



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Strensiq (asfotsum alfa)
we wskazaniu:**

„Leczenie chorych z objawami kostnymi w przebiegu
hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.27.2023

Data ukończenia: 24.08.2023

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

6MWT	6-cio minutowy test marszowy
AA	asfotaza alfa
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALP	fosfataza alkaliczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HPP	hipofosfataza
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)

MCID	minimalna istotna klinicznie różnica
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PK	punkt końcowy
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNAP	nieswoista tkankowa fosfataza alkaliczna
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VFS	przeżycie wolne od wentylacji

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	71
6.4.	Komentarz Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	83
14.	Źródła.....	84
15.	Załączniki.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

12.06.2023
PLR.4500.2472.2022.17.ELA
PLR.4500.2473.2022.17.ELA
PLR.4500.2474.2022.19.ELA
PLR.4500.2475.2022.17.ELA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 0,70 ml, kod GTIN: 05391527745136;
- Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 0,45 ml, kod GTIN: 05391527745143;
- Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 1 ml, kod GTIN: 05391527745129;
- Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 12 fiol. po 0,8 ml, kod GTIN: 05391527745122;
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Strensiq 0,70 ml, kod GTIN: 05391527745136 – [REDACTED];
- Strensiq 0,45 ml, kod GTIN: 05391527745143 – [REDACTED];
- Strensiq 1 ml, kod GTIN: 05391527745129 – [REDACTED];
- Strensiq 0,8 ml, kod GTIN: 05391527745122 – [REDACTED];

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego (tylko w przypadku gdy APD jest osobnym dokumentem)

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 12.06.2023, znak: PLR.4500.2472.2022.17.ELA, PLR.4500.2473.2022.17.ELA, PLR.4500.2474.2022.19.ELA, PLR.4500.2475.2022.17.ELA (data wpływu do AOTMiT 12.06.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 0,70 ml, kod GTIN: 05391527745136;**
- **Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 0,45 ml, kod GTIN: 05391527745143;**
- **Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 1 ml, kod GTIN: 05391527745129;**
- **Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 12 fiol. po 0,8 ml, kod GTIN: 05391527745122;**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.07.2023, znak OT.423.1.27.2023.11.IT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.08.2023 pismem znak OT.423.1.27.2023.15.KP z dnia 11.08.2023

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Strensiq stosowanego w leczeniu chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Strensiq stosowanego w leczeniu chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023
- Analiza ekonomiczna dla leku Strensiq stosowanego w leczeniu chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Strensiq stosowanego w leczeniu chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Strensiq stosowanego w leczeniu chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Strensiq zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.27.2023.11.IT

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Strensiq, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 0,70 ml, kod GTIN: 05391527745136; Strensiq, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 0,45 ml, kod GTIN: 05391527745143; Strensiq, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 1 ml, kod GTIN: 05391527745129; Strensiq, Roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 12 fiol. po 0,8 ml, kod GTIN: 05391527745122
Kod ATC	A16AB13
Substancja czynna	asfotaza alfa
Wnioskowane wskazanie	leczenie chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej
Dawkowanie	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.
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Asfotaza alfa jest to ludzka, rekombinowana, tkankowo niespecyficzna alkaliczna fosfataza-Fc-dekaasparaginian (białko fuzyjne) posiadająca aktywność enzymatyczną, która wspiera mineralizację kośćca u pacjentów z hipofosfatazją.

Źródło: ChPL Strensiq

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/08/2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28/04/2020 EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Strensiq jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby.
Status leku sierocego	TAK – wskazanie zarejestrowane
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny stworzy rejestr, mający na celu długoterminową, prospektywną obserwację pacjentów z ciężką hipofosfatazją niemowlęcą, co pozwoli na zebranie informacji dotyczących epidemiologii tej choroby, w tym wyników leczenia oraz wpływu na jakość życia, oraz na ocenę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Strensiq - Raz do roku wraz z coroczną oceną

Źródło: ChPL Strensiq

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Strensiq nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> – Strensiq 0,70 ml, kod GTIN: 05391527745136 – [redacted]; – Strensiq 0,45 ml, kod GTIN: 05391527745143 – [redacted]; – Strensiq 1 ml, kod GTIN: 05391527745129 – [redacted]; – Strensiq 0,8 ml, kod GTIN: 05391527745122 – [redacted];
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	LECZENIE CHORYCH Z OBJAWAMI KOSTNYMI W PRZEBIEGU HIPOFOSFATAZJI DZIECIĘCEJ (HPP) (ICD-10 E83.3)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) Hipofosfatazja perinatalna i niemowlęca ujawniająca się klinicznie u dzieci w wieku < 6. miesiąca życia, stwierdzona na podstawie:</p> <p>a) badań genetycznych potwierdzających obecność patogennych mutacji w genie ALPL (1p36.12); lub</p> <p>b) badań wykrywających nieprawidłowości szkieletowe oraz testów laboratoryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – obniżenia mineralizacji kości i innych objawów radiologicznych hipofosfatazji lub prenatalnych/postnatalnych badań USG <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> – obniżonej aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy w co najmniej 3-krotnych pomiarach; <p>2) Hipofosfatazja dziecięca ujawniająca się u dzieci w wieku > 6. miesiąca życia rozpoznana na podstawie:</p> <p>a) badań genetycznych potwierdzających obecność patogennych mutacji w genie ALPL (1p36.12) lub</p> <p>b) badań wykrywających nieprawidłowości szkieletowe oraz testów laboratoryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – badań radiologicznych (opóźnionego wieku kostnego, krzywicy lub osteomalacji); <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> – obniżonej aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy w co najmniej 3-krotnych pomiarach; <p>Pacjenci Ci jednocześnie:</p> <p>a) nie osiągnęli oczekiwanych etapów rozwoju motoryki właściwej dla wieku; lub</p> <p>b) cierpią z powodu ciągłego lub nawracającego bólu mięśniowo-szkieletowego wpływającego na niemożność wykonywania codziennych czynności, niepoddającego się działaniu leków z dwóch różnych grup leków przeciwbólowych; lub</p> <p>c) mają istotnie ograniczoną możliwość samodzielnego poruszania się (chodzenia);</p> <p>3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);</p> <p>4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>5) brak przeciwwskazań do terapii określonych w aktualnej ChPL;</p> <p>6) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji powinny zostać spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających</p>

	<p>badan klinicznych pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Ponadto ukończenie przez pacjenta 18 roku życia, nie stanowi kryterium zakończenia udziału w programie</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzję o wyłączeniu pacjenta z programu, gdy zostanie spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak skuteczności ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta rozumianej jako niespełnienie przynajmniej dwóch z poniższych kryteriów u dzieci poniżej 18 roku życia: <ol style="list-style-type: none"> a) zahamowanie tempa wzrastania po 6 miesiącach terapii; b) brak poprawy lub nieosiągnięcie oczekiwanego efektu dla testu sześciominutowego marszu (6MWT) rozumianej jako poprawa o <25 m lub <10% w porównaniu z wynikami testu przed leczeniem (w przypadku chorych chodzących). c) konieczność korzystania z mechanicznej wspomaganą wentylacji płuc po co najmniej 12 miesiącach leczenia (dotyczy chorych, którzy przed włączeniem do leczenia nie wymagali wspomaganie oddychania); d) konieczność korzystania z mechanicznej wspomaganą wentylacji płuc po co najmniej 24 miesiącach leczenia (dotyczy chorych, którzy przed włączeniem do leczenia wymagali wspomaganie oddychania); 2) brak skuteczności ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta rozumianej jako niespełnienie przynajmniej jednego z poniższych kryteriów u dorosłych, kontynuujących terapię asfotazą alfa: <ol style="list-style-type: none"> a) brak poprawy lub nieosiągnięcie oczekiwanego efektu dla testu sześciominutowego marszu (6MWT) - poprawa o <25 m lub <10% w porównaniu z wynikami testu przed leczeniem (w przypadku chorych chodzących); b) powtarzające się złamaniaiskoenergetyczne przez okres trzech lat od rozpoczęcia leczenia; c) brak zmniejszenia poziomu bólu rozumianego jako nieosiągnięcie znaczącej redukcji bólu przy równoczesnym zwiększeniu częstości podawania leków przeciwbólowych lub brak poprawy jakości życia w ocenie Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7) nieprowadzenie skutecznej formy antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym, 8) okres ciąży i karmienia piersią, 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.
Dawkowanie leków w programie	<p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p>Zalecana dawka asfotazy alfa to 2mg/kg masy ciała podawane podskórnie trzy razy w tygodniu lub 1mg/kg masy ciała podawane podskórnie sześć razy w tygodniu. Maksymalna zalecana dawka asfotazy alfa to 6mg/kg/tydzień.</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualną ChPL.</p>
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) badanie molekularne potwierdzające obecność mutacji genu ALPL (1p36.12) w przebiegu HPP; 2) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy; 3) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy; 4) oznaczenie stężenia magnezu w surowicy; 5) oznaczenie stężenia fosforu w surowicy; 6) oznaczenie stężenia parathormonu w surowicy; 7) oznaczenie stężenia 25-hydroksy witaminy D w surowicy; 8) oznaczenie fosfoetanolaminy w moczu; 9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 10) konsultacja neurochirurgiczna - w przypadku występowania u pacjentów kraniosynostozy; 11) konsultacja okulistyczna; 12) pomiary antropometryczne; 13) test sześciominutowego marszu u chorych chodzących (6MWT); 14) badanie USG lub RTG kośćca;

	<p>15) badanie USG nerek.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie aktywności fosfatazy a kalicznej w surowicy; 2) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy; 3) oznaczenie stężenia magnezu w surowicy; 4) oznaczenie stężenia fosforu w surowicy; 5) oznaczenie stężenia parathormonu w surowicy; 6) oznaczenie stężenia 25-hydroksy witaminy D w surowicy; 7) oznaczenie fosfoetanolaminy w moczu; 8) konsultacja okulistyczna; 9) konsultacja ortopedyczna; 10) pomiary antropometryczne; 11) test sześciominutowego marszu (6MWT) w przypadku chorych chodzących; 12) badanie RTG kośćca; 13) badanie densytometryczne DXA (u pacjentów powyżej 5 r.ż.); 14) badanie USG nerek. <p>Kontrolne wizyty u lekarza, zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności terapii z oceną efektów leczenia i jakości życia pacjenta.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w 3-cim, 6-tym i 12-tym miesiącu od chwili rozpoczęcia leczenia a następnie co 6 miesięcy (z wyjątkiem oznaczenia stężenia parathormonu wykonywanego tylko w 3 miesiącu); 2) po pierwszym roku leczenia a następnie co 2 lata w przypadku badania densytometrycznego DXA,
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa	<p>Wskaźniki efektywności mierzone co 6 miesięcy leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena tempa wzrastania; 2) test sześciominutowego marszu (6MWT) w przypadku chorych chodzących; 3) ocena konieczności korzystania ze wspomaganej wentylacji płuc; 4) ocena powtarzalności złamańiskoenergetycznych; 5) ocena poprawy nasilenia bólu oraz jakości życia pacjenta za pomocą kwestionariuszy: <ul style="list-style-type: none"> - CHAQ (ang. Children Health Assessment Questionnaire) w przypadku dzieci; - SF-36 (ang. Short Form 36) w przypadku pacjentów dorosłych. 6) działania niepożądane.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii Strensiq, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianych produktów leczniczych do już istniejących grup limitowych.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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 (zasadowej) (ALP, ang. alkaline phosphatase). Jej powstanie uwarunkowane jest rzadkim wrodzonym błędem metabolizmu – mutacją w genie ALPL, kodującym tkankowo niespecyficzną fosfatazę alkaliczną (TNAP, ang. tissue-nonspecific ALP), będącą kluczowym regulatorem mineralizacji kości. Obecnie zidentyfikowano ponad 400 różnych mutacji genu ALPL, z których wszystkie mogą powodować spadek aktywności TNAP.

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. Hipofosfatazja sklasyfikowana została w oparciu o wiek pojawienia się i nasilenia objawów klinicznych. Wyróżnia się siedem postaci HPP (istnieje również klasyfikacja uwzględniająca 6 postaci, która nie obejmuje pseudohipofosfatazji):

- postać okołoporodową (prenatalną);
- postać noworodkową (perinatalną);
- postać niemowlęcą;
- postać dziecięcą;
- postać dorosłą;
- odontohipofosfatazję;
- pseudohipofosfatazję.

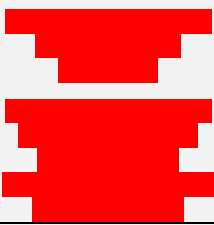
Objawy hipofosfatazji są bardzo zróżnicowane. Obejmują wiele objawów kostnych, takich jak krzywica lub osteomalacja. Chorzy z HPP doświadczają anomalii stomatologicznych, objawów reumatologicznych czy powikłań ze strony układu mięśniowego i oddechowego, a także nerkowej manifestacji choroby. W przypadku 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.

[Bowden 2018, Hofmann 2019, Kishnani 2021, Kitaoka 2017, Whyte 2016, Michałus 2022]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 5. Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	Pacjenci z wrodzoną hipofosfatazją (HPP) w postaci perinatalnej i niemowlęcej	<i>Brak danych</i>	<i>Ok. 1</i>	<i>100%</i>	<i>Szacunki własne i wg szacowanej częstości występowania w populacji europejskiej</i>
	Pacjenci z wrodzoną hipofosfatazją (HPP) w postaci dziecięcej	<i>Okolo 20</i>	<i>Ok. 3</i>	<i>100%</i>	<i>Szacunki własne i wg szacowanej częstości występowania w populacji europejskiej</i>
<u>Dr n. med. Ewa Starostecka</u> <u>Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej</u>	Pacjenci z wrodzoną hipofosfatazją (HPP) w postaci perinatalnej i niemowlęcej	<i>2</i>	<i>1-2</i>	<i>100%</i>	<i>Szacunki własne</i>
	Pacjenci z wrodzoną hipofosfatazją (HPP) w postaci dziecięcej	<i>Okolo 12</i>	<i>2-3</i>	<i>85%</i>	<i>Szacunki własne- dane z Regionalnego Centrum Chorób Rzadkich w Łodzi</i>
<u>Dr n. med. Joanna Taybert</u> <u>Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej</u>	Pacjenci z wrodzoną hipofosfatazją (HPP) w postaci perinatalnej i niemowlęcej	<i>Brak danych</i>	<i>0-3</i>	<i>100%</i>	<i>Szacunki własne; brak rejestru</i>
	Pacjenci z wrodzoną hipofosfatazją (HPP) w postaci dziecięcej	<i>Brak danych Okolo 20-25 osób</i>	<i>1-4</i>	<i>100%</i>	<i>Szacunki własne; brak rejestru</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://rarediseases.org/>
- <http://www.fda.gov/default.htm>
- <http://www.prescrire.org/>
- <http://www.guideline.gov/>
- <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w 7.8.2023 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne: polskie PTEiDD 2018 oraz zagraniczne JSPE 2020 i IOFNOF 2019.

W wytycznych opublikowanych przez PTEiDD w 2018 roku choroby metaboliczne kości u dzieci i młodzieży podzielono na dwie grupy: choroby z zaburzoną mineralizacją tkanki kostnej i gospodarką wapniowo-fosforanową oraz dysplazje kostne, do których zaliczono hipofosfatazję. Podkreśla się konieczność wczesnego rozpoznania chorób, co ma szczególnie istotne znaczenie w dysplazjach kości. Leczenie opiera się o farmakoterapię stosowaną w połączeniu z systematyczną rehabilitacją i zabiegami, a także stosowaniem zaopatrzenia ortopedycznego. Podstawę leczenia stanowią kolejno: preparaty wapnia, preparaty witamin D i K, bisfosfoniany i przeciwciała monoklonalne. **W przypadku HPP, której przyczyną jest niedobór TNAP, stosowane jest leczenie enzymatyczne – asfotaza alfa.**

W przypadku wytycznych opublikowanych w 2020 roku przez JSPE **zaleca się stosowanie asfotazy alfa u chorych z HPP o niekorzystnym rokowaniu.** Oczekuje się, że terapia ta przyczyni się do wydłużenia długości życia chorych. Dodatkowo zaleca się, aby w przypadku chorych z HPP w postaci okołoporodowej (śmiertelnej) oraz niemowlęcej leczenie rozpocząć jak najszybciej. Asfotaza alfa powinna być stosowana u chorych z HPP o stosunkowo korzystnym rokowaniu, w przebiegu której występują objawy kostne choroby i osłabienie mięśni – dowody z badań klinicznych wskazują, że terapia ta obniża stopień nasilenia objawów kostnych i mięśniowych, poprawiając tym samym osiągnięte funkcje motoryczne oraz podwyższając jakość życia chorych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTEiDD 2018	<p><u>Asfotaza alfa</u> Wytyczne PTEiDD wskazują, że u chorych z hipofosfatazją (dysplazją kostną z nieprawidłową mineralizacją), w której przyczyną zaburzeń jest niedobór TNAP, zaleca się stosowanie asfotazy alfa.</p> <p><u>Bisfosfoniany</u> Bisfosfoniany stosuje się w leczeniu dysplazji kostnych z obniżoną lub/i zaburzoną mineralizacją kości. W warunkach szpitalnych najczęściej stosowanym bisfosfonianem jest pamidronian. Podawany jest on w dawce od 0,25 mg/kg masy ciała do 1 mg/kg masy ciała co 2–4 miesiące, w cyklach trzydniowych. Wysokość dawki pamidronianu oraz schemat podawania (odstęp między cyklami) dostosowane są do wieku dziecka. Podawanie innego leku z grupy bisfosfonianów, zolendronianu, obejmuje podanie jednorazowej dawki co 6 miesięcy. Bisfosfoniany powinny być stosowane w skojarzeniu z preparatami wapnia i co najmniej witaminą D, a czasem także z witaminą K.</p> <p><u>Witamina D + wapń</u> Wytyczne PTEiDD wskazują, że stosowanie witaminy D w połączeniu z wapniem wskazane jest w leczeniu zaburzeń mineralizacji kośćca. Wysokość dawek witaminy D uzależniona jest od stopnia jej niedoboru, wieku i masy ciała chorego i wahają się w granicach 1000–10000IU/dobę. Stosowanie wapnia wskazane jest w przypadku chorych z obniżoną gęstością mineralną kości oraz stosujących bisfosfoniany, będących w fazie rozwoju.</p> <p><u>Witamina K</u></p>

