniu;
- 1 (1,4%) chory rozpoczął leczenie od dawki 3 mg/kg 3 razy w tygodniu.

U 17 (24,6%) chorych nastąpiła zmiana dawkowania w zakresie 3-28 mg/kg/tydz. ze względu na zmianę masy ciała chorego, zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi klinicznej, ze względu na zdarzenia niepożądane oraz problemy z podaniem leku (liczba i objętość iniekcji).

Mediana czasu trwania leczenia ogółem wynosiła 2,3 (0,02; 5,8) lat. W populacji ITT 3 (4,3%) chorych stosowało leczenie <3 mies., a 14 (20,3%) chorych ≥36 mies.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od wentylacji;
- objawy kostne HPP (RGI-C, RSS);
- stosowanie metod wspomagania oddychania;
- rozwój somatyczny (ocena Z-score dla wzrostu, masy ciała i obwodu głowy);
- profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- niezdefiniowane w PICOS (m.in. TNSALP, ALP, PLP, PPI, oznaczenie przeciwciał przeciwko AA, stężenia Ca, Mg);
- wyniki analizy w podgrupach (chorzy z vs chorzy bez odpowiedzi radiograficznej)

*upośledzenie oddychania definiowane jako występowanie objawów wymagających zastosowania środków wspomagających oddychanie, leków koniecznych w celu kontroli objawów lub powikłań ze strony układu oddechowego (np., zapalenia płuc, zakażenia dróg oddechowych)

**prawidłowy zakres aktywności ALAT różni się w zależności od wieku: 0-30 dni: 60-320 U/l; 1-11 miesięcy: 70-350 U/l; 1-3 lata: 125-320 U/l; 4-6 lat: 150-370 U/l

***mediana stężenia (min; max) 5'-fosforanu pirydoksalu u chorych stosujących suplementację witaminy B6 wynosiła 9 960 (65; 24 600) ng/ml (n=14), a wśród chorych nie stosujących suplementacji witaminy B6 wynosił 417 (48; 13 100) ng/ml (n=46)

^prawidłowy zakres: 2,25-2,75 mM (≤2 lata); 2,1-2,57 mM (>2 lata)

13.4.3. Badanie ENB-002-08 z ENB-003-08 i ENB-010-10 oraz badaniem dla historycznej grupy kontrolnej ENB-011-10

ENB-002-08 z ENB-003-08 i ENB-010-10 oraz ENB-011-10 (publikacje Whyte 2016, Whyte 2014_ab)

METODYKA

Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywno-prospektywne (historyczna grupa kontrolna), międzynarodowe, wieloośrodkowe;

Analiza porównawcza obejmująca chorych na HPP z postacią okołoporodową lub niemowlęcą z dwóch prospektywnych, otwartych badań jednoramiennych (badanie ENB-002-08 z jego kontynuacją ENB-003-08, badanie ENB-010-10) oraz badania retrospektywnego obejmującego historyczną grupę kontrolną (badanie ENB-011-10)

Skala NOS:

Dobór próby: ***

Porównywalność: **

Punkt końcowy: **

Opis utraty chorych z badania: przedstawiono w charakterystykach poszczególnych badań

Klasyfikacja AOTMiT: IVC;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals, grant Office of Orphan Products Development oraz grant University of California San Francisco-Clinical & Translational Science Institute;

Liczba ośrodków: 12 (USA, Australia, Kanada, Niemcy, Hiszpania, Tajwan i Szwajcaria);

Okres obserwacji: w okresie od września 2012 do kwietnia 2013 z dokumentacji medycznej pozyskano dane dotyczące pierwszych 5 lat życia, daty odcięcia: 29 października i 12 listopada 2014 r.;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Do porównania przeżycia całkowitego i przeżycia od pierwszej wentylacji między grupą badaną i grupą kontrolną zastosowano metodę Kaplana-Meiera i model proporcjonalnego hazardu Cox'a. W odniesieniu do brakujących wartości zastosowano metodę LOCF (ang. *last observation carried forward*). Obliczeń dokonano za pomocą programu SAS;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- występowanie co najmniej jednego z 3 objawów HPP:
 - deformacja klatki piersiowej;
 - upośledzenie oddychania (wymagające zastosowania metod wspomagania oddechu i/lub leków i/lub pojawienie się powikłań ze strony układu oddechowego);
 - drgawki pirydoksynozależne;

Kryterium włączenia w badaniach stanowiło pojawienie się objawów HPP przed 6 miesiącem życia. U chorych uczestniczących w 3 badaniach (ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10) rozpoznano HPP i wystąpił u nich ≥ 1 z następujących objawów:

- mutacja genu TNSALP (ALPL);
- aktywność ALP poniżej dolnej granicy normy dla danego wieku oraz stężenie PLP lub PPI powyżej górnej granicy normy;
- aktywność ALP poniżej dolnej granicy normy dla danego wieku oraz wyniki badań radiograficznych świadczące o HPP;

Ponadto konieczne było wystąpienie ≥ 1 zagrażającego życiu powikłania HPP, w tym:

- upośledzenia oddychania definiowanego jako występowanie objawów wymagających zastosowania środków wspomagających oddychanie, leków koniecznych w celu kontroli objawów lub powikłań ze strony układu oddechowego;
- drgawek pirydoksynozależnych;
- deformacji klatki piersiowej.

Kryteria te zostały wybrane po przeglądzie literatury i mają na celu wykluczenie chorych z łagodną postacią HPP.

Dane demograficzne

ENB-002-08 z ENB-003-08 i ENB-010-10 oraz ENB-011-10 (publikacje Whyte 2016, Whyte 2014_ab)		
Parametr	Grupa badana (asfotaza alfa)	Historyczna grupa kontrolna
Liczba chorych	37	48
Wiek w momencie włączenia do badania, średnia (SD) [mies.]	23 (24)	b/d
Wiek w momencie włączenia do badania, mediana (zakres) [mies.]	9 (0; 71)	b/d
Wiek w momencie wystąpienia objawów HPP, średnia (SD) [mies.]	1 (2)/n=35	1 (2)/n=47
Wiek w momencie wystąpienia objawów HPP, mediana (zakres) [mies.]	1 (0; 5,8)/n=35	0,03 (0; 5,9)
Wiek w momencie rozpoznania HPP, średnia (SD) [mies.]	b/d	5 (9)
Wiek w momencie rozpoznania HPP, mediana (zakres) [mies.]	b/d	2 (0; 41)
Mężczyźni, n (%)	16 (43,2)	26 (54,2)
Rasa, n (%)	Biała	29 (78,4)
	Azjatycka	6 (16,2)
	Inna	2 (5,4)
Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [mies.]	2,70 (0,0; 6,0)	b/d
Występowanie objawów typowych dla HPP, n (%)	Nieprawidłowy kształt klatki piersiowej	30 (81,1)
	Upośledzenie oddychania*	27 (73,0)
	Drgawki pirydoksynozależne	13 (35,1)
	Wszystkie 3 objawy	8 (21,6)
INTERWENCJA		

ENB-002-08 z ENB-003-08 i ENB-010-10 oraz ENB-011-10 (publikacje Whyte 2016, Whyte 2014_ab)

Interwencja badana:

badanie ENB-002-08/ ENB-003-08

asfotaza alfa w postaci podskórnych iniekcji. U chorych zastosowano jedną dożylną iniekcję asfotazy alfa (w stężeniu 40 mg/ml) w dawce 2 mg/kg. Następnie u chorych stosowano podskórne iniekcje w dawce 1 mg/kg 3 razy w tyg. Po miesiącu terapii dawkę można było zwiększyć do 3 mg/kg 3 razy w tyg., jeżeli utrzymywało się zahamowanie wzrostu, nastąpiło pogorszenie czynności płuc lub badania radiograficzne nie wykazały poprawy w układzie kostnym.

badanie ENB-010-10

asfotaza alfa w postaci podskórnych iniekcji. Większość chorych (97,1%) biorących udział w badaniu rozpoczęła stosowanie asfotazy alfa od dawki 6 mg/kg/tydz. Chorzy stosowali asfotazę alfa w dawkach: 1 mg/kg 6 razy w tygodniu lub 2 mg/kg 3 razy w tygodniu. U chorych zastosowano następujący schemat dawkowania:

- 64 (92,8%) chorych otrzymywało lek w dawce 2 mg/kg 3 razy w tygodniu;
- 3 (4,3%) chorych otrzymywało lek w dawce 1 mg/kg 6 razy w tygodniu;
- 1 (1,4%) chory rozpoczął leczenie od dawki 1 mg/kg 7 razy w tygodniu;
- 1 (1,4%) chory rozpoczął leczenie od dawki 3 mg/kg 3 razy w tygodniu.

Dozwolone było zwiększenie dawki.

badanie ENB-011-10

Okoloporodowa i niemowlęca postać HPP jest chorobą zagrażającą życiu. W związku z tym w badaniach ENB-002-08/ ENB-003-08 i ENB-010-10 nie było grupy kontrolnej stosującej PLC. Badanie ENB-011-10 dotyczyło naturalnego przebiegu choroby, a interwencją było BSC.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie chorych;
- przeżycie wolne od wentylacji (VFS)
- stosowanie metod wspomagania oddychania wraz z odniesieniem do wyniku w skali RGI-C

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki niezagregowane (przedstawione dla poszczególnych uczestników badania)

*upośledzenie oddychania definiowane jako obniżona saturacja krwi tlenem, przyśpieszony oddech, niewydolność oddechowa lub wystąpienie innych powikłań ze strony układu oddechowego (np. zapalenia płuc, zakażenia dróg oddechowych)

13.4.4. Badanie ENB-006-09 wraz z kontynuacją – badaniem ENB-008-10

Tabela 50.

Charakterystyka badania ENB-006-09 z ENB-008-10 (Whyte 2016_b)

Badanie ENB-006-09 z ENB-008-10 (publikacja Whyte 2016_b)
METODYKA
<p>Badanie RCT, w którym randomizacja dotyczyła przydziału chorych do 2 dawek AA a faktyczne porównanie dotyczyło AA (łącznie dla 2 dawek) i wyników uzyskanych od chorych z historycznej grupy kontrolnej. W czasie przedłużenia badania wyniki analizowano dla chorych leczonych AA w czasie do 5 lat i dodatkowo, dla RGI-C i RSS przedstawiono wyniki porównania względem historycznej grupy kontrolnej w czasie 6 miesięcy i 24 miesięcy.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, w czasie 6-miesięcznej fazy wstępnej obejmującej 13 chorych, 1 chory wycofał się z badania, w celu przeprowadzenia operacji elektywnej po 1 miesiącu leczenia;</p> <p>Skala Jadad: 2/5 (brak opisu metody randomizacji, brak informacji o zaślepieniu i opisu metody zaślepienia chorych)</p> <p>Skala NICE : 5/8 (brak informacji, czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku, czy chorzy byli włączani kolejno oraz brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA/IIID;</p>

Badanie ENB-006-09 z ENB-008-10 (publikacja Whyte 2016_b)

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: faza wstępna badania – 6 miesięcy; faza podtrzymująca badania – 5 lat (60 miesięcy);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: b/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia dla grupy badanej:

- wiek ≥ 5 ≤ 12 lat i otwarte płytki wzrostowe w momencie przystąpienia do badania;
- wynik w skali Tannera ≤ 2 , wskazujący na proces dojrzewania płciowego;
- HPP w wywiadzie, w tym:
 - obecność krzywicy związanej z HPP widocznej na radiogramach kośćca;
 - aktywność ALP w surowicy poniżej zakresu normy dla danego wieku;
 - stężenie PLP w osoczu co najmniej dwukrotnie wyższy od górnej granicy normy;
- poziom 25-hydroksy [25(OH)] witaminy D w surowicy ≥ 20 ng/ml;
- gotowość do przestrzegania protokołu badania przez chorego/rodziców/opiekunów prawnych.

