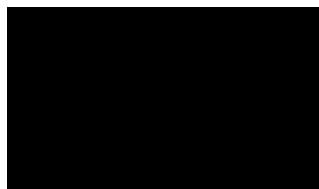




**KANUMA® (SEBELIPAZA ALFA)
DO STOSOWANIA W DŁUGOOKRESOWEJ ENZYMATYCZNEJ
TERAPII ZASTĘPCZEJ U PACJENTÓW
Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY,
W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, wrzesień-październik 2023 (uzupełnienie: maj 2024)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	8
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	9
STRESZCZENIE	11
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	31
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	31
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	31
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	32
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	33
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	35
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	36
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	37
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	38
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	41
2.9. SYNTEZA DANYCH	42
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	44
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	49
4.1. WSTĘP	49
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	50
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY	53
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – BADANIE VITAL.....	54
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – BADANIE LAL-CL08.....	78
5.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI BADANIA VITAL (LAL-CL03) oraz LAL-CL08 W PORÓWNIANIU Z HISTORYCZNĄ GRUPĄ KONTROLNĄ.....	97
5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – BADANIE DEMARET I WSP. 2021	101
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY	109
6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – BADANIE O AKRONIMIE ARISE	109
6.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI DŁUGOTERMINOWEGO BADANIA LAL-CL06.....	142
7. POZOSTAŁE BADANIA UZUPEŁNIAJĄCE, DOTYCZĄCE ZASTOSOWANIA SEBELIPAZY ALFA U PACJENTÓW Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY	162
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI	162
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ UZUPEŁNIAJĄCYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI	162
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA.....	171
8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA.....	171
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	175

9.1.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	175
10.	DYSKUSJA	178
11.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	191
12.	WNIOSKI KOŃCOWE	195
13.	BIBLIOGRAFIA.....	197
14.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW	206
15.	ANEKS.....	214
15.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	214
15.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	223
15.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	224
15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	225
15.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z UZUPEŁNIAJĄCYCH BADAŃ DLA SEBELIPAZY ALFA.....	259
15.6.	BADANIA W TOKU	270
15.7.	WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA.....	272
15.8.	WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	297
15.9.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	308
15.10.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE	309
15.11.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	310
15.12.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	315
15.13.	TABELE POMOCNICZE	319
15.14.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”.....	325
15.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	328

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ADA	ang. <i>Anti-Drug Antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwko lekowi (przeciwciała przeciwlkowe)
ADR	ang. <i>Adverse Drug Reactions</i> ; Niepożądana reakcja na lek (działanie niepożądane)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCVD	ang. <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease [estimator]</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BMT	ang. <i>Bone Marrow Transplant</i> ; Przeszczepienie szpiku kostnego
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza terapia wspomagająca
CCDS	ang. <i>The Company Core Data Sheet</i> ; Podstawowy arkusz danych firmy
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CESD	ang. <i>Cholesteryl Ester Storage Disease</i> ; Choroba spichrzania estrów cholesterolu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CLDQ	ang. <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i> ; Kwestionariusz Przewlekłej Choroby Wątroby
CRD	ang. <i>Common Drug Review</i> ; Recenzja Leków Powszechnych
CRP	Białko c-reaktywne
CVAD	ang. <i>Central venous access device</i> ; Urządzenie do centralnego dostępu żylnego
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EBV	ang. <i>Epstein-Barr Virus</i> ; Wirus Epsteina-Barra
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EKG	Elektrokardiografia
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ERT	ang. <i>Enzyme replacement therapy</i> ; Enzymatyczna terapia zastępcza
FACIT-F	ang. <i>The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> ; Skala do oceny funkcjonalnej terapii chorób przewlekłych – zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FHL	ang. <i>Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis</i> ; Rodzinna limfohistiocytoza hemofagocytarna

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
FRS	ang. <i>Framingham Risk Score</i>
GGT	Glutamylotransferaza
HCP	ang. <i>Healthcare professional</i> ; Pracownicy służby zdrowia
HDL	ang. <i>High density lipoprotein</i> ; Fracja lipoprotein wysokiej gęstości
HFA	ang. <i>Height for age</i> ; Wskaźnik wzrostu w stosunku do wieku
HLH	ang. <i>Hemophagocytic Lymphohistiocytosis</i> ; Limfohistiocytoza hemofagocytarna
Hs-CRP	ang. <i>High sensitivity C-reactive protein</i> ; Białko C-reaktywne o wysokiej czułości
HSCT	ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> ; Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IAR	ang. <i>Infusion-Associated Reaction(s)</i> ; Reakcja związana z infuzją
IBD	ang. <i>International Birth Date</i> ; Międzynarodowa data urodzenia/powstania
ICRS	ang. <i>Individual case safety report</i> ; Indywidualne raporty bezpieczeństwa przypadku
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy
IDT	ang. <i>Intradermal testing</i> ; Testy śródskórne
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> ; Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
LAL	ang. <i>Lysosomal acid lipase</i> ; Lizosomalna kwaśna lipaza
LCFA	ang. <i>Long-chain fatty acids</i> ; Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe
LDH	ang. <i>Lactic Dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mlekowa
LDL	ang. <i>Low density lipoprotein</i> ; Fracja lipoprotein niskiej gęstości
LFA	ang. <i>Length for age</i> ; Wskaźnik długości ciała w stosunku do wieku
MCT	ang. <i>Medium-chain triglycerides</i> ; Średniołańcuchowe triglicerydy
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MUACFA	ang. <i>Mid upper arm circumference for age</i> ; Średni obwód ramienia w stosunku do wieku
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NAFLD	ang. <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> ; Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby
NASH	ang. <i>Nonalcoholic Steatohepatitis</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Niealkoholowe stłuszczenie wątroby
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> ; Okresowy raport z oceny korzyści i ryzyko
PCV	ang. <i>Peripheral venous catheter</i> ; Cewnik do żył obwodowych
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia w populacji pediatrycznej
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ; Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life-Year</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan Zarządzania Ryzykiem
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SOC	ang. <i>System Organ Class</i> ; Klasyfikacja Układów i Narządów
STP	ang. <i>Skin prick testing</i> ; Punktowe testy skórne
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
UK-MELD	ang. <i>United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease</i> ; Brytyjski model schyłkowej choroby wątroby
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WD	ang. <i>Wolman Disease</i> ; Choroba Wolmana
WFA	ang. <i>Weight for age</i> ; Wskaźnik masy ciała w stosunku do wieku
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [138]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby. Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 28 ustawy. Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

Sebelipaza alfa jest jedyną zarejestrowaną enzymatyczną terapią zastępczą w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ultraradkiego, wyniszczającego schorzenia spichrzeniowego, stanowi więc przełom terapeutyczny w leczeniu tego schorzenia; brak refundacji sebelipazy alfa w Polsce stanowi wysoce niezaspokojoną potrzebę pacjentów, którzy pozbawieni są aktualnie jedynej możliwości skutecznego leczenia przyczynowego choroby.

W badaniach klinicznych i obserwacyjnych uwzględnionych w analizie klinicznej wykazano znamienne korzyści ze stosowania sebelipazy alfa w szerokiej populacji niemowląt, dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w postaci **poprawy: przeżycia, parametrów funkcji wątroby/zmniejszenia stopnia uszkodzenia wątroby, profilu lipidowego, objętości śledziony, parametrów hematologicznych i antropometrycznych**, dając szansę na prawidłowy rozwój. **Efekty stosowania wnioskowanej interwencji są obserwowane już od pierwszych tygodni terapii.**

U niemowląt z szybką progresją niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy obserwowany jest brak prawidłowego rozwoju, uszkodzenie wątroby, ciężkie zaburzenia wchłaniania i ogólnoustrojowe stany zapalne (zespół aktywacji makrofagów lub limfohistiocytoza hemofagocytowa), prowadzące do wysokiego wskaźnika śmiertelności w okresie 6 miesięcy od urodzenia (mediana wieku zgonu wynosi 3,5–3,7 miesiąca). **Stosowanie sebelipazy alfa wraz z odpowiednim postępowaniem dietetycznym w populacji niemowląt wiąże się z bezprecedensowym wydłużeniem przeżycia - w badaniach VITAL i LAL-CL08 79% pacjentów dożyło do 12 miesiąca życia a 68% do 60 miesiąca życia, podczas gdy w historycznej grupie kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby żaden pacjent nie dożył roku.** Zastosowanie wnioskowanej interwencji pozwala przeciwdziałać zaburzeniom wchłaniania składników odżywczych, skutkującym zaburzeniami wzrostu i rozwoju, czego przejawem jest obniżenie odsetka pacjentów spełniających kryteria niedożywienia i poprawa parametrów antropometrycznych. Ponadto, oprócz wydłużenia przeżycia, u niemowląt zaobserwowano poprawę lub stabilizację parametrów funkcji wątroby, śledziony oraz profilu lipidowego, co kontrastuje z wynikami obserwowanymi u pacjentów nieleczonych sebelipazą alfa, u których dochodzi z czasem do pogarszania się ww. parametrów.

W przypadku niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku w wieku dziecięcym/młodzieńczym/dorosłym choroba charakteryzuje się dyslipidemią i uszkodzeniem wątroby, które może być związane z chorobami naczyniowymi, w tym nadciśnieniem płucnym, zajęciem jelit i postępującą niewydolnością wątroby. **Zastosowanie sebelipazy alfa w tej populacji pacjentów wiąże się z poprawą parametrów funkcji wątroby (poziomu transaminaz, redukcji objętości i zwłóknienia wątroby) oraz poprawą profilu lipidowego, co przekłada się na obniżenie ryzyka marskości wątroby i ryzyka zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, określonego na podstawie algorytmów do oceny takiego ryzyka.** Ponadto korzystny wpływ sebelipazy alfa odnośnie łagodzenia objawów ze strony układu pokarmowego / poprawy wchłaniania składników odżywczych przekłada się na prawidłowy rozwój dzieci, oceniany w przesiewowym teście Denver II. Jakość życia dzieci leczonych sebelipazą alfa była porównywalna do jakości życia w ogólnej populacji pediatrycznej, natomiast znacznie wyższa w porównaniu z pacjentami po przeszczepieniu wątroby.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie dostępnych badań wykazała dobry profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa. Większość odnotowanych w doniesieniach klinicznych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie **łagodne lub umiarkowane**; najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, gorączka oraz zakażenie górnych oddechowych, biegunka i ból jamy ustnej. Rzadko obserwowano reakcje związane z infuzją, jak i anafilaksję.

Sebelipaza alfa jest jedyną dostępną ukierunkowaną enzymatyczną terapią zastępczą, która stanowi przełom terapeutyczny w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, eliminując podstawowe przyczyny choroby,

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



rozwiązując problemy związane ze spichrzaniem lizosomów, normalizując metabolizm lipidów i cholesterolu, zapewniając znaczne wydłużenie życia i zmniejszenie zachorowalności pacjentów, niezależnie od wieku. Wnioskowana interwencja stanowi więc przełom terapeutyczny w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy a jej refundacja może stanowić odpowiedź na wysoce niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanym schorzeniem.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®, 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *enzyme replacement therapy*, ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *lysosomal acid lipase*, LAL).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w rozpatrywanym wskazaniu w ramach uzgodnionego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY (ICD-10 E75.5 E75.6)” [136].

Schemat PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe) określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszej analizy klinicznej obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci w każdym wieku, z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego [136]);

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kanuma® [74];

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który obejmuje stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (ang. *Best Supportive Care*, BSC);

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia, profilu bezpieczeństwa.

Metody

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [139];
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [134], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [137] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [138];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz komparatorów;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją) oraz skali NICE (badania jednoramienne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], oraz porównanie wyników badania VITAL z historyczną grupą kontrolną z badania LAL-1-NH01 [20] (tj. z pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby);
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18];
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret i wsp. 2021 [19];
- randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie ARISE [23]-[46] (wraz z fazą przedłużoną);
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne, LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56];
- 15 dodatkowych badań uzupełniających: Ghosh i wsp. 2018 [57]/Slae i wsp. 2018 [58], Huffaker i wsp. 2019 [59], Payen i wsp. 2022 [60], Lyons i wsp. 2020 [61]/Maciejko i wsp. 2017 [62], Santos Silva i wsp. 2018 [63], Cossette i wsp. 2022 [64], Tummolo i wsp. 2016 [65], Murakami i wsp. 2016 [66], Hart i wsp. 2019 [67], Zharkova i wsp. 2019 [68], AlSayed i wsp. 2017 [69], Soll i wsp. 2019 [70], Garikipati i wsp. 2022 [71], Grant i wsp. 2020 [72] oraz Ashok i wsp. 2018 [73];
- 9 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa sebelipazy alfa: charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Kanuma® [74], sprawozdanie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) z oceny (ang. *Assessment Report*) sebelipazy alfa z 2015 [76] i 2020 roku [75], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) [78], Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) [79] dla produktu Kanuma®, *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER) dla produktu leczniczego Kanuma® [77], dane o działaniach niepożądanych zgłaszane do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [80], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Kanuma® wydaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [81] oraz analizę zbiorczą Furuya i wsp. 2020 [82];
- 2 opracowania wtórne będące źródłem dodatkowych wyników do badań pierwotnych uwzględnionych w analizie: Global Value Dossier (GVD) z 2023 roku [21] oraz analizę weryfikacyjną dla produktu leczniczego Kanuma® z 2021 roku [22];
- 6 przeglądów systematycznych/raportów HTA: Bashir i wsp. 2021 [85], Ezgu 2022 [88], Frampton 2016 [84], raport CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) z 2018 roku [83] oraz 2 raporty NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [86], [87];
- 1 badanie nieopublikowane: NCT02376751 [89].

WYNIKI

1. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA SEBELIPAZY ALFA W POPULACJI NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY (TJ. PACJENTÓW Z WZESNYM POCZĄTKIEM CHOROBY - W WIEKU NIEMOWLĘCYM)

Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. sebelipazy alfa względem placebo/najlepszej opieki wspomagającej, w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym).

Wynika to z faktu, że przeprowadzenie takich badań byłoby nieetyczne, zważywszy na istotny wpływ sebelipazy alfa na poprawę wskaźników przeżycia w tej podgrupie chorych. Podejście to zostało uznane za odpowiednie przez EMA, gdyż w populacji niemowląt z szybko postępującą postacią choroby brak jest obecnie skutecznej metody leczenia a chorzy umierają zwykle w ciągu kilku miesięcy [76]. W związku z powyższym przeprowadzono zestawienie wyników dla sebelipazy alfa z badania VITAL (LAL-CL03) i LAL-CL08 względem historycznej grupy kontrolnej z badania LAL-1-NH01, o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej sebelipazę alfa w badaniu VITAL.

Efektywność kliniczna sebelipazy alfa w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby

Z uwagi na fakt, że przeprowadzenie badania dla sebelipazy alfa kontrolowanego placebo w populacji pacjentów z początkiem objawów lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym byłoby nieetyczne, dokonano porównania wyników (z zakresu między innymi przeżycia), z badania VITAL oraz LAL-CL08 dla pacjentów leczonych sebelipazą alfa z historyczną grupą kontrolną z badania LAL-1-NH01, obejmującą 21 pacjentów nieleczonych sebelipazą alfa (tj. niemowlęta z naturalnym przebiegiem choroby) [1].

Badanie LAL-1-NH01 było zakończonym międzynarodowym, wielośrodkowym, retrospektywnym badaniem naturalnego przebiegu choroby u osób z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku przed 2. rokiem życia. Celem badania było scharakteryzowanie przeżycia chorych i kluczowych aspektów przebiegu klinicznego choroby oraz stworzenie historycznej grupy kontrolnej dla badań oceniających skuteczność enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy/ fenotypem Wolmana. Należy podkreślić, iż w dokumencie EMA wskazano, iż w przypadku populacji pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym nie było możliwości przeprowadzenia badania kontrolowanego placebo, z powodów etycznych [76].

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności klinicznej sebelipazy alfa w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) [1], [5], [21].

Punkt końcowy	Sebelipaza alfa	Naturalny przebieg choroby (pacjenci nieleczeni sebelipazą alfa), N=21
Ocena przeżycia		
Pacjenci, którzy dożyli do 12 miesiąca życia, n (%)	Badanie VITAL, N=9 6/9 (67%), 95% CI: 29,9; 92,5	0/21 (0%), 95% CI: 0-16,1
	Badanie VITAL+badanie LAL-CL08: 79%	
Pacjenci, którzy dożyli do 60 miesiąca życia, n (%)	Badanie VITAL, N=9 56%,	0%
	Badanie VITAL+badanie LAL-CL08: 68%	
Ocena poziomu enzymów wątrobowych		
Poziom aminotransferazy alaninowej	Badanie VITAL, N=9 Poprawa z 145 U/l do 28,5 U/l (48 tydz.)	Pogorszenie poziomu od rozpoznania do śmierci Z 56,5 U/l (n=24) do 110,5 U/L
	Badanie LAL-CL08 Wzrost z 37,0 U/l do 64,0 (48 tydz.)	
Poziom aminotransferazy asparaginianowej	Badanie VITAL, N=9 Poprawa z 125,0 U/l do 39,5 U/l (48 tydz.)	Pogorszenie poziomu od rozpoznania do śmierci Z 151 U/l (n=19) do i 238 U/L
	Badanie LAL-CL08 Poprawa z 99,5 U/l do 88,0 (48 tydz.)	
Ocena parametrów hematologicznych		
Pacjenci z transfuzją krwi*	0 (0%)	62,9%

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

Znamienny jest fakt, że w kohorcie nieleczonej sebelipazą alfa żaden z pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym nie dożył 12 miesiąca życia, podczas gdy w połączonej populacji pacjentów leczonych sebelipazą alfa w badaniach VITAL i LAL-CL08, 79% chorych dożyło do 12 miesiąca życia, a 68% chorych dożyło do 5 roku życia, co jest bezprecedensowym wynikiem.

Ponadto u pacjentów leczonych sebelipazą alfa w badaniu VITAL zaobserwowano:

- obniżenie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST), co świadczy o poprawie funkcji wątroby, podczas gdy u pacjentów nieleczonych, z historycznej kohorty kontrolnej oba parametry uległy pogorszeniu;

- umiarkowaną poprawę percentyli dla długości ciała/wzrostu zależnego od wieku (LFA/HFA), co świadczy o poprawie parametrów antropometrycznych, podczas gdy u pacjentów nieleczonych, z historycznej kohorty kontrolnej zaobserwowano z czasem szybkie i wyraźne spadki percentyli LFA;
- wyraźną i szybką poprawę percentyli dla masy ciała zależnej od wieku (WFA) u wszystkich 6 pacjentów z badania VITAL, którzy przeżyli dłużej niż 4. tydzień. Natomiast w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 zaobserwowano z czasem szybkie i wyraźne spadki percentyli WFA;
- brak konieczności przeprowadzenia transfuzji, co świadczy o poprawie parametrów hematologicznych, natomiast w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 transfuzje krwi przeprowadzono u 62,9% pacjentów w badaniu i nie zaobserwowano żadnych zmian w poziomie hemoglobiny od momentu rozpoznania do śmierci.

Wyniki porównania z historyczną grupą kontrolną należy interpretować z ostrożnością, z uwagi na ograniczenia opisane w rozdziale 11.

Efektywność kliniczna sebelipazy alfa w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – badanie VITAL (LAL-CL03)

Do jednoramiennego, otwartego badania klinicznego II/III fazy o akronimie VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76] kwalifikowano niemowlęta z wieku <8 miesięcy w momencie podania pierwszej dawki sebelipazy alfa, z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu i/lub mutacją genu *LIPA*, z zaburzeniami wzrostu/rozwoju i innymi cechami szybkiej progresji choroby, widocznymi przed 6. miesiącem życia.

Łącznie 9 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania rozpoczęło terapię sebelipazą alfa, której początkowa dawka wynosiła 0,35 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień. W czasie badania dozwolone były modyfikacje stosowanej dawki (zwiększenie do maksymalnie 5 mg/kg lub obniżenie). Pacjenci mogli jednocześnie stosować leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) [1]. Okres leczenia i obserwacji w fazie randomizowanej wynosił do 5 lat.

Skuteczność kliniczna – badanie LAL-CL03

W wyniku stosowania terapii sebelipazą alfa [1]-[10], [14]-[18]:

- 67% pacjentów osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim było przeżycie do 12 miesiąca życia;
- w czasie finalnej analizy wyników badania VITAL, mediana wieku pacjentów pozostających przy życiu wynosiła 5,2 lata (zakres: 4,8-5,6 roku). Oszacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo ukończenia 4 i 5 roku życia wynosiło 56%
- wykazano poprawę parametrów antropometrycznych, związanych ze wzrostem/rozwojem oraz stopniem odżywienia, w tym:
 - wzrost mediany WFA (*z-score*) od wartości wyjściowej do 144 tygodnia badania; u wszystkich sześciu pacjentów, którzy przeżyli ponad 4. tygodnie i osiągnęli wiek 12 miesięcy, podczas leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano wzrost centyli dla masy ciała odpowiedniej do wieku;
 - wartość LFA ulegała wahaniom, ale wykazała ogólną poprawę u trzech (50%) pacjentów (spadek i powrót do poziomu wyjściowego u dwóch pacjentów oraz spadek u jednego pacjenta);
 - poprawę wskaźnika *z-score dla* obwodu ramienia zależnej od wieku, w finalnej analizie danych;
 - obniżenie odsetka pacjentów, którzy wyjściowo spełniali kryteria niedożywienia;
 - prawidłowy rozwój w przesiewowym teście rozwoju Denver II odnotowano u 4/5 pacjentów (80%), a u jednego – podejrzany (20%) [2], [8]. Wyniki te utrzymywały się również w finalnej analizie danych, a u żadnego pacjenta nie odnotowano niestabilnego wyniku tj. nieprawidłowego rozwoju [14].
- nastąpiła poprawa parametrów związanych z integralnością/funkcją wątroby, w tym poziomie: AST, ALT, GGT (glutamylotransferazy), bilirubiny a także redukcja objętości wątroby i śledziony względem wartości wyjściowych;
- zaobserwowano poprawę profilu lipidowego, w tym: obniżenie mediany poziomu cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz LDL-C oraz wzrost poziomu HDL-C względem wartości wyjściowych;
- zaobserwowano poprawę parametrów hematologicznych, w tym wzrost liczby płytek krwi względem wartości wyjściowej; wszyscy z 6 pacjentów dla których były dostępne wyniki, osiągnęli normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji, w tym

3 pacjentów, którzy na początku badania mieli niski poziom hemoglobiny.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej sebelipazy alfa, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy z badania VITAL (LAL-CL03).

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=9
Ocena przeżycia		
Pacjenci, którzy dożyli do 12 miesiąca życia, n (%) – główny punkt końcowy	26 stycznia 2016 roku [1] i finalna analiza danych [14], [9], [10], [12]	6/9 (67%), 95% CI: 29,9; 92,5
Pacjenci, którzy dożyli do 18, 24, 36 i 48 miesiąca życia, (%)	Finalna analiza danych [9], [10], [12], [14]	5/9 (56%), 95% CI: 21,2; 86,3
Pacjenci, którzy dożyli do 60 miesiąca (5 roku) życia, (%)	Finalna analiza danych [22]	5/9 (55,6%)
Ocena parametrów związanych ze wzrostem/rozwojem		
Zmiana wskaźnika WFA, n/N (%)	26 stycznia 2016 r. [1]	Okolo 75 centyla – 2/5 (40%) Okolo 25 centyla – 2/5 (40%) Okolo 5 centyla – 1/5 (20%)
Zmiana WFA w percentylach względem wartości wyjściowej, mediana (zakres)	60 miesiąc	19,869 (7,36 – 71,39), N=5
Masa ciała zależna od wieku [14]		
Z-score dla masy ciała zależnej od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-1,875 (-4,79; 0,74), N=8
	240 tydzień (60 miesiąc – wyniki z ostatniej wizyty dostępne dla >4 pacjentów)	-0,0669 (-1,41; 1,87), N=5
Długość ciała/wzrost zależny od wieku [14]		
Z-score dla wzrostu zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-2,290 (-3,91; 0,87), N=8
	240 tydzień (60 miesiąc – wyniki z ostatniej wizyty dostępne dla >2 pacjentów)	-0,386 (-1,90; 1,76), N=5
Obwód w połowie ramienia zależny od wieku [14]		
Z-score dla obwodu ramienia zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-4,450 (-5,98; -2,50), N=4
	84 tydzień (21 miesiąc, wyniki z ostatniej wizyty dostępne dla >2 pacjentów)	-0,490 (-1,96; 0,43), N=3
Parametry związane z funkcją wątroby		
ALT [U/I]	Po 240 tygodniach średnia zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	-42,0 (NA)
AST [U/I]		-84,0 (NA)
Bilirubina [µmol/L]	Po 60 tygodniach średnia zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	-2,33 (2,08)
GGT [U/I]		-58,67 (69,37)
Objętość wątroby, mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy		
Objętość wątroby	Wyjściowo	3,4 (3-4), N=3
	Koniec badania (120 tydzień)	1,6 (0,3-3), N=3
Objętość śledziony, mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy		

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=9
Objętość śledziona	Wyjściowo	7,0 (3-11), N=2
	Koniec badania (120 tydzień)	2,6 (2-7), N=3
Parametry hematologiczne		
Pacjenci z normalizacją poziomu hemoglobiny bez transfuzji krwi przez co najmniej 4 tygodnie badania	Data odcięcia danych: 10.06.2014 Mediana obserwacji: 60,3 (0,1; 164,7) [tygodni]	5/6 (83%)
	Finalna analiza#	6/6 (100%)
Utrzymanie poziomu hemoglobiny bez transfuzji krwi*	Data odcięcia danych: 10.06.2014 Mediana obserwacji: 60,3 (0,1; 164,7) [tygodni]	2/6 (33%)
	Finalna analiza#	2/6 (33%)
Profil lipidowy		
Cholesterol całkowity, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	139,2 (67–225), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	112,1 (93–131), N=5
LDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	109,4 (19–194), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	64,2 (63–75), N=3
HDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	8,9 (0–10), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	18,9 (13–19), N=3
Triglicerydy, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	163,9 (31–218), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	99,2 (90–237), N=3

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa; MN – wielokrotność normy, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein wysokiej gęstości; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości; GGT – glutamylotransferaza; WFA – masa ciała w zależności od wieku (wskaznik). #brak szczegółów co do daty/długości okresu obserwacji.

Profil bezpieczeństwa – badanie VITAL (LAL-CL03)

Zgłaszane zdarzenia niepożądane wynikały głównie z powikłań i chorób współistniejących związanych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Ogółem nasilenie 95% zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, zgłoszonych w czasie całego badania, uznano za łagodne do umiarkowanych [1], [14].

Ogółem u wszystkich pacjentów wystąpiły jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane, a u 11% chorych odnotowano ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Niemniej jednak u żadnego pacjenta nie przerwano leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, w czasie analizy danych 26 stycznia 2016 roku [1] jak i 28 sierpnia 2016 roku [2].

Do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należały: żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane, zaburzenia krwi i układu limfatycznego, infekcje, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, stany ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi zaistniałymi w trakcie leczenia, które uznano za powiązane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) były: wymioty, gorączka i pokrzywka [14].

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa dla sebelipazy alfa, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy z badania VITAL (LAL-CL03) – dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1] i finalna analiza [14], [9], [10].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=9 Dane zbierane do stycznia 2016 roku	Sebelipaza alfa, N=9 Finalna analiza
Jakiegokolwiek TEAE	9 (100%)	9 (100%)
Jakiegokolwiek TEAE związane z zastosowanym leczeniem	6 (67%)	6 (67%)
Jakiegokolwiek reakcja związana z infuzją	5 (56%)	5 (56%)
Jakiegokolwiek reakcja związana z infuzją o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	-	5 (56%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	9 (100%)	9 (100%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	1 (11%)	1 (11%)
Jakiegokolwiek poważne TEAE	-	4 (44%)
Modyfikacja dawkowania z powodu TEAE*	7 (78%)	7 (78%)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE	0 (0%)	0 (0%)
Zgon	4 (44%)	4 (44%)
Zgon związany z zastosowanym leczeniem	0 (0%)	0 (0%)
Najczęściej notowane ciężkie zdarzenie niepożądane, notowane u co najmniej 2 pacjentów – finalna analiza [9], [10]		
Gorączka		3 (33,3%)
Zakażenie w miejscu cewnika		2 (22,2%)
Infekcja związana z urządzeniem		2 (22,2%)
Infekcja wirusowa		2 (22,2%)

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. *Wszystkie modyfikacje dawki polegały na zwiększeniu dawki w oparciu o niewystarczającą odpowiedź kliniczną. Objawy niewystarczającej odpowiedzi klinicznej również uznano za zdarzenia niepożądane.

W trakcie leczenia u pięciu pacjentów wystąpiły łącznie 54 reakcje związane z infuzją; wszystkie skutecznie leczono poprzez modyfikację szybkości wlewu i leczenie lekami przeciwgorączkowymi, przeciwhistaminowymi i przeciwzapalnymi. Żadne z reakcji związanych z infuzją nie miały cech anafilaksji i nie spowodowały przerwania leczenia [1]. Do najczęściej notowanych reakcji związanych z infuzją należały: tachykardia, wymioty, gorączka i pokrzywka. U czterech pacjentów wystąpiły przeciwciała przeciwlekowe (ADA) podczas leczenia sebelipazą alfa.

Efektywność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – badanie LAL-CL08

Do jednoramiennego, otwartego badania klinicznego II fazy LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76] kwalifikowano pacjentów z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu i/lub mutacją genu *LIPA*, z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami szybkiej progresji choroby, wymagającymi pilnej interwencji medycznej. Łącznie 10 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania rozpoczęło terapię sebelipazą alfa, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu. Dawka była zwiększana do maksymalnie 7,5 mg/kg u pacjentów, którzy spełniali kryteria zwiększania dawki określone w protokole. Okres leczenia i obserwacji wynosił do 3 lat; a głównymi punktami końcowymi była ocena profilu bezpieczeństwa i tolerancji sebelipazy alfa.