	<p>Witamina K wpływa na mineralizację kości oraz gospodarkę wapniowo-fosforanową, dlatego stosowana jest w przebiegu chorób metabolicznych kości. Zalecana dzienna dawka witaminy K, zapewniająca udział witaminy K w metabolizmie kostnym i profilaktyce kalcyfikacji powinna wynosić około 1 mg/dobę.</p> <p>Biorąc pod uwagę wpływ na układ krążenia, witamina K, w monoterapii lub w skojarzeniu z witaminą D, stosowana jest u dzieci w okresie niemowlęcym.</p> <p><i>Siła rekomendacji i Poziom dowodów – nie przedstawiono</i></p>
<p>JSPE 2020</p>	<p><u>Asfotaza alfa</u></p> <p>Wytyczne JSPE 2020 zalecają stosowanie asfotazy alfa w leczeniu chorych z hipofosfatazą, w przypadku których istnieje pewność co do postawionej diagnozy (wykluczono obecność innych chorób, oraz u których obserwuje się niski poziom ALP w surowicy). Bezwzględnym wskazaniem do stosowania asfotazy alfa jest postać HPP o niekorzystnym rokowaniu. Oczekuje się, że w przypadku tych chorych leczenie asfotazą alfa wydłuży oczekiwaną długość życia [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: B].</p> <p>W przypadku chorych z HPP w postaci okołoporodowej (śmiertelnej) oraz niemowlęcej o złym rokowaniu zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie leczenia asfotazą alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: B].</p> <p>Populację względnie wskazaną do leczenia asfotazą alfa stanowią chorzy z HPP o stosunkowo korzystnym rokowaniu, w przebiegu której występują objawy kostne choroby i osłabienie mięśni obniżające HRQoL oraz stopień rozwinięcia funkcji motorycznych – oczekuje się, że stopień nasilenia objawów kostnych i mięśniowych powinien zostać zmniejszony na skutek stosowania asfotazy alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].</p> <p>W celu poprawy funkcji motorycznych u chorych z HPP JSPE rekomenduje stosowanie asfotazy alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].</p> <p>Równoczesne stosowanie terapii enzymatycznej oraz objawowego leczenia hiperkalcemii (ograniczenie spożycia wapnia poprzez spożywanie mleka o niskiej zawartości wapnia, stosowanie płynów infuzyjnych, podawanie leków moczopędnych i podawanie kalcytoniny) jest zalecane. W wytycznych podkreślono, że ww. leczenie objawowe może zwiększać nasilenie objawów kostnych [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].</p> <p>Obecnie nie są dostępne dowody wskazujące na skuteczność asfotazy alfa w przypadku chorych z HPP w postaci okołoporodowej łagodnej [Poziom dowodów: C].</p> <p>Obecnie nie są dostępne dowody wskazujące na skuteczność asfotazy alfa w leczeniu przedwczesnej kraniosynostozy w przebiegu HPP [Poziom dowodów: D].</p> <p>W związku z odnotowanymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, zaleca się zmienianie miejsca wstrzyknięcia i unikanie wykonywania wstrzyknięć w to samo miejsce [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia asfotazą alfa powinno obejmować: wykonywanie badań biochemicznych, RTG kości, testów czynnościowych układu oddechowego, pomiar wzrostu, ocenę stopnia nasilenia bólu i zdobytych funkcji motorycznych, HRQoL, wykonywanie badań stomatologicznych oraz badań stwierdzających obecność zwapnienia ektopowego [Siła rekomendacji: 2, poziom dowodów: C].</p> <p>Po podaniu asfotazy alfa pojawić się może gorączka, dreszcze, drażliwość, nudności, bóle głowy i anafilaksja, w związku z czym należy monitorować stan chorego, a w przypadku wystąpienia takich reakcji należy przerwać podawanie asfotazy alfa. Należy także monitorować stężenie wapnia i fosforanów.</p> <p>Zalecane dawkowanie asfotazy alfa wynosi 6 mg/kg masy ciała tygodniowo. Asfotazę alfa można podawać w schemacie 1 mg/kg 6 razy w tygodniu lub 2 mg/kg 3 razy w tygodniu podawane podskórnie. Zaleca się zmienianie miejsca wstrzyknięcia.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia asfotazą alfa należy potwierdzić diagnozę HPP, a także określić cele terapii. Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie osteoporozy, przed rozpoczęciem leczenia asfotazą alfa u dorosłych chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym należy rozważyć przeprowadzenie biopsji kości w celu potwierdzenia obecności osteomalacji. Po wykonaniu biopsji kości należy przeprowadzić znakowanie tetracykliną i wykonać pomiary histomorfometryczne na preparacie nieodwapnioniej kości.</p> <p><u>Bisfosfoniary</u></p> <p>Wytyczne JSPE rekomendują unikanie stosowania bisfosfoniarów u chorych z HPP, ponieważ istnieje niewiele dowodów na poprawę one stopień nasilenia objawów kostnych [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].</p> <p>Podkreśla się, że zależność między stosowaniem bisfosfoniarów u chorych z HPP a ryzykiem wystąpienia atypowych złamań kości udowej nie została potwierdzona w badaniu klinicznym, jednak istnieje wiele opisów przypadków, w których po podaniu bisfosfoniarów u chorych z HPP odnotowywano zaostrzenia objawów kostnych i atypowych złamań kości udowej.</p> <p><u>Pirydoksyna</u></p> <p>W przypadku chorych z HPP, u których występują drgawki odpowiadające na witaminę B6, stosować można pirydoksynę [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].</p> <p>Należy jednak podkreślić, że u niektórych chorych nie odnotowuje się odpowiedzi na tą terapię.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1: rekomendacja mocna, opcja zalecana lub niezalecana 2: rekomendacja słaba, opcja zalecana lub niezalecana Brak: nie można wydać jednoznacznej rekomendacji</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A: dowody wysokiej jakości, silne przekonanie co do efektu szacowanego B: dowody umiarkowanej jakości, umiarkowane przekonanie co do efektu szacowanego C: dowodu niskiej jakości, ograniczone przekonanie co do efektu szacowanego</p>

	<i>D: dowody bardzo niskiej jakości, szacowany efekt działania jest bardzo niepewny</i>
IOFNOF 2019	<p><u>Kalcytonina</u> Nie zaobserwowano zależności, zgodnie z którą kalcytonina wykazuje korzystny wpływ w leczeniu chorych z HPP.</p> <p><u>Teriparatyd</u> Teriparatyd nie jest zarejestrowany w leczeniu chorych z HPP, dlatego w tym wskazaniu mógłby być stosowany off -label. Nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego z grupą kontrolną, w której analizowaną populację stanowiliby chorzy z HPP. Dotychczasowa wiedza nie pozwala na wysunięcie jednoznacznych wniosków. Kilka opisów przypadków wykazało korzystny wpływ teriparatydu w zakresie poprawy gęstości kości, zmniejszenia stopnia nasilenia bólu kości i poprawy w zakresie gojenia się złamań. Podkreślono jednak, że inni badacze nie potwierdzili tej zależności.</p> <p><i><u>Siła rekomendacji i Poziom dowodów – nie przedstawiono</u></i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDACTED]	Dr n. med. Ewa Starostecka Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Czy zapisy proponowanego programu lekowego umożliwią włączenie pacjentów po ukończeniu 18 roku życia, którzy wcześniej nie otrzymywali leku Strensiq?	Tak, jeśli rozpoznano u nich postać niemowlęcą lub dziecięcą	Kryteria włączenia pacjentów do terapii lekowej opierają się na postaci choroby oraz nieprawidłowości w badaniach, jednocześnie nie uwzględniają wieku pacjenta w chwili rozpoczęcia terapii.	Zapis niezbyt klarowny, ale brak wpisanego limitu wiekowego przy włączeniu i braku wieku w kryteriach wykluczenia pozwala zakładać, że osoby z postacią niemowlęcą i dziecięcą choroby mogą być włączone niezależnie od aktualnego wieku
Czy zasadne jest rozpoczęcie terapii z zastosowaniem Strensiq u dorosłych pacjentów, tj. > 18 r. ż.?	Jest zasadne, ponieważ uzupełnia się w ten sposób enzym, którego brakuje, a który wywiera wpływ nie tylko na wzrastanie kości na długość, ale też na strukturę kośćca, a także ma pozytywny efekt na inne narządy.	Tak jest zasadne z uwagi na postępujący przebieg choroby.	Tak. terapia ma charakter enzymatycznej terapii zastępczej i pomimo ukończonego już (najczęściej) wzrastania, nadal wpłynie na budowę/skład kości. Ponadto spodziewany jest korzystny efekt na inne (niż układ kostny) narządy.
Czy wiek pacjenta z HPP ma wpływ na ryzyko śmierci? Tzn. czy śmiertelność różni się w różnych grupach wiekowych? Jeśli tak, to w jakich i w jaki sposób?	Wiek pacjenta z HPP ma wpływ na ryzyko śmierci – największe jest w postaci perinatalnej i niemowlęcej. Prawdopodobieństwo przeżycia drastycznie zmniejsza się w pierwszym kwartale życia, w pierwszym roku życia prawdopodobieństwo przeżycia szacowane jest na poniżej 50%, a do 5. roku życia – zaledwie 27% (Whyte, 2014). Najczęstszą przyczyną śmierci u niemowląt jest niewydolność oddechowa, a ryzyko śmierci zwiększa układowa manifestacja kliniczna oraz wystąpienie drgawek pirydoksynozależnych	Największą śmiertelność stwierdza się w postaci perinatalnej i niemowlęcej. Według danych z piśmiennictwa w postaci perinatalnej nieleczonej śmiertelność jest bliska 100% z powodu pow kłan wielonarządowych	Tak. W historii naturalnej choroby największe ryzyko śmierci występuje w postaci wczesnej – perinatalnej i niemowlęcej, gdzie główną przyczyną śmierci jest niewydolność oddechowa. prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z tymi postaciami zmniejsza się z wiekiem i do 5 r.ż. wynosi 24-30%. Dodatkowym obciążeniem tej postaci jest manifestacja poza kostna choroby oraz występowanie drgawek pirydoksynozależnych.
Proszę wskazać, jakie wskaźniki monitorowania skuteczności należałoby uwzględnić w ocenianym wskazaniu.	Szybkość wzrastania, umiejętności motoryczne, liczba złamań patologicznych, konieczność wsparcia wentylacji oddechowej, częstość epizodów bólowych.	Badania biochemiczne oceniające gospodarkę wapniowo fosforanową, ocena mineralizacji kośćca (badania radiologiczne, badanie densytometryczne) ocena tempa wzrastania, testy sprawności fizycznej, testy oceniające jakość życia i nasilenia bólu.	Przede wszystkim parametry kliniczne obejmujące ocenę: tempa wzrastania, występowania złamań, występowania dolegliwości bólowych, postępu rozwoju motorycznego oraz występowania/ustępowania wskaźników do wsparcia oddechowego (lub zmian jego parametrów).
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Aktualnie dostępne leczenie jest wyłącznie objawowe, a więc z założenia niewystarczająco skuteczne.	Aktualnie nie ma dostępnej terapii farmakologicznej, jedynie stosuje się postępowanie objawowe wielospecjalistyczne - rehabilitacja, zaopatrzenie ortopedyczne, opieka nefrologa, neurologa	Aktualnie stosowane sposoby leczenia należą do leczenia objawowego, łagodzącego objawy choroby – nie wpływają na zahamowanie jej postępu i zaawansowania.

Ekspert	[REDACTED]	Dr n. med. Ewa Starostecka Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Większa wiedza o wrodzonej hypofosfatazji wśród lekarzy, powołanie ośrodków eksperckich w Polsce i lepsza dostępność do tych ośrodków referencyjnych. Kluczowa jest możliwość leczenia enzymatycznego, które stanowi terapię prawie przyczynową.	-	Wprowadzenie możliwości leczenia enzymatycznego, np.: poprzez Program Lekowy. Ponadto zwiększenie wiedzy nt. choroby wśród pracowników służby zdrowia, w tym pracujących w POZ, oddziałach pediatrycznych, neonatologicznych i in – celem szybkiego skierowania do diagnostyki i umożliwienia wczesnej diagnozy i włączenia leczenia w ośrodkach specjalistycznych.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie identyfikuję takowych	Brak zgody pacjenta/opiekuna na zastosowanie leczenia farmakologicznego. Nietolerancja /ciężkie reakcje alergiczne po zastosowaniu terapii	Nie przewiduję, w przypadku stosowania jej przez doświadczone zespoły terapeutyczne.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Młodszy pacjenci z wrodzoną hypofosfatazją powinni bardziej skorzystać z leczenia enzymatycznego, zanim dojdzie u nich do klinicznego zaawansowania choroby. Z kolei u pacjentów dorosłych leczenie enzymatyczne powinno zredukować u nich dolegliwości bólowe.	Postacie choroby o ciężkim przebiegu i wysokiej śmiertelności (w szczególności postać perinatalna i niemowlęca	Grupa najmłodszych pacjentów przy wczesnie postawionym rozpoznaniu i wprowadzonym leczeniu – w zakresie wystąpienia/dynamiki objawów bezpośrednio zagrażających zdrowiu i życiu. Ocena dynamiki choroby jest jednakże zawsze indywidualna z uwzględnieniem, że najmłodszy objawowi pacjenci mają potencjalnie najcięższy przebieg choroby.
Inne	Brak ogólnopolskiego rejestru pacjentów z hipofosfatazją wrodzoną powoduje, że nieznana jest liczba zdiagnozowanych w kraju pacjentów.	-	-

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
[REDAKOWANE]					
Zabiegi ortopedyczne			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Brak danych
Leczenie objawowe, w tym p-bólowe			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Operacje neurochirurgiczne			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr n. med. Ewa Starostecka <u>Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej</u>					
Nie ma					
Dr n. med. Joanna Taybert <u>Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej</u>					
Leczenie przeciwbólowe					Stosowane sposoby leczenia należą do leczenia objawowego, łagodzącego objawy choroby – nie wpływają na zahamowanie jej postępu i zaawansowania
Leczenie zabiegowe ortopedyczne					
Leczenie zabiegowe neurochirurgiczne					

3.5. Refundowane technologie medyczne

Brak refundacji aktywnych form leczenia przedmiotowego problemu zdrowotnego.

Przy poszczególnych objawach i powikłaniach występujących w przebiegu HPP stosuje się szeroki zakres świadczeń opieki zdrowotnej, m.in.:

- Hospitalizacja z wentylacją oddechową;
- Przewlekła wentylacja w oddziale;
- Operacja ortopedyczna;
- Hospitalizacja w związku z komplikacjami stomatologicznymi;
- Konsultacja związana z funkcjami oddechowymi;
- Konsultacja fizjoterapeutyczna;
- Konsultacja w zakresie leczenia bólu;
- Konsultacja ortopedyczna;
- Konsultacja z pediatrą/ lekarzem POZ.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
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 ubogo-wapniowej, 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>Leczenie wspomagające w przypadku chorych z HPP, mające na celu złagodzenie stopnia nasilenia objawów choroby, obejmuje stosowanie metod wspomagania oddychania, terapię zajęciową, fizjoterapię, stosowanie diety ubogiej w wapń, opiekę stomatologiczną i leczenie złamań. Istotnym aspektem leczenia pediatrycznego jest prowadzenie terapii uwzględniającej metody leczenia, które zmniejszają nasilenie dolegliwości bólowych. Podkreśla się, że leczenie wspomagające HPP obejmuje leczenie bólu przewlekłego i stosowanie metod mających na celu uśmierzenie bólu. W zależności od przebiegu choroby niektórzy chorzy (np. z kraniosynostozą lub niegojącymi się złamaniami) mogą wymagać przeprowadzenia interwencji chirurgicznej.</p> <p>W leczeniu hipofosfatazji rodzaj stosowanego BSC uzależniony jest od objawów choroby. W przebiegu HPP stosuje się następujące formy BSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie objawowe i leczenie zaburzeń czynnościowych, takich jak drgawki, przewlekłe bóle mięśni i / lub kości, powikłania oddechowe, nerkowe lub żołądkowo-jelitowe; • leczenie ortopedyczne (obejmujące leczenie złamań i rzekomych złamań) • fizjoterapia, której celem jest poprawa funkcji, sprawności i siły mięśni; • interwencje neurochirurgiczne, do których wskazaniem jest kraniosynostozą; • monitorowanie stanu uzębienia, np. profilaktyka i higiena jamy ustnej. 	Brak uwag. Wnioskodawca uwzględnił prawidłowy zakres świadczeń i leków, które są stosowane w terapii populacji docelowej wniosku.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Zgodnie z zapisami ChPL Strensiq populację docelową stanowią chorzy z HPP w postaciach: <ul style="list-style-type: none"> hipofosfatazji perinatalnej i niemowlęcej; hipofosfatazji dziecięcej. Zgodnie z zapisami 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. 	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. Niezgodny z założonym r.ż.	Brak uwag
Interwencja	Zalecany schemat dawkowania asfotazy alfa to: <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. Maks. zalecana dawka asfotazy alfa: 6 mg/kg/tydz.	Inna niż wymieniona.	Dawkowanie zgodne z ChPL
Komparatory	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, anesteziologa, psychologa oraz genetyków. W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	Niezgodny z założonym	Brak uwag
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; przeżycie wolne od wspomagania oddychania; 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); profil bezpieczeństwa 	Niezgodne z założonymi	Brak uwag
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano : 4.10.2022r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.06.2023.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań:

- dla populacji z hipofosfatazją perinatalną/niemowlęcą i dziecięcą:
 - badanie ENB-002-08 (publikacja Whyte 2012) wraz z jego kontynuacją - badaniem ENB-003-08 (publikacja Whyte 2019);
 - badanie ENB-010-10 (publikacja Hofmann 2019);
 - badanie ENB-011-10 (publikacja Whyte 2019_b);
 - Uwzględniono również publikację Whyte 2016, która zawiera wyniki dla porównania AA względem BSC, gdzie:
 - 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;
- dla populacji z hipofosfatazją dziecięcą:
 - badanie ENB-006-09 wraz z jego kontynuacją, badaniem ENB-008-10 (publikacja Whyte 2016_b);
- hipofosfatazja dziecięca u młodzieży i dorosłych chorych
 - ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019)

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.27.2023.11.IT, w AKL wnioskodawcy przedstawiono również dane pochodzące z badania HPP JEAP-01 (publikacja Kitaoka 2017). Jest to badanie jednoramienne, przeprowadzone z udziałem 13 chorych pochodzenia azjatyckiego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

Były to badania jednoramienne, lub z uwzględnieniem historycznej grupy kontrolnej, w której stosowano jako interwencje BSC.