Kryteria włączenia dla historycznej grupy kontrolnej:

- dostępne zdjęcia radiologiczne z okresu pomiędzy 5 a 12 r.ż. (± 11 mies.) wskazujące na otwarte płytki wzrostowe;
- minimum dwa zestawy radiogramów (obustronna projekcja dłoni/nadgarstków i obustronna projekcja kolan) wykonane w odstępie 6 miesięcy, ale nie większym niż 2 lata;
- stężenie ALP w surowicy poniżej zakresu normy dla danego wieku, stężenie PLP w osoczu co najmniej dwukrotnie wyższy od górnej granicy normy oraz stężenie fosforu w surowicy w granicach normy;
- brak wcześniejszego leczenia bisfosfonianami.

Kryteria wykluczenia dla grupy badanej:

- nadwrażliwość na którykolwiek ze składników asfotazy alfa w wywiadzie;
- stan chorobowy, ciężka współistniejąca choroba lub inne dodatkowe okoliczności, które w opinii badacza mogłyby znacząco zakłócić przestrzeganie zasad badania;
- leczenie asfotazą alfa w czasie 1. Miesiąca przed przystąpieniem do badania;
- bieżący udział w jakimkolwiek innym badaniu dotyczącym HPP;
- stężenie wapnia lub fosforu w surowicy poniżej zakresu normy dla danego wieku;
- dowód na istnienie uleczalnej postaci krzywicy;
- wcześniejsze leczenie bisfosfonianami;
- złamanie kości lub operacja ortopedyczna w czasie ostatnich 12. Miesiący, które w opinii badacza zakłóciłyby zdolność do przestrzegania protokołu;
- istotna wada wrodzona inna niż związana z HPP.

Kryteria wykluczenia dla historycznej grupy kontrolnej:

- chorzy z niemowlęcym lub dziecięcym HPP, którzy spełnili kryteria włączenia, ale nie kwalifikowali się do leczenia na podstawie wieku w momencie rozpoczęcia badania lub odmówili udziału w badaniu.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana	Historyczna grupa kontrolna
Liczba chorych		13	16
Liczba mężczyzn, n (%)		11 (84,6)	11 (68,8)
Wiek	średnia (SD) [lata]	8,8 (2,2)	6,0 (1,8)
	mediana (zakres)	8,6 (6 - 12)	5,5 (4 - 11)
Pochodzenie, n (%)	inne niż hiszpańskie i latynskie	12 (92,3)	b/d
Rasa, n (%)	Biała	12 (92,3)	b/d
Rodzaj HPP, n (%)	Niemowlęca	5 (38,5)	7 (43,8)
	Dziecięca (≥ 6 mies. < 18 r.ż.)	8 (61,5)	9 (56,3)

Badanie ENB-006-09 z ENB-008-10 (publikacja Whyte 2016_b)			
Wiek w momencie wystąpienia objawów HPP, średnia (SD) [mies.]		10,5 (7,0)	7,4 (9,5)
Wynik w skali RSS*, średnia (SD)		2,77 (1,33)	1,44 (0,96)
Stężenie Ppi (µM), średnia (SD)		5,01 (0,97)	b/d
Stężenie PLP (ng/ml), średnia (SD)		214 (127)	323 (178)
Stężenie wapnia (mmol/l), średnia (SD)		2,5 (0,10)	2,5 (0,10)
Historia choroby związanej z HPP, n (%)	Nietypowy chód lub bieg	13 (100,0)	b/d
	Przedwczesna utrata zębów	13 (100,0)	
	Opóźnione (≥15 mies.) chodzenie	11 (84,6)	
	Koślawe kolana	10 (76,9)	
	Oslabienie mięśni	8 (61,5)	
	Podwyższony poziom fosforu w surowicy	7 (53,8)	
	Trudności w jedzeniu/przełykaniu	6 (46,2)	
	Trudności w przybieraniu na wadze	6 (46,2)	
	Nadruchliwość	6 (46,2)	
	Ból stawów	6 (46,2)	
	Ból mięśni	6 (46,2)	
	Nieprawidłowy kształt klatki piersiowej	6 (46,2)	
	Ból kości ograniczający aktywność	6 (46,2)	
	Ból kości wymagający stosowania leków	5 (38,5)	
Wyginanie się nóg	5 (38,5)		
INTERWENCJA			
Interwencja badana:			
<p>Faza wstępna: asfotaza alfa w dawce 40 mg/ml lub 100 mg/ml. (początkowo 2 lub 3 mg/kg podawane trzy razy w tygodniu (tj. 6 lub 9 mg/kg/tydzień) przez 6 miesięcy). Dawkowanie dostosowywano w zależności od obaw dotyczących bezpieczeństwa, poziomu TNSALP oraz braku skuteczności leczenia (tylko faza podtrzymująca);</p> <p>Faza podtrzymująca: 3 mg/kg/tydzień (lub 1 mg/kg podawane trzy razy w tygodniu) (po 1,5 mies. zmieniono protokół i zastosowano dawkę 6 mg/kg/tydzień).</p> <p>Autorzy badania wskazali, że nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między 2 dawkami AA, a obydwie te grupy po pierwszych 6 miesiącach otrzymywały tę samą dawkę AA, dlatego wyniki przedstawiano łącznie dla wszystkich dawek</p>			

Badanie ENB-006-09 z ENB-008-10 (publikacja Whyte 2016_b)

Interwencja kontrolna: n/d (wyłącznie podczas fazy wstępnej badania grupę chorych stosujących AA porównywano z historyczną grupą kontrolną – chorymi nieleczonymi asfotazą alfa. Z danych przedstawionych w publikacji wynika, iż chorzy z grupy badanej i chorzy z historycznej grupy kontrolnej, wykazywali podobieństwo pod względem historii medycznej choroby, stąd na podstawie przedstawionych objawów i przez brak konkretnych danych na temat stosowanego leczenia w historycznej grupie kontrolnej można przyjąć, że było to wyłącznie leczenie objawowe;

Leczenie wspomagające: b/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- objawy kostne (RGI-C, RSS);
- rozwój psychoruchowy (6MWT, BOT-2);
- rozwój somatyczny (ocena wzrostu, masy ciała i BMI);
- jakość życia (CHAQ, PODCI);
- profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- niezdefiniowane w PICOS (m.in. TNSALP, ALP, PLP, PPI);
- wyniki niezagregowane (przedstawione dla poszczególnych uczestników badania)

*Wynik 0 interpretowano jako brak krzywicy, natomiast 10 jako stopień ciężki nasilenia krzywicy

13.4.5. Badanie ENB-009-10

ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019)

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, fazy II

Opis metody randomizacji: nie; w badaniu podano jedynie informację, że w fazie podstawowej leczenia 19 chorych zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej przez 6 miesięcy AA podskórną, w dawce 0,3 mg/kg/dzień (n=7), AA podskórną 0,5 mg/kg/dzień (n=6) lub PLC (n = 6);

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: brak;

Opis utraty chorych z badania: tak, podczas podstawowej fazy badania nie utracono żadnego chorego; w otwartej fazie badania utracono łącznie 5 (26,3%) chorych²³, w tym: po 1 (5,3%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych²⁴ i niezgodności z protokołem oraz 3 (15,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

Wyniki dla populacji ITT: wyniki dotyczące skuteczności obejmowały wszystkich zrandomizowanych chorych (ITT), wyniki bezpieczeństwa przeprowadzono wśród wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę asfotazy alfa (PP);

Skala Jadad: 2/5 (brak opisu metody randomizacji, brak informacji o zaślepieniu i opisu metody zaślepienia chorych);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA, USA;

Liczba ośrodków: 3 (2 w Stanach Zjednoczonych i 1 w Kanadzie);

Okres obserwacji: 6-miesięczna faza leczenia podstawowego, po której nastąpiła otwarta faza przedłużenia badania W czasie leczenia podstawowego chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup: asfotaza alfa

²³ dawka asfotazy alfa nie została zwiększona do 1 mg/kg mc. 6 dni/tydzień u 1 chorego; dawka została zmniejszona do 0,5 mg/kg mc. 3 dni/tydzień w okolicach 1. roku leczenia z powodu wielokrotnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak atrofia, przebarwienia i świąd;

²⁴ jeden chory przerwał badanie z powodu 2 ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia i reakcja rzekomoanafilaktyczna po około 5 latach leczenia;

ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019)

podawana podskórną w dawce 0,3 mg/kg/dzień (2,1 mg/kg/tydzień) lub 0,5 mg/kg/dzień (3,5 mg/kg/tydzień) lub PLC. W fazie przedłużenia badania wszyscy chorzy początkowo otrzymywali asfotazę alfa 0,5 mg/kg/dzień, po około 6 miesiącach do 1 roku dawkę zwiększono do 1 mg/kg/dzień przez 6 dni/tydzień (6 mg/kg/tydzień)²⁵;

Analiza statystyczna: analiza skuteczności została przeprowadzona na pełnym zestawie analiz (FAS), który obejmował wszystkich zrandomizowanych chorych.. Ze względu na czas wizyt w ramach badania, punkty czasowe zostały przybliżone, przy czym 48 tygodni zdefiniowano jako 1 rok. Dla równorzędnych pierwszorzędowych miar skuteczności tj. zmiany stężeń PLP i PPI w osoczu od wartości początkowej do 6 miesiąca, porównania między grupą otrzymującą leczenie skojarzone a grupą kontrolną przeprowadzono przy użyciu dokładnego testu sumy rang Wilcoxon dla każdego parametru przy użyciu dwustronnego testu alfa 0,05. Poziom istotności statystycznej przyjęto jako $p < 0,05$ przy 95% przedziale ufności (CI);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 13–65 lat;
- diagnoza HPP na podstawie historii medycznej i wyników zgodnych z HPP, w tym nieprawidłowej aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy (ALP) dostosowanej do wieku;
- wysokie stężenie PLP w osoczu ($\geq 2 \times$ GGN; brak stosowania witaminy B6 ≥ 1 tydzień przed pobraniem próbki);
- osteopenia na zdjęciach radiologicznych szkieletu;
- udokumentowana osteomalacja za pomocą biopsji grzebienia biodrowego zgodnie z protokołem;
- grubości osteoidu i czas opóźnienia mineralizacji Z-score na poziomie $+2$ lub więcej²⁶;

Kryteria wykluczenia:

- nieprawidłowe stężenie wapnia lub fosforanów w surowicy lub stężenie 25-hydroksywitaminy D < 20 ng/ml²⁷;
- stężenie kreatyniny lub parathormonu (PTH) w surowicy powyżej górnej granicy normy;
- leczenie poza etykietą analogiem PTH w czasie 6 miesięcy
- stosowanie bisfosfonianów w czasie 2 lat od rozpoczęcia badania lub przez > 2 lata w dowolnym czasie²⁸;

Dane demograficzne

Parametr		Ogółem*	Podstawowa faza leczenia	
			PLC	AA**
Liczba chorych		19	6	13
Wiek na początku badania	Ogółem, mediana (zakres) [lata]	53 (13;66)	21 (13;58)	55 (14;66)
	Wiek ≥ 18 , n (%) [lata]	13 (68,4)	3 (50,0)	10 (76,9)
	Wiek 13 -18, n (%) [lata]	6 (31,6)	3 (50,0)	3 (23,1)
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów	Ogółem, mediana (zakres) [lata]	2,0 (0;36)	0,9 (0,2;4)	2,0 (0;36)

²⁵ zgodnie z protokołem u 1 chorego nie zmieniono dawki;

²⁶ chorzy, którzy nie spełnili tych dwóch kryteriów, mogli kontynuować badanie, jeśli ich interpretacją raportu z biopsji była osteomalacja lub defekty mineralizacji. Kryteria włączenia zostały zmienione tak, aby wymagały jedynie wskaźnika Z-score opóźnienia mineralizacji $+2$.