Skuteczność kliniczna – badanie LAL-CL08

W wyniku stosowania terapii sebelipazą alfa u niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [11]-[13], [14]-[18]:

- 90% pacjentów dożyło do 12 miesiąca życia, a 80% do 3 roku życia; w czasie finalnej analizy wyników, mediana wieku pacjentów pozostających przy życiu wynosiła 3,2 lata (zakres: 2,3-3,4 roku), co jest znamienne, biorąc pod uwagę, że w badaniu uczestniczyli pacjenci szczególnie mocno obciążeni objawami choroby, podczas gdy nieleczeni pacjenci z początkiem choroby w wieku niemowlęcym rzadko dożywają do 12 miesiąca życia;
- wykazano poprawę parametrów antropometrycznych, związanych ze wzrostem/rozwojem oraz stopniem odżywienia, w tym:
 - wskaźniki masy ciała w stosunku do wieku pacjentów (WFA), w 48. tygodniu wahały się od -1,4 do 0,7, a mediana wzrostu *z-score* wyniosła 2,1; odnotowano wzrost (poprawę) wskaźnika *z-score* dla masy ciała, wzrostu oraz obwodu ramienia zależnych od wieku, w finalnej analizie danych;
 - po 12, 24 i 36 miesiącach odnotowano zniesienie zahamowania wzrostu, wyniszczenia i niedowagi u wszystkich pacjentów, u których wyjściowo obserwowano te cechy;
 - badacze i rodziny pacjentów odnotowali zadowalający postęp rozwojowy odpowiedni do wieku wszystkich pacjentów;
- odnotowano poprawę parametrów związanych z integralnością/funkcją wątroby, w tym poziomu ALT, AST, a także zmniejszenie objętości wątroby i śledziony względem wartości wyjściowych;
- odnotowano poprawę parametrów hematologicznych, w tym wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych i u większości tj. 70% chorych wykazano normalizację poziomu hemoglobiny bez konieczności transfuzji krwi;
- wykazano poprawę profilu lipidowego względem wartości wyjściowych.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności dla sebelipazy alfa, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy z badania LAL-CL08.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=10
Ocena przeżycia		
Pacjenci, którzy dożyli do 12 miesiąca życia, n (%) [95% CI]	Finalna analiza danych (obserwacja do 36 miesięcy) [14], [13], [12]	90% [55,5; 99,7]
Pacjenci, którzy dożyli do 18 i 24 miesiąca życia, n (%) [95% CI]	Finalna analiza danych (obserwacja do 36 miesięcy) [13], [12]	80% [44,4; 97,5]
Pacjenci, którzy dożyli do 3 roku życia, n (%)	Finalna analiza danych (obserwacja do 36 miesięcy) [14], [13], [12]	80%, w referencji [12] podano następujące wartości: 75% [95% CI: 34,9; 96,8]
Parametry związane ze wzrostem [14]		
Z-score dla masy ciała zależnej od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-2,515 (-4,45; 0,84), N=10
	156 tydzień	0,711 (-0,51; 1,08), N=5
Z-score dla wzrostu zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-1,900 (-3,20; 0,47), N=9
	156 tydzień	0,209 (-1,20; 0,73), N=5
Z-score dla obwodu ramienia zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-4,200 (-5,88; -1,73), N=5
	84 tydzień	0,190 (-1,42; 1,08), N=5
Parametry związane z funkcją wątroby [13], [12], [14] mediana (zakres)		
Aktywność ALT w U/l	Wyjściowo	37,0 (28-248), N=9
	Koniec badania (156 tydzień)	29,0 (22-106), N=5
Aktywność AST w U/l	Wyjściowo	99,5 (56-441), N=8
	Koniec badania (156 tydzień)	44,0 (38-110), N=5
Objętość wątroby mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy	Wyjściowo	3,2 (0,1-4), N=7
	Koniec badania (156 tydzień)	1,9 (1-2), N=2

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=10
Objętość śledziona mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy	Wyjściowo	5,8 (0,7-15), N=8
	Koniec badania (156 tydzień)	4,0 (2-6), N=2
Parametry hematologiczne [14], [13], [12]		
Stężenie hemoglobiny, g/dl mediana (zakres)	Wyjściowo	90,0 (81–131), N=7
	Koniec badania (156 tydzień)	113,0 (103–129), N=4
Krótkoterminowa normalizacja poziomu hemoglobiny bez transfuzji	Finalna analiza#	7 (70%)
Czas do uzyskania normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji, mediana [95% CI] (miesiące)	Finalna analiza#	5,5 [3,7; 19,6]
Profil lipidowy		
Cholesterol całkowity, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	125,7 (97–1063), N=3
	Koniec badania (156 tydzień)	106,3 (85–205), N=4
LDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	119,0 (62–143), N=3
	Koniec badania (156 tydzień)	76,6 (53–137), N=3
HDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	9,4 (8–12), N=4
	Koniec badania (156 tydzień)	13,1 (13–29), N=3
Triglicerydy, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	265,7 (71–424), N=5
	Koniec badania (156 tydzień)	151,1 (133–195), N=3

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa; HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein wysokiej gęstości; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości. #brak szczegółów, prawdopodobnie 156 tydzień.

Profil bezpieczeństwa – badanie LAL-CL08

Podczas analizy przeprowadzonej w sierpniu 2017 roku [18] i finalnej analizy po 156 tygodniach [14], u wszystkich pacjentów odnotowano co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane, ale żaden z pacjentów nie przerwał z tego powodu udziału w badaniu.

Ogółem, w finalnej analizie, nasilenie 98% zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia oceniono jako łagodne lub umiarkowane; 7 (70%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia [14].

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa sebelipazy alfa, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy z badania LAL-CL08 (do 156 tygodni - 39 miesięcy) [14], [13].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10 Finalna analiza
Jakiegokolwiek TEAE	10 (100%)
Jakiegokolwiek TEAE związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem	8 (80%)
Jakakolwiek reakcja związana z infuzją	8 (80%)
Jakakolwiek reakcja związana z infuzją o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	6 (60%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	10 (100%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	5 (50%)
Jakiegokolwiek poważne TEAE	7 (70%)

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10 Finalna analiza
Modyfikacja dawkowania z powodu TEAE*	7 (70%)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE	0 (0%)
Zgon	2 (20%)
Zgon związany z zastosowanym leczeniem	0 (0%)
Obecność przeciwciał przeciwelektowych	6 (60%)

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia, które uznano za powiązane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) były: tachykardia, wymioty, gorączka, drażliwość, pobudzenie, niewydolność oddechowa, przyspieszony oddech i pokrzywka. Ciężkie zdarzenia niepożądane powiązane lub prawdopodobnie powiązane z badanym lekiem zgłoszono u 5 (50%) pacjentów leczonych sebelipazą alfa. U 80% pacjentów odnotowano reakcje związane z infuzją. Ogółem w czasie końcowej analizy podano, że spośród 98 odnotowanych reakcji związanych z infuzją, 88% cechowało się nasileniem łagodnym do umiarkowanego.

Efektywność kliniczna sebelipazy alfa w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – badanie Demaret i wsp. 2021 [19]

Do jednoramiennego i wielośrodkowego badania Demaret i wsp. 2021 [19] kwalifikowano pacjentów z chorobą Wolmana (z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, o wczesnym początku).

Łącznie 5 pacjentów z potwierdzonym niedoborem aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy i obecnością mutacji w genie LIPA spełniło kryteria włączenia do badania. Pacjenci stosowali sebelipazę alfa w średniej dawce 3 mg/kg masy ciała raz na tydzień. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 82 miesiące (zakres: 12 – 116) a czas obserwacji wyniósł do 10 lat.

Skuteczność kliniczna – badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret i wsp. 2021 [19]

Podczas leczenia sebelipazą alfa:

- w momencie publikacji wszyscy pacjenci nadal żyli (przeżycie 100%);
- odnotowano tendencję do poprawy parametrów związanych z funkcją wątroby: aktywności ALT i AST, GGT, bilirubiny całkowitej i albuminy, a w przypadku poziomu GGT i bilirubiny całkowitej uzyskany wynik był istotnie statystycznie niższy względem wartości wyjściowych;
- uzyskano poprawę profilu lipidowego: stężenie cholesterolu HDL uległo istotnej statystycznie poprawie ($p < 0,01$); wpływ leczenia na poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów był mniej wyraźny;
- podczas ostatniej obserwacji w przypadku wszystkich pacjentów wykazano parametry wzrostu (masa ciała, wzrost, obwód głowy i BMI) powyżej -2 SD;
- zarówno rodzice, jak i pacjenci (jeśli dotyczy) zgłaszali akceptowalną lub wysoką jakość życia związana ze stanem zdrowia. Rozwój poznawczy był prawidłowy i żaden pacjent nie miał specjalnych potrzeb edukacyjnych.

Profil bezpieczeństwa – badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret i wsp. 2021 [19]

Podczas leczenia sebelipazą alfa:

- objawy żołądkowo-jelitowe związane z chorobą, takie jak biegunka i wymioty ustąpiły u wszystkich pacjentów;
- u wszystkich pacjentów występowało obiektywne przewlekłe wzdęcie brzucha (prawdopodobnie związane z gromadzeniem się tłuszczu w ścianie przewodu pokarmowego i krezce), ale nie zgłaszano żadnych dolegliwości z tym związanych (tj. brak wzdęć ani chronicznego bólu brzucha);
- hepatosplenomegalia uległa redukcji wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego (12. miesięcy po rozpoczęciu leczenia);
- u trzech pacjentów podczas leczenia sebelipazą alfa wykazano fenotyp neuromięśniowy (chód zapadający, chód

kaczkowaty lub zmęczenie mięśni);

- 80% pacjentów nie doświadczyło żadnego istotnego z medycznego punktu widzenia zdarzenia związanego z infuzją; u jednego pacjenta (20%) wystąpiła reakcja związana z infuzją, wymagająca premedykacji.

Podsumowując, wyniki 3 długoterminowych badań jednoramiennych wskazują, że stosowanie sebelipazy alfa w populacji pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym wiąże się z bezprecedensowymi korzyściami klinicznymi, w postaci wydłużenia przeżycia, w porównaniu z pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby. Zastosowanie wnioskowanej interwencji pozwala przeciwdziałać zaburzeniom wchłaniania składników odżywczych i zaburzeniom wzrostu i rozwoju, czego przejawem jest obniżenie odsetka pacjentów spełniających kryteria niedożywienia i poprawa parametrów antropometrycznych. Ponadto u niemowląt zaobserwowano poprawę lub stabilizację parametrów funkcji wątroby, śledziony oraz profilu lipidowego, co kontrastuje z wynikami obserwowanymi u pacjentów nieleczonych sebelipazą alfa, u których dochodzi z czasem do pogarszania ww. parametrów. Uzyskane wyniki wskazują, że sebelipaza alfa jest przełomem terapeutycznym w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

2. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA SEBELIPAZY ALFA W POPULACJI DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY (TJ. PACJENTÓW Z PÓŹNĄ POSTACIĄ CHOROBY)

Efektywność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – randomizowane badanie ARISE wraz z fazą przedłużoną

Do randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy o akronimie ARISE [23]-[46] kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 4 lat (dzieci i dorosłych) z potwierdzonym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Łącznie 66 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania zostało losowo przydzielonych do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano dożylnie sebelipazę alfa, w dawce 1 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, N=36;
- grupy kontrolnej, w której stosowano placebo, N=30 [23].

W obu grupach pacjenci mogli jednocześnie stosować leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*; BSC).

Okres leczenia i obserwacji w fazie randomizowanej wynosił 20 tygodni; następnie pacjenci mieli możliwość uczestnictwa w otwartej fazie przedłużonej (trwającej do 130 tygodni), w której wszyscy otrzymywali wnioskowaną interwencję, a następnie w kolejnej otwartej fazie rozszerzonej, trwającej do 104 tygodni, łącznie 254 tygodnie [23].

Głównym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu była ocena normalizacji poziomu aminotransferazy alaninowej.

Skuteczność kliniczna - faza randomizowana badania ARISE

Stosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wiązało się z **istotną statystycznie ($p < 0,05$) i klinicznie:**

- poprawą parametrów związanych z funkcją wątroby w tym:
 - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania głównego punktu końcowego, (tj. normalizacji ALT) a efekt ten był ogólnie spójny w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom ALT;
 - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania normalizacji aktywności AST;
 - niższą aktywnością ALT i AST;
 - niższą aktywnością GGT - po 20 tygodniach terapii ponad 7-krotnie większy odsetek pacjentów uzyskał normalizację poziomu gamma-glutamylotransferazy;
 - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania aktywności ALT równej lub niższej 1,1-krotności górnej granicy normy, aktywności ALT równej lub niższej 45 U/l, aktywności ALT równej lub niższej 50 U/l czy ości ALT równej lub niższej 50 U/l bądź obniżeniem o >50% względem wartości wyjściowych;

- obniżeniem zawartości tłuszczu w wątrobie i obniżeniem objętości wątroby;
 - poprawą profilu lipidowego/biomarkerów aterogenności (procesu miażdżycowego), co może przekładać się na obniżenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo naczyniowych, w tym:
 - obniżeniem poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości LDL, LDL-P (ang. *LDL-particle*), cholesterolu nie-HDL, poziomu triglicerydów i apolipoproteiny B, a poprawa w zakresie biomarkerów aterogennych nastąpiła niezależnie od tego, czy pacjenci stosowali leki obniżające poziom lipidów jednocześnie z sebelipazą alfa;
 - zwiększeniem poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) i poziomu apolipoproteiny A1;
- w okresie leczenia wynoszącym 20 tygodni. Po 20 tygodniach terapii u pacjentów stosujących sebelipazę alfa odnotowano redukcję objętości śledziony o -6,8%, podczas gdy w grupie stosującej placebo nastąpił wzrost objętości tego narządu o 5,8%.

Zestawienie wyników dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, z fazy randomizowanej badania ARISE (20 tygodni obserwacji) [23]-[46].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	Oceniany parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Pacjenci z prawidłowym poziomem [normalizacją] ALT, n (%)	11 (31%)	2 (7%)	RB=4,58 [1,28; 17,68]	0,03* <0,05^	5 [3; 20]^
Zmiana aktywności ALT względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [U/l]	-58	-7	WMD=-51^	<0,001*	Nie dotyczy
Pacjenci z prawidłowym poziomem [normalizacją] AST, n/N (%)	15/36 (42%)	1/29 (3%)	RB=12,08 [2,30; 69,98]	<0,001* <0,05^	3 [2; 6]
Zmiana aktywności AST względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [U/l]	-42 N=36	-6 N=30	WMD=-36	<0,001*	Nie dotyczy
Zmiana poziomu cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-28,4 (22,3)	-6,2 (13,0)	WMD=-22,2 [-31,35; -13,25]^	<0,001* <0,05^	Nie dotyczy
Zmiana poziomu cholesterolu nie-HDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-28,0 (18,6)	-6,9 (10,9)	WMD=-21,1 [-28,65; -13,55]^	<0,001* <0,05^	Nie dotyczy
Zmiana poziomu triglicerydów względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-25,5 (29,4)	-11,1 (28,8)	WMD=-14,4 [-28,51; -0,29]^	0,04* <0,05^	Nie dotyczy
Zmiana poziomu cholesterolu HDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	19,6 (16,8)	-0,3 (12,4)	WMD=19,9 [12,65; 27,15]^	<0,001* <0,05^	Nie dotyczy
Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-32,0 (26,8) N=32	-4,2 (15,6) N=25	WMD=-27,8 [-39,63; -15,97]	<0,001* <0,05^	Nie dotyczy
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-10,3 (10,5) N=33	-2,7 (10,1) N=27	WMD=-7,6 [-12,76; -2,44]	<0,05^	Nie dotyczy
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, średnia [%]	-6,8%	5,8%	WMD=-12,6	-	Nie dotyczy

*wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. WMD – średnia ważona różnica w przypadku parametrów ciągłych, RB – korzyść względna, w przypadku parametrów dychotomicznych. U – jednostki (ang. *unit*), ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny niskiej gęstości.

W grupie badanej, leczonej sebelipazą alfa (N = 3) wyjściowe ryzyko zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i delta FRS¹ wyniosły 7,5% i 1,5%; po 20 tygodniach zostały oszacowane na 4,7% i -1,6%, co sugeruje zmniejszenie narastającego ryzyka sercowo-naczyniowego o 206,7% w ciągu 20 tygodni; w 10-letniej analizie ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) uzyskano podobne wyniki, wskazujące na normalizację ryzyka sercowo-naczyniowego [tj. osiągnięcie poziomów oczekiwanych dla zdrowych pacjentów] u pacjentów leczonych sebelipazą alfa; podczas gdy w grupie otrzymującej placebo nie obserwowano tak znacznego efektu [27], [44].

Profil bezpieczeństwa – faza randomizowana badania ARISE

Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie i została uznana przez badaczy za niezwiązane z zastosowanym leczeniem [23].

Zastosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do ryzyka:**

- wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych;
- poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- reakcji związanych z infuzją;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do czasowej przerwy w stosowanej terapii;
- ciężkich działań niepożądanych;
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych, takich jak: ból głowy, gorączka, biegunka, ból jamy ustnej i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, krwawienie z nosa, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból brzucha, zmęczenie, zaparcia, kaszel, nudności i wymioty;

w okresie leczenia i obserwacji wynoszącym 20 tygodni.

Reakcje związane z infuzją były rzadko obserwowane tj. u 6% (n=2) i 13% (n=4) pacjentów odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Jedno z tych zdarzeń, które wystąpiło w grupie otrzymującej sebelipazę alfa uznano za związane z badanym lekiem – była to reakcja związana z infuzją, która wystąpiła nietypowo, bo 8,5 godziny po wlewie i ustąpiła szybko po podaniu pojedynczej dawki doustnej difenhydraminy [23], [29]. Łącznie 5 z 35 pacjentów (14,3%) w grupie leczonej sebelipazą alfa uzyskało co najmniej jeden pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwleukowych [23], [37].

¹ Delta FRS jest miarą ryzyka [zawału serca] powstałego w wyniku niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, definiowanego jako różnica między ryzykiem u pacjenta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy a ryzykiem u zdrowego pacjenta, skorygowana o wiek i czynniki ryzyka, zgodnie z równaniem Framingham [5].

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa dla sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, z fazy randomizowanej badania ARISE (20 tygodni obserwacji) [23], [30], [31], [37], [39], [41], [45], [46].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	RR [95% CI]^	Wartość p^
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	31 (86%)	28 (93%)	0,92 [0,76; 1,12]	>0,05
Działania niepożądane (zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem)	5 (14%)	6 (20%)	0,69 [0,25; 1,96]	>0,05
Poważne zdarzenia niepożądane	3 (8%)	1 (3%)	2,50 [0,38; 17,05]	>0,05
Reakcje związane z infuzją	2 (6%)	4 (13%)	0,42 [0,09; 1,82]	>0,05
Zdarzenia prowadzące do czasowej przerwy w stosowanej terapii	1 (3%)*	0 (0%)	Peto OR=6,25 [0,12; 320,40]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (6%)*‡	1 (3%) §	1,67 [0,23; 12,43]	>0,05
Ciężkie działania niepożądane (zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem)	1 (3%)*	0 (0%)	Peto OR=6,25 [0,12; 320,40]	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0%)	0 (0%)	-	-

^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

*Jeden pacjent przerwał stosowanie leku po drugiej infuzji, ze względu na reakcję związaną z infuzją. Pacjent ten wznowił terapię w otwartej fazie badania. ‡ Jeden pacjent miał zapalenie błony śluzowej żołądka. § Jeden pacjent miał wypadek komunikacyjny.

Skuteczność kliniczna – fazy przedłużone badania ARISE

Spośród 66 pierwotnie zrandomizowanych pacjentów, 65 uczestniczyło w otwartej fazie przedłużonej badania ARISE, w której stosowano sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg co 2 tygodnie. W przypadku otwartych faz przedłużonych badania ARISE, w dostępnych referencjach raportowano wyniki po 36 [23], 52 [35], 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem) [33], [34], [38], 100 tygodniach [43] i finalną analizę przeprowadzono po 256 tygodniach [28], [45], [46] od momentu rozpoczęcia badania.

Długofalowe stosowanie sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy wiązało się z:

- poprawą profilu lipidowego w tym:
 - obniżeniem poziomu lipidów (LDL, triglicerydów, cholesterolu nie-HDL) względem wartości wyjściowych (tj. sprzed rozpoczęcia terapii sebelipazą alfa w fazie RCT); pacjenci, których początkowo losowo przydzielono do grupy otrzymującej placebo w fazie RCT wykazali poprawę w zakresie większości biomarkerów aterogennych, a stopień poprawy był podobny do obserwowanego u pacjentów leczonych stale sebelipazą alfa;
 - zwiększeniem stężenia frakcji cholesterolu HDL względem wartości wyjściowych;
- poprawą parametrów związanych z funkcją wątroby:
 - poziom ALT, który był stale podwyższony u pacjentów w grupie stosującej placebo w fazie RCT znacznie obniżył się po rozpoczęciu terapii sebelipazą alfa (podobnie jak w przypadku pacjentów, którzy otrzymali sebelipazę alfa w fazie randomizowanej), z kolei w przypadku pacjentów kontynuujących terapię sebelipazą alfa nastąpiła stabilizacja aktywności enzymów wątrobowych. Podobne zależności zaobserwowano w przypadku aktywności AST;
 - redukcją zawartości tłuszczu w wątrobie i objętości wątroby względem wartości wyjściowych;
 - redukcją nasilenia zwłóknienia wątroby u większości pacjentów z dostępnymi wynikami biopsji; spośród 12 pacjentów leczonych sebelipazą alfa przez 52 tygodni u 8 odnotowano redukcję stopnia nasilenia zwłóknienia wątroby, u 3 nie zaobserwowano zmiany nasilenia zwłóknienia a u jednego – wzrost nasilenia zwłóknienia wątroby;
- brakiem znaczących zmian w standardowych parametrach hematologicznych, co sugeruje brak zagrożeń związanych z bezpieczeństwem długotrwałego leczenia sebelipazą alfa.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki z zakresu skuteczności klinicznej sebelipazy alfa z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. 256 tygodnia.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności dla sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, z faz otwartych badania ARISE (wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. 256 tygodnia) [23], [28], [33], [34], [35], [38], [43], [45], [46].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa
Zmiana poziomu cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: -19,74 (33,262) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: -18,09 (33,685)
Zmiana poziomu cholesterolu nie-HDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: -19,75 (28,875) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: -18,34 (29,177)
Zmiana poziomu triglicerydów względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: -11,87 (34,580) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: -19,63 (27,066)
Zmiana poziomu HDL-C względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 31,65 (28,971) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 34,78 (29,927)
Pacjenci z normalizacją aktywności ALT, n/N (%)	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 56% Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 37% Ogółem: 47%
Pacjenci z normalizacją aktywności AST, n/N (%)	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 69% Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 62% Ogółem: 66%
Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: -9,89 (32,892) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: -0,93 (37,233)
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: -24,04 (15,792) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: -24,55 (11,727)

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, GGN – górna granica normy, HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny niskiej gęstości, IQR – rozstęp międzykwartyłowy.

Wśród pacjentów w wieku ≤ 18 lat wyjściowa masa ciała znajdowała się na poziomie 50 centyla lub poniżej u 29/51 (57%) pacjentów. Wysokość wyjściowa była poniżej 50. centyla u takiego samego odsetka pacjentów (u wszystkich pacjentów wzrost wyjściowy był na poziomie 40. centyla lub poniżej). Dwudziestu dwóch (43%) pacjentów miało wyjściowy wskaźnik masy ciała (BMI) na poziomie 50 centyla lub poniżej. Podczas ostatniej wizyty w otwartej fazie badania, odsetek pacjentów na poziomie 50. centyla lub poniżej wynosił: 48% (21/44) pod względem masy ciała, 59% (26/44) pod względem wzrostu i 39% (17/44) pod względem BMI [28].

Profil bezpieczeństwa – faza przedłużona badania ARISE

Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w otwartej fazie przedłużonej był zbliżony do profilu w fazie RCT, a badacze nie uznali żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych za związane z badanym lekiem [23].

W czasie 52 tygodni terapii sebelipazą alfa 62 pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego [36], w tym 5 pacjentów doświadczyło ciężkiego zdarzenia niepożądanego (w jednym przypadku zdarzenie to zostało ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem – reakcja związana z infuzją; w przypadku tego pacjenta wstrzymano terapię, a po odczulaniu z powodzeniem wznowiono leczenie). Żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych [26], [35], [36].

Najczęściej notowane zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (>20%) zgłaszane w otwartej fazie przedłużonej do 52 tygodnia to: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, kaszel, gorączka, biegunka, ból brzucha, wymioty i infekcja górnych dróg oddechowych. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego [28].

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa dla sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, z faz otwartych badania ARISE (wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. 256 tygodnia) [28].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	64 (97%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	58 (91%)
Reakcje związane z infuzją	13 (20%)
Obecność przeciwciał przeciwlękowych	6 (9%), w tym u 2 chorych przeciwciała neutralizujące
Ciężkie TEAE	11

Ogółem u 13 (20%) pacjentów wystąpiły reakcje związane z infuzją w fazie przedłużonej badania; u wszystkich z wyjątkiem jednego pacjenta objawy te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Dwóch pacjentów, z których obaj przez cały czas trwania badania mieli ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwlękowych, wycofało się z leczenia po doświadczeniu reakcji związanych z infuzją. [28]. U jedenastu pacjentów wystąpiły poważne TEAE w otwartej fazie przedłużonej, w tym jedno ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem (reakcja związana z infuzją) [28].

Efektywność kliniczna sebelipazy alfa w leczeniu dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – badanie LAL-CL06

Do jednoramiennego, wielośrodkowego, otwartego badania fazy II LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56] kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 8 miesięcy z potwierdzonym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Łącznie 31 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania i rozpoczęło terapię z zastosowaniem dożylnie sebelipazy alfa w dawce 1,0 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie (możliwe zwiększenie do 3 mg/kg co 2 tygodnie). Badanie obejmowało okres przesiewowy trwający ≤45 dni, okres leczenia trwający 52-96 tygodni a uczestnicy, którzy ukończyli 96-tygodniowy okres leczenia, mogli kontynuować przyjmowanie sebelipazy alfa w otwartej fazie przedłużonej do 48. tygodni; tym samym, okres leczenia i obserwacji wynosił maksymalnie 144 tygodnie [47].

Skuteczność kliniczna – badanie LAL-CL06

Długofalowe stosowanie sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy wiązało się z korzyściami klinicznymi [47]-[53]:

- poprawą funkcji wątroby, w tym:
 - redukcją poziomu aminotransferaz wątrobowych: ALT, AST oraz GGT, fosfatazy alkalicznej i nieznacznym obniżeniem bilirubiny całkowitej;
 - stabilizacją poziomu albuminy;
 - niewielkim obniżeniem objętości wątroby;
 - redukcją stłuszczenia wątroby;
 - obniżeniem wyników w skali Child-Pugh, co świadczy o poprawie wydolności wątroby/nieższym ryzyku konieczności przeszczepu i brakiem zmian w MELD (w brytyjskim modelu schyłkowej choroby wątroby; ang. *United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease*), co świadczy o stabilizacji ciężkości choroby wątroby;
- stabilizacją lub poprawą parametrów hematologicznych, w tym:
 - stabilizacją poziomu hemoglobiny;
 - nieznacznym wzrostem liczby płytek krwi i ogólnym brakiem zmian w parametrach koagulologicznych (zakresie czasu protrombinowego oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR));
- poprawą profilu lipidowego: obniżeniem poziomu lipidów: LDL-C, nie HDL-C, triglicerydów, cholesterolu całkowitego;
- obniżeniem objętości śledziony i wzrostem zawartości kwasów tłuszczowych w śledzionie.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności dla sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy z badania LAL-CL06 z najdłuższego okresu obserwacji [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53].

Punkt końcowy	Mediana (zakres)*	
	Wartość wyjściowa, N=31	Wartość bezwzględna [zmiana w stosunku do wartości wyjściowej]
		144. tydzień leczenia, N=19
ALT, U/L	63,5 (26-183)	38,0 (20-78) [zmiana: -42,0 (-163 do 52)]
AST, U/L	65,5 (17-275)	41,0 (22-71) [zmiana: -22,0 (-245 do 32)]
GGT, U/L	31,5 (15-184)	16,0 (9-90) [zmiana: -10,0 (-166 do 25)]
Albumina, g/l	42,0 (26-47)	42,0 (28-48) [zmiana: -1,0 (-6 do 6)]
Hemoglobina, g/l	131,0 (78-160) [†]	135,0 (116-152) [#] [zmiana: 3,0 (-10 do 11)] [#]
Liczba płytek krwi, × 10⁹/l	221,5 (23-428) [†]	253,0 (55-425) [#] [zmiana: 17,0 (-73 do 70)] [#]
INR	1,1 (0,9-1,7)	1,1 (0,9-1,3) §§ [zmiana: -0,04 (-0,2 do 0,04)] §§
Całkowita bilirubina, μmol/l	9,0 (3-91)	7,0 (3-70) [zmiana: -1,0 (-21 do 8)]
Fosfataza alkaliczna, U/L	291,5 (55-533)	287,0 (72-588) [zmiana: -31,0 (-175 do 55)]
LDL-C, mg/dL	160,0 (18-282) [^]	121,0 (42-176) [zmiana: -52,6 (-112 do 32)]
HDL-C, mg/dl	31,1 (13-52)	38,3 (15-56) [zmiana: 9,8 (od -2 do 32)]
Nie-HDL-C, mg/dL	205,9 (95-333)	149,7 (58-203) [zmiana: -64,0 (-130 do 30)]
Triglicerydy, mg/dL	159,4 (55-411)	111,6 (53-268) [zmiana: -35,4 (-172 do 127)]
Cholesterol całkowity, mg/dL	233,4 (123-350)	192,6 (93-238) [zmiana: -54,7 (-118 do 45)]
Objętość wątroby, MN	1,4 (0,6-2,4) [^]	1,3 (1,0-1,7) [zmiana: -0,3 (-1,0 do -0,1)]
Zawartość kwasów tłuszczowych w wątrobie, %	8,1 (od -1,0 do 14,8) ^{^^}	8,1 (od -1,0 do 16,3) [zmiana: -0,5 (od -5,6 do 4,5)]
Objętość śledziony, MN	2,6 (0,9-21,3) [^]	2,3 (1,3-3,9) [zmiana: -0,4 (-2,8 do 0,5)]
Zawartość kwasów tłuszczowych w śledzionie, %	1,3 (-0,8 do 8,7) [^]	1,7 (od -0,4 do 3,3) [zmiana: 0,3 (od -1,5 do 1,9)]
Stłuszczenie wątroby, %	11,8% (2,2%-43,5%) &	-1,8% (zmiana: -13,5% do 12,4%) && [po 96 tygodniach]
Wynik Child-Pugha	5,0 (5-10) [^]	5,0 (5-8) §§ [zmiana: 0,0 (0 do 1)] §§
Wynik UK-MELD	46,5 (40-54) ^{^^}	44,4 (40-53) # [zmiana: -1,4 (-5 do 2)] ##

*wartości przedstawione w referencji; ^ n=28; § n=26; ¶ n=25; # n=17; ^^ n=24; †† n=21; §§ n=18; ¶¶ n=22; ## n=15; - ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa; MN – wielokrotność normy, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein wysokiej gęstości; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości; INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; UK-MELD - brytyjski model schyłkowej choroby wątroby (ang. *United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease*), GGT – gamma-glutamylotransferaza.

Dane dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia wykazały znaczną zmienność międzysobniczą; nie stwierdzono spójnego efektu leczenia sebelipazą alfa [47].

W 144. tygodniu leczenia lub podczas ostatniej oceny u 13 pacjentów stwierdzono wzrost percentyli dla masy ciała zależnej od wieku (WFA), przy bezwzględnym wzroście WFA w zakresie od 0,01% do 40,27%, podczas gdy u 9 pacjentów nastąpiło pogorszenie (obniżenie), przy bezwzględnym spadku percentyli WFA w zakresie od -0,19% do -13,57%. Mediana percentyla dla wysokości ciała zależnej od wieku (HFA) wyniosła 19,67% (bezwzględna mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowych: 0,57%). U 11 pacjentów stwierdzono poprawę percentyli HFA, przy bezwzględnym wzroście w zakresie od 0,02% do 32,33%, podczas gdy u 6 pacjentów nastąpiło pogorszenie, przy bezwzględnym spadku w zakresie od -1,85% do -16,36%. Nie odnotowano znaczących różnic w medianie efektów w zależności od wieku [47].

Spośród 13 pacjentów w wyjściowym stadium zwłóknienia wątroby w skali Ishaka od „0” do „5”, zwłóknienie uległo poprawie lub stabilizacji u 7 (54%) pacjentów w 96. tygodniu leczenia. Spośród 3 pacjentów w wyjściowym stadium „6”, u jednego pacjenta nastąpiła poprawa do stadium „2” w 96. tygodniu leczenia [47].

Siedmiu z ośmiu pacjentów w odpowiednim wieku przystąpiło do przesiewowego testu do oceny rozwoju Denver II² na początku badania. Spośród nich, 6 uzyskało wynik „normalny” i kontynuowało badanie z wynikiem „normalnym” do 96. tygodnia leczenia. Jeden pacjent uzyskał wynik „podejrzany” na początku badania i „normalny” w 96. tygodniu leczenia. Wszystkich 5 pacjentów, od których uzyskano dane podczas oceny kontrolnej w 144. tygodniu uzyskało wynik „normalny”, co świadczy o prawidłowym rozwoju [47].

Profil bezpieczeństwa – badanie LAL-CL06

Sebelipaza alfa była na ogół dobrze tolerowana [50]. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) były: gorączka (55%), zapalenie nosogardzieli (45%) i biegunka (42%). Większość TEAE miała charakter łagodny do umiarkowanego (87%) i była niezwiązana z przyjmowanym leczeniem (68%) [48], [49]. U dziesięciu (32%) pacjentów wystąpiło ≥ 1 TEAE związane z leczeniem. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia, związanymi z leczeniem były schorzenia ogólne i w miejscu podania (5 [16%] pacjentów), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4 [13%] pacjentów) oraz zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej (4 [13%] pacjentów) [47].