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

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Hipofosfatazja perinatalna/niemowlęca i dziecięca – chorzy w wieku do 5 lat			
<p>Badanie ENB-002-008 wraz z kontynuacją – badaniem ENB-003-008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, 2 fazy, wieloośrodkowe, z etapem przedłużonym;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p> <p>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; <p>etap przedłużony: 6 lat.</p>	<p>Chorzy na HPP w ciężkiej postaci w wieku ≤ 3 lat, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia</p> <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>Liczba pacjentów: 11</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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
<p>Badanie ENB-010-10</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, 2 fazy, wieloośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 2,3 (0,02; 5,8) lat</p> <p>Do 6 lat (lipiec 2010 r. do wrzesień 2016 r.)</p>	<p>Chorzy z udokumentowanym rozpoznaniem HPP w wieku ≤ 5 lat, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia.</p> <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 	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite; - przeżycie wolne od wentylacji; - objawy kostne HPP (RGI-C, RSS); - stosowanie metod wspomaganie oddychania; - rozwój somatyczny (ocena Z-score dla wzrostu, masy ciała i obwodu głowy); - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>osoczu, funkcjonalna kraniosynostoza, upośledzenie oddychania lub deformacja klatki piersiowej, drgawki pirydoksynozależne lub zahamowanie wzrostu;</p> <p>Liczba pacjentów: 69</p>	
<p>Badanie ENB-002-08 z ENB-003-08 i ENB-010-10 oraz badaniem dla historycznej grupy kontrolnej ENB-011-10</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywno-prospektywne (historyczna grupa kontrolna), międzynarodowe, wieloośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: superiority</p> <p>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.</p>	<p>Chorzy z HPP w postaci okołoporodowej lub niemowlęcej, u których objawy HPP pojawiły się przed 6 miesiącem życia.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>- występowanie co najmniej jednego z 3 objawów HPP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deformacja klatki piersiowej; • upośledzenie oddychania (wymagające zastosowania metod wspomaganego oddechu i/lub leków i/lub pojawienie się powikłań ze strony układu oddechowego); • drgawki pirydoksynozależne; <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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; <p>Ponadto konieczne było wystąpienie ≥ 1 zagrażającego życiu powikłania HPP, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Kryteria te zostały wybrane po przeglądzie literatury i mają na celu wykluczenie chorych z łagodną postacią HPP.</p> <p>Grupa badana: N=37 Historyczna grupa kontrolna: N=48</p>	<p>- przeżycie chorych;</p> <p>- przeżycie wolne od wentylacji (VFS)</p> <p>- stosowanie metod wspomaganego oddychania wraz z odniesieniem do wyników w skali RGI-C</p>
Hipofosfatazja dziecięca – chorzy w wieku 6-12 lat			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie ENB-006-09/ENB-008-10</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Badanie RCT, otwarte (pierwszych 6 miesięcy) a następnie kontynuacja – badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte (do 5 lat)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA/IIID;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: b/d</p> <p>Faza wstępna badania – 6 miesięcy; faza podtrzymująca badania – 5 lat (60 miesięcy);</p>	<p>Chorzy z HPP, w wieku $\geq 5 \leq 12$ lat, z otwartymi płytkami wzrostowymi w momencie przystąpienia do badania.</p> <p>Kryteria włączenia dla grupy badanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek $\geq 5 \leq 12$ lat i otwarte płytki wzrostowe w momencie przystąpienia do badania; - wyn k w skali Tannera ≤ 2, wskazujący na proces dojrzewania płciowego; - HPP w wywiadzie, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Kryteria włączenia dla historycznej grupy kontrolnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Grupa badana: N=13 Historyczna grupa kontrolna: N=16;</p>	<ul style="list-style-type: none"> - objawy kostne (RGI-C, RSS); - rozwój psychoruchowy (6MWT, BOT-2); - rozwój somatyczny (ocena wzrostu, masy ciała i BMI); - jakość życia (CHAQ, PODCI); - profil bezpieczeństwa
Hipofosfataza dziecięca – chorzy w wieku 13-65 lat			
<p>Badanie ENB-009-10</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Badanie randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badania fazy II;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: superiority;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>6-miesięczna faza leczenia podstawowego, po której nastąpiła otwarta faza przedłużenia badania;</p>	<p>Chorzy z HPP, w wieku 13–65 lat;</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 13–65 lat; - diagnoza HPP na podstawie historii medycznej i wyn ków 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 	<ul style="list-style-type: none"> - rozwój psychoruchowy (6MWT)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		witamina 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 więcej; Grupa badana: N=13 Grupa kontrolna: N=6	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 13.4.1-6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy uwzględniono 2 badania RCT: ENB-006-09 oraz ENB-009-10. Odstąpiono od oceny w przypadku badania ENB-006-09, ponieważ randomizacja dotyczyła wyłącznie 2 różnych dawek AA. Oceny badania ENB-009-10 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Tabela 13. Ocena badania ENB-009-10 wg. Cochrane Handbook

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 wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- relatywnie niska liczebność populacji biorącej udział w badaniach klinicznych dla asfotazy alfa, przy czym należy podkreślić, że jak na chorobę o niskiej częstości 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 zaślepione – 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 zaślepionego są ograniczone;
- 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;
- dawkowanie AA w badaniach ENB-006-09/ENB-008-10 oraz ENB-009-10 nie w pełni zgodna z dawkowaniem zalecanym w ChPL Strensiq;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- nie odnaleziono dodatkowych ograniczeń.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- 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;
- brak przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanego wskazania;
- 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;
- 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- nie odnaleziono dodatkowych ograniczeń

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

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

Dla populacji pacjentów z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w wieku do 5 lat, porównanie AA względem BSC przeprowadzono na podstawie następujących PK:

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

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki z badań jednoramiennych dla AA dla następujących PK:

- 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.

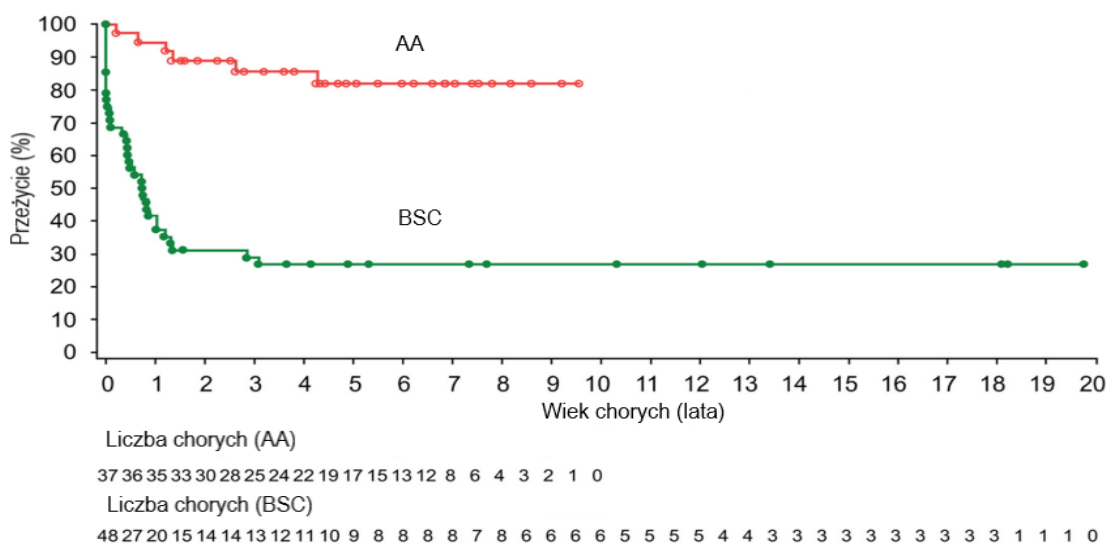
Porównanie AA względem BSC

Przeżycie chorych

Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie AA 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). Różnica pomiędzy grupami jest znamienne statystycznie na korzyść chorych leczonych AA.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności AA vs BSC – Przeżycie chorych.

Punkt końcowy	Badanie	Grupa	Czas przeżycia		IS
			Mediana (95%CI) [mies.]	N	
Przeżycie chorych	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	



Rysunek 1. ocena przeżycia AA vs BSC (Whyte 2016)

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 były znamienne statystycznie wyższe w porównaniu z brakiem leczenia przyczynowego (w grupie BSC odsetki wynosiły odpowiednio 41,7%, 27,1% oraz 27,1%. Szczegółowe wyniki przedstawiono AKL wnioskodawcy (rozdz. 4.1.2 oraz 4.1.3).

Przeżycie wolne od wentylacji

Wyniki badań *Whyte 2014_ab* oraz *Whyte 2016* 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%). Autorzy badań nie oszacowali istotności statystycznej pomiędzy grupami. Uzyskane wyniki wskazują na przewagę AA w odniesieniu do VFS u chorych, którzy wymagali wspomaganie oddychania na początku udziału w badaniu. **Odsetek chorych w grupie leczonych AA wyniósł 76,2%, a w grupie BSC wyniósł 5,0% (1 chory).**

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności AA vs BSC – Przeżycie wolne od wentylacji

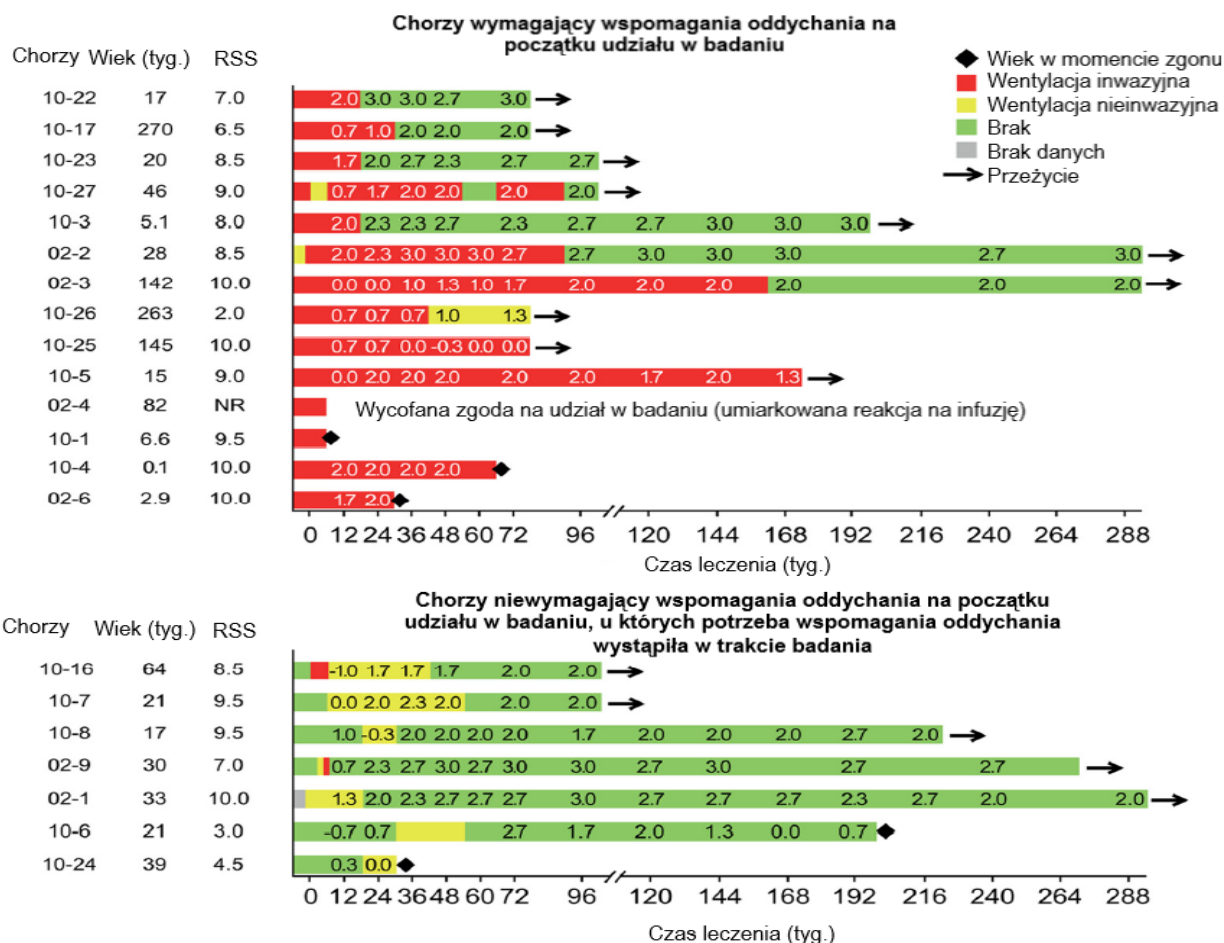
Punkt końcowy	Badanie	Grupa	Czas przeżycia		IS
			Mediana (95%CI) [mies.]	N	
VFS ogółem					
Przeżycie wolne od wentylacji	ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (<i>Whyte 2016</i>)	AA	21 (84,0)	25	TAK (p<0001)
		BSC	12 (25,0)	48	
VFS u chorych wymagających wspomaganie oddychania na początku udziału w badaniu					
Przeżycie wolne od wentylacji	ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 (<i>Whyte 2016</i>)	AA	16 (76,2)	21	b/d
		BSC	1 (5,0)	20	

Stosowanie metod wspomaganie oddychania

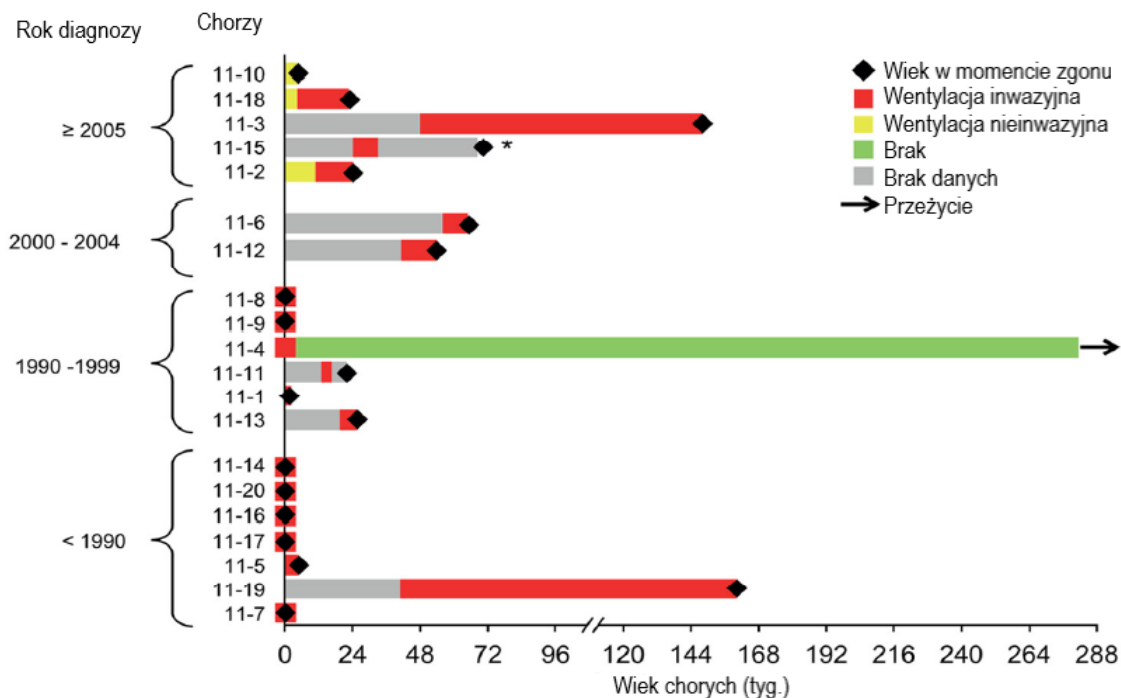
Spośród 37 chorych stosujących AA, na początku badania 23 chorych nie wymagało stosowania żadnej metody wspomaganie oddechu (inwazyjnej lub nieinwazyjnej), natomiast 14 chorych stosowało dowolną metodę wspomaganie oddechu. Spośród ww. 14 chorych 10 przeżyło, 3 zmarło (1 z powodu choroby neurologicznej 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 AA (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, uzyskano wynik w skali RGI-C wynoszący co najmniej 2, co oznacza znaczną poprawę objawów kostnych związanych z HPP. U żadnego z chorych, u którego zaprzestano stosowania wentylacji mechanicznej nie było konieczne zastosowanie wspomaganie oddychania.



Rysunek 2. Zestawienie danych dotyczących wspomaganie oddychania oraz uzyskiwanych przez chorych leczonych AA efektów zdrowotnych (Whyte 2016)



Rysunek 3. Zestawienie danych dotyczących wspomaganie oddychania oraz uzyskiwanych przez chorych z grupy BSC efektów zdrowotnych (Whyte 2016)

Ocena AA na podstawie badań jednoramiennych

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 IS poprawę objawów kostnych HPP względem wartości początkowej po 3 miesiącach stosowania AA. IS w zakresie poprawy wyniku RGI-C względem wartości początkowej odnotowano dla większości okresów obserwacji.

W badaniu ENB-010-10 w czasie 6 miesięcy zaobserwowano IS poprawę wyniku w skali RGI-C w stosunku do wartości początkowej. Korzystny efekt zdrowotny uzyskany w czasie 6 miesięcy uległ poprawie i utrzymywał się na stałym poziomie do końca pierwszego roku leczenia. W czasie 2 lat stwierdzono poprawę wyniku względem wartości początkowej, natomiast 3 roku wynik ten uległ nieznacznej redukcji. W czasie 4 i 5 lat odnotowano najwyższe zmiany wyników w stosunku do wartości początkowej w skali RGI-C.