²⁷ chorzy, którzy nie przeszli wstępnego badania przesiewowego z powodu niskiego stężenia 25-hydroksywitaminy D, po suplementacji witaminą D, mogli zostać poddani ponownemu badaniu przesiewowemu według uznania badacza;

²⁸ chorzy, którzy wcześniej stosowali bisfosfoniany, byli włączani do badania tylko wtedy, gdy mieli prawidłowe lub podwyższone stężenie telopeptydu C w surowicy i N-telopeptydu lub deoksyperydynoliny w moczu

ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019)				
podmiotowych/przedmiotowych HPP	Wiek ≥18 , mediana (zakres) [lata]	3,0 (0,1;36)	3,0 (0,8;4)	2,5 (0,1;36)
	Wiek 13 -18 , mediana (zakres) [lata]	0,3 (0;1)	0,5 (0,2;1)	0,2 (0;0,5)
	Wiek ≥18 lat, n (%) [lata]	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
	Wiek 13 -18 lat, n (%) [lata]	18 (94,7)	6 (100,0)	12 (92,3)
Mężczyźni, n (%)		7 (36,8)	4 (66,7)	3 (23,1)
Rasa biała, n (%)		18 (94,7)	5 (83,3)	13 (100,0)
Wartość początkowa, mediana (zakres)	ALP w surowicy wyjściowej [U/L]^	18,0 (18;45)	23,5 (18;45)	18,0 (18;35)
	PLP w osoczu, [ng/ml]^^	267,0 (29;1590)	237,0 (106;906)	267,0 (29;1590)
	PPI w osoczu [μM]^^^	5,2 (2,2;12,1)	6,2 (4,2;12,1)	5,1 (2,2;8,2)
Chorzy ze złamaniami, n (%)		18 (94,7)	6 (100,0)	12 (92,3)
Złamania rzekome, n (%)		12 (63,2)	5 (83,3)	7 (53,8)
Niegojące się złamania, n (%)		6 (31,6)	1 (16,7)	5 (38,5)
Liczba złamań, mediana (zakres)		6 (1;30)	5 (1;8)	9,5 (1;30)
Nasilenie bólu kości, n (%)	Granica bólu	18 (94,7)	5 (83,3)	13 (100,0)
	Ból wymaga środków przeciwbólowy	16 (84,2)	5 (83,3)	11 (84,6)
Dolegliwości mięśniowe, n (%)	Oslabienie	17 (89,5)	5 (83,3)	12 (92,3)
	Ból	14 (73,7)	4 (66,7)	10 (76,9)
Dolegliwości stawowe, n (%)	Ból	17 (89,5)	5 (83,3)	12 (92,3)
	Obrzęk	7 (36,8)	2 (33,3)	5 (38,5)
Nietypowy sposób poruszania lub chodzenie/bieganie, n (%)		15 (78,9)	4 (66,7)	11 (84,6)
Urządzenia wspomagające (≥1) używane podczas badania przesiewowego, n (%)		12 (63,2)	4 (66,7)	8 (61,5)
Kraniosynostoza, n (%)		3 (15,8)	0 (0,0)	3 (23,1)
Przedwczesna utrata zębów mlecznych, n (%)		16 (84,2)	5 (83,3)	11 (84,6)
Utrata zębów stałych, n (%)		8 (42,1)	1 (16,7)	7 (53,8)
Liczba pozostałych zębów stałych, mediana (zakres)		24 (0;30)	26 (0;28)	23 (0;30)
Hiperkalcemia, n (%)		6 (31,6)	3 (50,0)	3 (23,1)
Hiperfosfatemia, n (%)		6 (31,6)	2 (33,3)	4 (30,8)
Dna moczanowa, n (%)		5 (26,3)	2 (33,3)	3 (23,1)
Kamienie nerkowe [§] n (%)		4 (21,1)	2 (33,3)	2 (15,4)
INTERWENCJA²⁹				

²⁹ co 3 miesiące dostosowywano dawkę AA do masy ciała chorego. Maksymalna dawka dobową wynosiła 80 mg, chyba że badacz po konsultacji z doradcą medycznym zatwierdził wyższą dawkę;

ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019)

Faza podstawowa:

- **interwencja badana:** asfotaza alfa podawana podskórnie w dawce 0,3 mg/kg/dzień (2,1 mg/kg/tydzień) lub 0,5 mg/kg/dzień (3,5 mg/kg/tydzień);
- **interwencja kontrolna:** PLC; w publikacji nie odnaleziono konkretnych danych na temat stosowanego leczenia w grupie kontrolnej (PLC), jednakże z przedstawionych danych dotyczących zaistniałych objawów choroby można przyjąć, iż chorzy z grupy kontrolnej mieli stosowane leczenie objawowe, co najmniej w zakresie leczenia przeciwbólowego;

Faza przedłużenia badania:

- **interwencja badana:** wszyscy chorzy (n=19) początkowo otrzymywali asfotazę alfa w dawce 0,5 mg/kg/dzień, po około 6 mies. do 1 roku dawka została zwiększona do 1 mg/kg/dzień przez 6 dni/tydzień (6 mg/kg/tydzień) zgodnie z protokołem (u 1 chorego nie zmieniono dawki)³⁰;
- **interwencja kontrolna:** brak;

Interwencje badaną dostarczano w postaci iniekcji podskórnych.

Leczenie wspomagające: b/d;

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- rozwój psychoruchowy (6MWT)

Wyniki uzyskane dla pozostałych punktów końcowych zostały wyłącznie omówione.

*ogółem, ponieważ wszyscy chorzy byli leczeni w fazie przedłużenia;

**grupy stosujące asfotazę alfa włączone do analizy;

^normalne zakresy ALP według wieku i płci (według Covance, Inc.): mężczyźni 10-15 lat (95–385 U/L), 15-18 lat (50–250 U/L), 18-50 lat (31–129 U/L), 50-60 lat (35–131 U/L) i 60-70 lat (35–125 U/L); kobiety 10-15 lat (51–300 U/L), 15-18 lat (31–110 U/L), 18-50 lat (31–106 U/L) oraz 50-70 lat (35–123 U/L);

^^normalne zakresy PLP według kategorii wiekowej (według Biotrial Bioanalytical Services): 5–18 lat (5,7–61,2 ng/ml) i >18 lat (2,8–26,7 ng/ml);

^^^normalne zakresy PPI według kategorii wiekowej (według Charles River Laboratories): 13-18 lat (<0,8-4,8 μM) i >18 lat (1,0-5,8 μM)

\$zgodnie z wywiadem chorego

13.4.6. Badanie ENB-011-10

Badanie ENB-011-10 (publikacje Whyte 2016 i Whyte 2019_b)

METODYKA

Badanie obserwacyjne, retrospektywne, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe;

Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych na okołoporodową lub niemowlęcą postać HPP, urodzonych między 1970 r. a 2011 r., którzy charakteryzowali się ciężkim przebiegiem choroby.

Dokumentację medyczną chorych zbierano między wrześniem 2012 r. a kwietniem 2013 r.;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 17 (26,2%) chorych (13 chorych z powodu braku udokumentowanej diagnozy choroby, 3 chorych z powodu wystąpienia objawów HPP w wieku > 6 mies. oraz 1 chorego z powodu wymienionych obydwu powodów);

Skala NICE: 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno);

Klasyfikacja AOTMiT: IVC;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 12 (6 ośrodków w USA oraz po 1 ośrodku w Australii, Kanadzie, Niemczech, Hiszpanii, Szwajcarii, Tajwanie);

³⁰ zmianę dawki na 6 mg/kg/tydzień przeprowadzono, w celu, dopasowania najniższej skutecznej dawki wśród dzieci z HPP;

Badanie ENB-011-10 (publikacje Whyte 2016 i Whyte 2019_b)

Okres obserwacji: dokumentację medyczną zbierano do ukończenia przez chorego 5 r.ż.,

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$. IVFST określono ilościowo za pomocą metody Kaplana-Meiera. W badaniu nie przeprowadzono imputacji brakujących danych (z wyjątkiem gdy podano tylko częściową datę urodzenia). Wszystkie analizy statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu SAS release 9.2 (SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina);

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- niemowlęca lub okołoporodowa postać HPP;
- co najmniej jeden z następujących objawów, wymienionych w diagnozie HPP:
 - mutacja ALPL;
 - aktywność ALP w surowicy poniżej normy i PLP w osoczu lub PEA w moczu powyżej GGN;
 - aktywność ALP w surowicy poniżej normy i nieprawidłowości radiograficzne związane z HPP;
- objawy HPP, które wystąpiły przed 6 mies. życia i co najmniej jeden z następujących cech HPP związanych z istotnym pogorszeniem stanu klinicznego i złą skutecznością leczenia:
 - komplikacje oddechowe, które wymagały zastosowania środków wspomagających oddychanie i/lub leków, które były związane z innymi schorzeniami płucnymi (np. zapaleniem płuc, zakażeniem dróg oddechowych, niewydolnością oddechową);
 - drgawki pirydoksynozależne;
 - rachityczne zniekształcenie klatki piersiowej.
- świadoma zgoda na udział w badaniu wyrażona przez rodzica/prawnego opiekuna.

Kryteria wykluczenia:

- jakakolwiek inna klinicznie istotna choroba lub leczenie asfotazą alfa w dowolnym czasie przed pobraniem danych.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana			
	Chorzy ogółem, n=48	Chorzy żyjący, n=13	Chorzy zmarli, n=35	
Wiek ciąży, w chwili narodzin dziecka, mediana (zakres) [tyg.]	n=36 39 (30; 41)	n=12 38,5 (35; 41)	n=24 39,0 (30; 41)	
Wiek żyjących chorych, w momencie zbierania danych, mediana (zakres) [lata]	n=13 7,7 (2; 20)	7,7 (2; 20)	n/d	
Mężczyźni, n (%)	26 (54,2)	6 (46,2)	20 (57,1)	
Region narodzin, n (%)	Ameryka Północna	33 (68,8)	5 (38,5)	28 (80,0)
	Europa	8 (16,7)	7 (53,8)	1 (2,9)
	Australia	2 (4,2)	0	2 (5,7)
	Bliski Wschód	1 (2,1)	1 (7,7)	0
	Azja	1 (2,1)	0	1 (2,9)
	nieznany	3 (6,3)	0	3 (8,6)
Rasa, n (%)	Biała	40 (83,3)	11 (84,6)	29 (82,9)
	Czarna lub afroamerykańska	3 (6,3)	0	3 (8,6)
	Amerykanie (Indianie) lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (2,1)	1 (7,7)	0
	nieznana	2 (4,2)	0	2 (5,7)
Pochodzenie, n (%)	Inne niż hiszpańskie lub latynoskie	41 (85,4)	12 (92,3)	29 (82,9)