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa dla sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy z badania LAL-CL06 [47].

Punkt końcowy	Grupa badana – sebelipaza alfa, N=31
Jakiegokolwiek TEAE, n (%)	31/31 (100%)
TEAE związane z przyjmowanym leczeniem, n (%)	10/31 (32%)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia, n (%) ^a	1/31 (3%)
TEAE prowadzące do śmierci, n (%)	0/31 (0%)
Poważne TEAE, n (%) ^a	4/31 (13%)
Reakcje związane z infuzją, n (%)	3/31 (10%)
Ciężkie TEAE związane z przyjmowanym leczeniem, n (%) ^b	1/31 (3%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	10/31 (32%)
Przeciwciała przeciwlkowe	2/31 (6%)

TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*).

Dziesięciu pacjentów (32%) zgłosiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane; u jednej osoby wystąpiły dwa epizody anafilaksji związane z leczeniem ale pacjent przeszedł odczulanie i pozostał w badaniu do 96. tygodnia leczenia. Podczas badania nie odnotowano żadnych zgonów [47].

Innymi klinicznie istotnymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia związane z infuzją u 3 (10%) pacjentów, o łagodnym nasileniu (n=1) lub umiarkowanym (n=2) a jedynie reakcję anafilaktyczną uznano za ciężką [47].

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że stosowanie sebelipazy alfa w populacji pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku dziecięcym/dorosłym wiąże się z korzyściami klinicznymi, w postaci:

- poprawy parametrów funkcji wątroby i śledziony, która wskazuje na redukcję uszkodzenia tych narządów w przebiegu choroby; wyniki biopsji wskazują, że sebelipaza alfa może zmniejszać ryzyko zwłóknienia wątroby i progresji do marskości wątroby;

² przesiewowy test rozwoju Denver II, służy do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych. Wyniki dla każdej z czterech kategorii testu były oceniane jako „normalne”, „podejrzane” lub „niestabilne”.

- **poprawy profilu lipidowego, co może przełożyć się na redukcję ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych;**
- **stabilizacji parametrów hematologicznych i koagulologicznych.**

Wyniki pozostałych badań dla sebelipazy alfa

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 15 badań uzupełniających – opisów serii przypadków lub pojedynczych przypadków pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, leczonych sebelipazą alfa przeprowadzonych:

- w populacji dzieci i dorosłych: Lyons i wsp. 2020 [61] /Maciejko i wsp. 2017 [62], Tummolo i wsp. 2016 [65], Murakami i wsp. 2016 [66], Zharkova i wsp. 2019 [68], Soll i wsp. 2019 [70], Garikipati i wsp. 2022 [71], Ashok i wsp. 2018 [73];
- w populacji choroby o wczesnym początku (w wieku niemowlęcym): Ghosh i wsp. 2018 [57] /Slae i wsp. 2018 [58], Santos-Silva i wsp. 2018 [63], Cossette i wsp. 2022 [64], Hart i wsp. 2019 [67], AlSayed i wsp. 2017 [69], Grant i wsp. 2020 [72];
- populacji mieszanej: Huffaker i wsp. 2019 [59], Payen i wsp. 2022 [60].

Analiza badań dodatkowych, głównie obserwacyjnych [57]-[73] wykazała, że terapia sebelipazą alfa wiąże się z **znacznymi korzyściami klinicznymi, niezależnie od wieku w momencie wystąpienia objawów choroby**, w tym:

- u niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy pozwala osiągnąć prawidłowy rozwój/wzrost a także wydłużyć oczekiwaną długość życia; w zdecydowanej większości opisanych przypadków, pacjenci z początkiem choroby w wieku niemowlęcym żyli w momencie publikacji manuskryptów (7/34, 79%; wykluczając analizę [57]-[58], uwzględniając część pacjentów z badań VITAL i LAL-CL08: 10/12, 83%), w tym jedna pacjentka ukończyła 5. rok życia [64], co jest zbliżone w wynikami badania VITAL i LAL-CL08;
- poprawia/normalizuje poziom transaminaz wątrobowych i poziomu lipidów (cholesterolu, triglicerydów) w surowicy, czemu towarzyszyć może zmniejszenie stłuszczenia wątroby i brak postępu zwłóknienia wątroby;
- prowadzi do zmniejszenia liczby kryształów estrów cholesterolu w komórkach Kupffera; co więcej, u pacjentki w trakcie terapii doszło do regresji blaszki miażdżycowej, pomimo utrzymującej się łagodnej hipercholesterolemii, co pośrednio potwierdza koncepcję, że sebelipaza alfa może bezpośrednio wpływać na obciążone lipidami makrofagi śródbłonka naczyniowego;
- ma wyraźny wpływ na poprawę stanu klinicznego, w tym u pacjenta z niepowodzeniem przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Ponadto, wyniki włączonych opisów przypadków wskazują, że:

- nawet przy łagodnych objawach należy rozpocząć długoterminową enzymatyczną terapię zastępczą z zastosowaniem sebelipazy alfa;
- odczulanie na sebelipazę alfa okazało się skuteczną opcją u pacjentów, u których wystąpiły zarówno natychmiastowe, jak i opóźnione reakcje sugerujące anafilaksję i umożliwiło kontynuację leczenia i poprawę parametrów wątrobowych;
- należy przeprowadzić badanie w kierunku wirusa EBV u pacjentów, którzy wcześniej wykazywali stabilną odpowiedź podczas enzymatycznej terapii zastępczej, z niewyjaśnionym zwiększeniem aktywności aminotransferaz [72].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa sebelipazy alfa

Wyniki dodatkowej analizy [74]-[82] wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa, której stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych, zazwyczaj samoustępujących lub możliwych do opanowania. Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych w badaniach klinicznych w wyniku stosowania sebelipazy alfa należały:

- u niemowląt z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ciągu pierwszych 6. miesięcy życia ($\geq 30\%$): biegunka, wymioty, gorączka, nieżyt nosa, niedokrwistość, kaszel, zapalenie nosogardła i pokrzywka;
- u dzieci i pacjentów dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy ($\geq 8\%$): ból głowy, gorączka, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie nosogardzieli, osłabienie, zaparcia i nudności.

Ciężkie działania niepożądane są rzadko notowane w czasie terapii sebelipaza alfa, i najczęściej stanowią one podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej. W ocenie EMA jak i FDA znamienne korzyści kliniczne wynikające z terapii sebelipazą alfa, w postaci normalizacji poziomu aminotransminaz wątrobowych, profilu lipidowego oraz objętości wątroby i śledziony i wydłużenia oczekiwanej długości życia przewyższają ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych.

Wyniki opracowań wtórnych - przeglądów systematycznych i raportów HTA

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [84], [85], [88] i raportów HTA [83], [86], [87] są spójne z wynikami analizy klinicznej i **wskazują na skuteczność stosowania sebelipazy alfa w leczeniu pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, niezależnie od wieku w momencie wystąpienia objawów choroby. Wnioskowana interwencja poprawia parametry związane z funkcją wątroby i śledziony, obniża poziom lipidów, pozytywnie wpływa na parametry hematologiczne a ponadto w populacji pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym, znacznie wydłuża przeżycie. Terapia sebelipazą alfa jest ponadto bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów w każdym wieku, tj. zarówno przez niemowlęta jak i dorosłych oraz dzieci. Na podstawie dotychczasowych dowodów naukowych sebelipaza alfa wydaje się być bezpieczną metodą leczenia zmieniającą naturalny przebieg niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy.**

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®, 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *enzyme replacement therapy*; ERT) u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *lysosomal acid lipase*; LAL).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), w rozpatrywanym wskazaniu w ramach uzgodnionego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY (ICD-10 E75.5 E75.6)” [136].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [134] a także w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [138].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne (C), wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [134] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;

- *Embase®*;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*;
- *European Medicines Agency (EMA)*;
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 23 sierpnia 2023 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz raportów HTA (o ile takie odnaleziono), przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie

medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 23 sierpnia 2023 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

(P) populację docelową pacjentów - (ang. *population*); populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. z wczesną lub późną postacią choroby), zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego [136];

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi stosowanie sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kanuma® [74];

(C) komparator - (ang. *comparison*), czyli interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi najlepsza terapia wspomagająca (ang. *Best Supportive Care, BSC*);

(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;

(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):

- o badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, opisy/ serie przypadków);
- o badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych;
- o badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
- o badania przeprowadzone na ludziach.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

(P) populację docelową pacjentów - (ang. *population*); populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku refundacyjnym, którą stanowią pacjenci w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. z wczesną lub późną postacią choroby), zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego [136];

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi stosowanie sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kanuma® [74].

(C) komparator - (ang. *comparison*), czyli interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi najlepsza terapia wspomagająca (ang. *Best Supportive Care*, BSC);
Dopuszczano włączenie opracowań uwzględniających badania jednoramienne dla wnioskowanej interwencji.

- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*):
 - opracowania o cechach przeglądu systematycznego;
 - meta-analizy lub raporty HTA;
 - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
 - badania przeprowadzone na ludziach.

W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:

- dotyczące badań pierwotnych, w których sebelipazę alfa podawano:
 - w leczeniu innych wskazań / chorób niż niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy;
 - w dawkowaniu niezgodnym z zalecanym lub gdy nie podano informacji o dawkowaniu leku (dotyczy opisów przypadków);
- dotyczące badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową;
 - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach *in vitro*;
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA);
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych agencji dopuszczających leki do obrotu.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji zdarzeń niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i pozostałych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; table pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 99%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [134].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [134], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [141] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”.

Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [141].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [141].

2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [134], [137]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w

postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [137].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [144].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [134]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.13. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);

- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang., *standard deviation*) lub błędą standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenie parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [140].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p .

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p . Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego tj. niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [139].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10: E75.5 E75.6)” stanowią pacjenci w każdym wieku, tj. z wczesną lub późną postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, prezentujący objawy choroby lub z charakterystycznymi zmianami w badaniach laboratoryjnych i z potwierdzonym rozpoznaniem choroby na podstawie badania aktywności enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy (test suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej) i badania molekularnego genu *LIPA*.

Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (ang. *Lysosomal Acid Lipase Deficiency, LAL-D*) jest autosomalnym recesywnym zaburzeniem metabolizmu lipidów, objawiającym się w każdym wieku i charakteryzującym się ciągłą akumulacją lizosomalnych estrów cholesterolu i triglicerydów w wyniku braku lub niewystarczającej aktywności enzymu kwaśnej lipazy lizosomalnej. Nagromadzenie lizosomalnych substratów lipidowych powoduje zmniejszenie wolnego cholesterolu w cytoplazmie oraz indukcję syntezy i lipogenezy cholesterolu, co wiąże się z poważnymi i zagrażającymi życiu powikłaniami wieloukładowymi, powodującymi znaczną zachorowalność i skrócenie przeżycia. U niemowląt objawia się w postaci wymiotów, wzdęć brzucha, biegunki tłuszczowej, znacznego powiększenia wątroby i śledziony czy zahamowania przyrostu masy ciała, związanymi z szybko postępującym pogorszeniem stanu zdrowia i przedwczesną śmiercią w ciągu 12. miesięcy życia. U starszych dzieci i dorosłych charakteryzuje się dyslipidemią i przyspieszoną miażdżycą, przewlekłym uszkodzeniem wątroby prowadzącym do zwłóknienia, marskości i niewydolności w wyniku postępującej akumulacji estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach [21].

Wczesna, szybko postępująca, najcięższa postać obserwowana u niemowląt (zwana chorobą Wolmana) jest związana z całkowitym brakiem lub niewystarczającą aktywnością lizosomalnej kwaśnej lipazy (<1% normy), podczas gdy postać o późnym początku występująca u dzieci i dorosłych (zwana chorobą spichrzania estrów cholesterolu) jest związana ze zmniejszoną aktywnością enzymu (1–10% normy) [21], [76].

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest chorobą ultraradką; według danych przedstawionych przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w 2015 roku, częstość występowania wynosiła 0,2 na 10 000 osób, co oznacza, że ogółem w krajach Unii Europejskiej choroba występuje u nie więcej niż 10 000 osób [148]. W przypadku niemowląt z LAL-D częstość występowania szacuje się na 1 na 704 000 urodzeń [147]. Biorąc pod uwagę, że nieleczone niemowlęta nie przeżywają dłużej niż 12. miesięcy, przyjmuje się, że częstość występowania wśród pacjentów z objawami w wieku 0–1 lat wynosi 1 na 704 000, czyli 1,42 na milion. A opierając się na założeniu, że 50–70% dzieci i dorosłych chorych na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy ma mutację E8SJM oszacowano, że częstość występowania choroby może wynosić od 1:40 000 do 1:300 000, w zależności od pochodzenia etnicznego i położenia geograficznego [144], [146], [139].

Dostępne dane epidemiologiczne z populacji polskiej są ograniczone i wskazują, że w Polsce żyje nieliczna grupa chorych ze zdiagnozowanym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy:

- w Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, w latach 1999-2012 deficyt lizosomalnej kwaśnej lipazy stwierdzono u 10 osób z późnym początkiem choroby oraz 2 chorych z chorobą o wczesnym początku [149], [150];
- w publikacji Jurecka i wsp. 2013 wykazano, że do 2013 roku w Polsce zdiagnozowano 19 chorych z chorobą spichrzania estrów cholesterolu [149];
- eksperci kliniczni (prof. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej oraz prof. Anna Tyłki-Szymańska, pediatra z instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”), których poproszono o oszacowanie liczebności (chorobowości) populacji wnioskowanej w Polsce, oszacowali ją na około 15-25 osób z pojedynczymi nowymi przypadkami pojawiającymi się w ciągu roku [22].

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy do grona **chorób rzadkich, zgodnie z definicją Komisji Europejskiej, według której choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób [169], a nawet do grupy chorób ultraradkich tj. występujących z częstością ≤ 1 na 50 000 osób, zgodnie z definicją przedstawioną przez Parlament Europejski [170].**

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kanuma® [74].

Produkt Kanuma® przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Całą objętość należy podać w infuzji w ciągu około 2. godzin. Można rozważyć podanie infuzji w ciągu 1. godziny, jeśli znana jest tolerancja danego pacjenta. W razie zwiększenia dawki czas infuzji można wydłużyć [74].

Ważne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia po rozpoznaniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy:

- pacjenci z szybką progresją niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy występująca w ciągu pierwszych 6. miesięcy życia: zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją choroby wynosi **1 mg/kg masy ciała w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień**, zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Zwiększenie dawki początkowej do **3 mg/kg masy ciała/raz na tydzień** należy rozważyć w zależności od ciężkości choroby i szybkości progresji;

Należy rozważyć zwiększenie dawki w zależności od suboptymalnej odpowiedzi klinicznej i kryteriów biochemicznych, w tym m.in. niedostatecznego wzrostu, pogorszenia wyników markerów biochemicznych, utrzymywania się lub nasilenia powiększenia narządów, zwiększenia częstości występowania współistniejących zakażeń oraz utrzymującego się nasilenia innych objawów (np. ze strony układu pokarmowego):

- należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg masy ciała/raz na tydzień w przypadku suboptymalnej odpowiedzi klinicznej;
 - należy rozważyć dodatkowe zwiększenie dawki do 5 mg/kg masy ciała/raz na tydzień w przypadku utrzymywania się suboptymalnej odpowiedzi klinicznej. Można indywidualnie dokonywać dalszych zmian dawki, takich jak jej zmniejszenie lub wydłużenie odstępów między dawkami, w zależności od uzyskiwania i utrzymywania celów terapeutycznych. W badaniach klinicznych oceniano dawki w zakresie od 0,35 do 5 mg/kg masy ciała/raz na tydzień, przy czym jeden pacjent otrzymywał większą dawkę 7,5 mg/kg masy ciała/raz na tydzień. Nie badano dawek większych niż 7,5 mg/kg masy ciała;
- dzieci i młodzież oraz pacjenci dorośli z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy: zalecana dawka początkowa dla dzieci i dorosłych bez szybko postępującej postaci choroby, która wystąpiła przed 6. miesiącem życia, wynosi **1 mg/kg masy ciała w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na dwa tygodnie**. Należy rozważyć zwiększenie dawki **do 3 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie** w zależności od suboptymalnej odpowiedzi na kliniczne kryteria biochemiczne, w tym m.in. niedostateczny wzrost, utrzymujące się wyniki lub pogorszenie wyników markerów biochemicznych, parametrów metabolizmu lipidów, utrzymywanie się lub nasilenie powiększenia narządów oraz utrzymujące się nasilenie innych objawów [74].

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną we wnioskowanej populacji stanowi najlepsza terapia wspomagająca (ang. *Best Supportive Care*, BSC).

Do czasu zarejestrowania sebelipazy alfa będącej enzymatyczną terapią zastępczą, nie istniały żadne inne metody leczenia przyczynowego niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy. Pacjenci stosowali terapie wspomagające, refundowane w Polsce [151] takie jak: leki obniżające poziom lipidów, przetoczenia krwi, przeszczep komórek macierzystych, antybiotyki, przeszczep wątroby, w celu zminimalizowania

objawów i spowolnienia progresji choroby. Opcje te nie eliminują jednakże niedoboru enzymu i nie modyfikują w istotny sposób przyczyny rozwoju choroby [139]. Z uwagi na fakt, że w analizowanej populacji chorych (niemowląt, dzieci i dorosłych) nie istnieje inna, zarejestrowana terapia w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy uznano, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla sebelipazy alfa będzie najlepsza terapia wspomagająca (ang. *Best Supportive Care*, BSC). Wybór komparatora jest zgodny z oceną ekspertów, i został zaakceptowany przez AOTMiT w czasie oceny sebelipazy alfa we wnioskowanym wskazaniu [16]. Jednocześnie należy zaznaczyć, że sebelipaza alfa może być stosowana jednocześnie z najlepszą terapią wspomagającą.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena przeżycia całkowitego;
 - zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, gamma-glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny całkowitej, albumin;
 - zmiana stężenia lipidów: cholesterolu całkowitego, cholesterolu o niskiej i wysokiej gęstości lipoprotein, triglicerydów;
 - zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie;
 - ocena stanu wątroby i śledziony;
 - ocena rozmiaru wątroby i śledziony;
 - zmiana w obrazie histopatologicznym wątroby, zwłaszcza w zakresie stłuszczenia i zwłóknienia wątroby;
 - zmiana parametrów antropometrycznych związanych z wzrostem, masą ciała i obwodem ramienia;
 - ocena stanu odżywienia, w tym np. odsetek chorych z zahamowaniem rozwoju, wyniszczeniem lub niedowagą;
 - zmiana stężenia ferrytyny i parametrów hematologicznych;
 - odsetek chorych, u których stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko lekowi;
 - ocena konieczności wykonania transfuzji;
- zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem;
- w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - przerwania terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych;
 - wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
 - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (w tym tworzenie się przeciwciał przeciwlękowych);
 - wystąpienie reakcji związanych z infuzją;

- wystąpienia zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i praktycznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej ([REDACTED]).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®) w leczeniu niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badanie kliniczne dla interwencji wnioskowanej			
Dzieci i dorośli z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (późna postać choroby)	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/co 2 tygodnie vs placebo	bezpośrednie	Badanie III fazy ARISE [23]-[46], [76]
Kluczowe badania jednoramienne dla sebelipazy alfa			
Niemowlęta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (wczesna postać choroby)	Sebelipaza alfa początkowa dawka wynosiła 0,35 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg raz na tydzień (do maksymalnie 5 mg/kg)	Badanie jednoramienne	Badanie VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76] Porównanie z historyczną grupą kontrolną z badania LAL-1-NH01 [20], [21], [22], [76]
Niemowlęta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (wczesna postać choroby)	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg mc. raz na tydzień (do maksymalnie 5 mg lub 7,5 mg/kg)	Badanie jednoramienne	Badanie LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76]
Pacjenci (niemowlęta, dzieci) z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (wczesna postać choroby)	Sebelipaza alfa w dawce 3 mg/kg raz na tydzień	Badanie jednoramienne	Demaret i wsp. 2021 [19]
Dzieci i dorośli z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (późna postać choroby)	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/co 2 tygodnie	Badanie jednoramienne	Badanie LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56], [21], [22]
Badania uzupełniające dla sebelipazy alfa – opisy przypadków lub serii przypadków			
Niemowlęta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, zdiagnozowanym w 6. miesiącu życia (wczesna postać choroby)	Sebelipaza alfa		Ghosh i wsp. 2018 [57]/Slae i wsp. 2018 [58] - opis przypadków z dwóch badań
Trzech pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na sebelipazę alfa i których poddano odczulaniu – dwa przypadki choroby o późnym początku (u dzieci lub	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg		Huffaker i wsp. 2019 [59]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
dorosłych) i jeden przypadek choroby o wczesnym początku (w wieku niemowlęcym)			
Dzieci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy: pięciu pacjentów z chorobą Wolmana (choroba o wczesnym początku, w wieku niemowlęcym) i ośmiu z chorobą spichrzania estrów cholesterolu (choroba o późnym początku, u dzieci lub dorosłych)	Sebelipaza alfa dawce 3 mg/kg/tydzień ze zwiększeniem do 5 mg/kg/tydzień u pacjentów z chorobą Wolmana Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie u pacjentów z chorobą spichrzania estrów cholesterolu		Payen i wsp. 2022 [60]
Dzieci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie		Lyons i wsp. 2020 [61]/Maciejko i wsp. 2017 [62]
Niemowlęta z opóźnionym rozpoznaniem wczesnej postaci niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (wczesna postać choroby)	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz w tygodniu		Santos Silva i wsp. 2018 [63]
Niemowlę z ciężkim, szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (wczesna postać choroby)	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz w tygodniu, ze względu na niewystarczającą poprawę, dawkę zwiększono do 4 mg/kg/raz na tydzień		Cossette i wsp. 2022 [64]
Dwójka dzieci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i zachowaną funkcją wątroby	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie		Tummolo i wsp. 2016 [65]
Dwóch pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej sebelipazę alfa w badaniu III fazy (NCT01757184, badanie ARISE LAL-CL02) – dwa przypadki choroby o późnym początku (dziecko i osoba dorosła)	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie		Murakami i wsp. 2016 [66]
Niemowlę z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, u którego wstępnie zdiagnozowano limfohistiocytozę hemofagocytarną (wczesna postać choroby)	Sebelipaza alfa w dawce 3 mg/kg/raz w tygodniu, ze zwiększeniem do 5 mg/kg/raz na tydzień		Hart i wsp. 2019 [67]
Dziecko, u którego stwierdzono powiększenie wątroby i śledziony, podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ciężką dyslipidemię i ogólnoustrojową miażdżycę	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie		Zharkova i wsp. 2019 [68]
Dziecko z ciężką postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku niemowlęcym	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz w tygodniu, ze zwiększeniem do 5 mg/kg/raz na tydzień a następnie do 5 mg/kg/dwa razy w tygodniu		AlSayed i wsp. 2017 [69]
Dorosły pacjent z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (późna postać choroby)	Sebelipaza alfa w dawce dostosowanej do masy ciała w odstępach dwutygodniowych		Soll i wsp. 2019 [70]
Dorosły pacjent z lizosomalną chorobą spichrzeniową powodującą uszkodzenie wątroby (późna postać choroby)	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie		Garikipati i wsp. 2022 [71]
Dwa niemowlęta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i długotrwałą wiremią Epsteina-Barr (wczesna postać choroby)	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie, zwiększana do 3 mg/kg/raz na dwa tygodnie		Grant i wsp. 2020 [72]
Trzech pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – wszystkie przypadki choroby o późnym początku (u dzieci lub dorosłych)	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie		Ashok i wsp. 2018 [73]

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa sebelipazy alfa			
Pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	Sebelipaza alfa	ChPL Kanuma® [74]; EPAR Assessment Report 2020 [75]; EPAR Assessment Report 2015 [76]; Streszczenie EPAR Kanuma® [78]; Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Kanuma® [79]
	Dane od wnioskodawcy		<i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> [77]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		Dane ze zgłoszeń o działaniach niepożądanych [80]
	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>		Ulotka informacyjna dla produktu leczniczego Kanuma® [81]
	<i>Analiza zbiorcza</i>		Furuya i wsp. 2020 [82]
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA			
Pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy		Sebelipaza alfa	CADTH, Clinical Review Report, 2018 [83]
			Frampton 2016 [84]
			Bashir i wsp. 2021 [85]
			NICE Committee Papers [86]
			NICE Committee Papers [87]
			Ezgu 2022 [88]
Badania nieopublikowane			
Pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy		Sebelipaza alfa	NCT02376751 [89]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA (ang. *European Medicines Agency*) - Europejska Agencja ds. Leków; EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) - Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające; FDA (ang. *Food and Drug Administration*) - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76], oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym;
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76] oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym;
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret i wsp. 2021 [19] oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym;

których wyniki opisano w niniejszym rozdziale.

Critical appraisal oraz charakterystykę wyjściową pacjentów z ww. badań opisano w rozdziale 15.4, ocenę wiarygodności w skali NICE w rozdziałach 15.10, natomiast opis skal i kwestionariuszy w nich stosowanych w rozdziale 15.12.

Odnaleziono ponadto szereg badań obserwacyjnych, tj. serii przypadków/opisów pojedynczych przypadków, które omówiono w rozdziale 7, poświęconym badaniom o niższej wiarygodności.

Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. sebelipazy alfa względem placebo/najlepszej opieki wspomagającej, w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym). **Wynika to z faktu, że przeprowadzenie takich badań byłoby nieetyczne, zważywszy na istotny wpływ sebelipazy alfa na poprawę wskaźników przeżycia w tej podgrupie chorych. Podejście to zostało uznane za odpowiednie przez EMA, gdyż w populacji niemowląt z szybko postępującą postacią choroby brak jest obecnie skutecznej metody leczenia, a chorzy umierają zwykle w ciągu kilku pierwszych miesięcy życia [76]. W związku z powyższym przeprowadzono zestawienie wyników dla sebelipazy alfa względem historycznej grupy kontrolnej o zbliżonej charakterystyce klinicznej do grupy stosującej sebelipazę alfa w badaniu VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76].** Historyczną grupę kontrolną stanowiła populacja nieleczonych chorych (definiowanych jako chorych u których nie wykonano przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych, wątroby i nie zastosowano enzymatycznej terapii

zastępczej) z rozpoznaniem niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, z wczesnym zaburzeniem wzrostu z badania LAL-1-NH01 [20], [21], [22], [76], opisującego pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – BADANIE VITAL

Do jednoramiennego, otwartego badania klinicznego II/III fazy o akronimie VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76] kwalifikowano niemowlęta w wieku <8 miesięcy życia w momencie podania pierwszej dawki sebelipazy alfa, z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu i/lub mutacją genu *LIPA*, z zaburzeniami wzrostu/rozwoju i innymi cechami szybkiej progresji choroby, widocznymi przed 6. miesiącem życia.

Łącznie 9 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania rozpoczęło terapię sebelipazą alfa, której początkowa dawka wynosiła 0,35 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień. W czasie badania dozwolone były modyfikacje stosowanej dawki (zwiększenie do maksymalnie 5 mg/kg lub obniżenie). Pacjenci mogli jednocześnie stosować leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*; BSC) [1].

Okres leczenia i obserwacji w fazie randomizowanej wynosił do 5 lat; analizę głównego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego, przeprowadzono po 12 miesiącach od narodzin pacjentów. Następnie analizę przeżycia prowadzono w 6-miesięcznych interwałach.

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania VITAL (LAL-CL03) [1]-[10] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Opis metodyki badania o akronimie VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76].

Opis metodyki badania	
Metody badania	Badanie II/III fazy, wieloośrodkowe (12 ośrodków w 9 krajach), prospektywne, otwarte
Populacja	<p>Główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z wieku <8 miesięcy w momencie podania pierwszej dawki sebelipazy alfa, z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu i/lub mutacją genu <i>LIPA</i>, z zaburzeniami wzrostu/rozwoju i innymi cechami szybkiej progresji choroby, widocznymi przed 6. miesiącem życia; - kryteriami zaburzenia wzrostu/rozwoju było zmniejszenie masy ciała o dwa lub więcej z 11 głównych centyliów (99, 97, 95, 90, 75, 50, 25, 10, 5, 3, 1) według standardowego wskaźnika masy ciała zależnej od wieku (WFA) Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) lub masa ciała poniżej 10 centyla na standardowym wykresie WHO-WFA i brak przyrostu masy ciała w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym lub utrata więcej niż 5% masy urodzeniowej po 2 tygodniach życia. <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 15.4).</p>
Grupa badana	Sebelipaza alfa, której początkowa dawka wynosiła 0,35 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień.

Opis metodyki badania	
	Dozwolone były modyfikacje stosowanej dawki (do maksymalnie 5 mg/kg). Schemat leczenia po dawce początkowej zgodny z ChPL Kanuma® [74]
Okres leczenia i obserwacji	Do 5 lat.
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	5/9 pacjentów ukończyło ≥24 miesiące uczestnictwa w badaniu; 4 pacjentów zmarło
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie całkowite	Główny punkt końcowy - przeżycie całkowite w 12 miesiącu życia
Pozostałe punkty końcowe	- ocena przeżycia po 12 miesiącach życia, przeprowadzana co 6 miesięcy; - ocena wzrostu/rozwoju na podstawie siatek centylowych WHO, dostosowana do wieku, ocena masy ciała i obwodu ramienia; - ocena parametrów związanych z lipidami: zmiana poziomu LDL, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL, - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby, w tym: zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny całkowitej; ocena objętości wątroby i śledziony; - normalizacja poziomu hemoglobiny bez transfuzji i ocena parametrów hematologicznych; - przesiewowy test rozwoju Denver II służący do oceny umiejętności motorycznych precyzyjnych, adaptacyjnych, motorycznych dużej, językowych i osobowo-społecznych (opartych na wynikach i zgłaszanych przez rodziców)
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym reakcje związane z infuzją, immunogenność.
Metody oceny punktów końcowych	
Wyniki przedstawiono w odniesieniu dla wszystkich pacjentów żyjących w danym punkcie czasowym.	

LDL – lipoproteiny niskiej gęstości, HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości.

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowych publikacji [1] (wraz z Suplementem) i [14], które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [2]-[8], [15]-[18] i rejestrów badań klinicznych [45], [46] oraz dodatkowych referencji [21], [22], [76].

Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła 3,0 miesiące (zakres 1,1–5,8 miesiąca); ośmiu z dziewięciu pacjentów spełniło określone wcześniej kryteria niepowodzenia wzrostu/rozwoju. U siedmiu z dziewięciu pacjentów dawki sebelipazy alfa zwiększono do dawek raz w tygodniu wynoszących 1 mg/kg, 3 mg/kg lub 5 mg/kg. Jeden pacjent z przeciwciałami neutralizującymi i mniejszą niż oczekiwano poprawą wzrostu w porównaniu z innymi niemowlętami otrzymał dawkę sebelipazy zwiększoną do 5 mg/kg raz w tygodniu. U drugiego pacjenta dawkę zwiększono do 5 mg/kg tygodniowo z powodu utrzymującego się podwyższonego poziomu transaminaz, hipoalbuminemii, słabego przyrostu masy ciała i złego ogólnego samopoczucia. W momencie przeprowadzenia analizy pierwotnej pacjenci otrzymali w sumie 462 infuzje (w tym 141 infuzji sebelipazy alfa w dawce 1,0 mg/kg, 295 infuzji w dawce 3,0 mg/kg i 8 infuzji w dawce 5,0 mg/kg). Średni czas ekspozycji na lek wynosił 60,3 tygodnia (zakres 0,1–164,7 tygodnia). W ostatnim okresie obserwacji (26 stycznia 2016 r.) pięciu pacjentom, którzy przeżyli 24 miesiące, podano ogółem 838 wlewów sebelipazy alfa. U wszystkich pięciu

pacjentów wymagane było zwiększenie dawki sebelipazy alfa do 3,0 mg/kg, a dwóch pacjentów otrzymywało dawkę 5,0 mg/kg [1].