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 badania ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019) dla w skali RSS wskazują, że IS redukcja uzyskana po 6 miesiącach leczenia, w kolejnych latach ulega 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 IS redukcję wyniku w skali RGI-C.

Wyniki uzyskane w badaniu ENB-010-10 dla RSS są zbieżne z wynikami w skali RGI-C. Zmiana wyniku w skali RSS była IS w stosunku do wartości początkowej dla wszystkich okresów obserwacji (z wyjątkiem danych dla 6 lat, przy czym wynika to prawdopodobnie z niskiej liczby chorych poddanych w tym okresie ocenie).

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

Ocena rozwoju psychoruchowego została oceniona na podstawie wyników uzyskanych w skali BSID-III. W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 wyniki przedstawiono dla oceny: 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 niskie na początku udziału w badaniu i w trakcie leczenia AA uległy normalizacji w 2. i 3. roku. Powyższe wyniki oznaczają poprawę funkcji motorycznych i ograniczenie wpływu choroby na opóźnienie rozwoju dzieci.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 4.2)

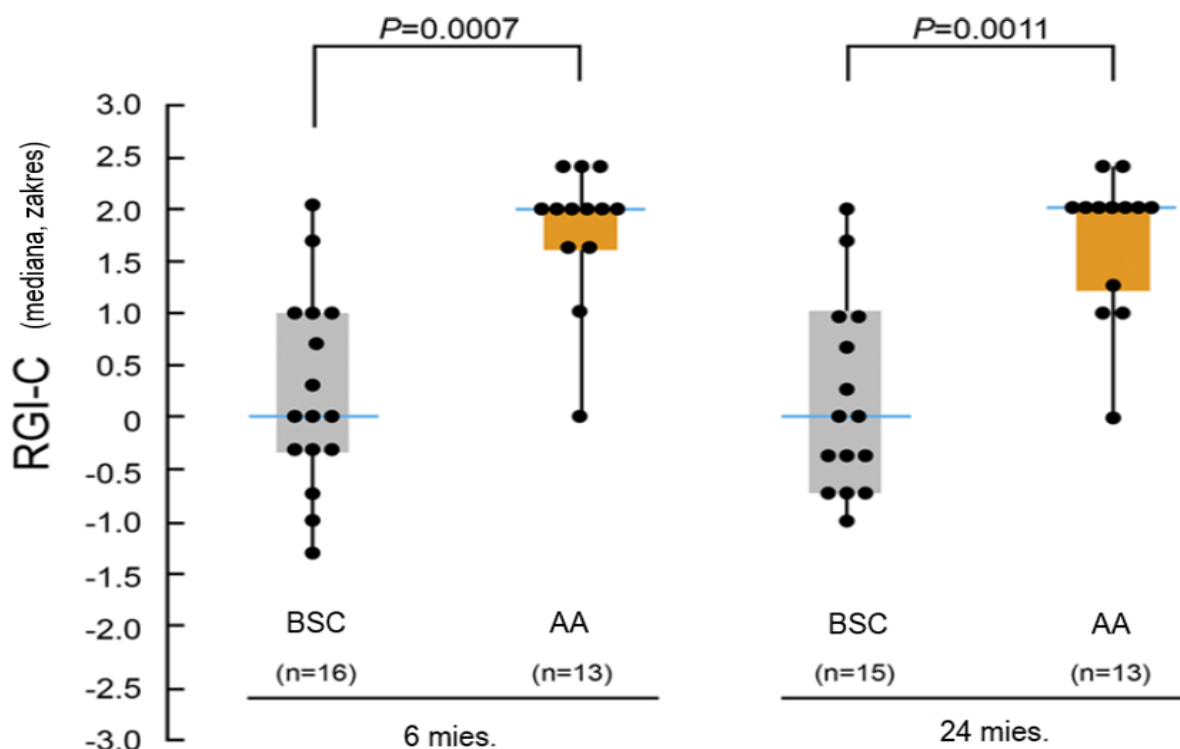
HPP w postaci dziecięcej w wieku 6-12 lat

Dla populacji pacjentów z HPP w postaci dziecięcej w wieku 6-12 lat, ocenę skuteczności AA przeprowadzono na podstawie wyników badania ENB-006-09/ENB-008-10. W AKL wnioskodawcy uwzględniono na następujące PK:

- objawy kostne HPP (RGI-C, RSS) – w tym vs BSC (historyczna grupa kontrolna);
- rozwój psychoruchowy (6WMT, BOT-2);
- rozwój somatyczny (pomiary antropometryczne);
- jakość życia (ChAQ, PODCI);

Objawy kostne HPP

Jest to pierwszorzędowy PK badania ENB-006-09/ENB-008-10. Po 6 tygodniach leczenia AA s.c., mediana wyniku w skali RGI-C uległa IS poprawie (mediana +1,0 [zakres: 0,0; +2,0], $p=0,001$). Po 6 miesiącach leczenia wystąpiła dalsza poprawa wyniku, która utrzymywała się przez okres 5 lat (mediana +2,2 [+1,7; +2,7], $p=0,0005$). U żadnego chorego nie doszło do pogorszenia wyniku. U żadnego chorego w czasie 5 lat leczenia nie uzyskano wyniku wynoszącego +3, który oznacza całkowite lub prawie całkowite wyleczenie. W grupie kontrolnej w czasie 2 lat wynik w skali RGI-C nie uległ znamiennej statystycznie zmianie.



Rysunek 4. Zmiana wyniku w skali RGI-C u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC (Whyte 2016_b)

Tabela 15. Odpowiedź w skali RGI-C u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC

Punkt końcowy	Badanie	Grupa	Czas prze życia		IS
			Mediana (95%CI) [mies.]	N	
Wyn k 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	
Wyn k w skali RGI-C \geq +2 w czasie 24 mies.		AA	9 (75,0)	12	n/a
Wyn k w skali RGI-C \geq +2 w czasie 36 mies.		AA	n/o (88,0)	12	n/a
Wyn k w skali RGI-C \geq +2 w czasie 60 mies.		AA	11 (91,7)	12	n/a

Objawy kostne RSS

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 ocena zmiany wyniku w skali RSS względem wartości początkowych dla AA względem BSC była przeprowadzona po 6, 12 i 24 miesiącach. Dla dłuższych okresów obserwacji wyniki dostępne są dla chorych poddanych terapii AA. Uzyskane wyniki wskazują na IS wyższą skuteczność AA w porównaniu z BSC w zakresie redukcji wyników uzyskanych w skali RSS: stopnia ciężkości krzywicy, w czasie 6, 12 i 24 miesięcy. Wraz z wydłużaniem się czasu leczenia,

uzyskana przez chorych wielkość efektu powiększa się i po 60 miesiącach leczenia mediana zmiany wyniku wynosi -2,75.

Tabela 16. Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC

Punkt końcowy	Badanie	Grupa	Czas prze życia		IS
			Mediana (95%CI) [mies.]	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)	15	
Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych w czasie 12 mies.		AA	-1,25 (-3,0; 0,0)	12	TAK p<0,007
		BSC	-0,50 (-1,0; 1,5)	15	
Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych w czasie 24 mies.		AA	-2,00 (-3,5; 0,5)	12	TAK p<0,007
		BSC	0,00 (-1,5; 1,5)	15	

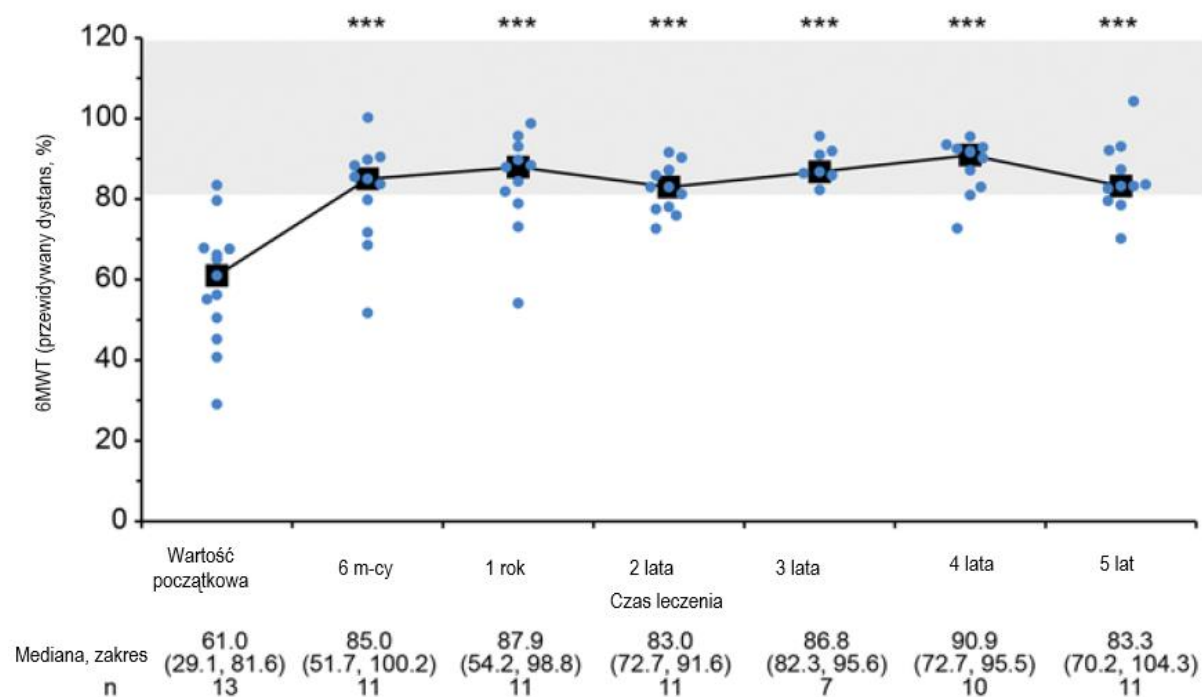
Tabela 17. Zmiana wyniku w skali RSS u chorych leczonych AA

Punkt końcowy	Badanie	Grupa	Czas prze życia		IS
			Mediana (95%CI) [mies.]	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.		AA	-2,5 (-4,5; 0,0)	10	n/o
Zmiana wyniku w skali RSS względem wartości początkowych w czasie 60 mies.		AA	-2,75 (-5,0; -0,5)	10	n/o

Rozwój psychoruchowy – 6MWT

W badaniach ENB-006-09/ENB-008-10, przed rozpoczęciem leczenia, opóźnienia w rozwoju dużej motoryki i niepełnosprawność funkcjonalna występowały u większości uczestników. 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, $\pm 2SD$). Wynik świadczy o zdolności do normalnego poruszania się.

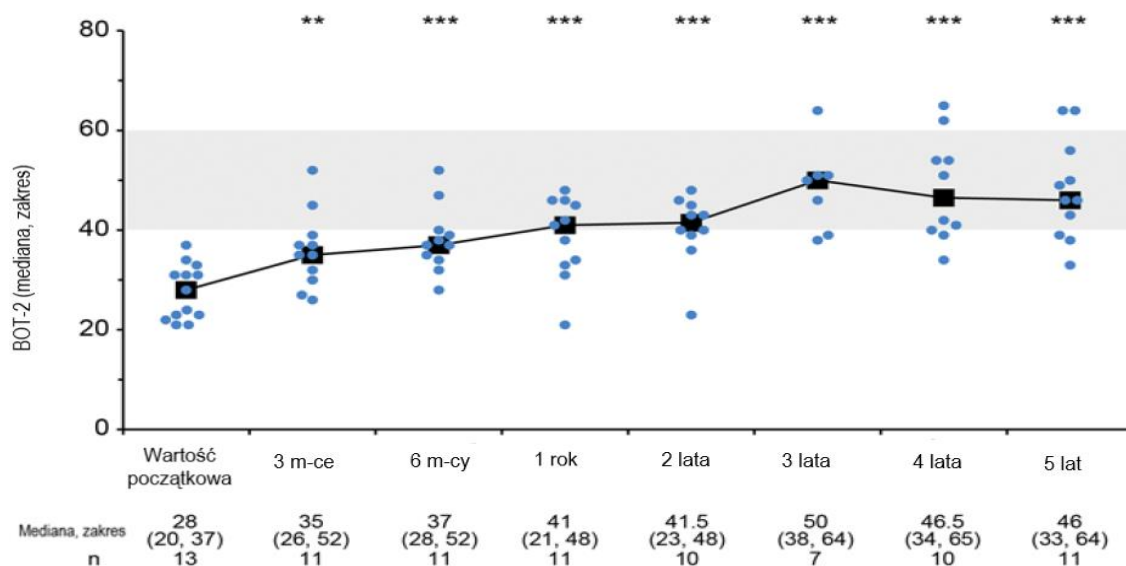
Mediana wyniku w teście 6MWT wzrosła z 61% na początku udziału chorych w badaniu do 83% po 5 latach leczenia. Zmiana ta była IS. Przewidywany dystans pokonywany przez chorych w teście 6MWT osiągnął zakres normy po 6 miesiącach leczenia i utrzymywał się na względnie stałym poziomie do 5 lat. Zmiany wyników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



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

Rozwój psychoruchowy – BOT-2

Ocenę sprawności motorycznej chorych przeprowadzono 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 IS lepszy (mediana: 46,0; zakres: 33,0; 64,0). Po 3 miesiącach stosowania AA zmiana wyniku względem wartości początkowej była IS. Wraz z trwaniem terapii rósł uzyskiwany efekt zdrowotny. W każdym punkcie czasowym oceny wielkość zmiany była IS względem wartości początkowej. Szczegółowy wyniki dla chorych leczonych AA w czasie 5 lat przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 6. Zmiana wyniku w skali BOT-2 u chorych leczonych AA w czasie 5 lat

Rozwój somatyczny i jakość życia

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 oceniano wpływ stosowania AA na rozwój somatyczny chorych: wzrost, masę ciała oraz wskaźnik BMI. Uzyskano stopniową poprawę wyników w czasie. Pierwsza IS 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, wykazują IS poprawę wyników oceny rozwoju somatycznego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wystąpienie pierwszej znamiennej statystycznie poprawy wyniku Z-score dla oceny rozwoju somatycznego względem wartości początkowych

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Czas prze życia		IS
			Mediana (zakres)	N	
Wzrost	ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b)	18	-0,87 (-6,6; -0,3)	13	TAK p=0,0257
Masa ciała		1,4	-0,92 (-8,0; 2,1)	10	TAK p=0,0048
BMI		60	0,05 (-1,0; 2,2)	10	TAK p=0,0077

Ocenę niepełnosprawności u chorych poddanych terapii AA przez okres do 5 lat przeprowadzono za pomocą skali CHAQ. 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, IS redukcję wyniku w skali CHAQ zaobserwowano 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 i 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 wskazują na poprawę jakości życia chorych na HPP leczonych AA.

Ocenę 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 przeprowadzono za pomocą skali PODCI. 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, 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 powyżej normy. Mediana wyniku wyniosła 52,0 (zakres 28,0; 57,0), zmiana była IS w stosunku do wartości początkowej (p=0,0002). Wyniki wskazują na poprawę jakości życia chorych na HPP leczonych AA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Zmiana wyniku w skali CHAQ i PODCI u chorych leczonych AA

Punkt końcowy	Badanie	Czas prze życia		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)	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.		0,0 (0,0; 1,0)	12	TAK p=0,0002
Zmiana wyniku w skali PODCI w czasie 5 lat względem wartości początkowych.		52,0 (28,0; 57,0)	12	TAK p=0,0002

HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat

W badaniu ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019) uczestniczyli młodzieź 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.

Rozwój psychoruchowy – 6MWT

W badaniu ENB-009-10 ocenę wyniku 6MWT przeprowadzono na początku udziału w badaniu u wszystkich chorych poddanych randomizacji. W pierwszym 6-miesięcznym okresie leczenia u 4 z 6 chorych z grupy BSC dostępne były wyniki na początku i po 6 miesiącach udziału w badaniu, a dla chorych leczonych AA, dane były dostępne dla wszystkich 13 uczestników. Uzyskana różnica nie była IS. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Zmiana wyniku 6MWT w stosunku do wartości początkowych u chorych leczonych AA w porównaniu z BSC

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

Łącznie dla danych z okresu leczenia podstawowego (pierwszych 6 miesięcy) i przedłużonej fazy badania, wyniki 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 IS w miesiącu 6. oraz w latach 1., 2. i 3. (p <0,05).

W badaniu wzrosła mediana 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 AA. 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).

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu ENB-009-10 w ramach oceny skuteczności, dokonano analizy również 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 AA 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 IS redukcję w zakresie opóźnienia czasu mineralizacji kości w grupie leczonej AA po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowej.

W czasie 5 lat leczenia AA odnotowano IS różnice w gęstości mineralnej kości w porównaniu do wartości początkowych. IS 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;

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia

W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 (*Whyte 2019*) przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które wystąpiły u ponad 25% chorych leczonych AA. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniało 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%). Większość zdarzeń została uznana przez badaczy za niezwiązane z AA (664 z 794, 83,6%).

W badaniu ENB-010-10 (*Hofmann 2019*) zaprezentowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które wystąpiły u ponad 20% chorych leczonych AA. 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%)).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia w badaniach ENB-002-08/ENB-003-08 i ENB-010-10

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) 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))	69 (100,0) ²	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) ³	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

¹ odnotowano łącznie 794 zdarzenia

² odnotowano łącznie 3 052 zdarzenia

³ odnotowano 38 zdarzeń o ciężkim nasileniu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
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
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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
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
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)	Kraniosynostozą	Czas trwania leczenia, mediana: 6,6 lat (zakres: 1 dzień; 7,5 lat)	7 (63,6) 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))	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) ⁵	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
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

⁴ 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

⁵ 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)	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

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia wśród chorych leczonych AA w ramach badania ENB-002-08 należą: zapalenie płuc, niewydolność oddechowa (ang. *respiratory distress, respiratory failure*), drgawki (konwulsje), obniżona saturacja oraz kraniosynostoza. Każde z wymienionych zdarzeń wystąpiło u 2 chorych. W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia wystąpiły u 10 spośród 11 chorych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia w badaniu ENB-002-08/ENB-003-08

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe 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
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/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 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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
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
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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
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				
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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
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
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
ENB-002-08/ENB-003-08 (Whyte 2019)	Złamanie przeciążeniowe	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)	Stopa końsko-szpotawa	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)	Powłknięcia 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
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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Czas trwania leczenia	Asfotaza alfa	
			n (%)	N
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)	Powłknięcia 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

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Zgodnie z publikacją Whyte 2012 z badania ENB-002-08, najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u chorych z ciężkimi postaciami HPP. Trzy z nich zostały uznane przez badacza za możliwe związane z leczeniem. Były to: niewydolność oddechowa (ang. *respiratory distress*), kraniosynostoza oraz głuchota przewodzeniowa.