Badanie ENB-011-10 (publikacje Whyte 2016 i Whyte 2019_b)						
	Hiszpańskie lub latynoskie		1 (2,1)	0	1 (2,9)	
	nieznane		6 (12,5)	1 (7,7)	5 (14,3)	
Historia przebiegu HPP	Objawy choroby układu kostnego w badaniu USG, n (%)	Tak	14 (29,2)	2 (15,4)	12 (34,3)	
		Nie	15 (31,3)	4 (30,8)	11 (31,4)	
		nieznane	19 (39,6)	7 (53,8)	12 (34,3)	
	Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD) [mies.]		n=47 1,1 (1,7)	2,3 (2,1)	n=34 0,7 (1,2)	
	Wiek w momencie rozpoznania HPP, średnia (SD) [mies.]		n=47 5,2 (9,3)	13,7 (14,3)	n=34 1,9 (2,5)	
	Kryteria rozpoznania HPP*, n (%)	ALP w surowicy		41 (85,4)	11 (84,6)	30 (85,7)
		PLP w osoczu		6 (12,5)	7 (53,8)	6 (17,1)
		PEA w moczu		12 (25,0)	7 (53,8)	5 (14,3)
		Wapń w surowicy		3 (6,3)	0	3 (8,6)
		Wyniki badań radiograficznych		38 (79,2)	11 (84,6)	27 (77,1)
Objawy choroby		25 (52,1)	11 (84,6)	14 (40,0)		
Mutacja genu ALPL		17 (35,4)	9 (69,2)	8 (22,9)		
Wyniki testów laboratoryjnych	Aktywność ALP w surowicy, średnia (SD) [U/l]		n=41 18,1 (15,4)	n=12 34,0 (14,5)	n=29 11,6 (10,3)	
	Stężenie PLP, średnia (SD) [ng/ml]		n=6 623 (1154)	n=5 154 (93)	n=1 2972 (b/d)	
	Stężenie wapnia, średnia (SD) [mmol/l]		n=32 2,8 (0,4)	n=11 2,7 (0,3)	n=21 2,8 (0,4)	
Stosowanie leków i innych terapii w związku z objawami HPP, n (%)			31 (64,6)	b/d	b/d	
INTERWENCJA						
<p>Interwencja badana: badany był naturalny przebieg HPP – większość chorych w związku z objawami HPP otrzymywała następujące leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wziewne leki adrenergiczne; • niesteroidowe leki przeciwzapalne; • ogólnoustrojowe kortykosteroidy; • diuretyki pętlowe; • leki przeciwdrgawkowe; • witamina B6. <p>U dwóch chorych przeprowadzono przeszczepienie szpiku kostnego okresie niemowlęcym, a wkrótce potem u jednego z nich dokonano przeszczepienia komórek zębów</p> <p>Trzydziestu dziewięciu (81%) z 48 pacjentów było hospitalizowanych w czasie pierwszych 5 lat życia z powodu powikłań zaburzeń oddychania i 7 z powodu powikłań związanych z drgawkami. W przypadku większości żywych i zmarłych pacjentów miały miejsce liczne hospitalizacje, niektóre przedłużające się.</p> <p>Około połowa zmarłych pacjentów (18/35) i jedna trzecia żyjących pacjentów (4/13) była hospitalizowana z powodu upośledzenia oddychania.</p>						
PUNKTY KOŃCOWE						

Badanie ENB-011-10 (publikacje Whyte 2016 i Whyte 2019_b)

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie bez konieczności wentylacji inwazyjnej (IVFST);
- wskaźniki przeżycia;
- prawdopodobieństwo IVFST;
- stosowanie metod wspomaganego oddechu (wentylacja inwazyjna, suplementacja tlenem, CPAP, BiPAP).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki niezagregowane (przedstawione dla poszczególnych uczestników badania)

*Rozpoznanie było oparte na kombinacji wyników laboratoryjnych, kombinacji wyników laboratoryjnych i radiograficznych lub analizie genetycznej. Analiza mutacji genu ALPL nie była wymagana do rozpoznania HPP. Zakresy referencyjne dla poszczególnych laboratoriów były różne.

13.4.1. Badanie HPP JEAP-01

Badanie HPP JEAP-01 [Kitaoka 2017]

METODYKA

Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe

Skala NICE: 7/8 (brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);

Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Alexion Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 11 (Japonia);

Okres obserwacji: średnia czasu trwania leczenia wynosiła 363,6 (SD: 275,3) dni, mediana czasu trwania leczenia wynosiła 251 (zakres: 49; 868) dni.

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

W analizie zastosowano test t-studenta. Obliczeń dokonano za pomocą programu SAS;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- udokumentowane rozpoznanie HPP;
- terapia asfotaza alfa lub ≥ 1 poniższych cech:
 - aktywność ALP poniżej dolnej granicy normy dla danego wieku;
 - badania genetyczne świadczące o występowaniu mutacji ALPL;
 - wyniki badań obrazowych świadczące o HPP;
 - co najmniej 2 z następujących objawów świadczących o HPP: nieurazowe złamanie poporodowe lub opóźnione gojenie się złamań, wapnica nerek lub podwyższone stężenie wapnia w osoczu, funkcjonalna kraniosynostoza, upośledzenie oddychania lub deformacja klatki piersiowej, drgawki pirydoksynozależne, zahamowanie wzrostu lub przedwczesna utrata zębów;

Kryteria wykluczenia:

- hipofosfatemia lub hipokalcemia;
- dowody wskazujące na uleczalną postać krzywicy;
- wcześniejsze leczenie bisfosfonianami;
- ciężka choroba współwystępująca;
- ciąża lub karmienie piersią;
- stosowanie w ciągu ostatniego miesiąca leku na HPP w ramach badań klinicznych;
- uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym nowy lek, urządzenie lub terapię na HPP.

Badanie HPP JEAP-01 [Kitaoka 2017]		
Dane demograficzne		
Parametr		Grupa badana (asfotaza alfa)
Liczba chorych		13
Wiek w momencie włączenia do badania, mediana (zakres) [dni]		91 (0,0; 34 lata)
Mężczyźni, n (%)		4 (30,8)
Narodowość, n (%)	Japończycy	11 (84,6)
	Inna	2 (15,4)
Postać HPP, n (%)	Okołoporodowa	6 (46,2)
	Niemowlęca	5 (38,5)
	Dziecięca	1 (7,7)
	Dorośła	1 (7,7)
Wcześniejsza terapia asfotazą alfa, n (%)		5 (38,5)
Występowanie objawów typowych dla HPP, n (%)	Nieprawidłowy kształt klatki piersiowej	6 (46,2)
	Nieprawidłowy kształt czaszki	3 (23,1)
	Upośledzenie oddychania (duszność)	7 (53,8)
	Zapalenie płuc	3 (23,1)
	Drgawki	1 (7,7)
	Problemy z przybieraniem na wadze lub zahamowanie wzrostu	4 (30,8)
	Hiperfosfatemia	2 (15,4)
	Hiperkalcemia	6 (46,2)
	Wapnica nerek	3 (23,1)
	Hipomineralizacja kości	4 (30,8)
	Krótkie kończyny	3 (23,1)
	Zaburzenia chodu	3 (23,1)
	Oslabienie mięśni	4 (30,8)
	Ból stawów	3 (23,1)
	Kolana szpotawe	3 (23,1)
	Przedwczesna utrata zębów	1 (7,7)
	Skrzywienie przedramienia	1 (7,7)
	Ból kości	1 (7,7)
	Ból mięśni	1 (7,7)
	Nogi pałkowate (wygięte w kształcie łuku)	1 (7,7)
Z-score dla wzrostu, średnia (SD)		-2,5 (1,8)

Badanie HPP JEAP-01 [Kitaoka 2017]	
LAZ ³¹ , średnia (SD)	-2,5 (1,9)/n=11
WAZ ³² , średnia (SD)	-1,6 (1,5)
RSS ³³ , średnia (SD)	8,0 (2,9)
ALP, średnia (SD) [U/l]	79 (86)
ALP, mediana, zakres [U/l]	39,0 (0; 240)
Stężenie fosforu, średnia (SD) [mg/dl]	5,37 (1,32)
Stężenie wapnia, średnia (SD) [mg/dl]	9,93 (0,59)
Stosunek wapnia do kreatyniny w moczu, średnia (SD) [g/gCr]	0,45 (0,50)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: asfotaza alfa w postaci podskórnych iniekcji. U 12 (92,3%) z 13 chorych stosowano iniekcje w dawce 2 mg/kg 3 razy w tygodniu, a maksymalna objętość jednej dawki wynosiła 1 ml (stężenie 40 lub 80 mg/ml). U 1 (7,7%) chorego z dorosłą postacią choroby stosowano asfotazę alfa w dawce 1,17 mg/kg (1 ml, stężenie 80 mg/ml), ponieważ była to maksymalna dozwolona objętość pojedynczej iniekcji. Ponadto w czasie trwania badania u 1 (7,7%) chorego czasowo wstrzymano stosowanie leczenia, a u kolejnego chorego zmniejszono dawkę leku do 1,7-1,8 mg/kg.</p> <p>Średnia czasu trwania leczenia wynosiła 363,6 (SD: 275,3) dni, mediana czasu trwania leczenia wynosiła 251 (zakres: 49; 868) dni.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od wentylacji (VFS); • objawy kostne HPP (RSS); • stosowanie metod wspomaganie oddechu; • rozwój somatyczny (ocena Z-score dla wzrostu, masy ciała); • profil bezpieczeństwa <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezdefiniowane w PICOS (m.in. stężenie ALP); • rozwój somatyczny w przypadku danych, dla których niedostępny był wynik Z-score; • zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem. 	

13.5. Naturalny przebieg choroby

Dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby przedstawiono na podstawie badania ENB-011-10 (publikacja Whyte 2019_b).

Większość chorych w związku z objawami HPP otrzymywała leczenie farmakologiczne obejmujące wziewne leki adrenergiczne;, niesteroidowe leki przeciwzapalne;, ogólnoustrojowe kortykosteroidy;, diuretyki pętłowe;, leki przeciwdrgawkowe;, witamina B6, jak również

³¹ ang. *length-for-age z scores* – wskaźnik z-score długości ciała do wieku

³² ang. *weight-for-age z scores* – wskaźnik z-score masy ciała do wieku

³³ ang. *Rickets Severity Score* – skala ciężkości krzywicy

większość chorych była hospitalizowana. Odpowiada to BSC zdefiniowanemu w niniejszej analizie jako komparator dla AA.

W poniższych rozdziałach przedstawiono dane dotyczące:

- przeżycia chorych na HPP bez konieczności wentylacji inwazyjnej;
- stosowania metod wspomagania oddychania;
- najczęstszych objawów i występujących w przebiegu HPP powikłań wraz z przyporządkowanymi wskaźnikami występowania zgonów.

13.5.1. Przeżycie bez konieczności wentylacji inwazyjnej

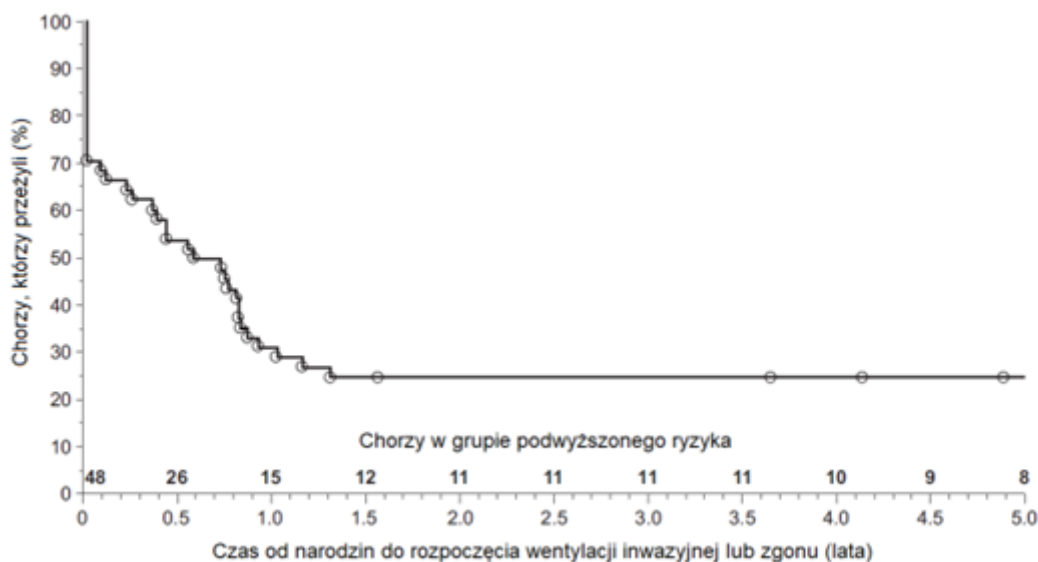
Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu ENB-011-10 (publikacja Whyte 2019_b) mediana przeżycia bez konieczności wentylacji inwazyjnej wynosiła 7,8 miesiąca.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 51
Przeżycie bez konieczności wentylacji inwazyjnej (IVFST)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS	BSC		IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	
Przeżycie bez konieczności wentylacji inwazyjnej					
ENB-011-10 (Whyte 2019_b)	Przeżycie bez konieczności wentylacji inwazyjnej (IVFST)	5 lat	7,8 (2,6; 9,9)	48	n/d