U wszystkich 9 pacjentów włączonych do badania na początku badania występowały istotne zaburzenia czynności wątroby; u 8 wystąpiły wczesne zaburzenia wzrostu [1], [6].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI BADANIA VITAL (LAL-CL03)

Przeżycie w 12. miesiącu życia (główny punkt końcowy) oraz ocena przeżycia ogółem

Tabela 3. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza przeżycia [1], [14], [9], [10].

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=9
Pacjenci, którzy dożyli do 12 miesiąca życia, n (%) – główny punkt końcowy	26 stycznia 2016 roku [1] i finalna analiza danych [14], [9], [10], [12]	6/9 (67%), 95% CI: 29,9; 92,5
Pacjenci, którzy dożyli do 18 miesiąca życia, (%)	Finalna analiza danych [9], [10], [12]	5/9 (56%), 95% CI: 21,2; 86,3
Pacjenci, którzy dożyli do 24 miesiąca życia, (%)	Finalna analiza danych [9], [10], [12]	5/9 (56%), 95% CI: 21,2; 86,3
Pacjenci, którzy dożyli do 36 miesiąca życia, (%)	28 sierpnia 2016 i finalna analiza danych [9], [10], [12]	5/9 (56%), 95% CI: 21,2; 86,3
Pacjenci, którzy dożyli do 48 miesiąca (4 roku) życia, (%)	Finalna analiza danych [14], [12]	5/9 (56%), 95% CI: 21,2; 86,3
Pacjenci, którzy dożyli do 60 miesiąca (5 roku) życia, (%)	Finalna analiza danych [22]	5/9 (55,6%)*

* W referencji [12] podano, że 43% pacjentów przeżyło do ≥ 60 miesiąca życia [95% CI: 9,9; 81,6].

Pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim było przeżycie do 12 miesiąca życia, osiągnęło sześciu z dziewięciu pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym (67%; 95% CI 29,9; 92,5) leczonych sebelipazą alfa, a wszystkich sześciu pacjentów żyło na dzień 10 czerwca 2014 r. (było w wieku 12,0, 15,7, 15,8, 20,4, 25,1 i 42,2 miesiąca) [1].

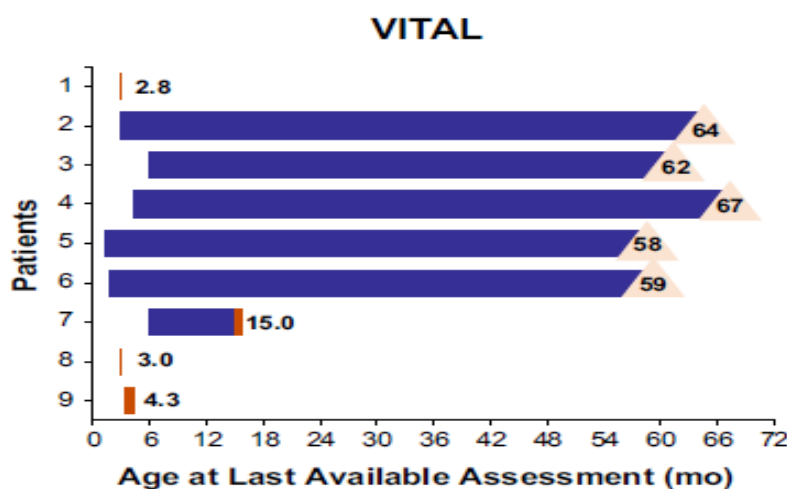
Spśród trzech pacjentów, którzy zmarli przed ukończeniem 12 miesiąca życia, dwóch otrzymało tylko jeden wlew sebelipazy alfa, a jeden tylko cztery wlewy sebelipazy alfa; zgony te uznano za niezwiązane lub mało prawdopodobne, aby były związane z lekiem; mediana wieku w momencie zgonu dla tych 3 pacjentów wynosiła 2,9 miesiąca (zakres: 2,8-4,3 miesiąca) [1], [5].

Jedno z 6 niemowląt, które żyły ponad 12 miesięcy, zmarło w wieku 15 miesięcy, z powodu nagłego zgonu sercowego, który uznano za mało prawdopodobnie związany z zastosowaniem sebelipazy alfa. U tego pacjenta występowały inne choroby współistniejące, zwykle niezwiązane z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w tym nadciśnienie tętnicze, które poprzedzało rozpoznanie choroby, przetrwały otwór owalny i choroba hemoglobiny E. Uważano, że nadciśnienie, które występowało przed włączeniem do badania, było związane z przeciążeniem płynami (ang. *fluid overload*); pacjenci byli leczeni furosemidem, amlodypiną i klonidyną. W przypadku tych chorych zaobserwowano podwyższony poziom reniny i aldosteronu w osoczu krwi, jednakże wielkość nerek (mierzona za pomocą USG) mieściła się w górnej granicy normy. Wyniki sekcji zwłok wskazywały na wczesną marskość wątroby. W płucach i jelitach wykazano zmiany ksantomatyczne; również w śledzionie i szpiku kostnym zaobserwowano rozległe wakuole lipidowe i makrofagi obciążone lipidami, co jest zgodne z obrazem choroby podstawowej [1].

W momencie analizy danych przeprowadzonej 26 stycznia 2016 roku, 5 pacjentów stosujących sebelipazę alfa ukończyło co najmniej 24 miesiące życia (mediana wieku: 3 lata i 4 miesiące; zakres: 2 lata i 11 miesięcy – 5 lat i 2 miesiące), co jest wynikiem niezwykle rzadko obserwowanym w rozpatrywanej populacji pacjentów, z początkiem choroby w wieku niemowlęcym. Mediana czasu udziału w badaniu tych pacjentów wyniosła 2 lata i 10 miesięcy, a maksymalny czas ekspozycji na badany lek wyniósł 4 lata i 9 miesięcy [1].

W momencie kolejnej analizy danych przeprowadzonej 28 sierpnia 2016 roku, 5 pacjentów przeżyło 3 lata życia lub więcej [2]. Pacjenci nadal żyli w sierpniu 2017 roku [18].

W czasie ostatecznej analizy wyników badania VITAL, mediana wieku pacjentów pozostających przy życiu wynosiła 5,2 lata (zakres: 4,8-5,6 roku). Oszacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo ukończenia 4 roku życia wynosiło 56% [14], [16].



Rysunek 1. Wiek pacjentów w momencie ostatniej dostępnej obserwacji w badaniu VITAL [14].

Tabela 4. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza mediany przeżycia pacjentów, którzy zmarli [9], [10].

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=9
Mediana wieku w momencie zgonu, pacjentów którzy zmarli w trakcie badania przed 12 miesiącem życia, [95% CI] (miesiące)	Finalna analiza danych [9], [10]	3,63 [2,8; 15,0], n=3

W przypadku 3 pacjentów leczonych sebelipazą alfa, którzy zmarli przed ukończeniem 12 miesiąca życia, mediana wieku w momencie zgonu wynosiła 3,63 miesiąca [9], [10].

Ocena parametrów związanych ze wzrostem i stopniem odżywienia

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

U wszystkich sześciu pacjentów, którzy przeżyli ponad 4. tydzień i osiągnęli wiek 12 miesięcy, podczas leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano wzrost centyli dla masy ciała odpowiedniej do wieku (mediana wyjściowego WFA= 3 [3,08] centyle; N = 8). Analiza pacjentów, którzy dożyli ≥ 24 miesięcy wykazała, że dwóch z pięciu pacjentów (40%), którzy przeżyli, osiągnęło poziom blisko lub powyżej 75. centyla WFA, dwóch pacjentów osiągnęło prawie lub powyżej 25. centyla WFA (40%), a u jednego pacjenta (20%) stabilizacja była w pobliżu lub powyżej 5. centyla WFA. Zwiększanie dawki sebelipazy alfa następowało na początku leczenia. U trzech pacjentów dodatkowo zwiększono dawkę po 12. miesiącu życia; u jednego pacjenta dawkę zwiększono z 1 mg/kg do 3 mg/kg, a u dwóch pacjentów dawkę zwiększono z 3 mg/kg do 5 mg/kg. Centyle WFA również ustabilizowały się, według ostatniej dostępnej oceny wśród pięciu pacjentów, a mediana WFA znajdowała się na 32. (31,8) centylu [1].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza masy ciała zależnej od wieku (WFA) [1], [21], [22], [76].

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=9
Zmiana wskaźnika WFA, n/N (%)	26 stycznia 2016 r. [1]	Około 75 centyla – 2/5 (40%) Około 25 centyla – 2/5 (40%) Około 5 centyla – 1/5 (20%)
Mediana WFA	26 stycznia 2016 r. [1]	32 centyle
Pacjenci z poprawą wyniku o 1 główny centyl, n (%)	260 tydzień (5 lat) [22]	2/6 (33,3%)
Pacjenci z poprawą wyniku o 2 główne centyle, n (%)		1/6 (16,7%)
Pacjenci z poprawą wyniku o 4 głównych centyli, n (%)		1/6 (16,7%)
Pacjenci z poprawą wyniku o 5 głównych centyli, n (%)		1/6 (16,7%)
Pacjenci z poprawą wyniku o 6 głównych centyli, n (%)		1/6 (16,7%)

Tabela 6. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza zmiany masy ciała zależnej od wieku (WFA) [9], [10].

Punkt końcowy	Punkt czasowy badania	Sebelipaza alfa
Zmiana WFA w percentylach względem wartości wyjściowej, mediana (zakres)	12 miesiąc	7,468 (5,35 – 13,77), N=4
	24 miesiąc	21,787 (0,91 – 30,37), N=5
	36 miesiąc	14,037 (-0,35 – 98,00), N=5
	48 miesiąc	15,770 (4,06 – 86,50), N=5
	60 miesiąc	19,869 (7,36 – 71,39), N=5

Na początku badania mediana wzrostu zależnego od wieku (LFA) wynosiła 1,8% (N = 8). Dane dotyczące LFA po rozpoczęciu leczenia były dostępne dla sześciu pacjentów, którzy przeżyli ponad 4 tygodnie [1].

Wartość LFA ulegała wahaniom, w finalnej analizie, ogółem poprawę LFA wykazano u 5 (83,3%) chorych. W badaniu VITAL średni percentyl LFA początkowo obniżył się w drugim tygodniu leczenia z wartości początkowej wynoszącej 20,30% do wartości 17,11%, ale następnie obserwowano poprawę LFA w kolejnych tygodniach leczenia sebelipazą do osiągnięcia wartości wynoszącej 39,32% w czasie ostatniej oceny tj. do 240. tygodnia [22].

W referencji [8] podano, że w przypadku 5 pacjentów leczonych sebelipazą alfa, którzy dożyli do ponad 3 roku życia (dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku) mediana percentyla masy ciała zmieniła się z 3,6% na początku badania do 35,1%.

W referencji [2] podano, że w przypadku 5 pacjentów, którzy dożyli do ponad 3 roku życia (dane zbierane do 28 sierpnia 2016 roku) mediana percentyla masy ciała zmieniła się z 3,1% na początku badania do 37,0% [2].

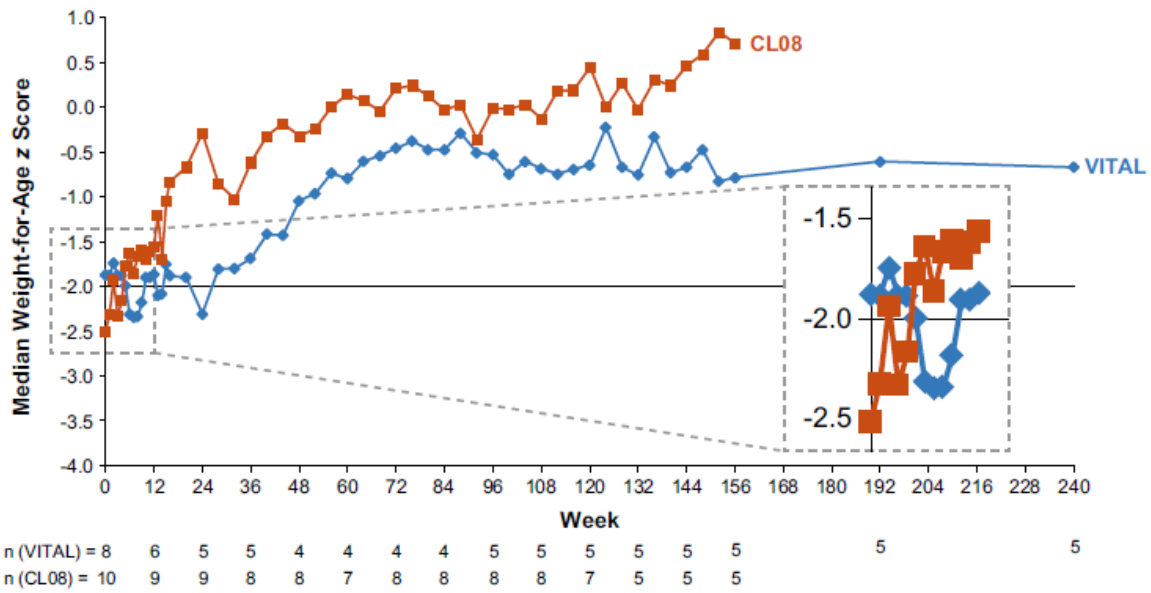
W badaniu VITAL oceniano także zmianę wskaźnika *z-score* dla zmiany masy ciała zależnie od wieku, długości ciała/wzrostu zależnego od wieku i obwodu ramienia zależnego od wieku, względem wartości określonej na początku badania.

W referencji [18] podano, że mediana masy ciała zależnej od wieku (wskaźnik *z-score*) wzrosła od wartości wyjściowej do 144 tygodnia badania.

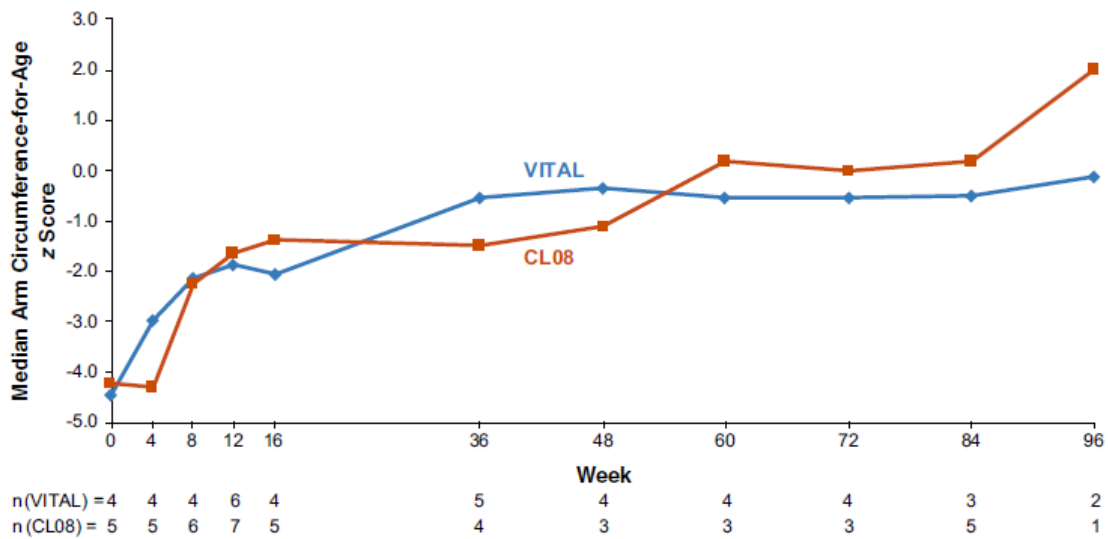
Tabela 7. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza wskaźnika *z-score* [14].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Sebelipaza alfa
Masa ciała zależna od wieku		
Z-score dla masy ciała zależnej od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-1,875 (-4,79; 0,74), N=8
	240 tydzień (60 miesiąc – wyniki z ostatniej wizyty dostępne dla >4 pacjentów)	-0,0669 (-1,41; 1,87), N=5
Długość ciała/wzrost zależny od wieku		
Z-score dla wzrostu zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-2,290 (-3,91; 0,87), N=8
	240 tydzień (60 miesiąc – wyniki z ostatniej wizyty dostępne dla >2 pacjentów)	-0,386 (-1,90; 1,76), N=5
Obwód w połowie ramienia zależny od wieku		
Z-score dla obwodu ramienia zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-4,450 (-5,98; -2,50), N=4
	84 tydzień (21 miesiąc, wyniki z ostatniej wizyty dostępne dla >2 pacjentów)	-0,490 (-1,96; 0,43), N=3

Zastosowanie sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, o początku w wieku niemowlęcym wiązało się ze wzrostem (poprawą) wskaźnika *z-score* dla zależnej od wieku masy ciała, wzrostu/długości ciała oraz obwodu ramienia, w finalnej analizie danych.



Rysunek 2. Mediana wskaźnika *z-score* dla masy ciała w stosunku do wieku - finalna analiza wyników badań VITAL i LAL-CL08. Dane zgłaszano co tydzień do 16. tygodnia terapii, następnie co 4 tygodnie do 156. tygodnia w obu badaniach, a następnie w 192. tygodniu (48. miesiąc) i 240. tygodniu (60. miesiąc) wyłącznie w badaniu VITAL. Linia pozioma wskazuje próg niedowagi [14].



Rysunek 3. Rysunek 4. Mediana wskaźnika *z-score* dla obwodu ramienia w stosunku do wieku - finalna analiza wyników badań VITAL i LAL-CL08. Dane zgłaszane w 0., 4., 8., 12., 16. tygodniu w badaniach VITAL i LAL-CL08, w 20. i 24. tygodniu wyłącznie w badaniu VITAL, a następnie co 12 tygodni od 36. do 96. tygodnia w obu badaniach; wartości przedstawiono tylko dla tygodni, dla których dostępne są dane z obu badań [14].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – odsetek pacjentów spełniających kryteria niedożywienia w pierwotnej analizie skuteczności (pacjenci, którzy przeżyli do 12. miesiąca życia) [1], [9], [10].

	Punkt czasowy									
	Wyjściowo	Tydzień 2	Tydzień 4	Tydzień 12	Tydzień 24	Tydzień 48	Miesiąc 24	Miesiąc 36	Miesiąc 48	Miesiąc 60
Zahamowanie wzrostu										
Pacjenci spełniający kryteria/poddani ocenie, n/N*	4/8	3/7	3/6	1/6	2/5	1/4	0/5	0/5	0/5	0/5
Odsetek pacjentów spełniających kryteria zahamowania wzrostu	50%	43%	50%	17%	40%	25%	0%	0%	0%	0%
Wyniszczenie										
Pacjenci spełniający kryteria/poddani ocenie, n/N	2/8	2/7	0/6	1/6	1/5	0/4	0/5	0/5	0/5	0/5
Odsetek pacjentów spełniających kryteria wyniszczenia	25%	29%	0%	17%	20%	0%	0%	0%	0%	0%
Niedowaga										
Pacjenci spełniający kryteria/poddani ocenie, n/N	2/8	3/7	2/6	3/6	3/5	0/4	1/5	0/5	0/5	0/5
Odsetek pacjentów spełniających kryteria niedowagi	25%	43%	33%	50%	60%	0%	20%	0%	0%	0%
Pacjenci bez zahamowania wzrostu, wyniszczenia i niedowagi										
Pacjenci spełniający kryteria/poddani ocenie, n/N	3/8	3/7	3/6	3/6	2/5	3/4	4/5	5/5	5/5	5/5
Odsetek pacjentów spełniających kryteria	38%	43%	50%	50%	40%	75%	80%	100%	100%	100%

* Dane wyjściowe były dostępne dla 8 pacjentów.

Odsetek pacjentów, którzy spełniali kryteria niedożywienia w podstawowej analizie, zmniejszał się wraz z czasem trwania leczenia sebelipazą alfa, a pod koniec badania żaden z pacjentów nie spełniał kryteriów niedożywienia, niedowagi, wyniszczenia czy zahamowania wzrostu [1].

W czasie analizy pierwotnej wymagania dotyczące wsparcia żywieniowego zostały obniżone (wylimitowane w przypadku dwóch pacjentów), a w analizie pacjentów, którzy dożyli wieku ≥ 24 miesięcy nie odnotowano stosowania żywienia pozajelitowego; czterech otrzymywało formułę zawierającą średniołańcuchowe triglicerydy i dietę o obniżonej zawartości tłuszczu, a jeden otrzymywał dietę nieograniczoną [1].

Parametry związane z funkcją wątroby

Tabela 9. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – zmiana parametrów biochemicznych, związanych z funkcją wątroby [1], [15], [14], [16], [17], [9], [10], [21].

Punkt czasowy	Wartości obserwowane*			Zmiana względem wartości wyjściowych*		
	n	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
ALT, U/L						
Wyjściowo	9	130,1 (95,5)	145,0 (16,0 - 297,0) 2,42 (0,3-5,0) μ kat/l	—	—	—
Tydzień 2	5	95,0 (90,9)	45,0 (21,0 - 241,0)	5	-60,0 (84,3)	-23,0 (-171,0 - 15,0)
Tydzień 4	5	34,0 (22,8)	31,0 (14,0 - 71,0)	5	-85,8 (93,0)	-33,0 (-226,0 - -4,0)
Tydzień 6	5	27,0 (16,1)	32,0 (8,0 - 48,0)	5	-92,8 (101,7)	-36,0 (-249,0 - -3,0)
Tydzień 12	5	28,2 (10,6)	27,0 (15,0 - 44,0)	5	-91,6 (113,6)	-24,0 (-273,0 - -4,0)
Tydzień 24	5	44,2 (28,8)	39,0 (15,0 - 90,0)	5	-65,2 (101,1)	-11,0 (-207,0 - 34,0)
Tydzień 48	4	28,5 (0,6)	28,5 (28,0 - 29,0)	4	-34,0 (59,6) % zmiana -29,6%	-13,5 (-121,0 - 12,0)
Tydzień 60	4	34,3 (5,7)	33,0 (29,0 - 42,0)	4	-28,3 (62,9)	-10,5 (-118,0 - 26,0)
Tydzień 72	4	34,8 (11,9)	34,0 (21,0 - 50,0)	4	-27,8 (48,3)	-8,5 (-99,0 - 5,0)
Tydzień 96	5	82,0 (91,5)	38,0 (27,0 - 244,0)	5	18,4 (125,7) % zmiana -7,4%	-5,0 (-111,0 - 228,0)
Tydzień 120	5	46,8 (14,3)	48,0 (27,0 - 63,0)	5	-16,8 (50,6)	-23,0 (-92,0 - 32,0)
Tydzień 144	5	60,2 (65,4)	32,0 (14,0 - 175,0)	5	-3,4 (73,7) % zmiana -12,5%	-4,0 (-100,0 - 107,0)
Tydzień 168	2	24,0 (12,7)	24,0 (15,0 - 33,0)	2	-18,0 (24,0)	-18,0 (-35,0 - -1,0)
Tydzień 192	1	37,0 (NA)	37,0 (37,0 - 37,0)	1	-31,0 (NA)	-31,0 (-31,0 - -31,0)
Tydzień 216	1	37,0 (NA)	37,0 (37,0 - 37,0)	1	-31,0 (NA)	-31,0 (-31,0 - -31,0)
Tydzień 240	1	26,0 (NA)	26,0 (26,0 - 26,0)	1	-42,0 (NA)	-42,0 (-42,0 - -42,0)
Koniec badania	4	-	26,5 (18-38) 0,44 (0,3-0,6) μ kat/l	4	-	-
AST, U/L						
Wyjściowo	9	293,78 (256,06)	125,00 (71,0 - 716,0) 2,09 (1,2-12,0) μ kat/l	—	—	—
Tydzień 2	4	123,50 (112,63)	77,00 (49,0 - 291,0)	4	-91,50 (110,00)	-42,50 (-256,0 - -25,0)
Tydzień 4	4	69,75 (36,95)	62,00 (35,0 - 120,0)	4	-139,5 (192,42)	-55,50 (-427,0 - -20,0)
Tydzień 6	5	50,00 (19,20)	48,00 (25,0 - 74,0)	5	-136,2 (188,85)	-62,00 (-473,0 - -31,0)
Tydzień 12	5	50,20 (18,13)	44,00 (33,0 - 75,0)	5	-136,00 (188,39)	-61,00 (-472,0 - -27,0)
Tydzień 24	5	62,60 (32,89)	56,00 (28,0 - 106,0)	5	-113,60 (185,84)	-57,00 (-441,0 - 15,0)
Tydzień 48	4	39,00 (5,72)	39,50 (32,0 - 45,0)	4	-44,50 (14,25)	-43,50 (-62,0 - -29,0)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



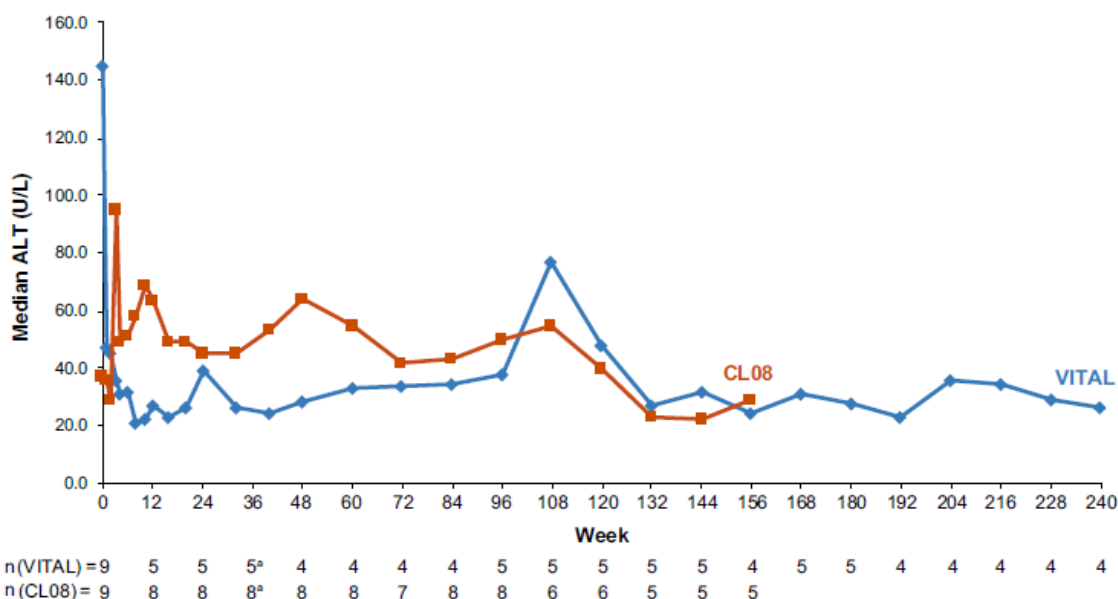
Punkt czasowy	Wartości obserwowane*			Zmiana względem wartości wyjściowych*		
	n	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
Tydzień 60	4	45,25 (9,54)	43,00 (37,0 - 58,0)	4	-38,25 (18,89)	-41,50 (-57,0 - -13,0)
Tydzień 72	3	54,3 (9,9)	59,0 (43,0 - 61,0)	3	-32,0 (19,5)	-33,0 (-51,0 - -12,0)
Tydzień 96	5	74,2 (43,8)	47,0 (42,0 - 142,0)	5	-17,6 (48,2)	-30,0 (-49,0 - 67,0)
Tydzień 120	5	61,6 (17,2)	58,0 (46,0 - 90,0)	5	-30,2 (21,2)	-25,0 (-62,0 - -4,0)
Tydzień 144	4	84,0 (86,0)	49,5 (26,0 - 211,0)	4	-7,3 (62,6)	-33,0 (-49,0 - 86,0)
Tydzień 168	1	55,0 (NA)	55,0 (55,0 - 55,0)	1	-70,0 (NA)	-70,0 (-70,0 - -70,0)
Tydzień 192	1	58,0 (NA)	58,0 (58,0 - 58,0)	1	-67,0 (NA)	-67,0 (-67,0 - -67,0)
Tydzień 216	1	72,0 (NA)	72,0 (72,0 - 72,0)	1	-53,0 (NA)	-53,0 (-53,0 - -53,0)
Tydzień 240	1	41,0 (NA)	41,0 (41,0 - 41,0)	1	-84,0 (NA)	-84,0 (-84,0 - -84,0)
Koniec badania	4	-	44,5 (41-54) 0,74 (0,7-0,9) µkat/l	4	-	-
Bilirubina, µmol/L						
Wyjściowo	8 [†]	130,67 (200,61)	28,95 (3,0 - 464,0)	—	—	—
Tydzień 2	5	133,73 (261,61)	10,00 (3,0 - 600,4)	4	40,19 (78,13)	1,71 (0,0 - 157,4)
Tydzień 4	5	6,94 (4,68)	4,00 (3,0 - 13,7)	4	-9,30 (16,66)	-1,50 (-34,2 - 0,0)
Tydzień 6	5	4,97 (2,89)	4,00 (2,0 - 9,0)	4	-11,26 (20,00)	-2,00 (-41,00 - 0,0)
Tydzień 12	4	4,78 (3,78)	3,57 (2,0 - 10,0)	3	-14,59 (24,40)	-1,00 (-42,8 - 0,0)
Tydzień 24	5	2,83 (1,36)	2,00 (2,0 - 5,1)	4	-12,69 (20,09)	-3,50 (-42,8 - -1,0)
Tydzień 48	4	2,25 (0,50)	2,00 (2,0 - 3,0)	3	-2,67 (2,52)	-3,00 (-5,0 - 0,0)
Tydzień 60	4	2,50 (0,58)	2,50 (2,0 - 3,0)	3	-2,33 (2,08)	-3,00 (-4,0 - 0,0)
GGT, U/L						
Wyjściowo	8 [†]	179,75 (335,0)	46,50 (14,0 - 1000,0)	—	—	—
Tydzień 2	3	290,67 (349,94)	138,00 (43,0 - 691,0)	3	-133,67 (163,64)	-107,00 (-309,0 - 15,0)
Tydzień 4	5	97,00 (108,9)	41,0 (14,0 - 268,0)	5	-169,80 (319,87)	-6,00 (-732,0 - 20,0)
Tydzień 6	5	73,40 (75,34)	73,4 (15,0 - 194,0)	5	-193,40 (346,29)	-23,00 (-806,0 - 1,0)
Tydzień 12	5	48,40 (51,30)	14,0 (10,0 - 122,0)	5	-218,40 (372,20)	-40,00 (-878,0 - 0,0)
Tydzień 24	5	69,60 (125,47)	15,0 (10,0 - 294,0)	5	-176,20 (301,55)	-30,0 (-706,0 - -2,0)
Tydzień 48	3	11,67 (3,06)	11,0 (9,0 - 15,0)	3	-58,67 (70,87)	-32,0 (-139,0 - -5,0)
Tydzień 60	3	11,67 (2,31)	13,0 (9,0 - 13,0)	3	-58,67 (69,37)	-34,0 (-137,0 - -5,0)
Albumina, g/dl						
Wyjściowo	9	-	29,0 (1340)	-	-	-
Koniec badania	4	-	32,0 (27-37)	-	-	-

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; GGT - gamma-glutamylotransferaza; NA = nie dotyczy. * Aby przeliczyć ALT, AST i GGT na jednostki SI (µkat/L), należy pomnożyć wartości z tabeli przez 0,0167.

[†]Dane wyjściowe były dostępne dla 8 pacjentów.

Podczas leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano szybkie zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i bilirubiny całkowitej, a działanie to obserwowano już po dawce początkowej wynoszącej 0,35 mg/kg. Normalizację poziomów transaminaz uzyskano u czterech z sześciu pacjentów (67%) z podwyższoną wyjściową aktywnością AST i u wszystkich czterech pacjentów (100%) z podwyższoną wyjściową aktywnością ALT, przy prawidłowym poziomie osiąganym pomiędzy 1. a 5. tygodniem. Stężenie gamma-glutamylotransferazy (GGT) znacznie spadło w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie ustabilizowało się, przy czym mediana obniżenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 40,0 U/l (0,67 $\mu\text{kat/l}$) do 12. tygodnia (n = 5).