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.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 4.3.3.AKL Wnioskodawcy

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zaistniałe w trakcie leczenia

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%).

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 4.3.4.AKL Wnioskodawcy

Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane, raportowane w badaniu ENB-002-08 to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące łagodny, miejscowy i krótkotrwały rumień. 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. U 2 chorych odnotowano wystąpienie nefrokalcynozy w okresie, kiedy dawka AA wynosiła 2 mg/kg, 3x/tydz. Nefrokalcynoza nie postępowała po upływie okresu 6 miesięcy leczenia, a w przypadku niektórych chorych zaobserwowano zmniejszenie stopnia jej nasilenia.

Najczęściej występujące działania niepożądane, raportowane w badaniu ENB-010-10 to: 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.

Ciężkie działania niepożądane

W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 wystąpiły następujące ciężkie działania niepożądane: zapalenie wątroby, reakcja w miejscu wstrzyknięcia o nasileniu umiarkowanym, powstała bezpośrednio po wykonaniu wstrzyknięcia, oraz kraniosynostoza, występująca z głuchotą przewodzeniową w ciężkim nasileniu. Występowały one u pojedynczych chorych.

W badaniu ENB-010-10 ciężkie działania niepożądane odnotowano u 4,3% chorych. Wystąpiły m.in.: natychmiastowa reakcja w miejscu wkłucia, kraniosynostoza oraz zapalenie płuc.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Ciężkie działania niepożądane w badaniach ENB-002-08/ENB-003-08 i ENB-010-10

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

Zgony

W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 wystąpił jeden zgon (9%), którego przyczyną była posocznica. W badaniu ENB-010-10 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 AA.

HPP w postaci dziecięcej w wieku 6-12 lat

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 (Whyte 2016_b) nie raportowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego

Zdarzenia niepożądane

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 nie wystąpiły zdarzenia niepożądanego prowadzące do przerwania leczenia. U wszystkich pacjentów raportowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia. Większość z nich (86%) oceniono jako zdarzenie o łagodnym stopniu nasilenia, a pozostałe 14% – jako zdarzenia o umiarkowanym stopniu nasilenia. 53% zdarzeń niepożądanych ogółem zostało uznanych przez badaczy za niezwiązane z leczeniem.

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. 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 AA została zmniejszona u 1 chorego, u którego wystąpiły łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

U 46% chorych raportowano obecność małych refrakcyjnych złogów w spojówce lub rogówce, które prawdopodobnie zawierały wapń. W przypadku 5 chorych uznano, że są one możliwie/ prawdopodobnie związane z leczeniem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu ENB-006-09/ENB-008-10

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	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

Zgony

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 nie wystąpiły zgony

HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat

W badaniu ENB-009-10 raportowano następujące PK związane z ceną profilu bezpieczeństwa (okres obserwacji 5 lat):

- nie raportowano 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%), krwiatek (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 chorzy 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 rzekomo-anafilaktyczna u 1 chorego).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono.

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL

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 (1/10), częste (1/100 do <1/10), niezbyt częste (1/1 000 do <1/100) oraz rzadkie (1/10 000 do <1/1 000) działania niepożądane związane ze stosowaniem AA.

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, wynaczynienie, 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 około-oczdolowego 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 przeciwelekowych (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.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie 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 AA 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 AA, 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 AA, 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 AA i przeciwciała neutralizujące, co powodowało zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na AA. W raportach post-marketingowych 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 AA na długoterminową skuteczność terapii jest nieznan. Na rynku nie ma dostępnych testów na obecność przeciwciał przeciwko AA. Zalecono, aby w przypadku pogorszenia wyników laboratoryjnych lub radiologicznych związanych z chorobą po okresie początkowej odpowiedzi terapeutycznej, rozważyć uzyskanie testów na obecność przeciwciał przeciwko AA 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%).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie **Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków** odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania AA w analizowanej populacji chorych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (248 zdarzeń), badania diagnostyczne (129 zdarzeń) oraz zaburzenia układu nerwowego (114 zdarzeń). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (stan na 22.8.2023).

Tabela 25. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych AA z bazy danych ADRReports (stan na 22.08.2023 r.)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	77
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	13
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7
Zaburzenia układu immunologicznego	23
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	34
Zaburzenia psychiczne	46
Zaburzenia układu nerwowego	114
Zaburzenia w obrębie oka	21
Zaburzenia ucha i błędnika	9
Zaburzenia serca	24
Zaburzenia naczyniowe	27
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	66
Zaburzenia żołądka i jelit	64
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	72
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	113
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	36
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	44
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	248
Badania diagnostyczne	129
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	111
Uwarunkowania społeczne	5
Procedury medyczne i chirurgiczne	17
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	10
Ogółem	550

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie **centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia** odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania AA. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2 594 zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (916 zdarzenia) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (891 zdarzeń).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (stan na 22.8.2023).

Tabela 26. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych AA z bazy danych WHO UMC (stan na 22.08.2023 r.)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	500 (6%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	30 (0%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	26 (0%)
Zaburzenia układu immunologicznego	100 (1%)
Zaburzenia endokrynologiczne	20 (0%)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	128 (1%)
Zaburzenia psychiczne	299 (3%)
Zaburzenia układu nerwowego	610 (7%)
Zaburzenia w obrębie oka	94 (1%)
Zaburzenia ucha i błędnika	49 (1%)
Zaburzenia serca	61 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	107 (1%)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	271 (3%)
Zaburzenia żołądka i jelit	504 (6%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25 (0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	447 (5%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	891 (10%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	124 (1%)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	12 (0%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	30 (0%)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	80 (1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 594 (29%)
Badania diagnostyczne	859 (10%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	916 (10%)
Uwarunkowania społeczne	43 (0%)
Procedury medyczne i chirurgiczne	77 (1%)
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	74 (1%)
Ogółem	5 032

4.3. Komentarz Agencji

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych oraz badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii lekowej. Stanowi to największe ograniczenie powyższej AKL wnioskodawcy.

Przedmiotowa jednostka chorobowa jest chorobą rzadką, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie badań klinicznych z jednoczasową grupą kontrolną. Ocena skuteczności AA względem BSC została przeprowadzona na podstawie wyników badań jednoramiennych i porównań z historyczną grupą kontrolną. Wyniki AKL wnioskodawcy wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce asfotazy alfa (Strensiq) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazą dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby.”

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) oraz analiza kosztów-konsekwencji (CC).

Porównywane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania asfotazy alfa (AA) jako terapii dodanej do leczenia standardowego. Terapię standardową stanowią różne leki, w zależności od objawów choroby:

- leczenie objawowe i leczenie zaburzeń czynnościowych, takich jak drgawki, przewlekłe bóle mięśni i / lub kości, powikłania oddechowe, nerkowe lub żołądkowo-jelitowe;
- leczenie ortopedyczne (obejmujące leczenie złamań i rzekomych złamań);
- fizjoterapia, której celem jest poprawa funkcji, sprawności i siły mięśni;
- interwencje neurochirurgiczne, do których wskazaniem jest kraniosynostoza;
- monitorowanie stanu uzębienia, np. profilaktyka i higiena jamy ustnej.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

W AE przedstawiono wyniki dla dożywotniego horyzontu czasowego.

Model analizy

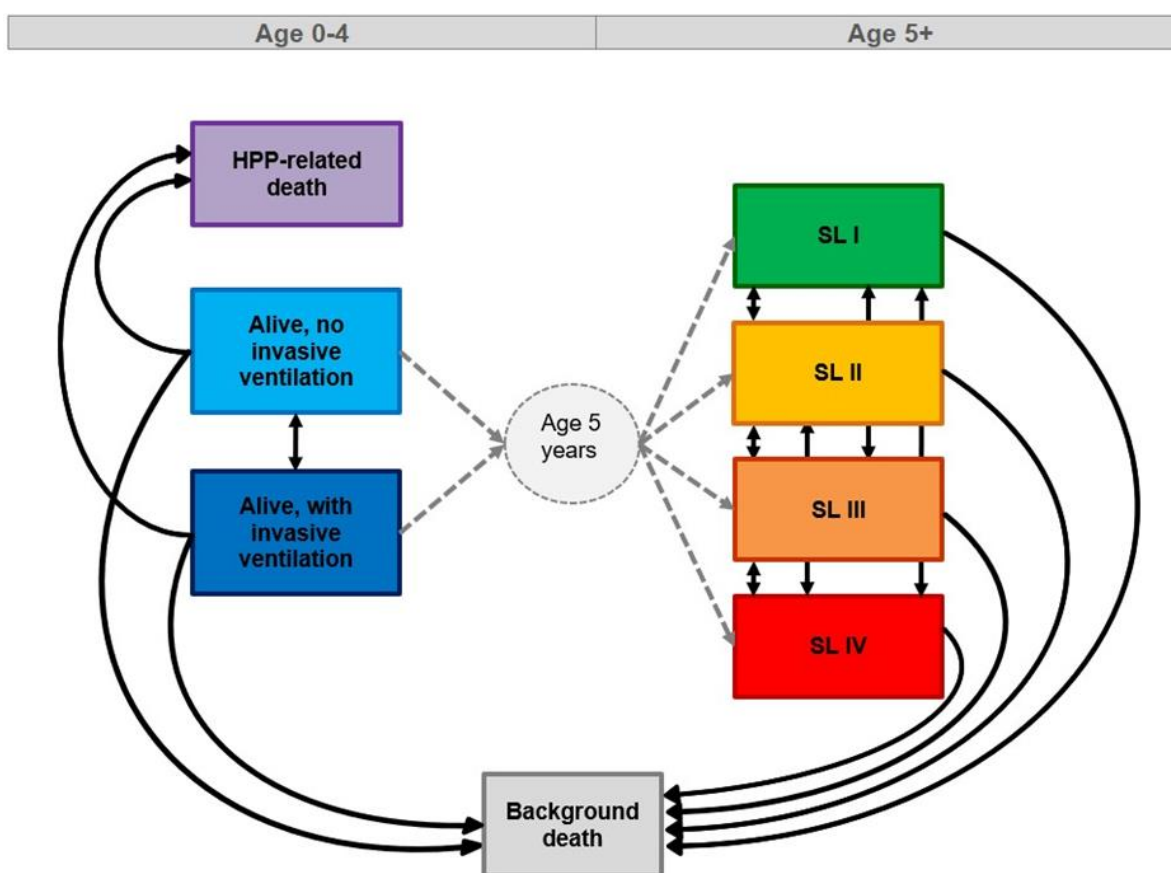
W zależności od wieku pacjenta, w którym zaczyna leczenie, pacjent włączany jest od jednej z dwóch części modelu. Pierwsza część dotyczy pacjentów w wieku poniżej 5 lat. W tej części wyróżnia się 3 stany:

- Bez inwazyjnej wentylacji.
- Z inwazyjną wentylacją. Pacjenci w stanie inwazyjnej wentylacji mają zmniejszoną jakość życia oraz naliczane są w ich przypadku dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne. Prawdopodobieństwa przejść do stanu wentylacji inwazyjnej oparto na następujących badaniach: ENB-002-08 / ENB-003-08 i ENB-010-10 (asfotaza alfa, N = 37) oraz ENB 011-10 (N = 48) zgodnie z publikacją Whyte 2016a.

- Zgon związany z HPP. Dane dotyczące śmiertelności związanej z HPP pochodzą z badań pacjentów w wieku 0-4 lat (również na podstawie publikacji Whyte 2016a oraz danych uzupełniających dla badania ENB 010-10). Przyjęto, że ryzyko zgonu związanego z HPP jest ściśle związane z bardzo młodym wiekiem (0-4 lata), na podstawie obserwacji w badaniach. Innymi słowy, nie ma ryzyka śmiertelności spowodowanej HPP w wieku 5 lat i powyżej. Ryzyko śmiertelności jest rozróżniane na grupę leczenia (tj. asfotaza alfa w porównaniu z BSC) w wieku, w którym zaobserwowano to w badaniach

Druga część modelu dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 5. rok życia lub zostali włączeni do modelu po 5. roku życia. W tej części rozróżnia się stan ze względu na ciężkość choroby – od SL I do SL IV. Ową ciężkość definiuje się na podstawie wyniku 6 MWT (6 Minute Walk Test). Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy zgon z przyczyny HPP nie następuje po 5. roku życia.

Osobno w modelu nalicza się zgony z przyczyn innych niż HPP.



Rysunek 7. Schemat działania modelu nadesłanego przez wnioskodawcę

Modelowanie stanów SL I – IV oparto o minimalną istotną klinicznie różnicę (MCID). Próg 6MWT, dzięki któremu stratyfikuje się stany SL przyjęto na podstawie dwukrotności wartości MCID.

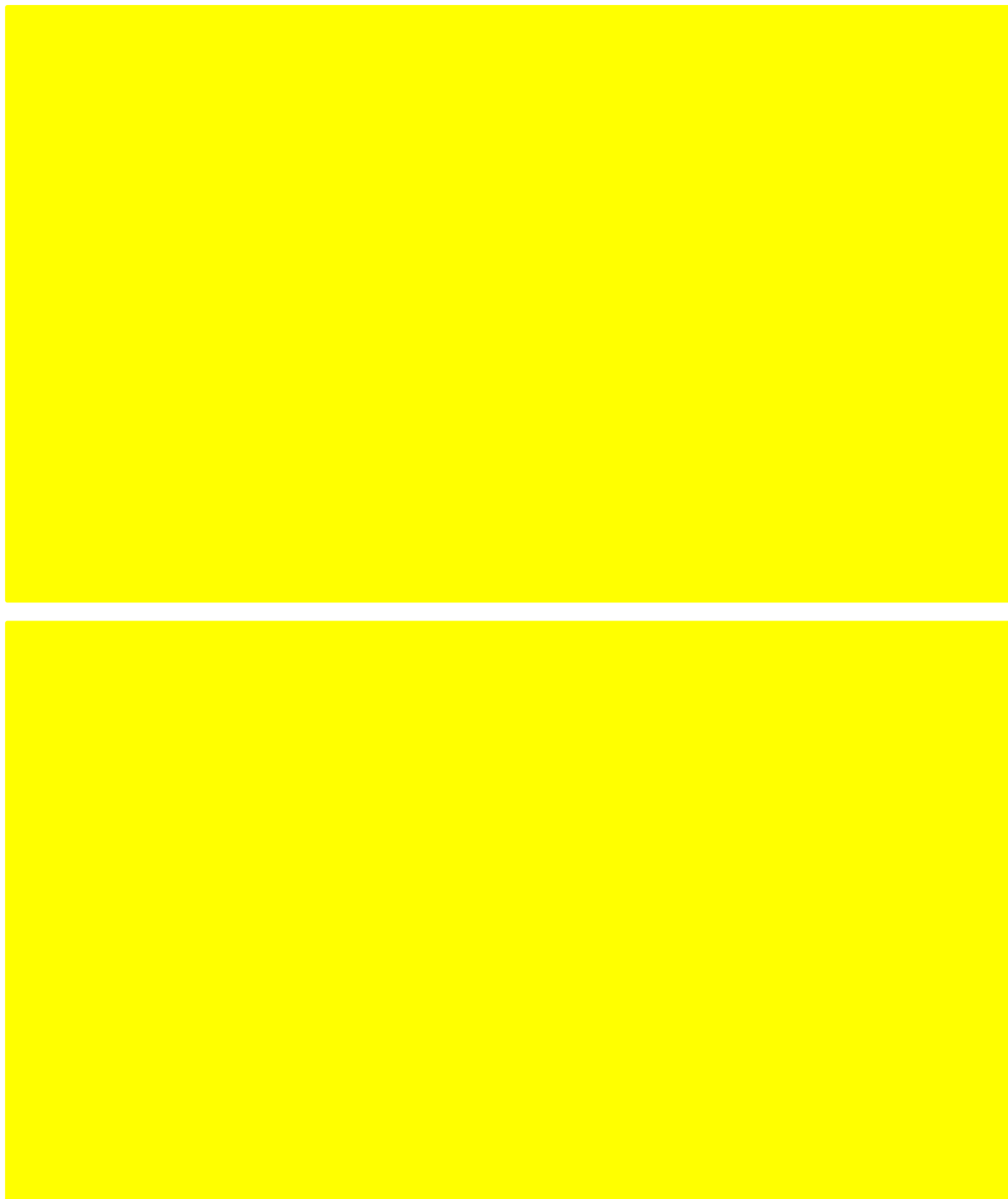
- Poziom ciężkości I (SL I), który odpowiada wynikowi:
 $6MWT_{zaobserwowany} / 6MWT_{przewidywany} > 82,4\%$;
- Poziom ciężkości II (SL II), który odpowiada wynikowi:
 $82,4\% \geq 6MWT_{zaobserwowany} / 6MWT_{przewidywany} > 64,8\%$;
- Poziom ciężkości III (SL III), który odpowiada wynikowi:
 $64,8\% \geq 6MWT_{zaobserwowany} / 6MWT_{przewidywany} > 47,2\%$ i
- Poziom ciężkości IV (SL IV), który odpowiada wynikowi:

6MWTzaobserwowany / 6MWTprzewidywany $\leq 47,2\%$ oraz dotyczy osób, które nie mogły ukończyć 6MWT.