Rysunek 26.
Czas od narodzin do rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej lub zgonu



Źródło: ENB-011-10 (Whyte 2019_b)

Wyniki badania ENB-011-10 wskazują, że w przypadku braku zastosowanie leczenia przyczynowego prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wentylacji inwazyjnej oszacowane metodą Kaplana-Meiera wynosiło odpowiednio 63% w czasie 3 miesięcy, 54% dla 6 miesięcy oraz 31% dla 12 miesięcy. Wiek 5 lat życia osiągnęło tylko 25% chorych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52
Przeżycie bez konieczności wentylacji inwazyjnej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [mies.]	BSC		IS
			Wskaźnik przeżycia (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wentylacji inwazyjnej					
ENB-011-10 (Whyte 2019_b)	Prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wentylacji inwazyjnej	3	0,625 (0,473; 0,745)	48	n/d
		6	0,542 (0,392; 0,670)	48	n/d
		12	0,313 (0,189; 0,444)	48	n/d
		18	0,250 (0,139; 0,378)	48	n/d
		24	0,250 (0,139; 0,378)	48	n/d
		36	0,250 (0,139; 0,378)	48	n/d
		48	0,250 (0,139; 0,378)	48	n/d
		60	0,250 (0,139; 0,378)	48	n/d

13.5.2. Stosowanie metod wspomaganie oddechu

W badaniu ENB-011-10 dane dotyczące stosowania wspomaganie oddychania dostępne były dla 45 z 48 chorych (93,8%), spośród których u 29 chorych (64,4%) zastosowano wentylację inwazyjną lub nieinwazyjną. W momencie gromadzenia ww. danych, 26 z 29 chorych (89,7%) już nie żyło. W czasie pierwszych 6 dni życia wdrożenia wspomaganie oddychania wymagało 58,6% chorych (17/29 chorych).

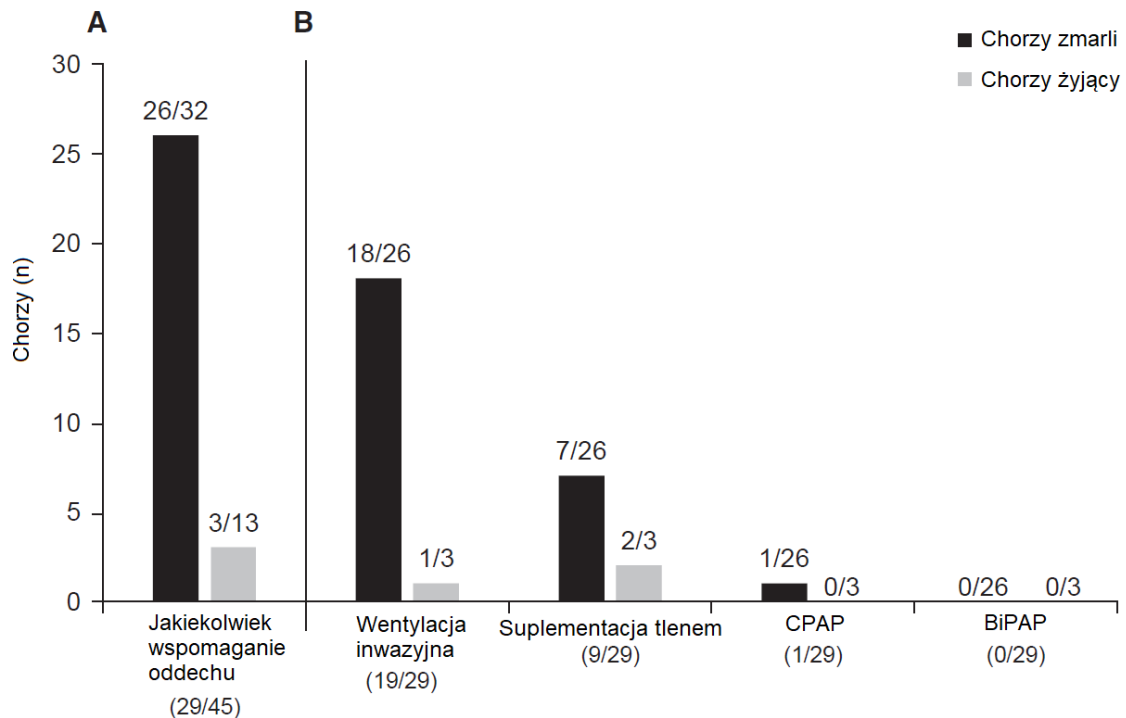
U 19 chorych konieczne było zastosowanie wentylacji inwazyjnej, a u kolejnych 9 chorych zastosowano suplementację tlenem, natomiast u 1 chorego zastosowano ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP). Łącznie zmarło 18 (94,7%) spośród 19 chorych wymagających stosowania wentylacji inwazyjnej.

Tabela 53
Stosowanie metod wspomaganie oddechu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		BSC	
			n (%)	N
ENB-011-10 (Whyte 2019_b)	Stosowanie metod wspomaganie oddechu	Ogółem	29 (64,4)	45
		Żyjący	3 (23,1)	13
		Zmarli	26 (81,3)	32
	Stosowanie wentylacji inwazyjnej	Ogółem	19 (65,5)	29
		Żyjący	1 (33,3)	3
		Zmarli	18 (69,2)	26
	Suplementacja tlenem	Ogółem	9 (31,0)	29
		Żyjący	2 (66,7)	3
		Zmarli	7 (26,9)	26
	CPAP	Ogółem	1 (3,4)	29
		Żyjący	0 (0,0)	3
		Zmarli	1 (3,8)	26
	BiPAP o	Ogółem	0 (0,0)	29
		Żyjący	0 (0,0)	3
		Zmarli	0 (0,0)	26

Dane dotyczące stosowania metod wspomaganie oddechu przedstawiono również na rysunku poniżej.

Rysunek 27.
Stosowanie metod wspomaganie oddychania



Źródło: ENB-011-10 (Whyte 2019_b)

13.5.3. Zgony i hospitalizacje związane z objawami i powikłaniami występującymi w przebiegu HPP

Częstość występowania najczęstszych objawów i powikłań występujących w przebiegu okołoporodowej i niemowlęcej hipofosfatazji a także ich związek z występowaniem zgonów oraz dane na temat związanych z nimi hospitalizacji przedstawiono na podstawie wyników badania ENB-011-10 (Whyte 2019_b).

Do najczęstszych objawów i powikłań należały:

- deformacja klatki piersiowej;
- zaburzenia oddychania;
- niewydolność oddechowa.

Zaburzenia i niewydolność oddechowa oraz drgawki pirydoksynozależne były istotnie statystycznie związane z ryzykiem wczesnego zgonu. Dodatkowo 24 (88,9) z 27 chorych zgłaszało opóźnienia rozwojowe, w tym zaburzenia motoryczne, trudności związane z chodem

oraz inne małe umiejętności motoryczne. Opóźnienia w zakresie funkcji poznawczych zostały udokumentowane w przypadku 3 (15,8%) z 19 chorych.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 54

Występowanie hipofosfatazji w podziale na przedziały wiekowe i związek jej powikłań ze zgonami chorych

Publikacja	Parametr	Częstość obserwowana, n/N (%)*				RR (95% CI)	Wskaźnik częstości występowania zgonów, n/N (%)**	
		Wiek w momencie wystąpienia objawu					Zgony wśród chorych, u których wystąpił vs. nie wystąpił objaw	Chorzy z objawem
		Ogółem	< 6 mies. (n=48)	6 mies.- 3 lata (n=27)	3-5 lat (n=13)			
ENB-011-10 (Whyte 2019_b)	Objawy, symptomy lub powikłania							
	Niewydolność oddechowa	72,2 (26/36)	47,4 (18/38)	42,1 (8/19)	0,0 (0/11)	10 (1,56; 64,20)^	100,0 (26/26)	10,0 (1/10)
	Zaburzenia oddychania	76,9 (30/39)	64,1 (25/39)	50,0 (10/20)	18,2 (2/11)	2,6 (1,02; 6,62)^	86,7 (26/30)	33,3 (3/9)
	Zmniejszone wysycenie tlenem	66,7 (22/33)	53,3 (16/30)	52,6 (10/19)	0,0 (0/10)	1,8 (0,92; 3,54)	81,8 (18/22)	45,5 (5/11)
	Przyspieszony oddech	63,0 (20/32)	53,1 (17/32)	47,1 (8/17)	18,2 (2/11)	1,7 (0,94; 3,08)	85,0 (17/20)	0,50 (6/12)
	Drgawki pirydoksynozależne	26,3*** (10/38)	16,7 (6/36)	14,3 (3/21)	0,0 (0/11)	1,6 (1,18; 2,06)^	100,0 (10/10)	3,6 (18/28)
	Zwiększone stężenie wapnia w surowicy lub moczu	71,8 (28/39)	68,4 (26/38)	73,7 (14/19)	18,2 (2/11)	1,2 (0,72; 1,94)	75,0 (21/28)	63,6 (7/11)
	Zapalenie płuc	41,7 (15/36)	17,6 (6/34)	50,0 (10/20)	18,2 (2/11)	1,1 (0,72; 1,69)	73,3 (11/15)	66,7 (14/21)
	Nefrokalcynoza	51,5 (16/31)	35,5 (11/31)	62,5 (10/16)	40,0 (4/10)	1,0 (0,63 1,68)	68,8 (11/16)	66,7 (10/15)
	Deformacja klatki piersiowej	90,7 (39/43)	80,0 (28/35)	95,7 (22/23)	83,3 (10/12)	0,7 (0,54; 0,84)^	66,7 (26/39)	100,0 (4/4)
	Zakażenie dróg oddechowych	63,6 (21/33)	41,9 (13/31)	78,9 (15/19)	45,5 (5/11)	0,7 (0,49; 1,13)	61,9 (13/21)	83,3 (10/12)
	Kraniosynostoza	61,3 (19/31)	0,50 (15/30)	73,7 (14/19)	63,6 (7/11)	0,7 (0,41; 1,20)	52,6 (10/19)	0,75 (9/12)
	Zahamowanie wzrostu	75,7 (28/37)	66,7 (24/36)	90,5 (19/21)	63,6 (7/11)	0,6 (0,45; 0,82)^	60,7 (17/28)	100,0 (9/9)
Wczesna utrata zębów	43,5 (10/23)	(0,0) 0/24	71,4 (10/14)	77,8 (7/9)	0 (-;-)	0 (0/10)	92,3 (12/13)	

* Obliczono jako liczbę chorych z HPP w wywiadzie (n), podzieloną przez liczbę chorych z dostępnymi danymi (N) x 100. Chorzy, dla których status był nieznany lub brakujący, nie zostali uwzględnieni;

** Liczba chorych, którzy zmarli (n), podzielona przez całkowitą liczbę chorych (zarówno żywych jak i zmarłych) z objawem/bez objawu (N);

*** 7 chorych miało udokumentowane napady pirydoksynozależne; dodatkowo u 3 chorych w wywiadzie występowały napady pirydoksynozależne stwierdzone na podstawie dokumentacji ze szpitala i przyjmowanych leków (dla tych chorych brak jest informacji o ich wieku);

^ p<0,05.

Odbycie hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu odnotowano u ok. 81% chorych. Najczęściej były one spowodowane zaburzeniami oddychania oraz wystąpieniem kraniosynostozy czy drgawkami.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość hospitalizacji chorych z powodu powikłań związanych z hipofosfatazją.