Do daty granicznej analizy, czyli osiągnięcia przez pacjentów wieku ≥ 24 miesięcy, aktywność ALT spadła w porównaniu z wartością wyjściową aż o 67% i znajdowała się poniżej górnej granicy normy u czterech z pięciu pacjentów; aktywność AST spadła aż o 67%. Poprawie parametrów biochemicznych towarzyszyła poprawa objawów klinicznych, to jest zmniejszenie nasilenia biegunki, wymiotów i wzdęć brzucha, ze zmniejszeniem objętości wątroby i śledziony ocenianej w badaniu przedmiotowym i/lub USG jamy brzusznej [1], [14].



Rysunek 5. Mediana poziomów aminotransferazy alaninowej (ALT) podczas terapii sebelipazą alfa u pacjentów z badań VITAL i LAL-CL08 – finalne analizy danych. Aby przeliczyć na jednostki SI ($\mu\text{kat/L}$), wartości należy pomnożyć przez 0,0167. A) liczba pacjentów z 32. i 40. tygodnia [14].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – zmiana parametrów biochemicznych, związanych z funkcją wątroby u 5 pacjentów, którzy dożyli do co najmniej 24 miesiąca życia) - dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1].

Numer pacjenta	01-002	01-003	02-001	02-002	02-003
ALT, % zmiana względem wartości wyjściowych	-44%	-9%	-62%	-36%	-67%
ALT, × górna granica normy	0,2	0,7	0,65	0,4	1,2
AST, % zmiana względem wartości wyjściowych	-47%	-65%	-67%	-48%	-34%
Hemoglobina, % zmiana względem wartości wyjściowych	7%	75%	21%	17%	Bez zmian
Albumina, % zmiana względem wartości wyjściowych	63%	13%	-5%	9%	Bez zmian

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; GGT - gamma-glutamylotransferaza.

Poziom albuminy wzrósł w porównaniu z wartością wyjściową u trzech z pięciu pacjentów uczestniczących w badaniu i nieznacznie spadł u jednego pacjenta [1].

Ocena 5 pacjentów przeprowadzona 26 stycznia 2016 r. wykazała poprawę parametrów funkcji wątroby: mediana procentowej zmiany (zakres) poziomu aminotransferazy alaninowej w surowicy wynosiła -36,0% (-67,1% do -6,3%); aminotransferazy asparaginianowej, -47,9% (-67,2% do -34,0%) a hemoglobiny, +6,5% (-7,5% do 76,4%) [8].

Oceny dla 5 pacjentów, którzy ukończyli 3. rok życia, zbierane do dnia 28 sierpnia 2016 r. wskazywały na poprawę parametrów związanych z funkcją wątroby, a mediana procentowej zmiany (zakres) względem wartości wyjściowej aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy wynosiła -38% (od -85% do +11%); aminotransferazy asparaginianowej -59% (-64% do -34%) a albuminy +11% (+3% do +79%). Ponadto zaobserwowano poprawę objawów żołądkowo-jelitowych[2], [8].

W referencji [18] podano, że mediana poziomów aminotransferazy alaninowej spadła o 7,4% w 96. tygodniu (n=5) i o 12,5% w 144. tygodniu (n=5) badania; jako wartość wyjściową przyjęto jednakże medianę wartości wyjściowej dla 9 pacjentów, którzy zostali zrekrutowani do badania.

W badaniu przeprowadzono także ocenę objętości wątroby i śledziony.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza objętości śledziony i wątroby [14], [21], [22].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Sebelipaza alfa
Objętość wątroby, mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy		
Objętość wątroby	Wyjściowo	3,4 (3-4), N=3
	Koniec badania (120 tydzień)	1,6 (0,3-3), N=3
Poprawa (zmniejszenie) w ocenie wielkości wątroby w badaniu fizykalnym, u chorych, którzy przeżyli do ≥4. tygodnia	Tydzień 260 (5 lat)	6/6 (100%)
Niewyczuwalna wątroba w badaniu palpacyjnym u chorych, u których odnotowano zmniejszenie wielkości wątroby		4/6 (66,7%)
Objętość śledziony, mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy		
Objętość śledziony	Wyjściowo	7,0 (3-11), N=2
	Koniec badania (120 tydzień)	2,6 (2-7), N=3

Podczas terapii sebelipazą alfa obserwowano redukcję mediany objętości wątroby i śledziony [14], [2], [8].

Na początku badania VITAL nie wykonano biopsji wątroby ze względu na zły stan zdrowia niemowląt i potencjalne ryzyko związane z zabiegiem. U 1 pacjenta wykonano biopsję wątroby (i biopsję węzła chłonного) w 578. dniu z powodu adenomegalii jamy brzusznej i podejrzenia nowotworu złośliwego; nie raportowano wyników patologii związanych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [14].

Według danych przedstawionych w dokumencie EMA 2015 [76] podczas leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano poprawę w odniesieniu do splenomegalii, ponieważ podczas badania przedmiotowego (USG lub MRI) obserwowano poprawę wielkości śledziony u wszystkich 5 chorych, którzy mieli wyczuwalną śledzionę w chwili rozpoczęcia badania VITAL. Śledzionę niewyczuwalną w badaniu palpacyjnym zaobserwowano u 2 z 4 chorych z dostępnymi danymi do 20. tygodnia, oraz u 3 chorych z dostępnymi danymi do 36. tygodnia. Ponadto, znaczące zmniejszenie śledziony zaobserwowano u 4 chorych, którzy mieli śledziony o długości od 4 do 8 cm poza marginesem łuku żebrowego w chwili rozpoczęcia badania. Śledziony wszystkich 4 chorych nie były wyczuwalne w ostatniej ocenie.

Ocena parametrów hematologicznych i konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi

Stężenie hemoglobiny było nieprawidłowe na początku badania u pacjentów (N = 9; mediana 93,0 g/l; zakres 1,4–103,0 g/l; zgłaszane jako niskie u sześciu pacjentów). Pięciu pacjentów osiągnęło normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji przez co najmniej 4 tygodnie podczas leczenia przed datą analizy pierwotnej [1].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – ocena parametrów hematologicznych [1], [14], [9], [10].

Parametr	Data odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa	
Pacjenci z normalizacją poziomu hemoglobiny bez transfuzji krwi przez co najmniej 4 tygodnie badania	Data odcięcia danych: 10.06.2014 Mediana obserwacji: 60,3 (0,1; 164,7) [tygodni]	5/6 (83%)	
	Finalna analiza#	6/6 (100%)	
Utrzymanie poziomu hemoglobiny bez transfuzji krwi*	Data odcięcia danych: 10.06.2014 Mediana obserwacji: 60,3 (0,1; 164,7) [tygodni]	2/6 (33%)	
	Finalna analiza#	2/6 (33%)	
Czas do uzyskania normalizacją poziomu hemoglobiny bez transfuzji krwi przez co najmniej 4 tygodnie badania, mediana [95% CI] (miesiące)	Finalna analiza#	4,6 [0,3; 16,6]	
Poziom ferrytyny, mediana (zakres) [$\mu\text{g/l}$ (ng/ml)]	Finalna analiza#	Wyjściowo: 586,3 (253–48 740) Koniec badania (240 tydzień): 93,5 (42–123)	
Zmiana poziomu ferrytyny względem wartości wyjściowych, mediana (zakres) [$\mu\text{g/l}$]	Okres obserwacji	12 miesiąc	-294,40 (-562,2 do -271,0), N=3
		24 miesiąc	-239,00 (-298,0 do -235,0), N=3
		36 miesiąc	-262,95 (-566,6 do -166,0), N=4
		48 miesiąc	-268,00 (-278,0 do -179,0), N=3
		60 miesiąc	-213,00 (-543,9 do -155,0), N=3
Zmniejszenie stężenia ferrytyny względem wartości początkowych, n/N (%)	60 miesiąc (260 tydzień) [22]	6/6 (100%)	
Normalizacja stężenia ferrytyny u chorych z podwyższonym wynikiem na początku badania, n/N (%)	60 miesiąc (260 tydzień) [22]	4/4 (100%)	
Poziom hemoglobiny, mediana (zakres) [g/l]	Finalna analiza#	Wyjściowo: 93,0 (1–103) Koniec badania (240 tydzień): 115,5 (99–123)	

* bez transfuzji w 6. tygodniu i ze stężeniem hemoglobiny poniżej dostosowanej do wieku dolnej granicy normy w 8. tygodniu i kontynuacją leczenia przez ≥ 13 tygodni. #brak szczegółów co do daty/długości okresu obserwacji.

W czasie analizy pierwotnej, w styczniu 2016 roku dwóch pacjentów osiągnęło normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji (bez transfuzji w 6. tygodniu i ze stężeniem hemoglobiny poniżej dostosowanej do wieku dolnej granicy normy w 8. tygodniu i kontynuacją leczenia przez ≥ 13 tygodni). W dniu analizy po osiągnięciu przez pacjentów wieku ≥ 24 miesięcy, stężenie hemoglobiny zwiększyło się w porównaniu z wartością wyjściową u czterech z pięciu pacjentów uczestniczących w badaniu i nie

uległo zmianie w porównaniu z wartością wyjściową u pozostałego pacjenta. Żaden z pięciu pacjentów będących w trakcie badania nie wymagał transfuzji krwi od 1. roku życia i 11 miesięcy [1].

W momencie finalnej analizy, wszyscy z 6 pacjentów, dla których były dostępne wyniki, osiągnęło normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji, w tym 3 pacjentów, którzy na początku badania mieli niski poziom hemoglobiny. Szacowana mediana (95% przedział ufności [CI]) czasu do osiągnięcia normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji wyniosła 4,6 (0,3–16,6) miesiąca. Dwóch z tych pacjentów osiągnęło także utrzymanie normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji przez 13 tygodni lub dłużej [14].

Mediana wyjściowej liczby płytek krwi wyniosła $173,0 \times 10^9/l$ ($N = 9$; zakres $2,6$ – $563,0 \times 10^9/l$; zgłoszona jako niska u czterech pacjentów). Liczba płytek krwi wykazywała tendencję wzrostową w porównaniu z wartością wyjściową [1].

Poziom ferrytyny w surowicy był podwyższony na początku badania u sześciu z siedmiu pacjentów, na podstawie dostępnych danych; mediana wartości wyniosła $586 \mu g/L$ (zakres 253 – $48\ 740 \mu g/L$). Ogółem terapia sebelipazą alfa wiązała się z obniżeniem poziomu ferrytyny. Po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa obserwowano szybkie i wyraźne zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Do 1. tygodnia mediana poziomów zmieniła się o $-122 \mu g/l$ (zakres od -6934 do $-72 \mu g/l$; $n = 4$), a do 6 tygodnia poziom zmienił się o $-269 \mu g/l$ (zakres od $-11\ 171$ do $-215 \mu g/l$; $N = 3$) [1].

Oceny dla 5 pacjentów, którzy ukończyli 3. rok życia, zbierane do dnia 28 sierpnia 2016 r. wskazywały na poprawę, a mediana procentowej zmiany (zakres) dla hemoglobiny wynosiła $6,5\%$ ($-7,5\%$ do $+76,4\%$) [2], [8].

Profil lipidowy

Hipertriglicydemię zaobserwowano u czterech z sześciu pacjentów z dostępnymi pomiarami na początku badania. W analizie pierwotnej (2016 rok) u wszystkich czterech pacjentów po rozpoczęciu podawania sebelipazy alfa stwierdzono zmniejszenie stężenia triglicerydów w surowicy i osiągnięcie prawidłowego poziomu triglicerydów w surowicy. Poziom cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości był niski na początku badania lub w pierwszej dostępnej ocenie u wszystkich sześciu pacjentów, którzy przeżyli do co najmniej 24 miesiąca życia, i wzrósł u pięciu z tych pacjentów w trakcie leczenia. Poziom cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości zmniejszył się u pięciu z sześciu pacjentów (80%), którzy przeżyli co najmniej 24 miesiąca życia podczas leczenia i normalizował się u dwóch pacjentów, którzy mieli podwyższony poziom LDL na początku leczenia lub w podczas pierwszej dostępnej oceny [1].

W poniższej tabeli przedstawiono profil lipidowy podczas finalnej oceny (w momencie zakończenia badania).

Tabela 13. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – ocena profilu lipidowego – finalna analiza [14].

Parametr	Punkt czasowy w badaniu	Sebelipaza alfa
Cholesterol całkowity, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	139,2 (67–225), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	112,1 (93–131), N=5
Cholesterol całkowity, mediana (zakres) [mmol/l]	Wyjściowo	3,6 (2–6), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	2,9 (2–3), N=3
LDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	109,4 (19–194), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	64,2 (63–75), N=3
LDL-C, mediana (zakres) [mmol/l]	Wyjściowo	2,8 (0,5–5), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	1,7 (2–2), N=3
HDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	8,9 (0–10), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	18,9 (13–19), N=3
HDL-C, mediana (zakres) [mmol/l]	Wyjściowo	0,2 (0,0–0,3), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	0,5 (0,3–0,5), N=3
Triglicerydy, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	163,9 (31–218), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	99,2 (90–237), N=3
Triglicerydy, mediana (zakres) [mmol/l]	Wyjściowo	1,9 (0,4–3), N=5
	Koniec badania (240 tydzień)	1,1 (1–3), N=3

HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny niskiej gęstości.

Podczas terapii sebelipazą alfa zaobserwowano obniżenie mediany poziomu cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL oraz wzrost poziomu cholesterolu HDL-.

Ogółem 4 pacjentów otrzymywało leki modyfikujące stężenie lipidów (cholestyramina, n = 3; inne, n = 1). Spośród tych 4 pacjentów, 3 przyjmowało lek modyfikujący stężenie lipidów na początku badania i kontynuowało jego przyjmowanie przez cały okres badania w tej samej lub wyższej dawce; czwarty pacjent rozpoczął stosowanie leku modyfikującego stężenie lipidów podczas badania, a dawkę zwiększono w trakcie badania [14].

Ocena rozwoju

W badaniu VITAL wykonano przesiewowy test rozwoju Denver II, który służy do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych. Wyniki dla

każdej z czterech kategorii testu zostały zinterpretowane przez oceniającego jako „normalne” [prawidłowe], „podejrzane” lub „niestabilne”.

Dane z testu Denver II były dostępne na początku badania tylko dla trzech pacjentów, ze względu na wymóg, aby pacjenci musieli mieć co najmniej 1 miesiąc w dniu oceny i wykazywać wystarczającą responsywność, aby można było przetestować każdy obszar umiejętności w teście. W 24. tygodniu (N = 5) umiejętności motoryczne, adaptacyjne, językowe i personalno-społeczne były prawidłowe u czterech pacjentów i „podejrzane” u jednego pacjenta. Motorykę dużą sklasyfikowano jako prawidłową u dwóch pacjentów i podejrzane u trzech pacjentów. Dane z późniejszych punktów czasowych były zgodne z danymi z 24. tygodnia badania i stwierdzono, że rozwój był w większości prawidłowy. W analizie ≥ 24 miesięcy, czterech z pięciu pacjentów biorących udział w badaniu wykazało wynik prawidłowy w teście Denver II; rozwój jednego pacjenta został oceniony jako prawidłowy w trzech z czterech kategorii, ale sklasyfikowany jako „podejrzany” ze względu na język. Najstarszy pacjent objęty badaniem rozpoczął naukę w przedszkolu w wieku 3 lat i w porównaniu z rówieśnikami uczęszczał do szkoły bez żadnych zgłaszanych trudności [1].

Oceny z testu Denver II dla 5 pacjentów, którzy ukończyli 3. rok życia, zbierane do dnia 28 sierpnia 2016 r. wskazywały na prawidłowy rozwój u 4/5 pacjentów (80%), a u jednego – podejrzany (20%) [2], [8]. Również w finalnej analizie danych wyniki testu pozostawały stabilne, a u żadnego pacjenta nie odnotowano „niestabilnych” wyników [14].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI BADANIA VITAL (LAL-CL03)

W czasie badania VITAL pacjentom podano łącznie 1249 infuzji sebelipazy alfa [14].

Ogólny profil bezpieczeństwa i poszczególne zdarzenia niepożądane

Zgłaszane zdarzenia niepożądane wynikały głównie z powikłań i chorób współistniejących związanych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Ogółem nasilenie 95% zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, zgłoszonych w czasie całego badania, uznano za łagodne do umiarkowanych [1], [14].

Tabela 14. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1] i finalna analiza [14], [9], [10].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=9 Dane zbierane do stycznia 2016 roku	Sebelipaza alfa, N=9 Finalna analiza
Jakiegokolwiek TEAE	9 (100%)	9 (100%)
Jakiegokolwiek TEAE związane z zastosowanym leczeniem	6 (67%)	6 (67%)
Jakiegokolwiek reakcja związana z infuzją	5 (56%)	5 (56%)
Jakiegokolwiek reakcja związana z infuzją o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	-	5 (56%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	9 (100%)	9 (100%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	1 (11%)	1 (11%)
Jakiegokolwiek poważne TEAE	-	4 (44%)
Modyfikacja dawkowania z powodu TEAE*	7 (78%)	7 (78%)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE	0 (0%)	0 (0%)
Zgon	4 (44%)	4 (44%)
Zgon związany z zastosowanym leczeniem	0 (0%)	0 (0%)

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. *Wszystkie modyfikacje dawki polegały na zwiększeniu dawki w oparciu o niewystarczającą odpowiedź kliniczną. Objawy niewystarczającej odpowiedzi klinicznej również uznano za zdarzenia niepożądane.

Tabela 15. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) w podziale na interwały czasowe – dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1].

Punkt końcowy, n (%)	Okres leczenia		
	0-3 miesiące [^] , N=9	>3-6 miesięcy [^] , N=6	>6-12 miesięcy [^] , N=6
Jakiegokolwiek TEAE	8 (89%)	5 (83%)	6 (100%)
Jakiegokolwiek TEAE związane z zastosowanym leczeniem	4 (44%)	1 (17%)	3 (50%)
Jakiegokolwiek reakcja związana z infuzją	3 (33%)	2 (33%)	3 (50%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	7 (78%)	4 (67%)	4 (67%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)
Modyfikacja dawkowania z powodu TEAE*	3 (33%)	1 (17%)	1 (17%)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zgon	3 (33%)	0 (0%)	1 (17%)
Zgon związany z zastosowanym leczeniem	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. *Wszystkie modyfikacje dawki polegały na zwiększeniu dawki w oparciu o niewystarczającą odpowiedź kliniczną. Objawy niewystarczającej odpowiedzi klinicznej również uznano za zdarzenia niepożądane. [^] Dane dotyczące nieczęstych zdarzeń niepożądanych były niedostępne w przypadku jednego pacjenta od tygodnia 0 do tygodnia 39 (~9 miesiąca).

Ogółem u wszystkich pacjentów wystąpiły jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane, a u 11% chorych odnotowano ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Niemniej jednak u żadnego pacjenta nie przerwano leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, w czasie analizy danych 26 stycznia 2016 roku [1] jak i 28 sierpnia 2016 roku [2].

U jednego pacjenta wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (tachykardia, bladość, dreszcze i gorączka), niezwiązane z leczeniem sebelipazą alfa, które ustąpiły [6], [8], [14], [3], [4], [5], [7].

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – poszczególne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły u co najmniej dwóch pacjentów - dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1] (spójne z danymi z 260 tygodnia badania [9], [10]).

Klasyfikacja układów/narządów, preferowana terminologia	Sebelipaza alfa – wszyscy pacjenci, N=9	
	Liczba zdarzeń	Pacjenci ze zdarzeniami, n (%)
Jakiegokolwiek TEAE	461	9 (100%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	93	8 (89%)
Biegunka	39	6 (67%)
Wymioty	32	6 (67%)
Ząbkowanie	3	2 (22%)
Choroba refluksowa przełyku	2	2 (22%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	29	6 (67%)
Obniżenie apetytu	5	2 (22%)
Odwodnienie	3	2 (22%)
Niedobór witaminy D	3	2 (22%)
Niedobór witaminy K	3	2 (22%)
Niedobór witaminy E	2	2 (22%)
Kwasica metaboliczna	2	2 (22%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	35	6 (67%)
Wysypka	9	2 (22%)
Pokrzywka	8	3 (33%)
Pieluszkowe zapalenie skóry	7	4 (44%)
Egzema	3	3 (33%)
Rumień	2	2 (22%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	101	6 (67%)
Katar	20	5 (56%)
Zapalenie nosa i gardła	8	5 (56%)
Nieżyt żołądka i jelit	7	2 (22%)
Zakażenie w miejscu cewnika	6	3 (33%)
Infekcja związana z urządzeniem	6	3 (33%)
Zapalenie gardła	5	3 (33%)
Wirusowa infekcja ucha	3	2 (22%)

Klasyfikacja układów/narządów, preferowana terminologia	Sebelipaza alfa – wszyscy pacjenci, N=9	
	Liczba zdarzeń	Pacjenci ze zdarzeniami, n (%)
Infekcja wirusowa	3	2 (22%)
Zapalenie oskrzelików	2	2 (22%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	2	2 (22%)
Ospa wietrzna	2	2 (22%)
Infekcja ucha	2	2 (22%)
Choroba dłoni, stop i jamy ustnej	2	2 (22%)
Infekcje dróg moczowych	2	2 (22%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	82	6 (67%)
Gorączka	57	5 (56%)
Hipertermia	3	2 (22%)
Drażliwość	2	2 (22%)
Zaburzenia krwi i układu immunologicznego	10	6 (67%)
Anemia	5	4 (44%)
Anemia z niedoboru żelaza	2	2 (22%)
Limfadenopatia	2	2 (22%)
Zaburzenia kardiologiczne	10	5 (56%)
Tachykardia	6	2 (22%)
Bradykardia	2	2 (22%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	33	6 (67%)
Kaszel	20	4 (44%)
Wyciek z nosa	4	2 (22%)
Zaburzenia naczyniowe	7	4 (44%)
Bładość	2	2 (22%)
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	3 (33%)
Wodniak	2	2 (22%)
Zaburzenia ucha i błędnika	5	2 (22%)
Ból ucha	4	2 (22%)
Zaburzenia okulistyczne	3	3 (33%)
Zapalenie spojówek	2	2 (22%)

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane, zaburzenia krwi i układu limfatycznego, infekcje, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, stany ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Najczęściej zgłaszanymi TEAE, które uznano za powiązane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) były: wymioty, gorączka i pokrzywka [14].

Tabela 17. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – najczęściej notowane ciężkie zdarzenie niepożądane, notowane u co najmniej 2 pacjentów – finalna analiza (dane zbierane do 260 tygodnia badania) [9], [10].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=9
Gorączka	3 (33,3%)
Zakażenie w miejscu cewnika	2 (22,2%)
Infekcja związana z urządzeniem	2 (22,2%)
Infekcja wirusowa	2 (22,2%)

Do najczęściej notowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas stosowania sebelipazy alfa należała gorączka.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją definiowano jako każde zdarzenie niepożądane, które wystąpiło podczas 2-godzinowego wlewu sebelipazy alfa lub w ciągu 4 godzin po wlewie i zostało ocenione przez badacza jako co najmniej prawdopodobnie związane z sebelipazą alfa, lub jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane uznane przez badacza jako zgodne z reakcją nadwrażliwości i związane z podaniem badanego leku, niezależnie od czasu jaki upłynął od wlewu [1].

W pierwotnej analizie skuteczności reakcje związane z infuzją, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego wystąpiły u trzech pacjentów w związku z 47 z 462 podanych wlewów sebelipazy alfa. Od 26 stycznia 2016 r większość z 54 reakcji związanych z infuzją miała charakter łagodny lub umiarkowany (np. gorączka, wymioty). Cztery ciężkie reakcje związane z infuzją wystąpiły u jednego pacjenta (gorączka, błądź, dreszcze, tachykardia) w związku z tą samą infuzją. Trzy z tych reakcji uznano za ciężkie. Pacjentka była hospitalizowana przez noc i otrzymała dożylne antybiotyki ze względu na możliwą bakterię liniową; jednak wszystkie wyniki posiewów były negatywne. Wszystkie reakcje związane z infuzją skutecznie leczono poprzez modyfikację szybkości wlewu i leczenie lekami przeciwgorączkowymi, przeciwhistaminowymi i przeciwzapalnymi. Żaden z reakcji związanych z infuzją miały cech anafilaksji i nie spowodowały przerwania terapii sebelipazą alfa [1].

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – reakcje związane z infuzją – dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1].

Klasyfikacja układów/narządów, preferowana terminologia	Sebelipaza alfa – wszyscy pacjenci, N=9	
	Liczba zdarzeń	Pacjenci ze zdarzeniami, n (%)
Jakakolwiek reakcja związana z infuzją	54	5 (56%)
Zaburzenia kardiologiczne	6	2 (22%)
Tachykardia	6	2 (22%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7	4 (44%)
Wymioty	5	3 (33%)
Biegunka	1	1 (11%)
Odruchy wymiotne	1	1 (11%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	28	3 (33%)
Gorączka	19	3 (33%)
Dreszcze	4	1 (11%)
Hipertermia	2	1 (11%)
Wynaczynienie	1	1 (11%)
Obrzęk w miejscu infuzji	1	1 (11%)
Drażliwość	1	1 (11%)
Nieprawidłowości w wynikach badań	2	2 (22%)
Wzrost temperatury ciała	1	1 (11%)
Obniżenie saturacji tlenem	1	1 (11%)
Zaburzenia układu nerwowego	1	1 (11%)
Hipotonia	1	1 (11%)
Zaburzenia psychiatryczne	1	1 (11%)
Podniecenie	1	1 (11%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1	1 (11%)
Kaszel	1	1 (11%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5	3 (33%)
Pokrzywka	4	3 (33%)
Świąd	1	1 (11%)
Zaburzenia naczyniowe	3	2 (22%)
Bładość	2	2 (22%)
Nadciśnienie	1	1 (11%)

Do najczęściej notowanych reakcji związanych z infuzją należały: tachykardia, wymioty, gorączka i pokrzywka.

Immunogenność

U czterech pacjentów wystąpiły przeciwciała przeciwlekowe (ADA) podczas leczenia sebelipazą alfa, z których tylko u jednego pozytywny wynik ADA utrzymywał się do pierwotnej daty odcięcia zbierania danych. Dwóch z czterech pacjentów z dodatnim wynikiem testu na ADA uzyskało wynik pozytywny na obecność przeciwciał neutralizujących. U jednego z tych pacjentów dawkę sebelipazy alfa zwiększono do 5 mg/kg ze względu na obawy dotyczące szybkości przyrostu masy ciała [1], [6], [8], [14], [3], [4], [5]. Nie stwierdzono związku pomiędzy obecnością przeciwciał a bezpieczeństwem i skutecznością sebelipazy alfa [2].

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – immunogenność i zmiana dawkowania – finalna analiza# [14].

Punkt końcowy, n/N	Sebelipaza alfa, N=9
Finalna dawka sebelipazy alfa u pacjentów którzy przeżyli – 3 mg/kg, raz w tygodniu	3
Finalna dawka sebelipazy alfa u pacjentów którzy przeżyli – 5 mg/kg, raz w tygodniu	2
Tydzień badania, w którym po raz pierwszy podano dawkę sebelipazy alfa 3 mg/kg, mediana (zakres)	14 (6-91)
Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwlekowych, n/N	4/7
Pacjenci z przeciwciałami neutralizującymi ogółem, n/N	3/4
Pacjenci z przeciwciałami neutralizującymi, hamującymi komórkowy wychwyt enzymu, n/N	3/4
Pacjenci z przeciwciałami neutralizującymi, hamującymi aktywność enzymu, n/N	2/4

#brak szczegółów co do daty/długości okresu obserwacji.

Zgony

W badaniu VITAL 4 z 9 pacjentów zmarło, w tym 3 po otrzymaniu do 4 dawek sebelipazy alfa (1 pacjent zmarł w wieku 2,8 miesiąca z powodu niewydolności wątroby spowodowanej niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy; 1 pacjent zmarł w wieku 3,0 miesiąca z powodu zapalenia otrzewnej i krwotoku po zabiegu niezwiązanym z badaniem [paracenteza jamy brzusznej] oraz 1 pacjent zmarł w wieku 4,3 miesiąca z powodu zatrzymania krążenia). U jednego pacjenta w badaniu VITAL doszło do nagłej śmierci sercowej w wieku 15,0 miesięcy. Oceniono, że żaden ze zgonów nie był związany z terapią sebelipazą alfa [14], [5].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – BADANIE LAL-CL08

Do jednoramiennego, otwartego badania klinicznego II fazy LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76] kwalifikowano niemowlęta z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu i/lub mutacją genu *LIPA*, z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami szybkiej progresji choroby, wymagającymi pilnej interwencji medycznej.

Łącznie 10 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania rozpoczęło terapię sebelipazą alfa, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu. Dawka była zwiększana do 3,0 mg/kg u pacjentów, którzy spełniali kryteria zwiększania dawki określone w protokole. U pacjentów, którzy w dalszym ciągu spełniali kryteria zwiększania dawki, rozważano zwiększenie dawki do 5,0 mg/kg na tydzień. Zgodnie z poprawką do protokołu dla danego kraju, u pacjentów w Wielkiej Brytanii można było rozważyć dalsze zwiększenie dawki do 7,5 mg/kg raz na tydzień [14].

Okres leczenia i obserwacji wynosił do 3 lat; a głównymi punktami końcowymi była ocena profilu bezpieczeństwa i tolerancji sebelipazy alfa.

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Opis metodyki badania o akronimie LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76].

Opis metodyki badania	
Metody badania	Badanie II fazy, wielośrodkowe, prospektywne, otwarte
Populacja	<p>Główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niemowlęta z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu i/lub mutacją genu <i>LIPA</i>, objawami przedmiotowymi i podmiotowymi szybkiej progresji choroby, wymagającymi pilnej interwencji medycznej, w tym (ale nie tylko ograniczonymi do poniższych punktów): (1) znaczne wzdęcie brzucha i hepatomegalia; (2) zhamowanie rozwoju, o czym świadczy stosunek masy ciała do wzrostu co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej średniej dla płci i wieku; krzywa masy ciała przecięta w dół o więcej niż 2 główne linie percentyla na krzywych wzrostu WHO po wcześniejszym stabilnym wzroście; (3) zaburzenia krzepnięcia; (4) ciężka niedokrwistość; (5) rodzeństwo z szybko postępującym przebiegiem niedoboru kwaśnej lizosomalnej lipazy. <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 15.4).</p>
Grupa badana	<p>Sebelipaza alfa, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu. Dozwolone były modyfikacje stosowanej dawki (do maksymalnie 7,5 mg/kg).</p> <p>Schemat leczenia zgodny z ChPL Kanuma® [74].</p>
Okres leczenia i obserwacji	Do 3 lat.

Opis metodyki badania	
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	2/10 pacjentów zmarło, żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Bezpieczeństwo	Główny punkt końcowy profil bezpieczeństwa i tolerancji leku
Pozostałe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - ocena przeżycia; - ocena wzrostu/rozwoju na podstawie siatek centylowych WHO, dostosowanych do wieku, ocena masy ciała; - ocena parametrów związanych z lipidami: zmiana poziomu LDL, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL, - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby, w tym: zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny całkowitej; ocena objętości wątroby i śledziony oraz stłuszczenia i zwłóknienia wątroby; <ul style="list-style-type: none"> - ocena pacjentów niewymagających transfuzji krwi; - przesiewowy test rozwoju Denver II służący do oceny umiejętności motorycznych precyzyjnych, adaptacyjnych, motorycznych dużej, językowych i osobowo-społecznych (opartych na wynikach i zgłaszanych przez rodziców); <ul style="list-style-type: none"> - reakcje związane z infuzją; - ocena stanu odżywienia.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym reakcje związane z infuzją, immunogenność.
Metody oceny punktów końcowych	
Wyniki przedstawiono w odniesieniu dla wszystkich pacjentów żyjących w danym punkcie czasowym.	