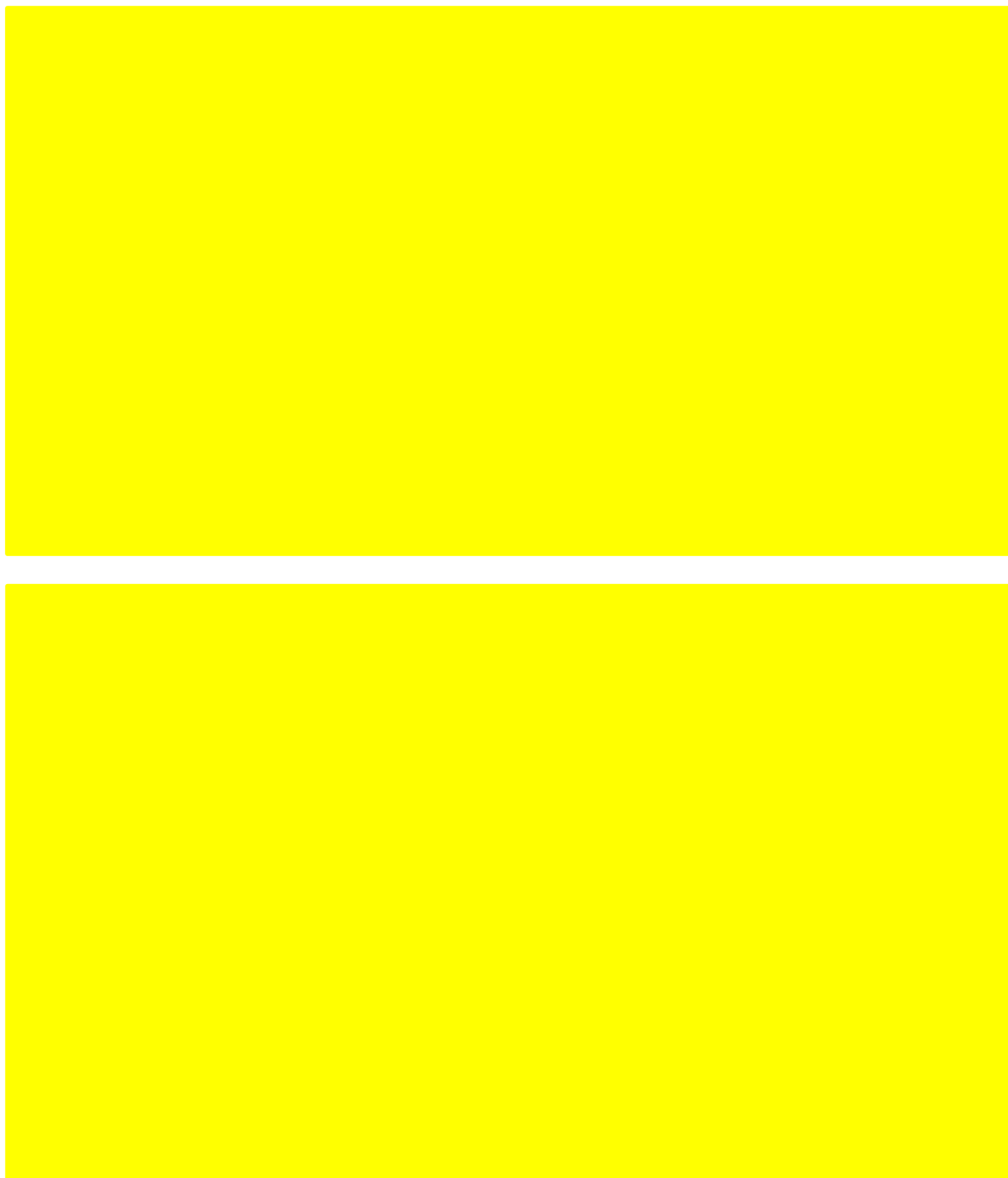
Zgodnie z odnalezionymi przez wnioskodawcę badaniami MCID różni się w zależności od wieku pacjenta, dlatego podzielono dodatkową populację powyżej 5. roku życia na subpopulacje: 5-12, 13-17 oraz >17 r.ż.

Cykl w modelu wynosił 12 tygodni.

Poniżej na wykresach przedstawiono przejścia pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych w modelu.



Rysunek 8. Przejścia pacjentów w stanach zdrowotnych - populacja chorych z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP



Rysunek 9. Przejęcia pacjentów w stanach zdrowotnych - populacja chorych z postacią dziecięcą HPP

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły z badań ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 i w publikacji Whyte 2016a.

Prawdopodobieństwo zgonu związanego z HPP zaciągnięto z badań ENB-002-08, ENB-010-10 (80 pacjentów leczonych asfotazą alfa, AA) oraz z badania historyczno-kontrolnego ENB-011-10 (48 pacjentów stosujących BSC). W grupie leczonej AA, w ciągu 108 tygodni obserwacji zmarło dwóch pacjentów. W grupie BSC zmarło 15 pacjentów w ciągu 108 tygodni obserwacji.

W publikacji Whyte 2016a wykazano, iż leczenie asfotazą alfa wiązało się z zaprzestaniem wentylacji inwazyjnej u 75% (n=16) pacjentów. Przeżycie bez inwazyjnej wentylacji w grupie BSC wynosiło 25%, natomiast w grupie AA wynosiło ono 84%. Na podstawie tych odsetków wymodelowano odsetki chorych wymagających inwazyjnej wentylacji i wynoszą one 6,38% w grupie BSC oraz 2,23% w grupie AA.

Dane 6MWT, na podstawie których określano odsetek pacjentów w danym stanie SL w grupie AA wykorzystano z badań ENB-006-09 (wiek 5-12 lat) oraz ENB-008-10 (wiek 13-66 lat). Dla grupy BSC wyniki pochodzą z badania ENB-009-10. Na podstawie charakterystyk 53 pacjentów, biorących udział w badaniach ENB-006-09 / ENB-008-10 oraz ENB-009-10, oraz ich wyników 6MWT wnioskodawca utworzył model regresji uporządkowanego prawdopodobieństwa, przewidujący stan ciężkości choroby w danym okresie na podstawie stanu ciężkości w poprzednim okresie i innych zmiennych towarzyszących.

Tabela 27. Przejścia między stanami dla kolejnych wizyt w ramieniu AA

Ze stanu	Do stanu				Łącznie obserwacje przejścia między stanami
	SL I	SL II	SL III	SL IV	
SL I	■	■	■	■	■
SL II	■	■	■	■	■
SL III	■	■	■	■	■
SL IV	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■	■

Tabela 28. Przejścia między stanami dla kolejnych wizyt w ramieniu BSC

Ze stanu	Do stanu				Łącznie obserwacje przejścia między stanami
	SL I	SL II	SL III	SL IV	
SL I	■	■	■	■	■
SL II	■	■	■	■	■
SL III	■	■	■	■	■
SL IV	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■	■

Wyjściowy rozkład stanów SL I-IV zaczerpnięto z badań ENB-006-09 oraz ENB-009-10, które dotyczą 18 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie HPP w wieku 1-17 lat.

Roczne prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny oszacowano na podstawie polskich tablic trwania życia, uwzględniając rozkład płci w modelu oraz 12-tygodniowy cykl modelu.

Średnią masę ciała pacjenta w danym wieku uzyskano z badań ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-006-09, ENB-008-10, ENB-009-10, ENB-010-10 i została uwzględniona w celu oszacowania średniego dawkowania AA.

W modelu przyjęto, iż pacjenci z postacią perinatalną i niemowlęcą mają 0 lat wchodząc do modelu, pacjenci z postacią dziecięcą natomiast 5 lat, co nie jest zgodne z zaproponowanym wraz z wnioskiem zapisem Programu Lekowego, w którym pacjenci z postacią dziecięcą HPP to Ci, u których zdiagnozowano chorobę po 6. miesiącu życia.

Jako przerwanie leczenia w modelu uwzględniono jedynie sytuację kontynuacji po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia stosowania inwazyjnej wentylacji (postać perinatalna) oraz po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (wiek pacjenta 7 lat) pacjent pozostaje w stanie SL III lub SL IV (postać dziecięcą). W modelu założono, że po przerwaniu leczenia AA koszty oraz jakość życia pacjenta będzie naliczana tak jak w ramieniu BSC.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków;
- koszty leczenia wspomagającego;

- koszty kwalifikacji chorych do Programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym.

Koszty takie jak koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przepisania i podania leków uznano w analizie jako nieróżniące porównywane technologie medyczne.

W ramach kosztu AA uwzględniono masę ciała pacjentów z przedstawionych w AKL badań klinicznych. Lek Strensiq ma być dostępny w 4 dawkach na fiolkę – 18 mg, 28 mg, 40 mg oraz 80 mg. Zgodnie z ChPL lek powinien być podawany podskórnie w dawkach 2 mg/kg masy ciała trzy razy w tygodniu lub 1 mg/kg masy ciała sześć razy w tygodniu. W analizie podstawowej przyjęto, że tygodniowe dawkowanie leku jest równe dawkowaniu zalecanemu zaokrąglonemu w dół do najbliższej dostępnej dawki.

Koszty BSC oszacowano na podstawie publikacji Lloyd 2017, w której opisano obserwowane częstości występowania komplikacji w chorobie HPP.

Tabela 29. Częstość występowania objawów i komplikacji z uwzględnieniem stanu zdrowia według Lloyd 2017

Obszar objawów i komplikacji	Wiek 5 - 17				Wiek ≥ 18			
	Poziom nasilenia HPP							
	SL I	SL II	SL III	SL IV	SL I	SL II	SL III	SL IV
Funkcje oddechowe	■	■	■	■	■	■	■	■
Złamania	■	■	■	■	■	■	■	■
Komplikacje stomatologiczne	■	■	■	■	■	■	■	■
Funkcje motoryczne	■	■	■	■	■	■	■	■
Ból	■	■	■	■	■	■	■	■

1 - niska szansa wystąpienia, 2 - umiarkowana szansa wystąpienia, 3 - wysoka szansa wystąpienia, 4 - bardzo wysoka szansa wystąpienia

Dodatkowo dane dotyczące funkcji oddechowych; złamań; komplikacji stomatologicznych, funkcji motorycznych oraz bólu pochodzą z badań naturalnego przebiegu choroby (ENB-011-10, ALX-HPP-502 i ALX-HPP-502s) oraz europejskiego badania pacjentów opisanego w publikacji Lloyd 2015. Częstości te oraz koszty z nimi związane przedstawiono w rozdziale 6.3.1 oraz 6.3.2 AE wnioskodawcy.

Szczegółowe koszty kwalifikacji chorych do Programu Lekowego oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie Lekowym przedstawiono w rozdziałach 6.4 i 6.5 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia użyteczności stanów zdrowotnych obejmujących wnioskowaną populację. W ramach przeglądu nie odnaleziono badań oceniających jakość życia chorych z HPP w poszczególnych stanach w modelu. Wyniki jakości życia odnalezione w badaniach dotyczących stosowania AA nie mogły zostać przełożone na skalę EQ-5D. Dane dotyczące jakości życia pacjentów, w analizie podstawowej, zaciągnięto zatem z badań Lloyd 2015, które zostały zmapowane na EQ-5D-3L przy użyciu zbioru wartości z Dolan 1997. Formularze EQ-5D-5L były wypełniane przez lekarzy leczących chorych na HPP.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono stopy dyskontowe równe 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.

Tabela 30. Zestawienie parametrów włączonych do analizy podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka populacji w modelu		
Wiek początkowy (lata), dzieci w wieku poniżej 1 r.ż. z hipofosfatazją perinatalną i niemowlęcą	0,00	Założenie wnioskodawcy
Wiek początkowy (lata), dzieci w wieku powyżej 1 r.ż. z hipofosfatazją dziecięcą	5,00	Założenie wnioskodawcy
Parametry kliniczne		
Modelowanie krzywej przeżycia podanym rozkładem		Badania kliniczne ENB-002-08, ENB-010-10 oraz ENB-011-10
Odsetek chorych wymagających inwazyjnej wentylacji wśród chorych w wieku < 5 lat w ramieniu AA	2,23%	<i>Whyte 2014</i>
Odsetek chorych wymagających inwazyjnej wentylacji wśród chorych w wieku < 5 lat w ramieniu BSC	6,38%	<i>Whyte 2014</i>
Wyjściowy odsetek stanu SL I wśród stanów SL I - IV	22,22%	<i>Badania kliniczne ENB-006-09 oraz ENB-009-10</i>
Wyjściowy odsetek stanu SL II wśród stanów SL I - IV	27,78%	
Wyjściowy odsetek stanu SL III wśród stanów SL I - IV	38,89%	
Wyjściowy odsetek stanu SL IV wśród stanów SL I - IV	11,11%	
Parametry kosztowe		
CZN 1 mg Strensiq		dane wnioskodawcy
Dobowy koszt wentylacji oddechowej	4 321,14	AOTMiT Opracowanie nr WT.541.12.2020
Koszt przewlekłej wentylacji w oddziale	337,00	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt operacji ortopedycznej	4 135,00	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt hospitalizacji w związku z komplikacjami stomatologicznymi	4 351,18	Zarządzenie leczenie szpitalne
Liczba dni w cyklu, w których chorzy stosujący inwazyjną wentylację będą przebywać na OIOM-ie	7,00	Założenie wnioskodawcy
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego	794,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie programy lekowe
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym (1. rok)	963,00	Program lekowy, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Założenia

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na wnioskowany sposób finansowania – w Programie Lekowym – wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej są zbliżone. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy osobno przedstawiono obliczenia dla subpopulacji chorych włączanych do Programu Lekowego w wieku 0 lat (postać perinatalna/niemowlęca) oraz dla subpopulacji włączanej do Programu Lekowego po 5. roku życia (postać dziecięca). Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z treścią zaakceptowanego przez MZ Programu Lekowego pacjenci charakteryzujący się postacią dziecięca HPP diagnozowani są już po 6. miesiącu życia.

W ramach uzupełnienia wnioskodawca uwzględnił zapis zaakceptowanego programu lekowego o wymogu zatwierdzenia kontynuacji leczenia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Rzadkich co 6 miesięcy leczenia.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – postać perinatalna/niemowlęca HPP

Parametr	AA	BSC
Całkowity koszt różniący terapii [mln PLN]	■	■
Koszt technologii / leków terapii [mln PLN]	■	■
Koszty leczenia wspomagającego (z wyłączeniem wentylacji) terapii [mln PLN]	■	■
Koszty wentylacji terapii [mln PLN]	■	■
Koszt kwalifikacji do PL oraz terapii [mln PLN]	■	■
Koszt inkrementalny [mln PLN]		■
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■
ICUR [PLN/QALY]		■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w subpopulacji pacjentów z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP stosowanie AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AA vs. BSC wyniósł ■. Wartość ta znajduje się ■ progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej – postać dziecięca HPP [mln PLN]

Parametr	AA	BSC
Całkowity koszt różniący terapii [mln PLN]	■	■
Koszt technologii / leków terapii [mln PLN]	■	■
Koszty leczenia wspomagającego (z wyłączeniem wentylacji) terapii [mln PLN]	■	■
Koszty wentylacji terapii [mln PLN]	■	■
Koszt kwalifikacji do PL oraz terapii [mln PLN]	■	■
Koszt inkrementalny [mln PLN]		■
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■
ICUR [PLN/QALY]		■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w subpopulacji pacjentów z postacią dziecięcą HPP stosowanie AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AA vs. BSC wyniósł ■. Wartość ta znajduje się ■ progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

⁶ 175 926 PLN/QALY

- dla subpopulacji chorych z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP:
 - ██████████ - prezentacja 18mg/0,45ml, 12 fiol.,
 - ██████████ - prezentacja 28mg/0,70ml, 12 fiol.,
 - ██████████ - prezentacja 40mg/1,00ml, 12 fiol.,
 - ██████████ - prezentacja 80mg/0,80ml, 12 fiol.
- dla subpopulacji chorych z postacią dziecięcą HPP:
 - ██████████ - prezentacja 18mg/0,45ml, 12 fiol.,
 - ██████████ - prezentacja 28mg/0,70ml, 12 fiol.,
 - ██████████ - prezentacja 40mg/1,00ml, 12 fiol.,
 - ██████████ - prezentacja 80mg/0,80ml, 12 fiol.

Oszacowane wartości progowe są ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badania porównujące skuteczność kliniczną stosowania AA względem BSC – brak aktywnego komparatora).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał 2 rodzaje analizy wrażliwości – jednokierunkową i wielokierunkową analizę. Przeprowadzono je dla subpopulacji z postacią perinatalną/niemowlęcą oraz dla subpopulacji z postacią dziecięcą HPP. W niniejszej AWA wyniki analizy wrażliwości przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Wszystkie testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, scenariusze analizy wielokierunkowej oraz rozkłady prawdopodobieństwa dla parametrów w PSA przedstawiono w rozdziałach 9 i 10 AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono sześć wyników dla parametrów najbardziej wpływających na wyniki analizy podstawowej (3 podnoszące oraz 3 obniżające wynik ICUR uzyskany w ramach analizy podstawowej) Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało ██████████

██████████. Pozostałe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9.1 AE wnioskodawcy.