Tabela 55
Hospitalizacje związane z rozpoznaniem hipofosfatazji

Publikacja	Hospitalizacje		Chorzy gólem (N=48)	Chorzy zmarli (N=35)	Chorzy żyjący (N=13)	
	Przyczyna	Hospitalizacje, n	Chorzy, n (%)	Chorzy, n (%)	Chorzy, n (%)	
ENB-011-10 (Whyte 2019_b)	Hospitalizacje z jakiegokolwiek powodu	133	39 (81,3)	27 (77,1)	12 (92,3)	
	Wszystkie zaburzenia oddychania	Ogółem	46	22 (45,8)	18 (51,4)	4 (30,8)
		Niewydolność oddechowa	5	2 (4,2)	2 (5,7)	0 (0,0)
		Zaburzenia oddychania	21	12 (25,0)	11 (31,4)	1 (7,7)
		Inne*	20	11 (22,9)	7 (20,0)	4 (30,8)
	Kraniosynostoza	16	9 (18,8)	4 (11,4)	5 (38,5)	
	Hospitalizacje związane z drgawkami	8	7 (14,6)	6 (17,1)	1 (7,7)	
	Hospitalizacje związane z nerkami	3	2 (4,2)	1 (2,9)	1 (7,7)	
	Inne**	62	28 (58,3)	16 (45,7)	12 (92,3)	

* Obejmuje zapalenie płuc, astmę, przyspieszony oddech, duszność, użycie respiratora, utrudnione oddychanie.

** Do przyczyn należały: hiperkalcemia, zakażenia, wymioty, brak przyrostu masy ciała/opóźnienia rozwojowe, ocena/diagnostyka hipofosfatazji, leczenie ortopedyczne (operacja, gips, złamania), terapie eksperymentalne, ból brzucha, rehabilitacja, żółtaczką noworodków, zadławienie, uraz głowy/uderzenie, założenie rurki nosowej, wcześniactwo, niewydolność serca, podwiązanie przewodu tętniczego.

13.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (Etap I i Etap II)

Etap I

Tabela 56.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap I

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Bangura 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Bangura A., Wright L., Shuler T., Hypophosphatasia: Current Literature for Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment., Cureus. 2020; 12(6):e8594
Bianchi 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Bianchi M. L., Vai S., Alkaline Phosphatase Replacement Therapy., Adv Exp Med Biol. 2019; 1148:201-232
Bianchi 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Bianchi M. L., Bishop N. J., Guañabens N. i in., Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment, Osteoporosis International 2020; 31(8): 1445-1460
Bowden 2018	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Bowden S. A., Foster B. L., Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: Design, development, and place in therapy, Drug Design, Development and Therapy 2018; 12:3147-3161
Charoenngam 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Charoenngam N., Cevik M. B., Holick M. F., Diagnosis and management of pediatric metabolic bone diseases associated with skeletal fragility., Curr Opin Pediatr. 2020; 32(4):560-573
Chinoy 2019	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Chinoy A., Mughal M. Z., Padidela R., Current status in therapeutic interventions of neonatal bone mineral metabolic disorders, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2020; 25:1 Article Number: 101075.
Dahir 2022	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca rejestru HPP, w której przedstawiono wyniki w podziale na chorych nieleczonych i leczonych dorosłych chorych na HPP. Nie przedstawiono danych nt. schematów leczenia oraz jego czasu trwania	Dahir K. M., Seefried L., Kishnani P.S. i in., Clinical profiles of treated and untreated adults with hypophosphatasia in the Global HPP Registry. Orphanet J Rare Dis. 2022; 17(1):277
Durrough 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie przedstawiające charakterystykę 15 chorych na HPP, spośród których 5 było leczonych AA. Chorzy włączani	Durrough C., Colazo J. M., Simmons J. i in., Characterization of physical, functional, and cognitive performance in

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		do opracowania niezależnie od tego czy byli leczeni czy nie. Wyniki przedstawione również niezależnie od statusu leczenia.	15 adults with hypophosphatasia, Value Health. 2018; 21(5):508-514
Galeano-Valle 2019	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku. Brak wyników dla analizowanej interwencji	Galeano-Valle F., Vengoechea J., Galindo R. J., A rare mutation in hypophosphatasia: a case report of adult form and review of the literature., Arch Endocrinol Metab. 2019; 63(1):89-93
Genest 2020	Niewłaściwa populacja	Populację w badaniu stanowią dorośli chorzy w wieku 19-78 lat. W publikacji nie przedstawiono informacji nt. historii leczenia chorych, nie można więc stwierdzić, czy leczenie HPP została rozpoczęte przed ukończeniem 18 r.ż.. Dodatkowo, chorzy włączeni do badania otrzymywali AA przez co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Oznacza to, że nawet najmłodszy chory nie był leczony AA przed ukończeniem 18 r.ż..	Genest F., Rak D., Petryk A. i in., Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia., JBMR Plus. 2020; 4(9):e10395
Gospe 2019	Niewłaściwa populacja	Populację w badaniu stanowią dorośli chorzy w wieku 45-66 lat. W publikacji nie przedstawiono informacji nt. historii leczenia chorych, nie można więc stwierdzić, czy leczenie HPP została rozpoczęte przed ukończeniem 18 r.ż.. Należy więc przyjąć, że chorzy dorośli włączeni do badania nie rozpoczęli terapii w wieku < 18 r.ż.	Gospe S. M., Santiago-Turla C., DeArme S. M. i in., Ectopic Ocular Surface Calcification in Patients With Hypophosphatasia Treated With Asfotase Alfa., Cornea. 2019; 38(7):896-900
Högler 2019	Niewłaściwa interwencja	Publikacja zawierająca dane z rejestru HPP. Brak wyników w podgrupie chorych leczonych AA. W publikacji wskazano, że w momencie włączenia chorych 73,6% z nich nie było poddanych leczeniu.	Högler W., Langman C., Gomes da Silva H. i in., Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry., BMC Musculoskelet Disord. 2019; 20(1):80
Hoyer-Kuhn 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Hoyer-Kuhn H., Schönau E., Pharmacotherapy in Rare Skeletal Diseases., Handb Exp Pharmacol. 2020; 261:87-104
Khan 2019	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia HPP	Khan A. A., Josse R., Kannu P. i in., Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management, Osteoporosis International 2019; 30(91):713-1722

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Kiselnikova 2020	Niewłaściwa metodyka	Opis serii 16 przypadków dzieci z objawami stomatologicznymi HPP, spośród których poddanych terapii AA było 10 dzieci a szczegółowy opis przedstawiono wyłącznie dla 4 chorych (z czego 3 otrzymywało terapię AA a w przypadku 1 nie odniesiono się do leczenia)	Kiselnikova L., Vislobokova E., Voinova V., Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: A series of clinical cases., Clin Case Rep. 2020; 8(5):911-918
Kishnani 2021	Niewłaściwa populacja	Publikacja zawierająca wyniki analizy post-hoc danych pochodzących z 2 badań dla AA (Seefried 2020 i Kishnani 2019), które nie zostały włączone do analizy podstawowej	Kishnani P. S., Del Angel G., Zhou S. i in., Investigation of ALPL variant states and clinical outcomes: An analysis of adults and adolescents with hypophosphatasia treated with asfotase alfa, Mol Genet Metab. 2021; 133(1):113-121
Kitaoka 2017	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne, otwarte, w którym uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej. W badaniu wzięło udział 13 chorych	Kitaoka T., Tajima T., Nagasaki K. i in., Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial., Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 87(1):10-19
Martos-Moreno 2021_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane o charakterystyce chorych uwzględnionych w rejestrze HPP w podziale na chorych leczonych i nieleczonych. Nie przedstawiono wyników dla tych 2 grup po założonym okresie leczenia	Martos-Moreno G., Linglart A., Petryk A. i in., Real-world clinical profiles of children with hypophosphatasia (HPP) from the Global HPP Registry, Hormone Research in Paediatrics 2021; 94:SUPPL 1 (72-)
Nikkel 2017	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Nikkel S. M., Skeletal Dysplasias: What Every Bone Health Clinician Needs to Know., Curr Osteoporos Rep. 2017; 15(5):419-424
Padidela 2018	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Whyte M. P., Simmons J. H., Moseley S. i in., Correction: Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial, The Lancet Diabetes and Endocrinology 2019; 7:2 (e2)
Padidela 2020	Niewłaściwa metodyka	Opis serii 5 przypadków chorych na HPP mający na celu charakterystykę tracheobronchomalacji (opisani chorzy byli uczestnikami badań ENB-002-08 wraz z kontynuacją ENB-003-08 oraz ENB-010-10, które zostały włączone do analizy)	Padidela R., Yates R., Benscotter D. i in., Characterization of tracheobronchomalacia in infants with hypophosphatasia., Orphanet J Rare Dis. 2020; 15(1):204
Pan 2021	Niewłaściwa metodyka	Otwarte badanie RCT, w którym dokonano porównania różnych dawek AA w	Pan W. J., Pradhan R., Pelto R. i in., Pharmacokinetics of Asfotase Alfa in Adult Patients With Pediatric-Onset

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		odniesieniu wyłącznie do punktów końcowych dotyczących oceny farmakokinetyki	Hypophosphatasia. J Clin Pharmacol. 2021; 61(10):1334-1343
Phillips 2018	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook, dotyczące oceny punktów końcowych stosowanych w HPP	Phillips D., Leiro B., Clinical Outcome Assessments: Use of Normative Data in a Pediatric Rare Disease., Value Health. 2018; 21(5):508-514
Phillips 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie mające na celu ocenę wiarygodności i użyteczności wyniku testu 6MWT w ocenie skuteczności leczenia HPP na podstawie danych uzyskanych z 2 badań dotyczących stosowania AA w leczeniu HPP	Phillips D., Tomazos I. C., Moseley S. i in., Reliability and Validity of the 6-Minute Walk Test in Hypophosphatasia., JBMR Plus. 2019; 3(6):e10131
Pierpont 2021	Niewłaściwa metodyka	Badanie mające na celu ocenę wpływu HPP na zachowanie i jakość życia, polegające na przeprowadzeniu wywiadu zdrowotnego z rodzicami dzieci chorymi na HPP za pomocą kanałów elektronicznych. Włączono rodziców 15 dzieci leczonych AA i 15 dzieci nieleczonych. Nie przedstawiono żadnych szczegółowych danych nt. dawkowania i schematu leczenia chorych leczonych AA. Sposób zarządzania wynikami ankiet wypełnionych przez rodziców, a także szeroki zakres wieku dzieci włączonych do badania uniemożliwiły poznanie ocen dzieci dotyczących ich własnej oceny objawów i jakości życia	Pierpont E. I., Simmons J. H., Spurlock K. J. i in., Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1):80
Rougier 2018	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Rougier H., Desrumaux A., Bouchon N. i in., Enzyme-replacement therapy in perinatal hypophosphatasia: Case report and review of the literature., Arch Pediatr. 2018; 25(7):442-447
Rush 2018	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Rush E. T., Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat., Orphanet J Rare Dis. 2018; 13(1):116
Sawamoto 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Sawamoto K., Álvarez J. V., Herreño A. M. i in., Bone-Specific Drug Delivery for Osteoporosis and Rare Skeletal Disorders, Current Osteoporosis Reports 2020; 18(5):515-525