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowej publikacji [14] (wraz z Suplementem), które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [11], [14]-[18], rejestrów badań klinicznych [12]-[13] oraz dodatkowych referencji [21], [22], [76].

U wszystkich pacjentów rozpoczęto leczenie sebelipazą alfa w dawce 1 mg/kg masy ciała podawanej dożylnie raz w tygodniu i z wyjątkiem 1 pacjenta, który zmarł po 4 wlewach, u wszystkich pozostałych pacjentów dawkę zwiększano do co najmniej 3 mg/kg raz w tygodniu zgodnie z kryteriami określonymi w protokole. Mediana (zakres) wieku w chwili rozpoczęcia leczenia sebelipazą alfa wynosiła 2,8 (0,5 do 4,1) miesiąca [11], [18].

W zidentyfikowanych referencjach przedstawiono dane zbierane do:

- 23 marca 2017 roku; średni czas uczestnictwa w badaniu wynosił 21,7 miesiąca [11];
- sierpnia 2017 roku [18];
- momentu finalnej analizy, po 156 tygodniach badania (39 miesiącach) [14].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI BADANIA LAL-CL08

Przeżycie w 12. miesiącu oraz ocena przeżycia ogółem

Według stanu na 23 marca 2017 r. w badaniu uczestniczyło 8 pacjentów, a wszyscy oprócz jednego osiągnęli wiek > 12 miesięcy (mediana [zakres] 25,1 [11,4 do 37,5] miesięcy); średni czas uczestnictwa w badaniu wynosił 21,7 miesiąca a wszystkich 8 pacjentów nadal otrzymywało sebelipazę alfa. Najstarszy pacjent otrzymywał sebelipazę alfa przez 35,4 miesiąca. Odnotowano 2 zgony (u niemowląt w wieku 4,9 i 13,8 miesiąca) [11].

Podczas analizy danych w sierpniu 2017 roku, 8 pacjentów nadal żyło i kontynuowało terapię sebelipazą alfa [18].

W czasie finalnej analizy wyników badania LAL-CL08, mediana wieku pacjentów pozostających przy życiu wynosiła 3,2 lata (zakres: 2,3-3,4 roku) [14].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza przeżycia w okresie obserwacji do 36 miesięcy [14], [16], [13], [12].

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=10
Pacjenci, którzy dożyli do 12 miesiąca życia, n (%) [95% CI]	Finalna analiza danych (obserwacja do 36 miesięcy) [14], [13], [12]	9 (90%) [55,5; 99,7]
Pacjenci, którzy dożyli do 18 miesiąca życia, n (%) [95% CI]	Finalna analiza danych (obserwacja do 36 miesięcy) [13], [12]	8 (80%) [44,4; 97,5]
Pacjenci, którzy dożyli do 24 miesiąca (2 roku) życia, n (%) [95% CI]	Finalna analiza danych (obserwacja do 36 miesięcy) [13], [12]	8 (80%) [44,4; 97,5]
Pacjenci, którzy dożyli do 3 roku życia, n (%)	Finalna analiza danych (obserwacja do 36 miesięcy) [14], [13], [12]	8 (80%), w referencji [12] podano następujące wartości: 75% [95% CI: 34,9; 96,8]

Oszacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo dożycia do 12 miesiąca życia wynosiło 90% w populacji pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym, leczonych sebelipazą alfa, z kolei przeżycia do 2 roku życia zostało oszacowane na 90%, natomiast do 3 roku życia – na 80% [14].

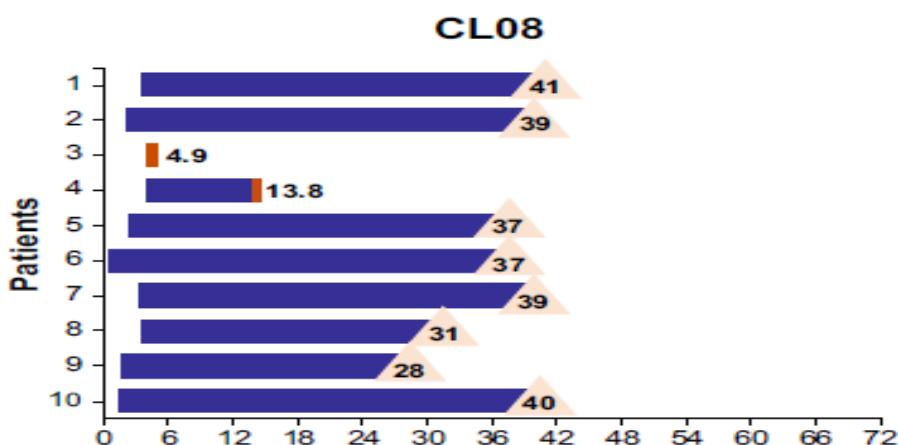
W finalnej analizie, mediana wieku zgonu 2 pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania została oszacowana na 9,33 miesięcy (zakres: 4,9; 13,8) [13], [12]. Jeden zgon spowodowany został wysiękiem osierdziowym powstałym na skutek martwicy ściany przedsionka związanej z wyciekaniem z wewnętrznie

podawanego wlewu dożylnego (chory osiągnął 4,9 miesiąc życia), natomiast 1 zgon nastąpił z powodu posocznicy (chory osiągnął 13,8 miesiąc życia). Chorzy, którzy zmarli podczas udziału w badaniu, otrzymali 4 lub 41 infuzji sebelipazy alfa przed śmiercią [22].

W połączonej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu VITAL i LAL-CL08, oszacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo przeżycia do 12 miesiąca życia wyniosło 79%, a do 5 lat 68%. Po wykluczeniu 4 pacjentów, którzy zmarli po otrzymaniu 4 lub mniej wlewów sebelipazy alfa, oszacowanie Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia do 12 miesiąca życia wyniosło 100%, a do 5 lat 87% w połączonej populacji [14]. Kontrastuje to z wynikami u pacjentów nieleczonych sebelipazą alfa, spośród których żaden nie dożył do 12 miesiąca życia.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza przeżycia z uwzględnieniem populacji pacjentów z badań VITAL i LAL-CL08 [14].

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=19
Pacjenci, którzy dożyli do 12 miesiąca życia, n (%)	Finalna analiza danych (obserwacja do 5 roku – 60 miesiąca) [14]	79% (100% po wykluczeniu 4 pacjentów, którzy zmarli po otrzymaniu 4 lub mniej wlewów sebelipazy alfa)
Pacjenci, którzy dożyli do 5 roku życia, n (%)	Finalna analiza danych (obserwacja do 5 roku – 60 miesiąca) [14]	68% (87% po wykluczeniu 4 pacjentów, którzy zmarli po otrzymaniu 4 lub mniej wlewów sebelipazy alfa)



Rysunek 6. Wiek pacjentów w momencie ostatniej dostępnej obserwacji w badaniu LAL-CL08 [14].

Ocena parametrów związanych ze wzrostem

W badaniu LAL-CL08 oceniano zmianę wskaźnika *z-score* dla zmiany masy ciała zależnie od wieku (WFA) względem wartości określonej na początku badania.

Wskaźniki masy ciała w stosunku do wieku pacjentów, w 48. tygodniu wahały się od -1,4 do 0,7, a mediana wzrostu *z-score* wyniosła 2,1 [11].

W referencji [18] podano, że mediana masy ciała zależnej od wieku (*z-score*) wzrosła od wartości wyjściowej do 144 tygodnia badania.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza wskaźnika *z-score* [14].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Sebelipaza alfa
Masa ciała zależna od wieku		
Z-score dla masy ciała zależnej od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-2,515 (-4,45; 0,84), N=10
	156 tydzień	0,711 (-0,51; 1,08), N=5
Długość ciała/wzrost zależny od wieku		
Z-score dla wzrostu zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-1,900 (-3,20; 0,47), N=9
	156 tydzień	0,209 (-1,20; 0,73), N=5
Obwód w połowie ramienia zależny od wieku		
Z-score dla obwodu ramienia zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-4,200 (-5,88; -1,73), N=5
	84 tydzień	0,190 (-1,42; 1,08), N=5

Zastosowanie sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, o początku w wieku niemowlęcym wiązało się ze wzrostem (poprawą) wskaźnika *z-score* dla masy ciała, wzrostu oraz obwodu ramienia zależnych od wieku, w finalnej analizie danych.

Po 36 miesiącach badania (144 tygodnie) obserwowana mediana zmiany wskaźnika *z-score* dla masy ciała w stosunku do wzrostu (WFH) wyniosła 3,07 (zakres: -1,0; 5,3).

W badaniu LAL-CL08 oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli istotną poprawę wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości początkowej. U wszystkich poddanych ocenie chorych, po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa, zwiększenie percentyla WFA było widoczne już w 24. tygodniu badania. Odsetek chorych, którzy osiągnęli istotną poprawę wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości początkowej i przekroczyli 2 główne centyle wynosił 25,0%. Taka sama liczba chorych przekroczyła 4 główne centyle, natomiast przekroczenie 3, 5, 6 i 9 głównych centyli odnotowano u pojedynczych chorych [22].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – częstość występowania poprawy masy ciała zależnej od wieku na siatce centylowej względem wartości początkowej – ostatnia obserwacja w badaniu# [22].

Punkt końcowy	Subpopulacja	Sebelipaza alfa, N=8
Istotna poprawa wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości początkowej	Ogółem	8 (100%)
	Chorzy, którzy przekroczyli 2 główne centyle	2 (25%)
	Chorzy, którzy przekroczyli 3 główne centyle	1 (12,5%)
	Chorzy, którzy przekroczyli 4 główne centyle	2 (25,0%)
	Chorzy, którzy przekroczyli 5 głównych centyli	1 (12,5%)
	Chorzy, którzy przekroczyli 6 głównych centyli	1 (12,5%)
	Chorzy, którzy przekroczyli 9 głównych centyli	1 (12,5%)

#brak danych na temat daty odcięcia zbierania danych/długości okresu obserwacji.

Tabela 25. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza zmiany względem wartości wyjściowych percentyli dla masy ciała zależnej od wieku (WFA) i długości ciała zależnej od wieku (LFA) [13], [12], [22].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Sebelipaza alfa
Masa ciała zależna od wieku		
Zmiana percentyli masy ciała zależnej od wieku, względem wartości wyjściowej, mediana (zakres)	12 miesiąc	27,760 (1,34 - 67,58), N=8
	24 miesiąc	41,276 (7,54 - 63,77), N=8
	36 miesiąc	59,310 (36,39 - 72,51), N=5
	39 miesiąc	59,072 (30,53; 74,17), N=5
	Ostatnia ocena#	46,350 (0,3; 95,01), N=10
Długość ciała/wzrost zależny od wieku		
Zmiana percentyli długości ciała/wzrostu zależnej od wieku, względem wartości wyjściowej, mediana (zakres)	12 miesiąc	37,584 (-29,95; 87,89), N=8
	24 miesiąc	27,498 (-40,32; 73,9), N=8
	36 miesiąc	10,188 (6,83; 57,25), N=5
	39 miesiąc	26,321 (8,73; 67,60), N=5,
	Ostatnia ocena#	11,203 (-38,89; 67,60), N=9

#brak danych na temat daty odcięcia zbierania danych/długości okresu obserwacji.

Terapia sebelipazą alfa wiązała się ze wzrostem centyli dla masy ciała i wzrostu, względem wartości wyjściowych.

W abstrakcie [15], [17] podano, że mediana centyla masy ciała wyniosła 0,2 (N=9) wyjściowo i wzrosła o 27,2 (N=7) w 48. tygodniu, 45,5 (n=5) w 96. tygodniu i 61,7 (n=3) w 144. tygodniu terapii.

Ocena osiągania kamieni milowych rozwoju

Badacze i rodziny pacjentów odnotowali zadowalający postęp rozwojowy odpowiedni do wieku wszystkich pacjentów [11].

Ocena parametrów związanych z funkcją wątroby

Podczas analizy danych w sierpniu 2017 roku, w wyniku terapii sebelipazą alfa mediana aktywności aminotransferazy alaninowej obniżyła się o 55,2% w 96. tygodniu (n=5) i o 90,3% w 144. tygodniu (n=2) terapii. Odnotowano także poprawę poziomu aminotransferazy asparaginianowej i albuminy [18], [15], [17].

Tabela 26. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) –finalna analiza parametrów funkcji wątroby [14], [13], [12], [21].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Sebelipaza alfa
Aminotransferaza alaninowa (ALT), mediana (zakres)		
Aktywność ALT w U/l	Wyjściowo	37,0 (28-248), N=9
	Koniec badania (156 tydzień; około 39# miesięcy)	29,0 (22-106), N=5
Aktywność ALT w μkat/l	Wyjściowo	0,62 (0,5-4,1), N=9
	Koniec badania (156 tydzień; około 39# miesięcy)	0,48 (0,4-1,8), N=5
Zmiana aktywności ALT względem wartości wyjściowych, mediana (zakres) [u/l]	Miesiąc 12	0 (-175 – 66), N=7
	Miesiąc 24	14,0 (-207 – 80), N=7
	Miesiąc 36	-42,0 (-224 – 6), N=4
Aminotransferaza asparaginianowa (AST), mediana (zakres)		
Aktywność AST w U/l	Wyjściowo	99,5 (56-441), N=8
	Koniec badania (156 tydzień; około 39# miesięcy)	44,0 (38-110), N=5
Aktywność AST w μkat/l	Wyjściowo	1,66 (0,9-7,4), N=8
	Koniec badania (156 tydzień; około 39# miesięcy)	0,73 (0,6-1,8), N=5
Zmiana aktywności AST względem wartości wyjściowych, mediana (zakres) [u/l]	Miesiąc 12	-33,5 (-322 – 8), N=6
	Miesiąc 24	-4,0 (-90 – 36), N=5
	Miesiąc 36	-101,0 (-351 do -9), N=3
Albumina, mediana (zakres)		
g/l	Wyjściowo	20,0 (18-29)
	Koniec badania (156 tydzień; około 39# miesięcy)	33,0 (20-37)

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa; U – jednostka. #obliczone przez Autorów Analizy, przy założeniu, że jeden miesiąc=4 tygodnie.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w referencji [22], w badaniu LAL-CL08 obserwowano zarówno wzrosty jak i spadki wartości mediany dla ALT w analizowanym okresie obserwacji, przy czym pod koniec badania obserwowano obniżenie aktywności tego enzymu. W przypadku aktywności AST, jej zmniejszenie było widoczne już podczas pierwszej wizyty (po pierwszej przyjętej dawce, która odbyła się w 1. tygodniu badania) i utrzymywało się przez cały okres leczenia sebelipazą alfa. Po 36 i po 39 miesiącach terapii sebelipazą alfa odnotowano zmianę aktywności ALT o odpowiednio -42,0 i -39,5 U/l

(mediana zmiany wyniku) oraz zmianę aktywności AST o -101 i -100 U/l. Dla ostatniego obserwowanego pomiaru, mediana zmiany aktywności ALT wynosiła 1,0 (zakres: -219; 69), a dla AST -34,5 (zakres: -331; -8) U/l. Początkowo w badaniu obserwowano wzrost stężenia GGT u części chorych, a następnie od 6. tygodnia do 20. tygodnia spadek aktywności GGT u większości z nich. Następnie obserwowano stabilizację aktywności GGT. W trakcie ostatniej przeprowadzonej w badaniu obserwacji, mediana zmiany aktywności GGT względem wartości początkowej wynosiła -66,7 (zakres: -97,3; 215,8) j.m./l [22].

Stężenie bilirubiny całkowitej początkowo rosło u części chorych. Od 3. tygodnia odnotowano spadek stężenia bilirubiny u większości chorych. Do około 8 tygodnia trwania leczenia sebelipazą alfa obserwowano dalsze obniżenie stężenia bilirubiny całkowitej a następnie stabilizację tego parametru. W trakcie ostatniej przeprowadzonej w badaniu obserwacji, mediana zmiany stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowej wynosiła -63,64 (zakres: -92,3; 100,0) $\mu\text{mol/l}$ [22].

Normalizację aktywności aminotransferazy alaninowej uzyskano u 3 pacjentów z nieprawidłowym wyjściowym poziomem ALT, a normalizację aminotransferazy asparaginianowej uzyskano u 50% pacjentów z nieprawidłowymi wyjściowymi poziomami AST, w finalnej analizie danych Odnotowano ponadto wzrost poziomu albumin w wyniku terapii sebelipazą alfa [14].

W badaniu LAL-CL08 oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT). Po zakończeniu leczenia sebelipazą alfa odsetek ten wynosił 83,3% chorych. Wśród chorych, u których nie zaobserwowano normalizacji aktywności GGT wykazywano jej poprawę wraz z dalszym leczeniem sebelipazą alfa.

W badaniu LAL-CL08 oceniano również odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia bilirubiny całkowitej. Po zakończeniu leczenia sebelipazą alfa odsetek ten wynosił 100,0% chorych. Wskazano także, iż u wszystkich 6 chorych u których występowały wartości prawidłowe w chwili rozpoczęcia badania, utrzymał się prawidłowy poziom bilirubiny całkowitej w czasie trwania leczenia [22].

W badaniu LAL-CL08 oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację aktywności fosfatazy alkalicznej. Wynosił on 100,0% chorych w czasie ostatniej oceny. W trakcie trwania badania, bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa, zaobserwowano spadek aktywności fosfatazy alkalicznej z normalizacją osiągniętą w 1. lub 2. tygodniu badania i utrzymującą się na prawidłowym poziomie podczas większości pozostałych ocen [22].

Tabela 27. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – normalizacja parametrów funkcjonowania wątroby [22].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Sebelipaza alfa
Normalizacja aktywności ALT u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	156 tygodni (około 39# miesięcy)	3/7 (42,9%)
Normalizacja aktywności AST u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	156 tygodni (około 39# miesięcy)	3/6 (50%)
Normalizacja aktywności ALP u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	Ostatnia ocena (w referencji brak danych na temat długości okresu obserwacji)	2/2 (100%)
Normalizacja aktywności GGT u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)		5/6 (83,3%)
Normalizacja poziomu bilirubiny całkowitej u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)		3/3 (100%)

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, ALP – fosfataza alkaliczna, GGT – gamma-glutamylotransferaza. #obliczone przez Autorów Analizy, przy założeniu, że jeden miesiąc=4 tygodnie; \$ w referencji źródłowej (AWA Kanuma z 2021 roku) nie podano szczegółów odnośnie długości obserwacji, przy czym prawdopodobnie jest to 156 tygodni.

Tabela 28. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza objętości śledziony i wątroby [14].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Sebelipaza alfa
Objętość wątroby, mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy		
Objętość wątroby	Wyjściowo	3,2 (0,1-4), N=7
	Koniec badania (156 tydzień; około 39# miesięcy)	1,9 (1-2), N=2
Objętość śledziony, mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy		
Objętość śledziony	Wyjściowo	5,8 (0,7-15), N=8
	Koniec badania (156 tydzień; około 39# miesięcy)	4,0 (2-6), N=2

#obliczone przez Autorów Analizy, przy założeniu, że jednym miesiącem=4 tygodnie.

Leczenie sebelipazą alfa wiązało się z poprawą (redukcją) objętości wątroby i śledziony określonych na podstawie badania USG jamy brzusznej, względem wartości wyjściowych [18], [15], [14]. Odsetki chorych, u których stwierdzono redukcję objętości wątroby i śledziony przy ostatniej ocenie wynosiły odpowiednio 80,0 i 60,0% [22].

Na początku badania LAL-CL08 nie wykonano biopsji wątroby ze względu na zły stan zdrowia niemowląt i potencjalne ryzyko związane z zabiegiem.

Niemniej jednak wyniki badania histopatologicznego wątroby były dostępne dla 6 pacjentów. Podczas pierwszej oceny (w 48. tygodniu lub później) u pacjentów na ogół występowało stosunkowo niewielkie zwłóknienie (jak wskazano w skali Ishaka), stłuszczenie mikropęcherzykowe oraz zapalenie zrazikowe lub wrotne, a także niskie wyniki w zakresie odsetka kolagenu, makrofagów i komórek fibrogennych. Czterech pacjentów biorących udział w badaniu zostało poddanych wielokrotnym ocenom, przy czym

pierwsza ocena miała miejsce albo w 48. tygodniu (3 pacjentów), albo w 63. tygodniu (1 pacjent) terapii sebelipazą alfa, a badania kontrolne wykonano w 96. tygodniu (3 pacjentów), 119. tygodniu (1 pacjent) i /lub 152. tygodniu (1 pacjent). Analiza zmian w histopatologii wątroby u tych 4 pacjentów nie wykazała żadnych stałych trendów w czasie [14].

Parametry hematologiczne

Podczas analizy danych w sierpniu 2017 odnotowano poprawę poziomu hemoglobiny [18].

W wyniku terapii sebelipazą alfa odnotowano wyraźne zmniejszenie mediany stężenia ferrytyny w surowicy od wartości początkowej do wartości mierzonej pod koniec okresu badania, a także wzrost mediany stężenia hemoglobiny. W zależności od stanu klinicznego pacjenci w ramach opieki klinicznej otrzymywali transfuzje krwi lub produkty krwiopochodne [14].

Tabela 29. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza parametrów hematologicznych [14], [13], [12].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Sebelipaza alfa
Ferrytyna, mediana (zakres)		
µg/l (ng/ml)	Wyjściowo	1750,5 (481–3020), N=2
	Koniec badania (156 tydzień)	62,1 (49–75), N=9
Zmiana poziomu ferrytyny względem wartości wyjściowych, mediana (zakres) [µg/l]	Miesiąc 12	-2957,00, N=1
	Miesiąc 24	-1722,0 (-2984,0 do -460,0), N=2
	Miesiąc 36	-
Hemoglobina, mediana (zakres)		
g/dl	Wyjściowo	90,0 (81–131), N=7
	Koniec badania (156 tydzień)	113,0 (103–129), N=4
Normalizacja poziomu hemoglobiny bez transfuzji		
Krótkoterminowa normalizacja poziomu hemoglobiny bez transfuzji, n (%)	Finalna analiza#	7 (70%)
Czas do uzyskania normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji, mediana [95% CI] (miesiące)	Finalna analiza#	5,5 [3,7; 19,6]

#brak szczegółów, prawdopodobnie 156 tydzień.

Normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji przez co najmniej 4 tygodnie (tj. krótkoterminową normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji) definiowano jako poziom hemoglobiny stale przekraczający dolną granicę normy dostosowaną do wieku przez co najmniej 4 tygodnie, bez transfuzji w tym okresie lub przez 2 tygodnie poprzedzające do pierwszego pomiaru hemoglobiny w tym okresie. W wyniku terapii sebelipazą alfa krótkoterminową normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji osiągnięto u 7 (70%) pacjentów, a szacowana mediana (95% CI) czasu do osiągnięcia normalizacji

poziomu hemoglobiny bez transfuzji wyniosła 5,5 (3,7–19,6) miesiąca. Większość pacjentów utrzymywała normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji przez co najmniej 13 tygodni; jednakże żaden pacjent nie spełnił formalnego kryterium utrzymania normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji [14].

Odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację liczby płytek krwi w badaniu LAL-CL08 oceniano po zakończeniu badania. W tym punkcie czasowym zaobserwowano, iż odsetek ten wynosił 75,0% chorych. U chorych tych odnotowano szybkie zwiększenie liczby płytek krwi już od 1. tygodnia i wartość prawidłowa była utrzymana do ostatniej oceny. U 3 chorych u których występowała wartość prawidłowa w chwili rozpoczęcia badania wykazano utrzymanie wartości prawidłowej do czasu ostatniej oceny [22].

Tabela 30. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – pacjenci z normalizacją parametrów hematologicznych/laboratoryjnych, podczas ostatniej oceny# [22].

Punkt końcowy	Sebelipaza alfa
Pacjenci z normalizacją stężenia albumin wśród chorych z nieprawidłowym stężeniem na początku badania, n/N (%)	4/8 (50%)
Redukcja stężenia ferrytyny w surowicy krwi u chorych z podwyższonym stężeniem na początku badania, n/N (%)	2/2 (100%)
Pacjenci z normalizacją liczby płytek krwi wśród chorych z nieprawidłowym stężeniem na początku badania, n/N (%)	3/4 (75%)

\$ w referencji źródłowej (AWA Kanuma z 2021 roku) nie podano szczegółów odnośnie długości obserwacji, przy czym prawdopodobnie jest to 156 tygodni.

U 50% pacjentów w wyniku terapii sebelipazą alfa odnotowano normalizację poziomu albumin a u 75% normalizację liczby płytek krwi.

Profil lipidowy

Tabela 31. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – ocena profilu lipidowego – finalna analiza [14].

Parametr	Punkt czasowy w badaniu	Sebelipaza alfa
Cholesterol całkowity, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	125,7 (97–1063), N=3
	Koniec badania (156 tygodni)	106,3 (85–205), N=4
Cholesterol całkowity, mediana (zakres) [mmol/l]	Wyjściowo	3,3 (3–28)
	Koniec badania (156 tygodni)	2,8 (2–5)
LDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	119,0 (62–143), N=3
	Koniec badania (156 tygodni)	76,6 (53–137), N=3

Parametr	Punkt czasowy w badaniu	Sebelipaza alfa
LDL-C, mediana (zakres) [mmol/l]	Wyjściowo	3,1 (2–4), N=3
	Koniec badania (156 tydzień)	2,0 (1–4), N=3
HDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	9,4 (8–12), N=4
	Koniec badania (156 tydzień)	13,1 (13–29), N=3
HDL-C, mediana (zakres) [mmol/l]	Wyjściowo	0,2 (0,2–0,3), N=4
	Koniec badania (156 tydzień)	0,3 (0,3–0,8), N=3
Triglicerydy, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	265,7 (71–424), N=5
	Koniec badania (156 tydzień)	151,1 (133–195), N=3
Triglicerydy, mediana (zakres) [mmol/l]	Wyjściowo	3,0 (0,8–5), N=5
	Koniec badania (156 tydzień)	1,7 (2–2), N=3

HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny niskiej gęstości.

Podczas terapii sebelipazą alfa zaobserwowano poprawę profilu lipidowego u pacjentów, w tym obniżenie mediany poziomu cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL-C, z nieznacznym wzrostem poziomu HDL-C.

Przez całe badanie 1 pacjentowi rutynowo podawano leki modyfikujące stężenie lipidów (fenofibrat w dawce 145 mg raz na dobę). Pacjent ten otrzymywał także 2 środki potencjalnie modyfikujące stężenie lipidów (olej *Carthamus tinctorius* i ester etylowy kwasu omega-3) od dnia 651 do końca badania. Dwóch innych pacjentów otrzymało leki modyfikujące krótkotrwale stężenie lipidów (atorwastatyną [kurs 13-dniowy] lub cholestyramina [kilka krótkich kursów]) [14].

Nieprawidłowe stężenia cholesterolu LDL, HDL i całkowitego cholesterolu zaobserwowano na początku badania dla kolejno 2, 1 i 1 chorego. Po zakończeniu badania, normalizację stężeń powyżej wymienionych parametrów zaobserwowano u wszystkich chorych (za wyjątkiem chorego z nieprawidłowym stężeniem cholesterolu HDL na początku badania, który nie uzyskał normalizacji), choć w trakcie jego trwania, u niektórych z chorych, stężenia te wahały się i sporadycznie okazywały się być nieprawidłowe. Podwyższone stężenie triglicerydów zgłoszono u 3 z 5 (60%) przebadanych na początku badania chorych. W związku ze stosowaniem sebelipazy alfa normalizację stężenia triglicerydów zaobserwowano u 66,7% chorych [22].

Tabela 32. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – normalizacja stężenia lipidów – ostatnia ocena# [14].

Parametr	Sebelipaza alfa
Normalizacja stężenia LDL u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	2/2 (100%)
Normalizacja stężenia HDL u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	0/1 (0%)
Normalizacja stężenia cholesterolu całkowitego u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	1/1 (100%)
Normalizacja stężenia triglicerydów u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	2/3 (66,7%)

#prawdopodobnie 156 tygodni (39 miesięcy) badania,

Ocena stanu odżywienia

Tabela 33. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – odsetek pacjentów spełniających kryteria niedożywienia w pierwotnej analizie skuteczności [13], [12].

	Punkt czasowy			
	Wyjściowo	Miesiąc 12	Miesiąc 24	Miesiąc 36
Zahamowanie wzrostu				
Pacjenci spełniający kryteria/poddani ocenie, n/N	4/9	0/8	0/8	0/5
Odsetek pacjentów spełniających kryteria zahamowania wzrostu	44,4%	0%	0%	0%
Wyniszczenie				
Pacjenci spełniający kryteria/poddani ocenie, n/N	5/9	0/8	0/8	0/5
Odsetek pacjentów spełniających kryteria wyniszczenia	55,6%	0%	0%	0%
Niedowaga				
Pacjenci spełniający kryteria/poddani ocenie, n/N	6/10	0/8	0/8	0/5
Odsetek pacjentów spełniających kryteria niedowagi	60%	0%	0%	0%

Stosowanie sebelipazy alfa wiązało się ze zniesieniem po 12, 24 i 36 miesiącach zahamowania wzrostu, wyniszczenia i niedowagi u wszystkich pacjentów, u których wyjściowo obserwowano te cechy.

Terapia sebelipazą alfa wiązała się z tendencją do normalizacji diety, chociaż większość pacjentów nadal wymagała pewnych modyfikacji żywieniowych (np. formuły zawierająca średniołańcuchowe triglicerydy, diety o ograniczonej zawartości tłuszczu lub suplementacji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach). W połączonych danych z badań VITAL i LAL-CL08, 9 z 13 pacjentów, którzy przeżyli, wymagało żywienia pozajelitowego na pewnym etapie badania, zazwyczaj na początku leczenia lub w czasie współistniejącej

choroby. W obu badaniach często wprowadzano zmiany w celu zaspokojenia potrzeb żywieniowych każdego pacjenta w trakcie leczenia [14].

Przesiewowy test rozwoju Denver II

W badaniu, wszystkie 4 analizowane na początku badania umiejętności w przesiewowym teście rozwoju Denver II (stan motoryki adaptacyjnej małej, stan motoryki dużej, umiejętności osobiste i społeczne oraz umiejętności językowe) u 4 chorych oceniano jako „podejrzane”. U 3 z tych chorych utrzymano taką ocenę do czasu ostatniej analizy (156. tyg.), a u jednego chorego od 48. tygodnia do ostatniej oceny umiejętności te oceniono jako „normalne”. W chwili rozpoczęcia badania 4 oceniane umiejętności oceniano jako „normalne” u 2 chorych. W chwili ostatniej oceny u 1 chorego nadal umiejętności te oceniano jako „normalne”, a u drugiego chorego jako „podejrzane” [22].

5.2.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI BADANIA LAL-CL08

W czasie finalnej analizy danych przeprowadzonej po 156 tygodniach badania, pacjenci trzymali 1193 infuzje sebelipazy alfa [14].

Ogólny profil bezpieczeństwa

Podczas analizy przeprowadzonej w sierpniu 2017 roku [18] i finalnej analizy po 156 tygodniach [14], u wszystkich pacjentów odnotowano co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane, ale żaden z pacjentów nie przerwał z tego powodu udziału w badaniu.

Ogółem, w finalnej analizie, nasilenie 98% zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia oceniono jako łagodne lub umiarkowane; 7 (70%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia [14].