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – subpopulacja chorych z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP

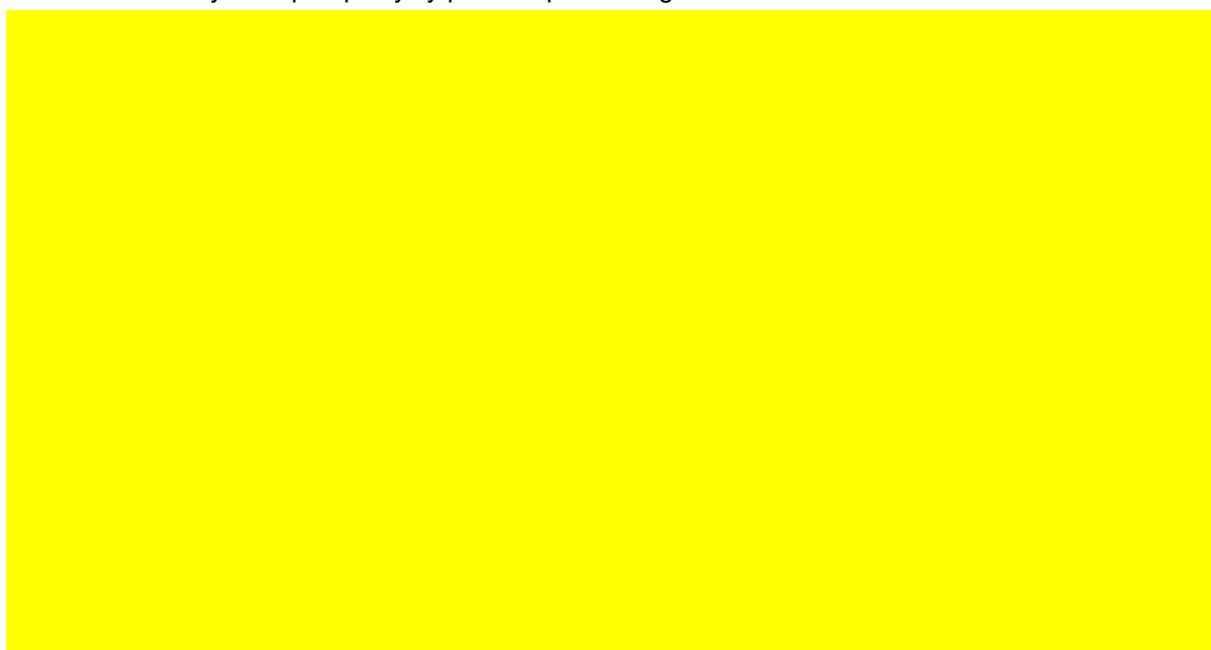
Wariant	Różnica kosztów [mln PLN]	Różnica QALY	ICUR (% zmiana) [PLN/QALY]
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████
Dyskontowanie 0% dla QALY oraz kosztów	██████████	██████████	██████████
5-letni horyzont czasowy analizy	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie AA zaokrąglone w górę do najbliższej dostępnej dawki	██████████	██████████	██████████
Wyrazy wolne równania regresji 6MWT – wartości minimalne	██████████	██████████	██████████
Rozkład stanów SL w wieku 5 lat - wszyscy pacjenci w stanie SL IV	██████████	██████████	██████████
10-letni horyzont czasowy analizy	██████████	██████████	██████████

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – subpopulacja chorych z postacią dziecięcą HPP

Wariant	Różnica kosztów [mln PLN]	Różnica QALY	ICUR (% zmiana) [PLN/QALY]
Analiza podstawowa	■	■	■
Brak progresji choroby w BSC, rozkład SL z badań klinicznych	■	■	■ ■
Brak progresji choroby w BSC, wszyscy pacjenci z SL III	■	■	■ ■
Dyskontowanie 0% dla QALY oraz kosztów	■	■	■ ■
Wyrazy wolne równania regresji 6MWT – wartości minimalne	■	■	■ ■
Modelowanie jakości życia według kwestionariusza EQ-5D-3LY	■	■	■ ■
5-letni horyzont czasowy analizy	■	■	■ ■

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

**Rysunek 10. Wykres rozrzutu wyników ICUR w PSA subpopulacja chorych z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP**



Rysunek 11. Wykres rozrzutu wyników ICUR w PSA subpopulacja chorych z postacią dziecięcą HPP

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (175 926 PLN/QALY) wynosi [] w obu subpopulacjach.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Zgodnie ze strukturą modelu i zastosowaną terminologią pacjenci chorujący na postać dziecięcą HPP włączani są do obliczeń po 5. roku życia.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowy opis w rozdziale 3.6 AWA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną/wielokierunkową analizę wrażliwości.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Założono, że śmiertelność podstawowa jest niezależna od śmiertelności związanej z HPP, a więc prawdopodobieństwo zgonu z przyczyny innej niż HPP zostało przyjęte jako prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny, ze względu na niewielki odsetek zgonów z powodu HPP wśród wszystkich zgonów w Polsce”;
- Wnioskodawca, założył 0% prawdopodobieństwo inwazyjnej wentylacji po 4. roku życia pacjentów;
- Ze względu na brak danych epidemiologicznych polskich pacjentów z HPP, parametry kliniczne chorych włączanych do modelu przyjęto z badania klinicznego opisanego w ramach AKL;
- „W przypadku chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej założono, że po przekroczeniu przez kohortę wieku 5 lat, chorym przydzielany jest jeden ze stanów SL I – IV zgodnie z rozkładem przyjętym dla chorych na HPP w postaci dziecięcej;”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii AA uwzględniono BSC, stanowiące refundowane świadczenia udzielane w ramach poszczególnych objawów choroby HPP. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żaden aktywny komparator, który mógł zostać zastosowany w miejsce wnioskowanego leku. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne z badań ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 oraz w publikacji Whyte 2016a, z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących m.in długości horyzontu czasowego, równania regresji wyników testu 6MWT, dawkowania AA. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest przyjęcie zerowych wartości śmiertelności związanej z HPP w postaci dziecięcej oraz określenie w modelu postaci dziecięcej HPP jako choroby zdiagnozowanej po 5. roku życia – co nie jest zgodne z zaakceptowanym przez MZ Programem Lekowym dołączonym do wniosku. Istotnym ograniczeniem AE był również brak danych epidemiologicznych dla populacji chorych w Polsce.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano oraz Zarządzeń DSOZ Prezesa NFZ oraz danych zawartych w opracowaniu AOTMiT WT.541.12.2020 aktualnych na dzień złożenia wniosku.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych.

W ramach walidacji zewnętrznej modelu porównano dane zawarte w modelu (publikacja Whyte 2016a) z odnalezioną publikacją Hofmann 2019. Wyniki badania są do siebie zbliżone. W publikacji Whyte 2016a wskaźnik przeżycia był równy 95% (35/37 badanych) w momencie osiągnięcia przez badanych 1. roku życia i 84% (31/37 badanych) w momencie osiągnięcia 5. roku życia. W publikacji Hofmann 2019 natomiast opisano, że spośród 69 chorych włączonych do badania oraz leczonych asfotazą alfa, wskaźnik przeżywalności w momencie osiągnięcia przez badanych 6. roku życia był równy 80% (55/69 badanych).

W ramach analizy konwergencji, dokonano porównania modelu AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 analizę ekonomiczną NICE 2017, w której uwzględniono populację chorych z HPP leczonych w Anglii. W analizie tej zawarto te same stany zdrowia w modelu, wykorzystano również te same kategorie kosztowe i wyniki zdrowotne w horyzoncie dożywotnym w cyklach 12-tygodniowych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze, niezależnie od rozpatrywanej perspektywy (NFZ i wspólnej).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w subpopulacji pacjentów z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP stosowanie AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AA vs. BSC wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki CUA dla subpopulacji HPP z postacią dziecięcą wykazały, że stosowanie terapii AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AA vs. BSC wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne z badań ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10 oraz w publikacji Whyte 2016a, z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących m.in długości horyzontu czasowego, równania regresji wyników testu 6MWT, dawkowania AA. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

- dla subpopulacji chorych z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP:
 - [redacted] - prezentacja 18mg/0,45ml, 12 fiol.,
 - [redacted] - prezentacja 28mg/0,70ml, 12 fiol.,

⁷ 175 926 PLN/QALY

- ██████████ - prezentacja 40mg/1,00ml, 12 fiol.,
- ██████████ - prezentacja 80mg/0,80ml, 12 fiol.
- dla subpopulacji chorych z postacią dziecięcą HPP:
 - ██████████ - prezentacja 18mg/0,45ml, 12 fiol.,
 - ██████████ - prezentacja 28mg/0,70ml, 12 fiol.,
 - ██████████ - prezentacja 40mg/1,00ml, 12 fiol.,
 - ██████████ - prezentacja 80mg/0,80ml, 12 fiol.

Oszacowane wartości progowe są ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badania porównujące skuteczność kliniczną stosowania AA względem BSC – brak aktywnego komparatora).

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej (prowadzące do zmiany wnioskowania, gdzie oceniana interwencja jest dominująca nad terapią standardową) miało przyjęcie braku dyskontowania QALY oraz dyskontowania kosztów, przyjęcie krótszego horyzontu czasowego, alternatywnych wartości dla równania regresji wyników testu 6MWT oraz alternatywne dawkowanie AA.

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest przyjęcie zerowych wartości śmiertelności związanej z HPP w postaci dziecięcej oraz określenie w modelu postaci dziecięcej HPP jako choroby zdiagnozowanej po 5. roku życia – co nie jest zgodne z zaakceptowanym przez MZ Programem Lekowym dołączonym do wniosku. Istotnym ograniczeniem AE był również brak danych epidemiologicznych dla populacji chorych w Polsce.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była: „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Strensiq (asfotaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją (HPP, ang. hypophosphatasia) dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ +pacjent). W modelu przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przyjęto rozpoczęcie refundacji we wrześniu 2023 roku), wyniki przedstawione zostały w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym.

Lek Strensiq (AA) obecnie nie jest refundowany w Polsce. Aktualnie, zgodnie z analizami wnioskodawcy, w ramach BSC, w zależności od występujących objawów stosuje się następujące świadczenia: wentylacja oddechowa, przewlekła wentylacja na oddziale, konsultacja związana z funkcjami oddechowymi, konsultacja fizjoterapeutyczna, konsultacja w zakresie leczenia bólu, operacja ortopedyczna, konsultacja ortopedyczna, hospitalizacja związana z komplikacjami stomatologicznymi, konsultacja stomatologiczna oraz konsultacja z pediatrą/lekarzem POZ.

W scenariuszu nowym założono, że lek Strensiq będzie refundowany jako długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u chorych z HPP dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. Lek miałby być refundowany w ramach Programu Lekowego. Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Strensiq. Wprowadzenie leku spowoduje zmniejszenie kosztów płynących z refundacji świadczeń związanych z leczeniem choroby HPP.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca nie odnalazł danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej, w celu oszacowania populacji wnioskowanej wykorzystał dane europejskie i międzynarodowe, dodatkowo przeprowadził badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych. Odpowiedzi ekspertów uznano za najbardziej wiarygodne i wykorzystano w analizie podstawowej analizy wpływu na budżet – w wariantach minimalnym i maksymalnym wnioskodawca wykorzystał skrajne wartości odpowiedzi ekspertów.

W ramach analizy wrażliwości przetestowana 2 warianty opierające się na odnalezionych danych literaturowych. Zgodnie z odnalezionymi publikacjami [redacted]. Oszacowanie odsetka dzieci wśród chorych na HPP w Polsce wykonano w pierwszym wariantcie na podstawie danych zawartych w publikacji Hogler 2019 i wyniósł on 44,98% , w drugim wariantcie wykorzystano publikację Seefried 2020, w którym odsetek wyniósł 42,11% (9,38% z których stanowiły dzieci z postacią perinatalną/niemowlęcą).

Populację docelową w analizie podstawowej określono na podstawie odpowiedzi ankietowanych ekspertów. W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że populację docelową stanowią wszyscy pacjenci z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP, natomiast w postaci dziecięcej populację docelową stanowią odpowiednio 75% populacji całkowitej i 50% populacji całkowitej w wariantcie pierwszym i drugim.

Koszty

Dane kosztowe zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Wszystkie kategorie kosztów zawartych w analizach, ich wielkości oraz źródła danych, z których korzystano w AWB wnioskodawcy opisane zostały w rozdziale 2.6.2 AWB wnioskodawcy oraz w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wyniki dla obu subpopulacji

Wariant	Scenariusz istniejący [mln PLN]		Scenariusz nowy [mln PLN]		Wydatki inkrementalne [mln PLN]	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Koszt Strensiq						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
Całkowite koszty różniące*						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						

*koszty Strensiq, koszty monitorowania i diagnostyki w PL, koszt kwalifikacji do PL oraz koszty leczenia wspomagającego

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą w wariantcie najbardziej prawdopodobnym [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodny z Wytycznymi AOTMiT
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały przejęcia rynku przez lek Strensiq zostały oparte o [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości uwzględniając alternatywne wartości danych wejściowych oraz przedstawiono warianty minimalne i maksymalne

Wnioskodawca jako ograniczenia wymienił wszystkie ograniczenia przedstawione w AE wnioskodawcy

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono warianty skrajne, polegające na przyjęciu alternatywnych liczebności populacji chorych na HPP w Polsce. Liczebność dla wariantu minimalnego przyjęto na podstawie minimalnej wartości wskazanej w odpowiedzi trzech ekspertów poproszonych o opinię przez wnioskodawcę oraz aktualnej sytuacji epidemicznej. Liczebność dla wariantu maksymalnego przyjęto na podstawie maksymalnej wartości prognoz zapytanych ekspertów. W ramach analizy wrażliwości testowano m.in. alternatywny odsetek przejęcia rynku przez lek Strensiq, alternatywne dawkowanie AA, alternatywny koszt monitorowania, diagnostyki w PL oraz kwalifikacji do PL oraz alternatywne modelowanie kosztów.

Poniżej przedstawiono wyniki scenariuszy pochodzących z deterministycznej analizy wrażliwości wykonanej przez wnioskodawcę, najbardziej wpływające na wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego. Wyniki dla wariantów minimalnego i maksymalnego przedstawiono w rozdziale 6.2 niniejszej AWA.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem procentowej zmiany względem wariantu najbardziej prawdopodobnego [mln PLN]

	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Wynik inkrementalny [mln PLN] w wariacie prawdopodobnym		
			1. rok	2. rok	
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d		
Oszacowanie populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana oraz populacji docelowej	Na podstawie wyników badania ankietowego	alter	wykorzystano częstość występowania HPP równą [redacted] odsetek dzieci z HPP wśród chorych na HPP równy 44,98% (Hogler 2019), roczną zachorowalność dzieci na HPP w Polsce równą [redacted] NICE 2017, Spis Powszechny Anglii i Walii 2021, Dane GUS 2022) oraz odsetek dzieci w wieku > 1 r.ż. z dziecięcą postacią HPP, którzy kwalifikują się do Programu lekowego równy 75% (założenie).	[redacted]	[redacted]
	Na podstawie wyników badania ankietowego	alter	wykorzystano częstość występowania HPP [redacted], odsetek dzieci z HPP wśród chorych na HPP równy 42,11% (Seefried 2020), roczną zachorowalność dzieci na HPP w Polsce równą [redacted]; NICE 2017, Spis Powszechny Anglii i Walii 2021, Dane GUS 2022) oraz odsetek dzieci w wieku > 1 r.ż. z dziecięcą postacią HPP, którzy kwalifikują się do Programu lekowego, równy 50% (założenie).	[redacted]	[redacted]
Udziały w rynku w 1. roku refundacji	100%	alter	50%	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie leku AA	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone w górę do najbliższej dostępnej dawki	[redacted]	[redacted]
	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone do najbliższej dostępnej dawki	[redacted]	[redacted]
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego [PLN]	794	alter	338	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym	Koszty z analizy podstawowej	alter	Koszty z analizy wrażliwości	[redacted]	[redacted]
Modelowanie kosztów	Kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku	alter	Wszyscy chorzy rozpoczynający terapię w danym roku BIA są włączani do leczenia w 1. miesiącu tego roku	[redacted]	[redacted]

Największy wpływ na zmianę wyników względem analizy podstawowej miało uwzględnienie alternatywnych założeń dotyczących liczebności chorych na HPP w Polsce oraz alternatywne modelowanie kosztów w modelu (wszyscy chorzy rozpoczynający terapię w danym roku BIA są włączani do leczenia w 1. miesiącu tego roku).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że AA, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowane w ramach Programu Lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej. Głównym ograniczeniem BIA był brak danych epidemiologicznych dla populacji chorych na HPP w Polsce.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Strensiq (asfotaza alfa) do finansowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby”.

Proponowany mechanizm polega na

Prognoszowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku wprowadzenia zakładanego rozwiązania wynosi . Oszczędności wykazane w analizie umożliwią pokrycie kosztów związanych z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej w całym horyzoncie analizy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych do wnioskowanego programu lekowego .

Tabela 40. Uwagi ekspertów klinicznych do wnioskowanego programu lekowego

Ekspert kliniczny		Uwagi
<u>Dr n. med. Ewa Starostecka</u> <u>Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej</u>	Kryteria kwalifikacji	Konieczne określenie czy wiek pacjenta w chwili włączenia do programu lekowego jest kryterium kwalifikacji
	Badania przy kwalifikacji do leczenia	Oznaczanie fosfoetanolaminy w moczu tylko wówczas jeżeli będzie dostępne w polskich laboratoriach.
<u>Dr n. med. Joanna Taybert</u> <u>Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej</u>	Kryteria kwalifikacji	Wg kryteriów włączenia badanie molekularne potwierdzające obecność mutacji ALPL, znajdującej się wśród badań przy kwalifikacji, nie jest niezbędnym kryterium włączenia – czy dopuszczony będzie w dokumentacji badania czasowy? stały? brak tego wyniku.
	Badania przy kwalifikacji do leczenia	jw
	Monitorowanie leczenia	<p>Wobec zapisu:</p> <ul style="list-style-type: none"> „Badania wykonuje się: <ol style="list-style-type: none"> 1) w 3-cim, 6-tym i 12-tym miesiącu od chwili rozpoczęcia leczenia a następnie co 6 miesięcy (z wyjątkiem oznaczenia stężenia parathormonu wykonywanego tylko w 3 miesiącu),„ należy rozumieć, że stężenie PTH oznacza się jedynie przy kwalifikacji i w 3 miesiącu leczenia i nigdy potem?