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ENB-010-10 (Schroth 2021)	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania ENB-10-10 zawierająca wyniki dla podgrupy 11 chorych poniżej 5. r.ż, którzy zostali włączeni do badania w jednym z ośrodków badawczych. Przedstawiono wyniki dotyczące oceny stanu uzębienia	Schroth R. J., Long C., Lee V. H. K. i in., Dental outcomes for children receiving asfotase alfa for hypophosphatasia. Bone. 2021; 152:116089
Scott 2016	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Scott L. J., Asfotase Alfa in Perinatal/Infantile-Onset and Juvenile-Onset Hypophosphatasia: A Guide to Its Use in the USA., BioDrugs. 2016; 30(1):41-48
Scott 2016_b	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Scott L. J., Asfotase Alfa: A Review in Paediatric-Onset Hypophosphatasia., Drugs. 2016; 76(2):255-262
Seefried 2020	Niewłaściwa populacja	Populację w badaniu stanowią dorośli chorzy w wieku 18-77 lat. W publikacji nie przedstawiono informacji nt. historii leczenia chorych. Biorąc pod uwagę średni wiek chorych włączonych do badania należy przyjąć, że większość (jeśli nie wszyscy) dorośli włączeni do badania nie rozpoczęli terapii w wieku < 18 r.ż. W badaniu oceniano punkty końcowe dotyczące farmakodynamiki.	Seefried L., Kishnani P. S., Moseley S. i in., Pharmacodynamics of asfotase alfa in adults with pediatric-onset hypophosphatasia., Bone. 2021; 142:115664
Seefried 2020_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EMPATHY, które zostało wykluczone z analizy ze względu na niewłaściwą populację	Seefried L., Von Hehn U., Rak D. i in., Bone turnover and mineral metabolism in adult patients (pts) with pediatric-onset hypophosphatasia (HPP) treated with asfotase alfa, Osteoporosis International 2020; 31:SUPPL 1 (S378-S379)
Seefried 2020_b	Niewłaściwa populacja	Rejestr chorych na HPP, zawierający dane z okresu nie obejmującego leczenia AA. Publikacja zawiera dane dla punktów końcowych innych niż raportowane w badaniach dla AA włączonych do analizy	Seefried L., Dahir K., Petryk A. i in., Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry, Journal of Bone and Mineral Research 2020; 35(11):2171-2178
Seefried 2021	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania EMPATHY, w której w charakterystyce demograficznej chorych wskazano, że terapię rozpoczęto w wieku 50 (zakres: 19–78) lat	Seefried L., Rak D., Petryk A. i in., Bone turnover and mineral metabolism in adult patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Osteoporos Int. 2021; 32(12):2505-2513
Simmons 2020	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc z wykorzystaniem wyników badań dotyczących dzieci chorych na HPP mająca na celu ocenę użyteczności podwójnej absorpcjometrii	Simmons J. H., Rush E. T., Petryk A. i in., Dual X-ray absorptiometry has limited utility in detecting bone pathology in children with hypophosphatasia: A pooled post hoc analysis of asfotase alfa

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		rentgenowskiej w wykrywaniu patologii kości	clinical trial data., Bone. 2020; 137:115413
Sugiyama 2022	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca opis 10 pojedynczych przypadków chorych leczonych AA w jednym z ośrodków w Japonii	Sugiyama Y., Watanabe T., Tajika M. i in., A Japanese single-center experience of the efficacy and safety of asfotase alfa in pediatric-onset hypophosphatasia, Orphanet J Rare Dis. 2022; 17(1):78
Ukarapong 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego Cook	Ukarapong S., Seeherunvong T., Berkovitz G., Current and Emerging Therapies for Pediatric Bone Diseases, Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism 2020; 18(1-3):31-42
Vogt 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, w którym uczestniczyło łącznie 50 chorych na HPP, z których 20 było leczonych AA. Nie przedstawiono wyników w podziale na chorych leczonych i nieleczonych	Vogt M., Girschick H., Schweitzer T. i in., Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children., Orphanet J Rare Dis. 2020; 15(1):212
Whyte 2018	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca walidacji skali RGI-C w oparciu o dane uzyskane z 3 badań z udziałem chorych na HPP	Whyte M. P., Fujita K. P., Moseley S. i in., Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale, Journal of Bone and Mineral Research 2018; 33(5):868-874
Whyte 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące stężenia fosfatonin u chorych na HPP. W badaniu nie przedstawiono wyników dla chorych leczonych AA	Whyte M. P., Zhang F., Wenkert D. i in., Hyperphosphatemia with low FGF7 and normal FGF23 and sFRP4 levels in the circulation characterizes pediatric hypophosphatasia., Bone. 2020; 134:115300

Etap II

Tabela 57.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap II

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Bayramli 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne przedstawiające proces wyodrębniania chorych na HPP spośród chorych z wyjściowo niskim stężeniem sALP w surowicy. Ostatecznie HPP stwierdzono u 5 chorych, których opisano jako serię przypadków	Bayramli R., Cevlik T., Guran T. i in., Clinical Significance of Hypophosphatasemia in Children., <i>Calcif Tissue Int.</i> 2020; 106(6):608-615
Colazo 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z wnioskowaną technologią	Colazo J. M., Hu J. R., Dahir K. M. i in., Neurological symptoms in Hypophosphatasia., <i>Osteoporos Int.</i> 2019; 30(2):469-480
Hogler 2019	Niewłaściwa metodyka	Dane z Globalnego Rejestru HPP, badanie obserwacyjne. Chorzy mogli brać udział w badaniach AA, jednak w wynikach nie wyodrębniono tej grupy.	Högler W., Langman C., Gomes da Silva H. i in., Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry., <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2019; 20(1):80
Khan 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z wnioskowaną technologią, podane wyniki dotyczące wskaźników przeżycia pochodzą z publikacji Whyte 2016, która została włączona do niniejszej analizy	Khan A. A., Josse R., Kannu P. i in., Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management., <i>Osteoporos Int.</i> 2019; 30(9):1713-1722
Seefried 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z wnioskowaną technologią	Seefried L., Dahir K., Petryk A. i in., Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry., <i>J Bone Miner Res.</i> 2020; 35(11):2171-2178
Szabo 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczące opisu poszczególnych objawów HPP w zależności od wieku ich wystąpienia. Brak wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z wnioskowaną technologią	Szabo S. M., Tomazos I. C., Petryk A. i in., Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2019; 14(1):85
Weber 2016	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z wnioskowaną technologią	Weber T. J., Sawyer E. K., Moseley S. i in., Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys., <i>Metabolism.</i> 2016; 65(10):1522-1530
Whyte 2015	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono dane dla 173 chorych; sposób prezentacji danych dla punktów	Whyte M. P., Zhang F., Wenkert D. i in., Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania z asfotazą alfa uniemożliwił zestawienie danych między BSC a asfotazą alfa - wyniki przedstawiono w podziale na poszczególne postacie HPP (odonto HPP, adult HPP, childhood HPP, infantile HPP, and perinatal HPP) oraz ogółem, przy czym wyniki dla chorych z odonto HPP należałoby wydzielić, a więc porównanie to nie byłoby homogeniczne (zbieżne z asfotazą były wyłącznie wyniki dotyczące danych biometrycznych)	children from 25 years experience with 173 pediatric patients., Bone. 2015; 75:229-239
Whyte 2016	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono dane dla wyselekcjonowanej grupy 101 spośród 173 chorych; sposób prezentacji danych dla punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania z asfotazą alfa uniemożliwił zestawienie danych między BSC a asfotazą alfa - wyniki przedstawiono w podziale na poszczególne postacie HPP (odonto HPP, adult HPP, childhood HPP, infantile HPP, and perinatal HPP) oraz ogółem, przy czym wyniki dla chorych z odonto HPP należałoby wydzielić, a więc porównanie to nie byłoby homogeniczne (zbieżne z asfotazą były wyłącznie wyniki dotyczące danych biometrycznych)	Whyte M. P., Wenkert D., Zhang F., Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center., Bone. 2016; 93:125-138
Bayramli 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne przedstawiające proces wyodrębniania chorych na HPP spośród chorych z wyjściowo niskim stężeniem sALP w surowicy. Ostatecznie HPP stwierdzono u 5 chorych, których opisano jako serię przypadków	Bayramli R., Cevlik T., Guran T. i in., Clinical Significance of Hypophosphatasemia in Children., Calcif Tissue Int. 2020; 106(6):608-615
Colazo 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z wnioskowaną technologią	Colazo J. M., Hu J. R., Dahir K. M. i in., Neurological symptoms in Hypophosphatasia., Osteoporos Int. 2019; 30(2):469-480
Hogler 2019	Niewłaściwa metodyka	Dane z Globalnego Rejestru HPP, badanie obserwacyjne. Chorzy mogli brać udział w badaniach AA, jednak w wynikach nie wyodrębniono tej grupy.	Högler W., Langman C., Gomes da Silva H. i in., Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			registry., BMC Musculoskelet Disord. 2019; 20(1):80
Khan 2019	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z wnioskowaną technologią, podane wyniki dotyczące wskaźników przeżycia pochodzą z publikacji Whyte 2016, która została włączona do niniejszej analizy	Khan A. A., Josse R., Kannu P. i in., Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management., Osteoporos Int. 2019; 30(9):1713-1722
Seefried 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z wnioskowaną technologią	Seefried L., Dahir K., Petryk A. i in., Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry., J Bone Miner Res. 2020; 35(11):2171-2178
Szabo 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczące opisu poszczególnych objawów HPP w zależności od wieku ich wystąpienia. Brak wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z wnioskowaną technologią	Szabo S. M., Tomazos I. C., Petryk A. i in., Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14(1):85
Weber 2016	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników umożliwiających przeprowadzenie porównania z wnioskowaną technologią	Weber T. J., Sawyer E. K., Moseley S. i in., Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys., Metabolism. 2016; 65(10):1522-1530
Whyte 2015	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono dane dla 173 chorych; sposób prezentacji danych dla punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania z asfotazą alfa uniemożliwił zestawienie danych między BSC a asfotazą alfa - wyniki przedstawiono w podziale na poszczególne postacie HPP (odonto HPP, adult HPP, childhood HPP, infantile HPP, and perinatal HPP) oraz ogółem, przy czym wyniki dla chorych z odonto HPP należałoby wydzielić, a więc porównanie to nie byłoby homogeniczne (zbieżne z asfotazą były wyłącznie wyniki dotyczące danych biometrycznych)	Whyte M. P., Zhang F., Wenkert D. i in., Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients., Bone. 2015; 75:229-239
Whyte 2016	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono dane dla wyselekcjonowanej grupy 101 spośród 173 chorych; sposób prezentacji danych dla punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie	Whyte M. P., Wenkert D., Zhang F., Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center., Bone. 2016; 93:125-138

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		<p>porównania z asfotazą alfa uniemożliwił zestawienie danych między BSC a asfotazą alfa - wyniki przedstawiono w podziale na poszczególne postaci HPP (odonto HPP, adult HPP, childhood HPP, infantile HPP, and perinatal HPP) oraz ogółem, przy czym wyniki dla chorych z odonto HPP należałoby wydzielić, a więc porównanie to nie byłoby homogeniczne (zbieżne z asfotazą były wyłącznie wyniki dotyczące danych biometrycznych)</p>	

13.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 58.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 59.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 60.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 61.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 62.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	 (max. ****)

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<p>Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.</p>			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
2) Reprezentatywność populacji badanej	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) Tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 63.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
<p>Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.</p>			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
2) Dobór kohorty bez narażenia	d) nie określono metody doboru kohorty		
	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) Tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 64.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 65.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

13.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 66.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 67.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

13.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 68.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, Rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 4, 5, 6
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 3.4, 13.2, 13.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3, 13.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 13.4
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 13.4
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 13.4
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 13.4
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 13.4
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 13.4
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 13.4
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 13.4

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 4, 5, 6
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 9

14. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – Etap I	28
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – Etap II	30
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	40
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy w populacji chorych na HPP	46
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ENB-009-10 wg zaleceń Cochrane	53
Tabela 6. Czas przeżycia	58
Tabela 7. Wskaźnik przeżycia chorych dla wieku 1, 3,5 oraz 5 lat	59
Tabela 8. Wskaźnik przeżycia chorych	60
Tabela 9. Przeżycie wolne od wentylacji (VFS)	61
Tabela 10. Wskaźnik przeżycia całkowitego chorych leczonych AA w czasie 6 lat	65
Tabela 11. Przeżycie wolne od wentylacji (VFS)	66
Tabela 12. Odpowiedź w skali RGI-C u chorych leczonych AA	68
Tabela 13. Zmiana wyniku RSS względem wartości początkowych	70
Tabela 14 Stosowanie metod wspomaganie oddychania	73
Tabela 15 Zmiana wskaźników Z-score dla zmiany wzrostu/długości ciała, zmiany masy ciała oraz zmiany obwodu głowy względem wartości początkowych	76
Tabela 16 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	80
Tabela 17 Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	83

Tabela 18 Ciężkie zdarzenia niepożądane	90
Tabela 19 Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w trakcie leczenia	90
Tabela 20 Ciężkie działania niepożądane.....	93
Tabela 21 Częstość występowania zgonów	95
Tabela 22. Odpowiedź w skali RGI-C u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC...	98
Tabela 23. Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC	99
Tabela 24. Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA.....	99
Tabela 25. Wystąpienie pierwszej znamiennej statystycznie poprawy wyniku Z-score dla oceny rozwoju somatycznego względem wartości początkowych.....	102
Tabela 26. Zmiana wyniku w skali CHAQ u chorych leczonych AA.....	105
Tabela 27. Zmiana wyniku w skali PODCI u chorych leczonych AA.....	106
Tabela 28 Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	107
Tabela 29 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	108
Tabela 30 Częstość występowania reakcji związanych ze wstrzyknięciem i reakcji w miejscu wstrzyknięcia	109
Tabela 31 Częstość występowania zgonów	110
Tabela 32. Zmiana wyniku 6MWT w stosunku do wartości początkowych u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC	112
Tabela 33. Wskaźnik przeżycia całkowitego chorych leczonych AA na koniec trwania badania	116
Tabela 34. Przeżycie wolne od wentylacji (VFS)	117

Tabela 35. Zmiana wyniku RSS względem wartości początkowych	118
Tabela 36. Częstość stosowania metod wspomaganie oddechu.....	119
Tabela 37. Wystąpienie poprawy wyniku Z-score dla oceny rozwoju somatycznego względem wartości początkowych	120
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	121
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia ..	122
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym stopniu nasilenia	122
Tabela 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o łagodnym stopniu nasilenia	123
Tabela 42. Częstość występowania działań niepożądanych.....	126
Tabela 43. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych asfotazą alfa	137
Tabela 44. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych asfotazą alfa	141
Tabela 45. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych asfotazą alfa	142
Tabela 46 Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla asfotazy alfa w populacji docelowej	164
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – asfotaza alfa.....	165
Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – BSC	165
Tabela 49. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	166

Tabela 50. Charakterystyka badania ENB-006-09 z ENB-008-10 (Whyte 2016_b).....	175
Tabela 51 Przeżycie bez konieczności wentylacji inwazyjnej (IVFST)	187
Tabela 52 Przeżycie bez konieczności wentylacji inwazyjnej.....	188
Tabela 53 Stosowanie metod wspomaganie oddechu	189
Tabela 54 Występowanie hipofosfatazji w podziale na przedziały wiekowe i związek jej powikłań ze zgonami chorych	192
Tabela 55 Hospitalizacje związane z rozpoznaniem hipofosfatazji.....	194
Tabela 56. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap I	195
Tabela 57. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap II	201
Tabela 58. Kryteria Cook.....	205
Tabela 59. Skala AMSTAR 2.....	205
Tabela 60. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	207
Tabela 61. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	207
Tabela 62. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	207
Tabela 63. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	208
Tabela 64. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	210
Tabela 65. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	211
Tabela 66. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	212
Tabela 67. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	212
Tabela 68. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	213

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – Etap I.....	33
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – Etap II.....	35
Rysunek 3. Ocena przeżycia dla porównania AA względem BSC	58
Rysunek 4. Zestawienie danych dotyczących wspomaganie oddychania oraz uzyskiwanych przez chorych leczonych AA efektów zdrowotnych.....	63
Rysunek 5. Zestawienie danych dotyczących wspomaganie oddychania oraz uzyskiwanych przez chorych z grupy BSC efektów zdrowotnych.....	64
Rysunek 6. Zmiana wyniku w skali RGI-C u chorych leczonych AA w czasie 7 lat	67
Rysunek 7. Zmiana wyniku w skali RGI-C u chorych leczonych AA w czasie 6 lat	68
Rysunek 8. Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA w czasie 7 lat	69
Rysunek 9. Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA w czasie 6 lat	71
Rysunek 10. Wspomaganie oddychania u chorych leczonych AA w czasie 7 lat.....	72
Rysunek 11. Zmiana wzrostu/długości ciała oraz masy ciała u chorych leczonych AA w czasie 7 lat.....	75
Rysunek 12. Zmiana wzrostu/długości ciała u chorych leczonych AA w czasie 6 lat ...	76
Rysunek 13. Zmiana masy ciała u chorych leczonych AA w czasie 6 lat.....	77
Rysunek 14. Zmiana wyniku w skali BSID-III u chorych leczonych AA w czasie 3 lat... 	78
Rysunek 15. Zmiana wyniku w skali RGI-C u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC.....	97
Rysunek 16. Zmiana wyniku w skali 6MWT u chorych leczonych AA w czasie 5 lat... 	100
Rysunek 17. Zmiana wyniku w skali BOT-2 u chorych leczonych AA w czasie 5 lat... 	101

Rysunek 18. Zmiana Z-score dla wzrostu u chorych leczonych AA w czasie 5 lat.....	103
Rysunek 19. Zmiana Z-score dla masy ciała u chorych leczonych AA w czasie 5 lat .	103
Rysunek 20. Zmiana Z-score dla wskaźnika BMI u chorych leczonych AA w czasie 5 lat.....	104
Rysunek 21. Zmiana wskaźnika niepełnosprawności na podstawie skali CHAQ u chorych leczonych AA w czasie 5 lat.....	105
Rysunek 22. Zmiana pokonanego dystansu mierzonego 6MWT u chorych leczonych AA w czasie 5 lat.....	113
Rysunek 23. Zmiana przewidywanego dystansu mierzonego 6MWT u chorych leczonych AA w czasie 5 lat.....	114
Rysunek 24. Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA w badaniu HPP JEAP-01.....	118
Rysunek 25. Zmiana wzrostu oraz masy ciała u chorych leczonych AA w badaniu HPP JEAP-01.....	120
Rysunek 26. Czas od narodzin do rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej lub zgonu.....	188
Rysunek 27. Stosowanie metod wspomaganie oddychania	190

16. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Strensiq® (asfotaza alfa) stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023 r.
CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Asfotase Alfa, Indication: Pediatric-onset Hypophosphatasia, 2016
CADTH 2017	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Asfotase Alfa (Strensiq), https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476053/ (data dostępu: 18.10.2022r.)
Chlebna-Sokół 2018	Chlebna-Sokół D., Woźniak E., Jakubowska-Pietkiewicz E., Aktualne zasady rozpoznawania i leczenia chorób metabolicznych kości u dzieci i młodzieży, Endokrynol. Ped. 2018, tom 17, nr 1, 62: 47-58
ChPL Strensiq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Strensiq®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 18.10.2022r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Dajczman 2015	Dajczman E., Wardini R., Kasymjanova G. i in., Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation, Can Respir J. 2015, 22(4):225-9
EMA 2015	European Medicines Agency, Assessment report Strensiq®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/strensiq-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 7.10.2022 r.)
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 18.10.2022r.)
Genest 2020	Genest F., Rak D., Petryk A. i in., Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia, JBMR® Plus (WOA) 2020; 4(9):1-9
Heresi 2011	Heresi G.A., Dweik R.A.. Strengths and limitations of the six-minute-walk test: a model biomarker study in idiopathic pulmonary fibrosis, Am J Respir Crit Care Med. 2011, 183(9):1122-4
Higgins 2022	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3. Cochrane, 2022. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 18.10.2022r.)
Högler 2019	Högler W., Langman C., Gomes da Silva H. i in., Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry, BMC Musculoskelet Disord. 2019, 20(1):80
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Asfotase alfa for treating paediatric onset hypophosphatasia, Highly specialised technologies guidance 2017

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PBAC 2017	PBAC 2017, ASFOTASE ALFA RCH, Injection, 18 mg in 0.45 mL, 28 mg in 0.7 mL, 40 mg in 1 mL and 80 mg in 0.8 mL, vial Strensiq®, Alexion Pharmaceuticals Australasia Pty Ltd
Phillips 2018	Phillips D., Leiro B., Clinical Outcome Assessments: Use of Normative Data in a Pediatric Rare Disease, VALUE IN HEALTH 2018; 21:508 – 514
Phillips 2019	Phillips D., Tomazos I.C, Moseley S. i in., Reliability and Validity of the 6-Minute Walk Test in Hypophosphatasia, JBMR Plus 2019, 3(6): e10131
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 18.10.2022r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Russo 2020	Russo M., Lunetta C., Zuccarino R. i in., The 6-min walk test as a new outcome measure in Amyotrophic lateral sclerosis, Sci Rep. 2020, 10(1): 15580
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 18.10.2022r.)
Whyte 2018	Whyte M.P., Fujita K.P., Moseley S. i in., Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale, J Bone Miner Res. 2018, 33(5): 868-874
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
ENB-002-08 (Whyte 2012)	Whyte M. P., Greenberg C. R., Salman N. J. i in., Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia., N Engl J Med. 2012; 366(10):904-913
ENB-003-08 (Whyte 2019)	Whyte M. P., Simmons J. H., Moseley S. i in., Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial, Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7(2):93-105
ENB-006-09 i ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	Whyte M. P., Madson K. L., Phillips D. i in., Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia., JCI Insight. 2016; 1(9):e85971
ENB-009-10 (Kishnani 2019)	Kishnani P. S., Rockman-Greenberg C., Rauch F. i in., Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia., Bone. 2019; 121:149-162

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ENB-010-10 (Hofmann 2019)	Hofmann C. E., Harmatz P., Vockley J. i in., Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study., J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104(7):2735-2747
ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2016)	Whyte M. P., Rockman-Greenberg C., Ozono K. i in., Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia., J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(1):334-342
ENB-011-10 (Whyte 2019_b)	Whyte M. P., Leung E., Wilcox W. R. i in., Study 011-10 Investigators. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study., J Pediatr. 2019; 209:116-124.e4.
ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (Whyte 2014_ab)	Whyte M., Rockman-Greenberg Ch., Hofmann Ch., i in., Improved Survival with Asfotase Alfa Treatment in Pediatric Patients with Hypophosphatasia at High Risk of Death, Annual Meeting of the American-Society-for-Bone-and-Mineral-Research Volume: 29
HPP JEAP-01 (Kitaoka 2017)	Kitaoka T., Tajima T., Nagasaki K. i in., Safety and Efficacy of Treatment with Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia: Results from a Japanese Clinical Trial, Clin Endocrinol (Oxf). 2017, 87(1): 10-19
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka	
ADRReports 2022	European database of suspected adverse drug reaction reports, Strensiq®, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu: 18.10.2022r.)
ChPL Strensiq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Strensiq®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 18.10.2022r.)
EMA EPAR 2015	European Medicines Agency, Strensiq®: EPAR – Assessment Report 2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/strensiq-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 18.10.2022r.)
EMA EPAR 2021	European Medicines Agency, Strensiq®: EPAR – Assessment Report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/strensiq-h-c-3794-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 18.10.2022r.)
FDA 2020	Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information, STRENSIQ®(asfotase alfa) injection, for subcutaneous use, 2020
WHO UMC 2022	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 18.10.2022r.)