Tabela 34. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) - finalna analiza (do 156 tygodni - 39 miesięcy) [14], [13].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10 Finalna analiza
Jakiegokolwiek TEAE	10 (100%)
Jakiegokolwiek TEAE związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem	8 (80%)
Jakakolwiek reakcja związana z infuzją	8 (80%)
Jakakolwiek reakcja związana z infuzją o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	6 (60%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	10 (100%)

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10 Finalna analiza
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	5 (50%)
Jakiegokolwiek poważne TEAE	7 (70%)
Modyfikacja dawkowania z powodu TEAE*	7 (70%)
Przerwanie leczenie z powodu TEAE	0 (0%)
Zgon	2 (20%)
Zgon związany z zastosowanym leczeniem	0 (0%)

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia, które uznano za powiązane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) były tachykardia, wymioty, gorączka, drażliwość, pobudzenie, niewydolność oddechowa, przyspieszony oddech i pokrzywka. Ciężkie zdarzenia niepożądane powiązane lub prawdopodobnie powiązane z badanym lekiem zgłoszono u 5 (50%) pacjentów leczonych sebelipazą alfa; z wyjątkiem u 1 pacjenta były to reakcje związane z infuzją (IAR). Pacjent, u którego wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane, inne niż reakcja związana z infuzją, rozpoczął leczenie sebelipazą alfa w 2 tygodniu życia, a w 6 miesiącu życia rozwinęło się nadciśnienie i umiarkowany białkomocz wraz z wysokim mianem przeciwciał przeciwelektrowych (ADA). Pacjent otrzymywał leczenie amlodypiną, rytuksymabem i bortezomibem, i przeszedł przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) w 30 miesiącu. Sześć miesięcy po HSCT u pacjenta rozwinął się zespół nerczycowy, prawdopodobnie wynikający z odkładania się krążących rozpuszczalnych kompleksów immunologicznych w kłębuszkach, i otrzymał wielokrotne wlewy albumin, furosemid, prednizolon, lizynopryl i bortezomib. W ciągu 8 miesięcy białkomocz pacjenta prawie się unormował [14].

Tabela 35. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – działania niepożądane w czasie ostatniej dostępnej oceny\$ [22].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10
Zaburzenia układu immunologicznego	
Ogółem	2 (20%)
Reakcja anafilaktyczna	1 (10%)
Nadwrażliwość	1 (10%)
Zaburzenia psychiczne	
Ogółem	6 (60%)
Drażliwość	5 (50%)
Pobudzenie	4 (40%)
Zaburzenia w obrębie oka	

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10
Ogółem	1 (10%)
Obrzęk powiek	1 (10%)
Zaburzenia serca	
Ogółem	7 (70%)
Tachykardia	7 (70%)
Zaburzenia naczyniowe	
Ogółem	1 (10%)
Rumienienie się	1 (10%)
Niedociśnienie	1 (10%)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Ogółem	4 (40%)
Niewydolność oddechowa	3 (30%)
Tachypnea	3 (30%)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ogółem	4 (40%)
Wymioty	3 (30%)
Biegunka	2 (20%)
Obrzęk warg	2 (20%)
Wzdęcia	1 (10%)
Rumień języka	1 (10%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Ogółem	5 (50%)
Pokrzywka	4 (40%)
Świąd	2 (20%)
Wysypka	2 (20%)
Wysypka świądowa	2 (20%)
Obrzęk naczynioruchowy	1 (10%)
Wysypka grudkowo-plamkowa	1 (10%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Ogółem	1 (10%)
Zespół nerczycowy	1 (10%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Ogółem	7 (70%)
Gorączka	7 (70%)
Badania diagnostyczne	
Ogółem	2 (20%)

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10
Obecność przeciwciała przeciwelekowych	2 (20%)
Zwiększona temperatura ciała	1 (10%)

§ w referencji źródłowej (AWA Kanuma z 2021 roku) nie podano szczegółów odnośnie długości obserwacji, przy czym prawdopodobnie jest to 156 tygodni.

Reakcje związane z infuzją

U 80% pacjentów odnotowano reakcje związane z infuzją. Ogółem w czasie finalnej analizy podano, że spośród 98 odnotowanych reakcji związanych z infuzją, 88% cechowało się nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Do najczęściej raportowanych reakcji związanych z infuzją należały:

- tachykardia (70%),
- gorączka (60%);
- drażliwość (50%);
- podniecenie/pobudzenie (40%);
- pokrzywka (40%) [14].

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – reakcje związane z infuzją, końcowa analiza danych (do 156 tygodni – 39 miesięcy) [14], [18].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10
Reakcje związane z infuzją ogółem	8 (80%)
Reakcje związane z infuzją, wymagające przeprowadzenia procedury odczulania zgodnej z protokołem badania	1 (10%)
Najczęściej raportowane reakcje związane z infuzją, %	
Tachykardia	70%
Gorączka	60%
Drażliwość	50%
Pobudzenie/podniecenie	40%
Pokrzywka	40%

Podczas analizy przeprowadzonej w sierpniu 2017 roku [18] i finalnej analizy danych [14] u jednego pacjenta wystąpiła reakcja związana z infuzją, wymagająca przeprowadzenia procedury odczulania zgodnej z protokołem badania. U wszystkich pozostałych pacjentów IAR udało się skutecznie opanować i wyleczyć, stosując lokalne, regularne protokoły leczenia, tak jak w badaniach dotyczących innych enzymatycznych terapii zastępczych [14], [16].

Zgony – szczegółowa analiza

Dwóch pacjentów zmarło w czasie badania: 1 pacjent zmarł w wieku 4,9 miesiąca z powodu wysięku osierdziowego spowodowanego martwicą ściany przedsionka związaną z wyciekaniem z założonego na stałe dostępu dożylnego (IV), a 1 pacjent zmarł w wieku 13,8 miesiąca z powodu posocznicy [14].

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – zgon; końcowa analiza (do 156 tygodni – 39 miesięcy) [14].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10
Zgony ogółem	2 (20%)
Przyczyny zgonów	
Wysięk osierdziowy spowodowany martwicą ściany przedsionka związaną z wyciekaniem z założonego na stałe dostępu dożylnego	1 (10%) Wiek pacjenta: 4,9 miesiąca
Posocznica	1 (10%) Wiek pacjenta: 13,8 miesiąca

Immunogenność

U sześciu z 10 pacjentów (60%) podczas ≥ 1 wizyty stwierdzono wykrywalne miano przeciwciał przeciwekowych; u wszystkich 6 wytworzyły się przeciwciała neutralizujące [11]. Dane sugerują, że przeciwciała neutralizujące miały wpływ na odpowiedź kliniczną u 3 pacjentów. U tych 3 pacjentów utrzymujące się i znacznie wyższe miana ADA (szczytowe miana w zakresie od 222 070 do 302 963) w porównaniu do pacjentów z dodatnim wynikiem badania na ADA, u których skuteczność sebelipazy alfa nie uległa zmianie (maksymalne miana w zakresie od 292 do 46 774).

Tabela 38. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – immunogenność i zmiana dawkowania – finalna analiza (do 156 tygodni – 39 miesięcy) [14].

Punkt końcowy, n/N	Sebelipaza alfa, N=10
Finalna dawka sebelipazy alfa/pacjenci, którzy przeżyli do końca badania	8/10
Finalna dawka sebelipazy alfa u pacjentów którzy przeżyli – 1 mg/kg, raz w tygodniu	1
Finalna dawka sebelipazy alfa u pacjentów którzy przeżyli – 3 mg/kg, raz w tygodniu	3
Finalna dawka sebelipazy alfa u pacjentów którzy przeżyli – 5 mg/kg, raz w tygodniu	4
Tydzień badania, w którym po raz pierwszy podano dawkę sebelipazy alfa 3 mg/kg, mediana (zakres)	12 (4-58)
Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwekowych na dowolnej wizycie, n/N	6/10 (60%)
Pacjenci z przeciwciałami neutralizującymi ogółem, n/N	6/6
Pacjenci z przeciwciałami neutralizującymi, hamującymi komórkowy wychwyt enzymu, n/N	6/6
Pacjenci z przeciwciałami neutralizującymi, hamującymi aktywność enzymu, n/N	6/6
Pacjenci, u których przeciwciała neutralizujące miały wpływ na odpowiedź kliniczną, n	3

U 3 niespokrewnionych pacjentów, u których ADA wpływały na skuteczność sebelipazy alfa, stwierdzono całkowitą delecję LIPA, w tym sąsiadującego genu 25-hydroksylazy cholesterolowej, CH25H. U tych 3 pacjentów rozwój wysokiego miana ADA był powiązany ze zmniejszeniem masy ciała zależnej od wieku

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



i innymi parametrami powodującymi brak prawidłowego rozwoju, co wskazywało na zmniejszoną skuteczność kliniczną [14].

5.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI BADANIA VITAL (LAL-CL03) oraz LAL-CL08 W PORÓWNANIU Z HISTORYCZNĄ GRUPĄ KONTROLNĄ

Z uwagi na fakt, że przeprowadzenie badania dla sebelipazy alfa kontrolowanego placebo, w populacji pacjentów z początkiem objawów lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym byłoby nieetyczne, dokonano porównania wyników, z zakresu między innymi przeżycia, z badania VITAL oraz LAL-CL08 dla pacjentów leczonych sebelipazą alfa, z historyczną grupą kontrolną z badania LAL-1-NH01, obejmującą 21 pacjentów nieleczonych sebelipazą alfa (tj. niemowlęta z naturalnym przebiegiem choroby) [1].

Badanie LAL-1-NH01 było zakończonym międzynarodowym, wielośrodkowym, retrospektywnym badaniem naturalnego przebiegu choroby u osób z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku przed 2. rokiem życia, zdiagnozowanych od 1 stycznia 1985 r. do 30 września 2011 r. Celem badania było scharakteryzowanie przeżycia chorych i kluczowych aspektów przebiegu klinicznego choroby oraz stworzenie historycznej grupy kontrolnej dla badań oceniających skuteczność enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy - fenotypem Wolmana. Należy podkreślić, iż w dokumencie EMA zaakceptowano fakt, iż w przypadku populacji pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym nie było etycznej możliwości przeprowadzenia badania kontrolowanego placebo [76].

Wyniki przeprowadzonego porównania należy interpretować z ostrożnością, z uwagi na ograniczenia opisane w rozdziale 11.

Analiza przeżycia

Tabela 39. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza przeżycia [1], [5].

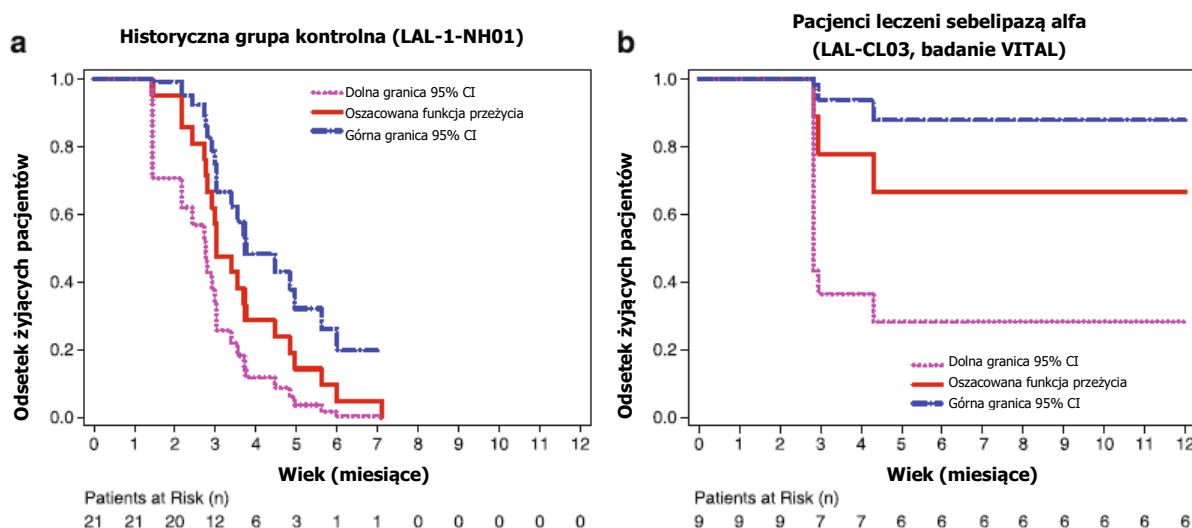
Punkt końcowy	Sebelipaza alfa – badanie VITAL, N=9	Sebelipaza alfa – badanie VITAL+ LAL CL08	Naturalny przebieg choroby (pacjenci nieleczeni sebelipazą alfa), N=21
Pacjenci, którzy dożyli do 12 miesięcy życia, n (%)	6/9 (67%), y 95% CI: 29,9; 92,5	79%	0/21 (0%), 95% CI: 0-16,1

W grupie pacjentów leczonych sebelipazą alfa w badaniu VITAL, 6/9 (67%) chorych z początkiem objawów niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym dożyło 12 miesięcy życia, podczas gdy w kohorcie niemowląt z historycznej grupy kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby, żaden z pacjentów nie dożył roku [1], [5].

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

Dla porównania wśród chorych z historycznej grupy kontrolnej zgon wystąpił u wszystkich 21 chorych, a mediana wieku chorych w chwili zgonu wynosiła jedynie 3 miesiące [22].

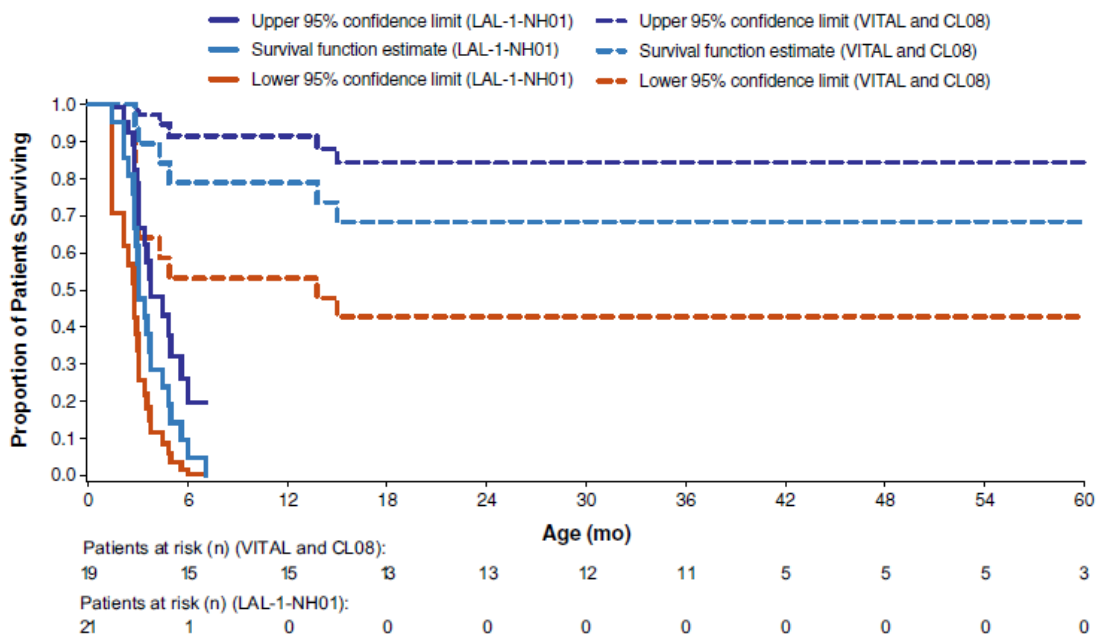
Pomimo ograniczeń tego typu porównania wynikającego z potencjalnych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów z obu badań czy rodzaju stosowanych terapii wspomagających, wyniki jednoznacznie wskazują na istotne klinicznie korzyści, w postaci wydłużenia przeżycia, ze stosowania sebelipazy alfa w populacji pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym.



Rysunek 7. Wykres przedstawiający przeżycie od urodzenia do 12 miesiąca życia. Krzywe Kaplana-Meiera dla (a) historycznej grupy kontrolnej nieleczonych pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (chorobą Wolmana) z wczesnymi zaburzeniami wzrostu (N = 21) z badania dotyczącego naturalnego przebiegu niedoboru lizosomalnej kwasji lipazy u niemowląt (badanie LAL-1-NH01) i (b) pacjentów z badania fazy II-III fazy o akronimie VITAL (LAL-CL03), leczonych sebelipazą alfa (N = 9). Pacjentów z historycznej grupy kontrolnej uznawano za nieleczonych, jeśli nie otrzymali przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, przeszczepu wątroby lub enzymatycznej terapii zastępczej. Niedobór wzrostu definiowano jako 1) zmniejszenie masy ciała o ≥ 2 z 11 głównych centyli na standardowym wykresie WHO dotyczącym masy ciała odpowiedniej do wieku lub 2) masę ciała w kilogramach poniżej 10 centyla w standardowym wykresie WHO dotyczącym masy ciała w odpowiedniej do wieku i brak przyrostu masy ciała w ciągu ostatnich 2 tygodni lub 3) utrata $\geq 5\%$ masy urodzeniowej u dzieci w wieku > 2 tygodni [1].

Dodatkowo, w referencji [14] dokonano porównania krzywych Kaplana-Meiera z zakresu przeżycia dla połączonej populacji pacjentów leczonych sebelipazą alfa w ramach badań VITAL i LAL-CL08 (N=19) z historyczną grupą kontrolną z badania LAL-1-NH01 (N=21), tj. niemowląt z naturalnym przebiegiem

choroby. Należy zaznaczyć, że charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania LAL-1-NH01 była podobna do charakterystyki pacjentów z badań VITAL i LAL-CL08.



Rysunek 8. Krzywe przeżycia oszacowane metodą Kaplana-Meiera, od urodzenia do 60 miesięcy, dla pacjentów z początkiem objawów niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym z badań VITAL i LAL-CL08 (połączona populacja) w porównaniu z nieleczonymi niemowlętami z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi szybko postępującą chorobą (badanie historii naturalnej LAL-1-NH01) [14].

Znamienny jest fakt, że w kohorcie nieleczonej sebelipazą alfa żaden z pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym nie dożył 12 miesiąca życia, podczas gdy w połączonej populacji pacjentów leczonych sebelipazą alfa w badaniach VITAL i LAL-CL08, 79% chorych dożyło do 12 miesiąca życia, a 68% chorych dożyło do 5 roku życia, co jest wynikiem bezprecedensowym, przemawiającym za wysoką skutecznością sebelipazy alfa.

Analiza parametrów związanych z funkcją wątroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 40. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza parametrów związanych z funkcją wątroby [21].

Punkt końcowy	Sebelipaza alfa		Naturalny przebieg choroby
	Badanie VITAL	Badanie LAL-CL08	Badanie LAL-1-NH01

Parametry antropometryczne

Wyraźną i szybką poprawę percentyli dla masy ciała zależnej od wieku (WFA) po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano u wszystkich 6 pacjentów z badania VITAL, którzy przeżyli dłużej niż 4. tydzień. Natomiast w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 zaobserwowano z czasem szybkie i wyraźne spadki percentyli WFA [76].

Zaobserwowano umiarkowaną poprawę percentyli długości ciała/wzrostu zależnego od wieku (LFA/HFA) po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa w badaniu VITAL. Chociaż połowa pacjentów, którzy przeżyli po 4. tygodniu, miała zmienne percentyle LFA/HFA, niemniej jednak wykazali oni ogólną poprawę podczas leczenia sebelipazą alfa. U pozostałych pacjentów początkowo obniżył się poziom LFA/HFA, ale ostatecznie powrócił do poziomu wyjściowego. Natomiast w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 zaobserwowano z czasem szybkie i wyraźne spadki percentyli LFA [76].

Tabela 41. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza parametrów antropometrycznych [76].

Punkt końcowy	Sebelipaza alfa	Naturalny przebieg choroby
	Badanie VITAL	Badanie LAL-1-NH01
Percentyle dla masy ciała zależnej od wieku (WFA)	Szybka i wyraźna poprawa u wszystkich 6 pacjentów, którzy przeżyli dłużej niż 4. tydzień	Szybkie i wyraźne spadki percentyli WFA
Percentyle długości ciała/wzrostu zależnego od wieku (LFA/HFA)	Umiarkowana poprawa; połowa pacjentów, którzy przeżyli po 4. tygodniu, miała zmienne percentyle LFA/HFA, niemniej jednak wykazali oni ogólną poprawę podczas leczenia sebelipazą alfa	Z czasem szybkie i wyraźne spadki percentyli LFA

Parametry hematologiczne

W badaniu VITAL u niemowląt z szybko postępującą chorobą zaobserwowano poprawę parametrów hematologicznych (tj. normalizację poziomu hemoglobiny niewymagającą transfuzji, TFNH). Spośród 6 pacjentów, którzy przeżyli po 4. tygodniu, u 5 osiągnięto normalizację TFHN przed datą odcięcia zbierania danych (stężenie hemoglobiny stale powyżej dolnej granicy normy dostosowanej do wieku przez co najmniej 4 tygodnie, bez transfuzji w tym okresie lub przez 2 tygodnie przed pierwszym pomiarem stężenia hemoglobiny w tym okresie). U 2 innych pacjentów osiągnięto również utrzymanie TFHN (wolni od transfuzji w 6. tygodniu terapii i niestwierdzony poziom hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy dostosowanej do wieku, począwszy od 8. tygodnia i utrzymujący się przez co najmniej 13 tygodni). Z kolei, w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01, transfuzje krwi przeprowadzono u 62,9% pacjentów w badaniu i nie zaobserwowano żadnych zmian w poziomie hemoglobiny od momentu rozpoznania choroby do śmierci [76].

Tabela 42. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza parametrów hematologicznych [76].

Punkt końcowy	Sebelipaza alfa	Naturalny przebieg choroby
	Badanie VITAL	Badanie LAL-1-NH01
Parametry hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> - poprawa parametrów hematologicznych (tj. normalizacja poziomu hemoglobiny niewymagającą transfuzji, TFNH); - spośród 6 pacjentów, którzy przeżyli po 4. tygodniu, u 5 osiągnięto normalizację TFHN; - 2 innych pacjentów osiągnięto również utrzymanie TFHN (wolni od transfuzji w 6. tygodniu terapii i niestwierdzony poziom hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy dostosowanej do wieku, począwszy od 8. tygodnia i utrzymujący się przez co najmniej 13 tygodni) 	brak zmian w poziomie hemoglobiny od momentu rozpoznania choroby do śmierci
Transfuzje krwi*	0%	62,9%

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

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU NIEMOWLĄT Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – BADANIE DEMARET I WSP. 2021

Do retrospektywnego, jednoramiennego i wielośrodkowego badania Demaret i wsp. 2021 [19], przeprowadzonego we Francji, kwalifikowano pacjentów z chorobą Wolmana tj. z szybko postępującym fenotypem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, o wczesnym początku.

Łącznie 5 pacjentów z potwierdzonym niedoborem aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy i obecnością mutacji w genie LIPA spełniło kryteria włączenia do badania. Wczesna śmierć rodzeństwa pacjentów

włączonych do niniejszego badania pozwoliła na postawienie diagnozy przed pierwszym miesiącem życia u trzech z nich.

Terapię z zastosowaniem sebelipazy alfa rozpoczynano w średnim wieku wynoszącym 1 miesiąc (zakres: 0–4). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej sebelipazę alfa podawano w średniej dawce wynoszącej 3 mg/kg masy ciała raz w tygodniu. Aby zmniejszyć częstotliwość wlewów, u jednego z pacjentów przeprowadzono próbę wlewów co dwa tygodnie, z dawką w przybliżeniu dwukrotnie większą od tygodniowej (5 mg/kg masy ciała/co 2 tygodnie). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 82 miesiące (zakres: 12 – 116).

W chwili rozpoznania wszyscy pacjenci otrzymywali dietę beztłuszczową wzbogaconą w triglicerydy średniołańcuchowe (25–30% całkowitego spożycia energii); powyższa suplementacja była stopniowo zmniejszana do 15% całkowitego spożycia energii, a nawet zupełnie zarzucona u dwóch pacjentów (w wieku 3,5 i 6,5 lat). Następnie do diety włączono mleko o niskiej zawartości tłuszczu, ale utrzymano ograniczenie spożycia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Trzej pacjenci wymagali karmienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, ale u dwóch z nich możliwe było zaprzestanie takiego karmienia odpowiednio w wieku 6 miesięcy i 2 lat.

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania Demaret i wsp. 2021 [19] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Opis metodyki badania Demaret i wsp. 2021 [19].

Opis metodyki badania	
Metody badania	Badanie ogólnokrajowe, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe.
Populacja	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy; - obecność mutacji w genie <i>LIPA</i>. <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 15.4).</p>
Grupa badana	<p>Sebelipaza alfa, podawana dożylnie w średniej dawce 3 mg/kg masy ciała raz na tydzień, N=5.</p> <p>Aby zmniejszyć częstotliwość wlewów, u jednego z pacjentów przeprowadzono próbę wlewów co dwa tygodnie, z dawką w przybliżeniu dwukrotnie większą od tygodniowej (5 mg/kg masy ciała/co 2 tygodnie).</p> <p style="text-align: center;">Schemat leczenia zgodny z ChPL Kanuma® [74]</p>
Okres leczenia i obserwacji	Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 82 miesiące (zakres: 12 – 116) a czas obserwacji trwał do 10 lat.
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Brak osób utraconych z okresu leczenia i obserwacji. W momencie publikacji wszyscy pacjenci żyli (przeżycie 100%).
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - ocena parametrów związanych z profilem lipidowym; - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby; - ocena parametrów związanych ze wzrostem; - ocena przeżycia całkowitego; - ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia; - poziom witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

Opis metodyki badania

Metody oceny punktów końcowych

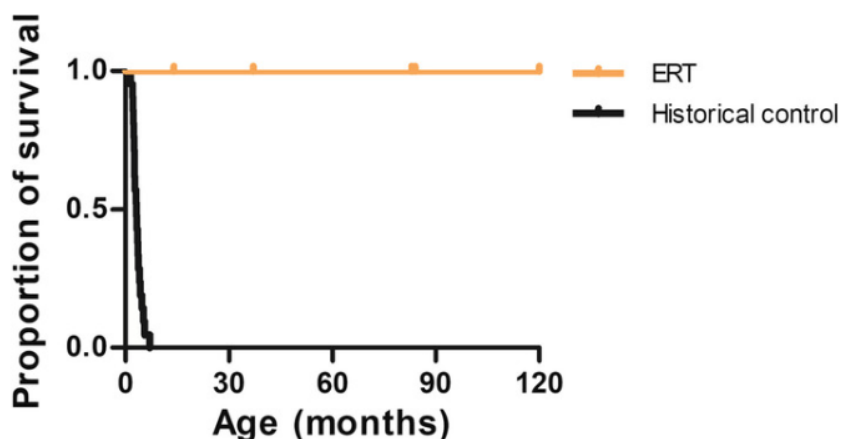
Do porównania wartości ocenianych parametrów sprzed leczenia względem wartości w trakcie leczenia sebelipazą alfa zastosowano jednostronny test Manna-Whitneya z 95% CI. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowej publikacji [19].

5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI BADANIA DEMARET I WSP. 2021

Przeżycie całkowite

W momencie publikacji wszyscy pacjenci żyli (przeżycie całkowite: 100%), podczas gdy w historycznej grupie kontrolnej żaden z pacjentów nie dożył do 12 miesiąca życia.



Wykres 1. Przeżycie całkowite u pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa. Proporcja przeżycia pacjentów leczonych enzymatyczną terapią zastępczą z użyciem sebelipazy alfa (ERT, n=5) w porównaniu z pacjentami z kohorty historycznej (LAL-1-NH01, N=21) [19].

Tabela 44. Ocena przeżycia w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].

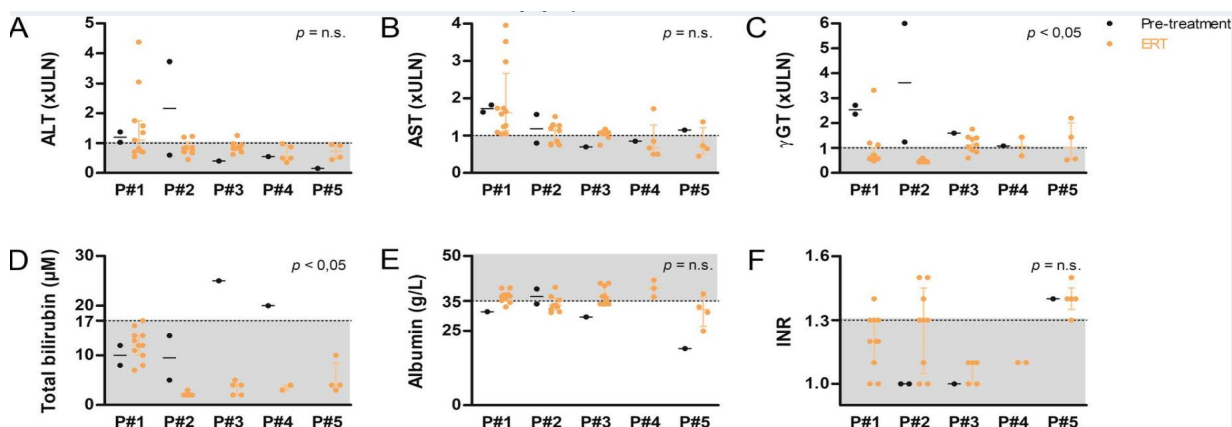
	Sebelipaza alfa, N=5	Historyczna grupa kontrolna z badania LAL-1-NH01/*, N=21
Pacjenci, którzy dożyli do 5 lat (120 miesięcy)	5 (100%)	0 (0%)

*pacjenci z naturalnym przebiegiem choroby, nieleczeni sebelipazą alfa.

Punkty końcowe związane z funkcją wątroby

Podczas leczenia sebelipazą alfa aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, gamma-glutamylotranspeptydazy, bilirubiny całkowitej i albuminy wykazywały tendencję do poprawy względem wartości wyjściowych u wszystkich pacjentów, a w przypadku poziomu GGT i bilirubiny całkowitej

uzyskany wynik był istotnie statystycznie niższy względem wartości wyjściowych. W momencie ostatniej obserwacji, wyniki odnośnie żadnego z enzymów wątrobowych nie były prawidłowe u wszystkich pacjentów [19].



Wykres 2. Zmiana wyników związanych z czynnością wątroby u pięciu pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa: wyniki dla poziomu A) aminotransferazy alaninowej (ALT); B) aminotransferazy asparaginianowej (AST); C) gamma-glutamylotranspeptydazy; D) bilirubiny całkowitej; E) albuminy i F) międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, mierzone u pacjentów (P#1–P#5), przed (czarny) i w trakcie (pomarańczowy) terapii sebelipazą alfa [19].

Poziom ALT, AST i gamma-glutamylotranspeptydazy wyrażono jako liczbę razy przekraczającą górną granicę normy (xULN). Szare strefy i linie przerywane przedstawiają odpowiednio wartości prawidłowe i ich granice.

Tabela 45. Ocena punktów końcowych związanych z czynnością wątroby w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].

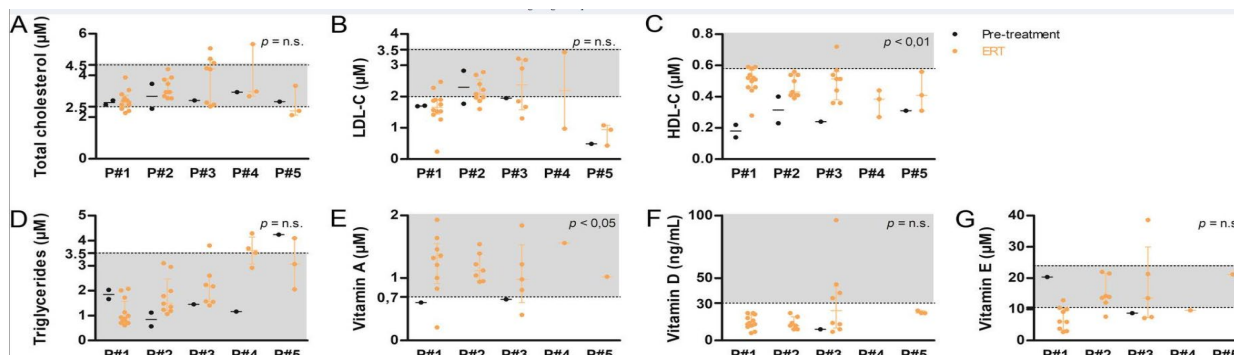
Punkt końcowy	Sebelipaza alfa, N=5
Poprawa poziomu aminotransferazy alaninowej względem wartości wyjściowych	Wartość p=NS, trend na korzyść sebelipazy alfa
Poprawa poziomu aminotransferazy asparaginianowej względem wartości wyjściowych	Wartość p=NS, trend na korzyść sebelipazy alfa
Poprawa poziomu gamma-glutamylotransferazy względem wartości wyjściowych	Wartość p<0,05 na korzyść sebelipazy alfa
Poprawa poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych	Wartość p<0,05 na korzyść sebelipazy alfa
Poprawa poziomu albuminy względem wartości wyjściowych	Wartość p=NS, trend na korzyść sebelipazy alfa
Poprawa międzynarodowego współczynnika znormalizowanego względem wartości wyjściowych	Wartość p=NS, trend na korzyść sebelipazy alfa

NS – wynik nieistotny statystycznie.