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Strensiq (asfotazą alfa) we wskazaniu HPP w postaci perinatalnej/dziecięcej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.08.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Strensiq, asfotase alpha/alfa. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, jedną rekomendację warunkowo pozytywną, 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść kliniczną płynącą z zastosowania leku Strensiq u chorych pacjentów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla Strensiq (asfotaza alfa)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	Asfotaza alfa jest zalecana jako opcja leczenia hipofosfatazji występującej u dzieci, jeśli objawy pojawiły się przed urodzeniem lub w chwili urodzenia (początek okołoporodowy) lub w wieku od 0 do 6 miesięcy (początek niemowlęcy). Jest również zalecany dla osób, u których objawy zaczęły się w wieku od 6 miesięcy do 17 lat (początek młodzieńczy) ty ko wtedy, gdy: • są w wieku od 1 roku do 4 lat i: – nie osiągnęli oczekiwanych kamieni milowych rozwoju motoryki dużej dla swojego wieku lub – mają utrzymujący się lub nawracający znaczny ból mięśniowo-szkieletowy, który wpływa na codzienne czynności i jakość życia i nie zmniejsza się po zastosowaniu 2 różnych rodzajów środków przeciwbólowych zalecanych przez krajowego specjalistę ds. bólu • są w wieku od 5 do 18 lat i posiadają: – ograniczoną mobilność ocenianą przez specjalistę za pomocą zmodyfikowanej Skali Wydajności Ambulatoryjnej Blecka i skali Blecka od 1 do 6 lub – utrzymujący się lub nawracający znaczny ból mięśniowo-szkieletowy, który wpływa na codzienne czynności i jakość życia i nie zmniejsza się po zastosowaniu 2 różnych rodzajów środków przeciwbólowych zalecanych przez krajowego specjalistę ds. bólu
SMC 2021	braku przedłożenia od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
AWMSG 2017	Wyłączone z oceny ze względu na prowadzoną ocenę w NICE
CADTH 2015	Rekomendacje: CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) zaleca umieszczenie asfotazy alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem hipofosfatazji pediatrycznej (HPP), jeśli spełnione są następujące kryteria i warunki kliniczne: Kryteria kliniczne: • Pacjent ma niemowlęcą lub dziecięcą HPP potwierdzoną badaniami genetycznymi. • Pacjent nie jest osobą dorosłą w momencie rozpoczęcia leczenia. Warunki:

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów należy rozpocząć leczenie i obserwować w specjalistycznej klinice, która ma doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu HPP. • Cele terapii powinny być opracowywane indywidualnie dla każdego przypadku przed rozpoczęciem terapii. Jeśli te z góry określone cele nie zostaną osiągnięte podczas ponownej oceny po 24-tygodniowym okresie próbnym leczenia, nie należy kontynuować leczenia. • Znaczna obniżka ceny
HAS 2023	<p>Ze względu na rzadkość i niejednorodność patologii Komitet podtrzymuje zalecenie, aby ustalać wstępną coroczną receptę na preparat STRENSIQ (asfotaza alfa) wyłącznie przez ośrodki referencyjne zajmujące się rzadkimi chorobami gospodarki wapniowej i fosforowej oraz konstytucyjnymi chorobami kości (sektor OSCAR), jak sformułowano w zawiadomieniu o rejestracji z dnia 16 marca 2016 r. Wznowienia recept w ciągu roku mogą dokonywać ośrodki referencyjne i kompetencyjne.</p> <p>Ponadto, biorąc pod uwagę w szczególności ryzyko wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej, Komitet przypomina o znaczeniu pierwszego wstrzyknięcia preparatu STRENSIQ (asfotaza alfa) w warunkach szpitalnych.</p>
G-BA 2016	<p>Ze względu na ograniczenia metodologiczne badań, sposób porównania oraz ogólnie ograniczony zakres dowodów, G-BA oceniła, że nie można określić dodatkowej korzyści wynikającej z leczenia.</p> <p>Na podstawie przedstawionych danych nie jest możliwe ilościowe oszacowanie zakresu efektu lub dodatkowej korzyści w jednej z trzech kategorii „niski”, „znaczny” lub „znaczący”. Stwierdzono, iż dodatkowa korzyść istnieje, ale nie można jej określić ilościowo, ponieważ nie pozwala na to ilość danych naukowych.</p> <p>Produkt leczniczy Strensiq został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkość występowania choroby nie było możliwe uzyskanie pełnych informacji o tym produkcie leczniczym.</p> <p>Ogólnie dostępne dane dotyczące dorosłych chorych są ograniczone, dlatego organy zatwierdzające powinny przeprowadzić badania w celu zebrania dalszych danych dotyczących dawkowania u dorosłych.</p> <p>Ponadto nie badano chorych w wieku poniżej 5 lat z hipofosfatazją w wieku młodzieńczym (początek choroby ≥ 6 miesięcy).</p> <p>Wskazano, iż dla populacji chorych objętej wskazaniem, w tym chorych szczególnie narażonych (niemowlęta i dzieci), nie są obecnie dostępne żadne alternatywy leczenia dla długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej.</p> <p>Dodatkowo, G-BA uważa, że do wystarczająco wiarygodnej oceny zakresu dodatkowych korzyści wynikających z asfotazy alfa w odniesieniu do punktów końcowych istotnych dla chorego potrzebne są dalsze dowody naukowe, ale także, że firma farmaceutyczna powinna utworzyć rejestr kliniczny, w którym odnotowywane będą dodatkowe dane dotyczące chorych leczonych asfotazą alfa w Niemczech, wykraczające poza wymogi EMA.</p> <p>Celem tego rejestru byłoby rejestrowanie reprezentatywnych danych dotyczących punktów końcowych istotnych dla chorego, charakterystycznych dla niemieckiego systemu opieki zdrowotnej, które w przeciwnym razie nie byłyby w pełni i wystarczająco reprezentowane w rejestrze EMA.</p>
PBAC 2017	<p>PBAC nie rekomenduje finansowania asfotazy alfa w leczeniu chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym.</p> <p>W rekomendacji podkreślono prawdopodobieństwo uzyskania korzyści terapeutycznych dotyczących przeżycia związanych ze stosowaniem asfotazy alfa w grupie chorych z HPP w postaci perinatalnej lub niemowlęcej (tj. do 6 miesięcy życia), w przypadku których istnieje wysokie ryzyko przedwczesnej śmierci (spowodowanej zaburzeniami oddechowymi, napadami drgawkowymi reagującymi na witaminę B6 i / lub deformacją klatki piersiowej). Stwierdzono jednak, że wyższa skuteczność asfotazy alfa w badaniach porównawczych obejmujących populację szerszą, czyli chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym do 18 r.ż. nie została w sposób jednoznaczny wykazana. Przedstawioną wartość ICER określono jako wysoką i bardzo niepewną, zwłaszcza w przypadku chorych, u których nie oczekuje się, że leczenie wpłynie na wydłużenie długości życia (chorych z HPP w postaciach innych niż perinatalna lub niemowlęca). PBAC zwróciła także uwagę na niepewność związaną z przyjętym rozmiarem próby oraz oszacowań finansowych – prawdopodobnie były one znacznie wyższe niż oszacowano w zgłoszeniu, co związane jest z tym, że częstość występowania łagodniejszych postaci HPP wynosi prawdopodobnie 1:6 000.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że główny komparator stanowiło BSC. PBAC oceniło przyjęcie takiego komparatora jako właściwe..</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 12.06.2023, znak: PLR.4500.2472.2022.17.ELA, PLR.4500.2473.2022.17.ELA, PLR.4500.2474.2022.19.ELA, PLR.4500.2475.2022.17.ELA (data wpływu do AOTMiT 12.06.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 0,70 ml, kod GTIN: 05391527745136;**
- **Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 0,45 ml, kod GTIN: 05391527745143;**
- **Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 1 ml, kod GTIN: 05391527745129;**
- **Strensiq, Asfotasum alfa, Roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 12 fiol. po 0,8 ml, kod GTIN: 05391527745122;**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.07.2023, znak OT.423.1.27.2023.11.IT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.08.2023 pismem znak OT.423.1.27.2023.15.KP z dnia 11.08.2023

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator przyjęto 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 ubogo-wapniowej, 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. Przedstawione świadczenia są zgodne z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych oraz otrzymanych opiniach ekspertów klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań:

- dla populacji z hipofosfatazją perinatalną/niemowlęcą i dziecięcą:
 - badanie ENB-002-08 (publikacja Whyte 2012) wraz z jego kontynuacją - badaniem ENB-003-08 (publikacja Whyte 2019);
 - badanie ENB-010-10 (publikacja Hofmann 2019);
 - badanie ENB-011-10 (publikacja Whyte 2019_b);
- Uwzględniono również publikację Whyte 2016, która zawiera wyniki dla porównania AA względem BSC, gdzie:
- 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;
- dla populacji z hipofosfatazją dziecięcą:
 - badanie ENB-006-09 wraz z jego kontynuacją, badaniem ENB-008-10 (publikacja Whyte 2016_b);
 - hipofosfatazja dziecięca u młodzieży i dorosłych chorych
 - ENB-009-10 (publikacja Kishnani 2019)

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.27.2023.11.IT, w AKL wnioskodawcy przedstawiono również dane pochodzące z badania HPP JEAP-01 (publikacja Kitaoka 2017). Jest to badanie jednoramienne, przeprowadzone z udziałem 13 chorych pochodzenia azjatyckiego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

Były to badania jednoramienne, lub z uwzględnieniem historycznej grupy kontrolnej, w której stosowano jako interwencje BSC. W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądu systematycznego.

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

Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie AA 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). Różnica pomiędzy grupami jest znamienna statystycznie na korzyść chorych leczonych AA.

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 były znamienne statystycznie wyższe w porównaniu z brakiem leczenia przyczynowego (w grupie BSC odsetki wynosiły odpowiednio 41,7%, 27,1% oraz 27,1%).

HPP w postaci dziecięcej w wieku 6-12 lat

Objawy kostne wg skali HPP: po 6 tygodniach leczenia AA s.c., mediana wyniku w skali RGI-C uległa IS poprawie (mediana +1,0 [zakres: 0,0; +2,0], $p=0,001$). Po 6 miesiącach leczenia wystąpiła dalsza poprawa wyniku, która utrzymywała się przez okres 5 lat (mediana +2,2 [+1,7; +2,7], $p=0,0005$). U żadnego chorego nie doszło do pogorszenia wyniku. U żadnego chorego w czasie 5 lat leczenia nie uzyskano wyniku wynoszącego +3, który oznacza całkowite lub prawie całkowite wyleczenie. W grupie kontrolnej w czasie 2 lat wynik w skali RGI-C nie uległ znamiennej statystycznie zmianie.

Objawy kostne wg skali RSS: ocena zmiany wyniku w skali RSS względem wartości początkowych dla AA względem BSC była przeprowadzona po 6, 12 i 24 miesiącach. Dla dłuższych okresów obserwacji wyniki dostępne są dla chorych poddanych terapii AA. Uzyskane wyniki wskazują na IS wyższą skuteczność AA w porównaniu z BSC w zakresie redukcji wyników uzyskanych w skali RSS: stopnia ciężkości krzywicy, w czasie 6, 12 i 24 miesięcy. Wraz z wydłużaniem się czasu leczenia, uzyskana przez chorych wielkość efektu powiększa się i po 60 miesiącach leczenia mediana zmiany wyniku wynosi -2,75.

HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat

Rozwój psychoruchowy na podstawie testu 6MWT: ocenę wyniku 6MWT przeprowadzono na początku udziału w badaniu u wszystkich chorych poddanych randomizacji. W pierwszym 6-miesięcznym okresie leczenia u 4 z 6 chorych z grupy BSC dostępne były wyniki na początku i po 6 miesiącach udziału w badaniu, a dla chorych leczonych AA, dane były dostępne dla wszystkich 13 uczestników. Uzyskana różnica nie była IS.

W badaniu ENB-009-10 w ramach oceny skuteczności, dokonano analizy również 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 AA 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 IS redukcję w zakresie opóźnienia czasu mineralizacji kości w grupie leczonej AA po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowej.

W czasie 5 lat leczenia AA odnotowano IS różnice w gęstości mineralnej kości w porównaniu do wartości początkowych. IS 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;

Analiza bezpieczeństwa

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

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia

W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 (*Whyte 2019*) przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które wystąpiły u ponad 25% chorych leczonych AA. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniało 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%). Większość zdarzeń została uznana przez badaczy za niezwiązane z AA (664 z 794, 83,6%).

W badaniu ENB-010-10 (*Hofmann 2019*) zaprezentowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które wystąpiły u ponad 20% chorych leczonych AA. 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%))

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia wśród chorych leczonych AA w ramach badania ENB-002-08 należą: zapalenie płuc, niewydolność oddechowa (ang. *respiratory distress, respiratory failure*), drgawki (konwulsje), obniżona saturacja oraz kraniosynostozę. Każde z wymienionych zdarzeń wystąpiło u 2 chorych. W badaniu ENB-002-08/ENB-003-08 ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia wystąpiły u 10 spośród 11 chorych

HPP w postaci dziecięcej w wieku 6-12 lat

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 (*Whyte 2016_b*) nie raportowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego

Zdarzenia niepożądane

W badaniu ENB-006-09/ENB-008-10 nie wystąpiły zdarzenia niepożądanego prowadzące do przerwania leczenia. U wszystkich pacjentów raportowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia. Większość z nich (86%) oceniono jako zdarzenie o łagodnym stopniu nasilenia, a pozostałe 14% – jako zdarzenia o umiarkowanym stopniu nasilenia. 53% zdarzeń niepożądanych ogółem zostało uznanych przez badaczy za niezwiązane z leczeniem.

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. 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 AA została zmniejszona u 1 chorego, u którego wystąpiły łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

U 46% chorych raportowano obecność małych refrakcyjnych złogów w spojówce lub rogówce, które prawdopodobnie zawierały wapń. W przypadku 5 chorych uznano, że są one możliwie/ prawdopodobnie związane z leczeniem.

HPP w postaci dziecięcej w wieku 13-66 lat

W badaniu ENB-009-10 raportowano następujące PK związane z ceną profilu bezpieczeństwa (okres obserwacji 5 lat):

- nie raportowano 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;

- o 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%);
- o 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;
- o 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 rzekomo-anafilaktyczna u 1 chorego).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA) dla subpopulacji pacjentów z HPP z postacią perinatalną/niemowlęcą oraz dla subpopulacji pacjentów z HPP z postacią dziecięcą.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w subpopulacji pacjentów z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP stosowanie AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AA vs. BSC wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w subpopulacji pacjentów z postacią dziecięcą HPP stosowanie AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AA vs. BSC wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badania porównujące skuteczność kliniczną stosowania AA względem BSC – brak aktywnego komparatora).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

- dla subpopulacji chorych z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP:
 - o [redacted] - prezentacja 18mg/0,45ml, 12 fiol.,
 - o [redacted] - prezentacja 28mg/0,70ml, 12 fiol.,
 - o [redacted] - prezentacja 40mg/1,00ml, 12 fiol.,
 - o [redacted] - prezentacja 80mg/0,80ml, 12 fiol.
- dla subpopulacji chorych z postacią dziecięcą HPP:
 - o [redacted] - prezentacja 18mg/0,45ml, 12 fiol.,
 - o [redacted] - prezentacja 28mg/0,70ml, 12 fiol.,
 - o [redacted] - prezentacja 40mg/1,00ml, 12 fiol.,
 - o [redacted] - prezentacja 80mg/0,80ml, 12 fiol.

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało [redacted].

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (175 926 PLN/QALY) wynosi [redacted] w obu subpopulacjach.

⁸ 175 926 PLN/QALY

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Lek Strensiq (AA) obecnie nie jest refundowany w Polsce. W scenariuszu nowym założono, że lek Strensiq będzie refundowany jako długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u chorych z HPP dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. Lek miałby być refundowany w ramach Programu Lekowego. Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Strensiq. Wprowadzenie leku spowoduje zmniejszenie kosztów płynących z refundacji świadczeń związanych z leczeniem choroby HPP.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą w wariantcie najbardziej prawdopodobnym [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W otrzymanych od ekspertów opiniach przedstawili oni uwagę odnoszącą się do zakresu i częstotliwości badań diagnostycznych oraz wskazania wieku pacjentów, kwalifikujących się do programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, jedną rekomendację warunkowo pozytywną, 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść kliniczną płynącą z zastosowania leku Strensiq u chorych pacjentów

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Whyte 2012	Whyte M. P., Greenberg C. R., Salman N. J. i in., Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia., <i>N Engl J Med.</i> 2012; 366(10):904-913
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
Whyte 2016	Whyte M. P., Rockman-Greenberg C., Ozono K. i in., Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia., <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2016; 101(1):334-342
Whyte 2016_b	Whyte M. P., Madson K. L., Phillips D. i in., Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia., <i>JCI Insight.</i> 2016; 1(9):e85971
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, <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019; 7(2):93-105
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., <i>J Pediatr.</i> 2019; 209:116-124.e4
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., <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2019; 104(7):2735-2747
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., <i>Bone.</i> 2019; 121:149-162

Rekomendacje kliniczne i finansowe

JSPE 2020	Michigami T., Ohata Y., Fujiwara M. i in., Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, <i>Clin Pediatr Endocrinol.</i> 2020, 29(1): 9-24
PTEiDD 2018	Chlebna-Sokół D., Woźniak E., Jakubowska-Pietkiewicz E., Aktualne zasady rozpoznawania i leczenia chorób metabolicznych kości u dzieci i młodzieży, <i>Endokrynol. Ped.</i> 2018, tom 17, nr 1, 62: 47-58
IOFNOF 2019	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
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, asfotase alfa 40mg/mL and 100mg/mL solution for injection(Strensiq), 2021
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia, 2023
HAS 2023	Haute Autorite de Sante, Strensiq 40 et 100 mg/mL solution injectable, reevaluation a la demande de la CT, 2023
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION, Asfotase Alfa (Strensiq – Alexion Pharma Canada Corp.) Indication: Pediatric-onset Hypophosphatasia, 2015

Pozostałe publikacje

ChPL Strensiq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Strensiq (08.2023) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information_pl.pdf
ADRReports 2022	European database of suspected adverse drug reaction reports, Strensiq@, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu: 22.08.2023r.)
WHO UMC 2022	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 22.08.2023r.)
Bowden 2018	Bowden S.A., Foster B.L., Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy, <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2018, 12: 3147-3161
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, <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2019, 104(7): 2735-2747
Kishnani 2021	Kishnani P.S., Rush E.T., Arundel P. i in., Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa, <i>Mol Genet Metab.</i> 2017, 122(1-2): 4-17

-
- 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
- Whyte 2016 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
- Michałus 2022 Michałus I., Gawlik A., Wieczorek-Szukała K., Lewiński A., The Clinical Picture of Patients Suffering from Hypophosphatasia-A Rare Metabolic Disease of Many Faces, *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 30;12(4):865.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Strensiq stosowanego w leczeniu chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Strensiq stosowanego w leczeniu chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Strensiq stosowanego w leczeniu chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Strensiq stosowanego w leczeniu chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Strensiq stosowanego w leczeniu chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej, [REDACTED], Warszawa, 2023
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Strensiq zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.27.2023.11.IT