Punkty końcowe związane z profilem lipidowym

Po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) uległo istotnej statystycznie poprawie ($p < 0,01$), ale nie uległo normalizacji. Wpływ leczenia na poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości i triglicerydów był mniej

wyraźny i nie osiągnął poziomu istotności statystycznej, co mogło wynikać z niewielkiej liczby pacjentów włączonych do badania [19].



Wykres 3. Długoterminowa obserwacja zmian parametrów lipidowych u pięciu pacjentów z chorobą Wolmana (początkiem choroby w wieku niemowlęcym) leczonych sebelipazą alfa: wyniki A) cholesterol całkowity; B) cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C); C) cholesterol frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL-C); D) triglicerydy; E) witamina A; F) witamina D; G) witamina E mierzone u pacjentów (P#1–P#5), przed (czarny) i w trakcie (pomarańczowy) terapii sebelipazą alfa [19].

Szare strefy i linie przerywane przedstawiają odpowiednio wartości prawidłowe i ich granice.

Ponadto w badaniu monitorowano poziom witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w osoczu, aby ocenić wpływ leczenia na ich wchłanianie. Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Poziom witaminy A unormował się (lub był prawidłowy podczas ostatniej wizyty kontrolnej) u wszystkich pacjentów otrzymujących sebelipazę alfa. Wpływ leczenia na poziom witamin D i E był mniej wyraźny pomimo przepisanej pacjentom suplementacji. U żadnego pacjenta nie wystąpiły objawy kliniczne związane z niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [19].

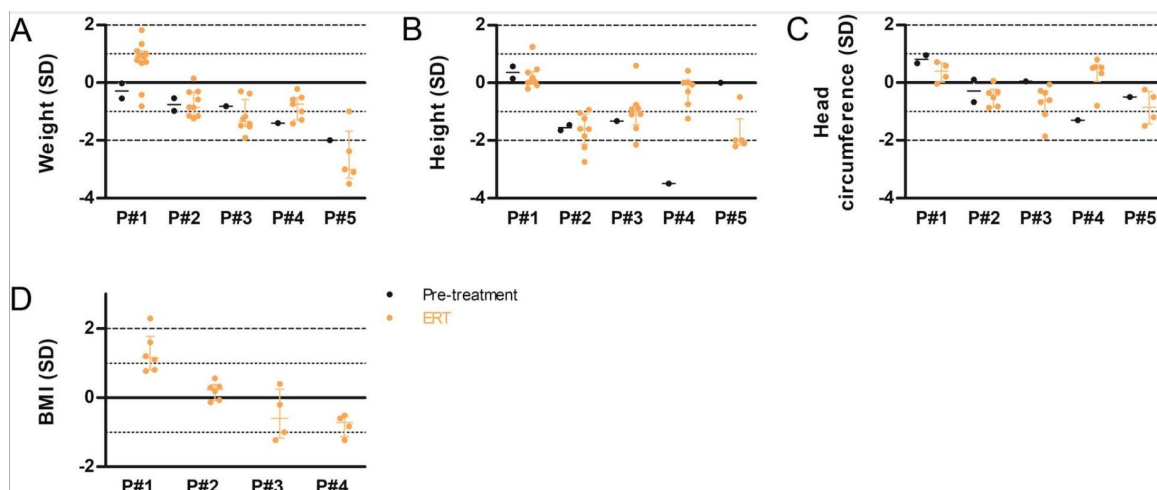
Tabela 46. Ocena punktów końcowych związanych z profilem lipidowym i poziomem witamin w populacji pacjentów z chorobą Wolmana, leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].

Punkt końcowy	Sebelipaza alfa, N=5
Poprawa poziomu cholesterolu całkowitego względem wartości wyjściowych	Wartość p=NS, trend na korzyść sebelipazy alfa
Poprawa poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C) względem wartości wyjściowych	Wartość p=NS, trend na korzyść sebelipazy alfa
Poprawa poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL-C) względem wartości wyjściowych	Wartość p<0,01 na korzyść sebelipazy alfa
Zmiana poziomu triglicerydów względem wartości wyjściowych	Wartość p=NS, trend na korzyść sebelipazy alfa
Zmiana poziomu witaminy A względem wartości wyjściowych	Wartość p<0,05 na korzyść sebelipazy alfa
Zmiana poziomu witaminy D względem wartości wyjściowych	Wartość p=NS, trend na korzyść sebelipazy alfa
Zmiana poziomu witaminy E względem wartości wyjściowych	Wartość p=NS, trend na korzyść sebelipazy alfa
Pacjenci z objawami klinicznymi niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, n (%)	0 (0%)

NS – wynik nieistotny statystycznie.

Punkty końcowe związane ze wzrostem i masą ciała

Podczas ostatniej obserwacji wszyscy pacjenci mieli parametry wzrostu (masa ciała, wzrost, obwód głowy i BMI) powyżej -2 odchyłeń standardowych (SD).



Wykres 4. Długoterminowa obserwacja zmian parametrów związanych ze wzrostem i masą ciała u pięciu pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa: wyniki A) masa ciała; B) wzrost; C) obwód głowy; D) wskaźnik masy ciała wyrażone w odchyleniach standardowych, mierzone u pacjentów (P#1–P#5), przed (czarny) i w trakcie (pomarańczowy) terapii sebelipazą alfa. Krzywe wzrostu wskaźnika masy ciała zaczynają się po 2 latach, co wyjaśnia brak wartości u P#5 i przed leczeniem [19].

Tabela 47. Ocena punktów końcowych związanych ze wzrostem w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].

Punkt końcowy	Sebelipaza alfa, N=5
Pacjenci z parametrami wzrostu powyżej -2 odchyłeń standardowych (SD)	5 (100%)

Jakość życia związana ze stanem zdrowia

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniono się za pomocą kwestionariusza Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0). W kwestionariuszu punktacja poszczególnych pozycji waha się od 0 (lepsza) do 4 (gorsza). Na potrzeby analizy wyniki przeliczane są na skalę od 0 (gorsza = 4) do 100 (lepsza = 0) [19].

Zarówno rodzice, jak i pacjenci (jeśli dotyczy) zgłaszali akceptowalną lub wysoką jakość życia związaną ze stanem zdrowia we wszystkich 4-wymiarowych skalach. Rozwój poznawczy był prawidłowy i żaden pacjent nie miał specjalnych potrzeb edukacyjnych.

Tabela 48. Jakość życia związana ze stanem zdrowia w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].

	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 4	Pacjent 4	Pacjent 5
Ocena pacjenta					
Ogólna	71	61	-	80	-
Funkcjonowanie fizyczne (8 pozycji)	75	56	-	88	-
Funkcjonowanie emocjonalne (5 pozycji)	60	60	-	90	-
Funkcjonowanie społeczne (5 pozycji)	70	70	-	70	-
Funkcjonowanie szkolne (3 lub 5 pozycji)	75	60	-	70	-
Ocena rodziców					
Ogólna	82	51	85	85	100
Funkcjonowanie fizyczne (8 pozycji)	75	47	84	91	100
Funkcjonowanie emocjonalne (5 pozycji)	80	75	70	80	100
Funkcjonowanie społeczne (5 pozycji)	85	45	100	100	100
Funkcjonowanie szkolne (3 lub 5 pozycji)	90	40	-	65	-

5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI BADANIA DEMARET I WSP. 2021

Zdarzenia niepożądane

Po zastosowaniu leczenia sebelipazą alfa żołądkowo-jelitowe objawy choroby, tj. biegunka i wymioty ustąpiły u wszystkich pacjentów. Zgłaszano nawrót biegunki tłuszczowej w przypadku odstępstw od diety (pokarmy wysokotłuszczowe). U wszystkich pacjentów występowało obiektywne przewlekłe wzdęcie brzucha (prawdopodobnie związane z gromadzeniem się tłuszczu w ścianie przewodu pokarmowego i krezce), ale nie zgłaszano żadnych dolegliwości z tym związanych (tj. brak wzdęć ani chronicznego bólu brzucha). Hepatosplenomegalia uległa redukcji u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego (12. miesiący po rozpoczęciu leczenia). U trzech pacjentów podczas leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano fenotyp neuromięśniowy (chód zapadający, chód kaczkowaty lub zmęczenie mięśni), który ustąpił samoistnie [19].

Tabela 49. Ocena zdarzeń niepożądanych i objawów choroby w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=5
Pacjenci, u których ustąpiły żołądkowo-jelitowe objawy choroby, tj. biegunka i wymioty	5 (100%)
Pacjenci z dolegliwościami związanymi ze wzdęciem brzucha	0 (0%)
Pacjenci z redukcją hepatosplenomegalii	4 (80%)
Pacjenci z fenotypem neuromiopatycznym (chód zapadający, chód kaczkowy lub zmęczenie mięśni), który ustąpił samoistnie	3 (60%)

Reakcje związane z infuzją

Większość pacjentów (4/5) nie doświadczyła w trakcie obserwacji żadnej istotnej z medycznego punktu widzenia reakcji związanej z infuzją, co potwierdza akceptowalny profil bezpieczeństwa produktu. U jednego pacjenta wystąpiła reakcja związana z infuzją, wymagająca systematycznej premedykacji. Reakcji anafilaktycznej mógł sprzyjać brak zwiększania dawki sebelipazy alfa (tj. pacjent otrzymał wlew sebelipazy alfa w dawce 5 mg/kg masy ciała jako pierwszą dawkę w porównaniu ze stopniowym zwiększaniem dawki dawka dla pozostałych pacjentów) [19].

Tabela 50. Ocena reakcji związanych z infuzją w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=5
Pacjenci z reakcjami związanymi z infuzją, wymagającymi systematycznej premedykacji	1 (20%)

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy o akronimie ARISE [23]-[46] (wraz z fazą przedłużoną), oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy;
- jednoramienne, prospektywne badanie otwarte badanie kliniczne, LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56] w którym oceniano długoterminowe efekty stosowania sebelipazy alfa w leczeniu dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy;

których wyniki opisano w niniejszym rozdziale.

Critical appraisal oraz charakterystykę wyjściową pacjentów z ww. badań opisano w rozdziale 15.4, ocenę wiarygodności w rozdziałach 15.9 i 15.10, natomiast opis skal i kwestionariuszy w nich stosowanych w rozdziale 15.12.

Odnaleziono ponadto szereg badań obserwacyjnych, tj. serii przypadków/opisów pojedynczych przypadków, które omówiono w rozdziale 7, poświęconym dodatkowym badaniom uzupełniającym dla sebelipazy alfa.

6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – BADANIE O AKRONIMIE ARISE

Do randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy o akronimie ARISE [23]-[46] kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 4 lat (dzieci i dorosłych) z potwierdzonym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Łącznie 66 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano dożylnie sebelipazę alfa, w dawce 1 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, N=36;
- grupy kontrolnej, w której stosowano placebo, N=30 [23].

W obu grupach pacjenci mogli jednocześnie stosować najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*; BSC).

Okres leczenia i obserwacji w fazie randomizowanej wynosił 20 tygodni; następnie pacjenci mieli

możliwość uczestnictwa w otwartej fazie przedłużonej (trwającej do 130 tygodni), w której wszyscy otrzymywali wnioskowaną interwencję, a następnie w kolejnej otwartej fazie rozszerzonej, trwającej do 104 tygodni, zatem łączny okres leczenia wynosił 254 tygodnie (finalną analizę danych przeprowadzono po 256 tygodniach) [23].

Głównym punktem końcowym badania była ocena normalizacji poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), co świadczy o stanie wątroby (o stopniu uszkodzenia hepatocytów).

Podsumowanie kluczowych metod przeprowadzenia badania klinicznego ARISE [23]-[46] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Opis metod badania o akronimie ARISE [23]-[46].

Opis metodyki badania	
Metody badania	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (55 ośrodków w 17 krajach, w tym w Polsce), randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych, podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo.
Populacja	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z wieku co najmniej 4 lat, z potwierdzoną diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu, z poziomem ALT wynoszącym co najmniej 1,5 x górnej granicy normy (górną granicę normy definiowano jako 34 U/l dla pacjentek płci żeńskiej w wieku od 4 do 69 lat i dla pacjentów płci męskiej w wieku od 4 do 69 lat, oraz 43 U/l dla pacjentów płci męskiej w wieku od 10 do 69 lat; - pacjenci stosujący leki obniżające poziom lipidów powinni stosować stabilną dawkę przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym i kontynuować terapię tymi lekami w stabilnej dawce w trakcie uczestnictwa w badaniu. <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 15.4).</p>
Grupa badana	Sebelipaza alfa, podawana dożylnie w dawce 1 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, N=36. Schemat leczenia zgodny z ChPL Kanuma® [74].
Grupa kontrolna	Placebo imitujące sebelipazę alfa podawane dożylnie co 2 tygodnie, N=30.
Okres leczenia i obserwacji	20 tygodni w fazie randomizowanej + 130 tygodniowa otwarta faza przedłużona + 104 tygodniowa otwarta faza rozszerzona.
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	<p><u>Faza randomizowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 pacjent z grupy badanej czasowo przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. <p><u>Faza otwarta:</u></p> <p>Utracono łącznie 7 (10,6) z 66 chorych, w tym 4 (11,1%) z 36 chorych w grupie kontynuującej stosowanie sebelipazy alfa oraz 3 (10,0%) chorych w grupie, która rozpoczęła stosowanie sebelipazy alfa po stosowaniu placebo w fazie randomizowanej.</p>
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Normalizacja poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT)	<p><u>Główny punkt końcowy</u></p> <p>Normalizację poziomu ALT definiowano jako ocenę częstości występowania normalizacji aktywności ALT (tzn. aktywność ALT poniżej górnej granicy normy specyficznej dla wieku i płci podanej przez centralne laboratorium wykonujące test) w 20 tygodniu badania.</p> <p><u>Dodatkowo:</u></p> <p>Analizy wrażliwości w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na różne czynniki demograficzne czy też związane z przebiegiem choroby.</p>
Pozostałe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - ocena parametrów związanych z lipidami, zmiana poziomu LDL-c, nie-HDL, triglicerydów, HDL, - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby, w tym: zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej, stłuszczenia wątroby, objętości wątroby; - ocena objętości śledziony;

Opis metodyki badania	
	<ul style="list-style-type: none"> - ocena parametrów związanych ze wzrostem i masą ciała; - ocena parametrów hematologicznych; - ocena jakości życia; - ocena ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym reakcje związane z infuzją, immunogenność.
Metody oceny punktów końcowych	
<p>Całkowitą liczbę pacjentów włączonych do badania oparto na założeniu, że 71% chorych zrandomizowanych do grupy badanej i 17% chorych zrandomizowanych do grupy kontrolnej osiągnęłoby pierwszorzędowy punkt końcowy. Badanie przesiewowe miało na celu włączenie 50 chorych, z około połową populacji w każdej grupie terapeutycznej, aby zapewnić 97% moc statystyczną w celu wykrycia istotnej różnicy pomiędzy grupami za pomocą dokładnego testu Fishera, przy założonym poziomie istotności $\alpha=0,05$.</p> <p>W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Ostatnią oceną w okresie podwójnie zaślepionej fazy randomizowanej był ostatni pomiar przed infuzją w 20. tygodniu badania. Główny punkt końcowy z zakresu skuteczności (normalizacja poziomu aminotransferazy alaninowej) analizowano dokładnym testem Fishera przy dwustronnym poziomie alfa równym 0,05. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe analizowano za pomocą testu sumy rang Wilcoxoną, a istotność statystyczną oceniano za pomocą wcześniej określonego podejścia do testowania hipotez o ustalonej sekwencji, aby zapewnić silną kontrolę wskaźnika błędów typu I na poziomie alfa równym 0,05. Testowanie istotności było wstrzymane, jeśli wartość p była większa niż 0,05 dla punktu końcowego, a wszelkie pozostałe punkty końcowe nie zostały uznane za statystycznie różne. Opisowe wartości p zostały obliczone dla innych analiz dotyczących różnic między badanymi grupami.</p> <p>Dodatkowo przeprowadzono analizy w populacji pacjentów zgodnej z protokołem badania (z której wykluczono 2 pacjentów z grupy badanej i jednego z kontrolnej, z uwagi na znaczące naruszenie protokołu badania).</p>	

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny niskiej gęstości; U – jednostka (ang. *unit*).

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowych publikacji [23], [24], [28] (wraz z Suplementami), które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [25]-[27], [29]-[44] i rejestrów badań klinicznych [45], [46], oraz danych od Zamawiającego [21].

6.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI FAZY RANDOMIZOWANEJ BADANIA ARISE

Normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) – główny punkt końcowy

Tabela 52. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); okres obserwacji – 20 tygodni [23], [29], [30], [31], [37], [39], [45], [46].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]^
Pacjenci z prawidłowym poziomem ALT, n (%)	11 (31%)	2 (7%)	4,58 [1,28; 17,68]	0,03* <0,05^	5 [3; 20]

*wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wiąże się z istotnie statystycznie ($p=0,03$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania normalizacji aktywności aminotransferazy alaninowej (NNT=5), w okresie leczenia wynoszącym 20 tygodni.

Tabela 53. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – zmiana aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); okres obserwacji – 20 tygodni [23], [37].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	WMD [95% CI]	Wartość p
Zmiana aktywności ALT względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [U/I]	-58	-7	-51^	<0,001*

*wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. U – jednostki (ang. *unit*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wiąże się istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym obniżeniem aktywności aminotransferazy alaninowej.

Tabela 54. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), w zależności od definicji normalizacji; okres obserwacji – 20 tygodni [23].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	RB [95% CI]^	Wartość p	NNT [95% CI]^
Pacjenci z poziomem ALT $\leq 1,1x$ GGN, n (%)	17 (47%)	2 (7%)	7,08 [2,08; 26,43]	<0,05*	3 [3; 5]
Pacjenci z poziomem ALT ≤ 45 U/l, n (%)	20 (56%)	3 (10%)	5,56 [2,05; 16,56]	<0,05*	3 [2; 5]
Pacjenci z poziomem ALT ≤ 50 U/l, n (%)	24 (67%)	4 (13%)	5,00 [2,15; 12,85]	<0,05*	2 [2; 4]
Pacjenci z poziomem ALT ≤ 40 U/l lub obniżeniem o >50% względem wartości wyjściowych, n (%)	24 (67%)	2 (7%)	10,00 [3,04; 36,63]	<0,05*	2 [2; 3]

*wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. GGN – górna granica normy; U – jednostka (ang. *unit*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wiąże się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:

- aktywności ALT równej lub niższej 1,1-krotności górnej granicy normy (NNT=3);
- aktywności ALT równej lub niższej 45 U/l (NNT=3);
- aktywności ALT równej lub niższej 50 U/l (NNT=2);
- aktywności ALT równej lub niższej 50 U/l bądź obniżeniem o >50% względem wartości wyjściowych (NNT=2);

w okresie leczenia wynoszącym 20 tygodni.

Redukcja aktywności i normalizacja poziomu ALT świadczą o obniżeniu stopnia uszkodzenia komórek wątroby (hepatocytów) oraz o lepszym stanie wątroby, w wyniku stosowania sebelipazy alfa.

Pozostałe punkty końcowe związane z czynnością i histologią wątroby

Redukcję stłuszczenia wątroby definiowano jako bezwzględny spadek o 5 punktów procentowych lub więcej w stosunku do wartości wyjściowych w morfometrycznej ocenie zawartości tłuszczu w wątrobie (ocena tego parametru wyjściowo i po 20 tygodniach terapii była dostępna dla jedynie 16 pacjentów w grupie badanej i 10 w grupie kontrolnej). Zawartość tłuszczu w wątrobie mierzono za pomocą wieloechowego rezonansu magnetycznego z gradientem echa [23].

Tabela 55. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane z czynnością wątroby; okres obserwacji – 20 tygodni [23], [37], [45], [46].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa	Grupa kontrolna placebo	WMD [95% CI]^	Wartość p
Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-32,0 (26,8) N=32	-4,2 (15,6) N=25	-27,8 [-39,63; -15,97]	<0,001* <0,05^
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-10,3 (10,5) N=33	-2,7 (10,1) N=27	-7,6 [-12,76; -2,44]	<0,05^#
Zmiana aktywności AST względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [U/l]	-42 N=36	-6 N=30	-36	<0,001*
Zmiana aktywności gamma-glutamylotransferazy względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [U/l]	-23,4 N=bd \$	-2,4 N=bd \$	-21	bd

*wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. #Wartości P nie można zinterpretować jako istotnej ze względu na brak istotności statystycznej powyższego punktu końcowego, zgodnie z wcześniej określoną metodą testowania hipotez o ustalonej sekwencji; \$ dane dla 38% pacjentów, którzy mieli wysoki wyjściowy poziom aktywności gamma-glutamylotransferazy (brak danych w podziale na grupy: badaną i kontrolną); bd – brak danych, AST aminotransferaza asparaginianowa.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wiąże się istotnym statystycznie ($p < 0,05$) obniżeniem:

- zawartości tłuszczu w wątrobie;
- objętości wątroby;
- aktywności AST;

w czasie 20 tygodni terapii.

Odnotowano także większe obniżenie aktywności gamma-glutamylotransferazy w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną, jednakże z uwagi na hierarchiczne testowanie hipotez dla poszczególnych punktów końcowych, nie przeprowadzono dla tego pomiaru formalnej analizy statystycznej.

Tabela 56. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry dychotomiczne związane z czynnością wątroby; okres obserwacji – 20 tygodni [23], [28], [37], [45], [46].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Pacjenci z prawidłowym poziomem [normalizacją] AST, n/N (%)	15/36 (42%)	1/29 (3%)	12,08 [2,30; 69,98]	<0,001* <0,05^	3 [2; 6]
Pacjenci z redukcją stłuszczenia wątroby (o >5%), n/N (%)	10/16 (62%)	4/10 (40%)	1,56 [0,74; 3,94]	0,42* <0,05^	-
Pacjenci z redukcją stłuszczenia wątroby (o >5%) lub brakiem zmian w stłuszczeniu, n/N (%)	15/16 (94%)	5/10 (50%)	1,88 [1,16; 3,99]	<0,05^	3 [2; 10]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w zakresie normalizacji aktywności ALT, na podstawie kryteriów dla niealkoholowego stłuszczenia wątroby, n (%)	24^ (67%)	2^ (7%)	10,00 [3,04; 36,63]	<0,05^	2 [2; 3]
Pacjenci z prawidłowym poziomem [normalizacją] gamma-glutamylotransferazy, (%)\$	62%	8%	-	-	-

*wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. \$ dane dla 38% pacjentów, którzy mieli wysoki wyjściowy poziom aktywności gamma-glutamylotransferazy (brak danych w podziale na grupy: badaną i kontrolną); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; bd – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wiąże się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania:

- normalizacji poziomu AST (NNT=3);
- redukcji stłuszczenia wątroby lub stabilizacji stanu stłuszczenia wątroby (NNT=3);
- odpowiedzi na leczenie w zakresie normalizacji aktywności ALT, na podstawie kryteriów dla niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NNT=2);

w czasie 20 tygodni terapii.

Nie odnotowano natomiast istotnych różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa redukcji stłuszczenia wątroby; po 20 tygodniach terapii ponad 7-krotnie większy odsetek pacjentów uzyskał normalizację poziomu gamma-glutamylotransferazy.

Uzyskane wyniki świadczą o obniżeniu stopnia uszkodzenia wątroby i o lepszym ogólnym stanie wątroby, uzyskanym dzięki farmakoterapii z wykorzystaniem sebelipazy alfa.

Punkty końcowe związane z oceną profilu lipidowego

Tabela 57. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane z profilem lipidowym; okres obserwacji – 20 tygodni [23], [29], [37], [42], [45], [46].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	WMD [95% CI]^*	Wartość p
Zmiana poziomu cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-28,4 (22,3)	-6,2 (13,0)	-22,2 [-31,35; -13,25]	<0,001* <0,05^
Zmiana poziomu cholesterolu nie-HDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-28,0 (18,6)	-6,9 (10,9)	-21,1 [-28,65; -13,55]	<0,001* <0,05^
Zmiana poziomu triglicerydów względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-25,5 (29,4)	-11,1 (28,8)	-14,4 [-28,51; -0,29]	0,04* <0,05^
Zmiana poziomu cholesterolu HDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	19,6 (16,8)	-0,3 (12,4)	19,9 [12,65; 27,15]	<0,001* <0,05^
Zmiana poziomu cholesterolu LDL-P względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	-27,0 (18,8)	0,8 (18,0)	-27,8	<0,0001*
Zmiana poziomu apolipoproteiny B w surowicy względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	-27,4 (13,3)	-4,4 (8,5)	-23,1	<0,001*
Zmiana poziomu apolipoproteiny A1 w surowicy względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	9,5 (11,5)	-2,2 (12,1)	11,7	0,0002
Zmiana wielkości LDL, względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	-0,9 (3,3)	0,2 (2,4)	-1,1	=0,1083

*wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. LDL – lipoproteiny niskiej gęstości, HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) obniżeniem:

- poziomu cholesterolu LDL, LDL-P (ang. *LDL-particle*);
- poziomu cholesterolu nie-HDL;
- poziomu triglicerydów;
- poziomu apolipoproteiny B;

a także istotnym zwiększeniem poziomu cholesterolu HDL i poziomu apolipoproteiny A1, w okresie leczenia wynoszącym 20 tygodni.

Zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy obniżeniem poziomu cholesterolu LDL a zmniejszeniem poziomu aminotransferazy alaninowej wśród pacjentów w grupie stosującej sebelipazę alfa. Obniżenie poziomu cholesterolu LDL podczas stosowania sebelipazy alfa obserwowano niezależnie od stanu wyjściowego w odniesieniu do stosowania leków hipolipemizujących (średnia zmiana w

stosunku do wartości wyjściowych, -36,7 punktów procentowych wśród pacjentów otrzymujących leki hipolipemizujące w porównaniu z -22,5 punktów procentowych wśród pacjentów nie otrzymujących leków hipolipemizujących) [23].

Tabela 58. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – normalizacja poziomu LDL; okres obserwacji – 20 tygodni [22].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa	Grupa kontrolna placebo	RB [95% CI]^*	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Pacjenci z normalizacją poziomu LDL, (tj. <130 mg/dl) u chorych z nieprawidłową wartością w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	13 (40,6%), N=32	2 (6,7%), N=30	6,09 [1,75; 23,09]	<0,05	3 [2; 8]

*wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. LDL – lipoproteiny niskiej gęstości.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania normalizacji poziomu LDL.

W referencji [24] i [42] dokonano szczegółowej prospektywnej analizy wpływu sebelipazy alfa na poziomy biomarkerów aterogenności: LDL, liczbę LDL-P (ang. *LDL-particle*), LDL-C, HDL-C, apolipoproteinę B, apolipoproteinę A1 oraz wielkość LDL-P. Różnice w 20 tygodniu terapii pomiędzy grupą leczoną sebelipazą alfa i stosującą placebo oceniano w ogólnej populacji pacjentów, jak również w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stosowanie bądź niestosowanie leków obniżających poziom lipidów. Pełne dane dotyczące biomarkerów aterogennych były dostępne dla 61 z 66 pacjentów. Na początku badania pacjenci mieli znaczną dyslipidemię, a 43% (26/61) stosowało leki obniżające poziom lipidów. Średnie poziomy LDL-P, LDL-C i apolipoproteiny B były podwyższone w porównaniu z zakresami referencyjnymi; średni poziom apolipoproteiny A1 znajdował się na dolnej granicy zakresu referencyjnego. Ogólnie średnie całkowite stężenie LDL-P na początku badania wynosiło 2151 nmol/l (wartość referencyjna: bardzo wysoka, >2000 nmol/l). Odsetki pacjentów otrzymujących różne typy leków obniżających poziom lipidów były następujące: statyny – 92% (24/26); ezetymib 12% (3/26); środki wiążące kwasy żółciowe 15% (4/26); olej rybny 8% (2/26); fenofibrat 4% (1/26). Jedna trzecia pacjentów otrzymujących leki obniżające poziom lipidów stosowała terapię skojarzoną [24].

Tabela 59. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane z profilem lipidowym (markery aterogenności), w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stosowanie leków obniżających poziom lipidów; okres obserwacji – 20 tygodni [24], [42].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa, średnia (SD) [mediana] % zmiana względem wartości wyjściowych	Grupa kontrolna Placebo, średnia (SD) [mediana] % zmiana względem wartości wyjściowych	Średnia różnica w punktach procentowych *	Wartość p*
Subpopulacja pacjentów stosujących leki obniżające poziom lipidów, sebelipaza alfa N=15, placebo N=11				
Liczba LDL-P	-34,2 (13,6)# [-36,0]	-1,6 (11,3)‡ [0,2]	32,6	0,0002
LDL-C	-36,7 (16,0) [-42,1]	-9,6 (15,2) [-8,6]	27,1	0,0013
HDL-C	23,7 (20,0) [11,2]	2,1 (10,5) [1,3]	21,6	0,0081
Nie-HDL-C	-35,4 (13,5) [-41,8]	-9,7 (11,6) [-11,2]	25,7	0,0003
Apolipoproteina B	-29,1 (12,3)# [-32,3]	-6,5 (10,4) ^x [-8,4]	22,6	0,0005
Apolipoproteina A1	10,2 (14,3)# [9,9]	-2,5 (10,7) ^x [-8,3]	12,7	0,0225
Wielkość LDL-P	-1,0 (2,2) [†] [-1,4]	0,4 (2,8)‡ [1,0]	1,4	0,1927
Triglicerydy	-28,9 (21,7) [-32,1]	-5,3 (31,6) [-8,6]	23,6	0,0548
Subpopulacja pacjentów niestosujących leków obniżających poziom lipidów, sebelipaza alfa N=21, placebo N=19				
Liczba LDL-P	-21,7 (20,6) & [-24,3]	1,9 (20,7)** [2,1]	23,6	0,0017
LDL-C	-22,5 (24,6) [-24,4]	-4,3 (11,5) [-10,6]	18,2	0,0018
HDL-C	16,6 (13,9) [18,1]	-1,7 (13,4) [-12,2]	18,3	0,002
Nie-HDL-C	-22,7 (20,3) [-23,9]	-5,3 (10,5) [-5,5]	17,4	0,005
Apolipoproteina B	-26,2 (14,3) & [-26,7]	-3,2 (7,3)** [0,0]	23,0	<0,001
Apolipoproteina A1	8,9 (9,2)& [11,4]	-2,1 (13,2)** [1,4]	11,0	0,0041
Wielkość LDL-P	-0,8 (3,9)& [-1,4]	0,1 (2,3)** [0,0]	0,9	0,3302
Triglicerydy	-23,0 (34,2) [-32,7]	-14,5 (27,4) [-21,6]	8,5	0,2553

*wartości przedstawione w referencji, # - N=14, † - N=13, N= 9; x N=10,& N=19, **N=18. LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości, HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości, LDL-P – ang. *LDL-particle*.

Przeprowadzona analiza wykazała że stosowanie przez 20 tygodni sebelipazy alfa istotnie statystycznie bardziej ($p < 0,05$) poprawiło wyniki odnośnie obniżenia aktywności większości biomarkerów aterogennych w stosunku do wartości wyjściowych, w porównaniu z placebo. Poprawa w zakresie biomarkerów aterogennych nastąpiła w przypadku stosowania sebelipazy alfa niezależnie od tego, czy pacjenci przyjmowali leki obniżające poziom lipidów jednocześnie z badanym lekiem. Podobnie leczenie

sebelipazą alfa spowodowało zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i zwiększenie stężenia HDL u prawie wszystkich pacjentów.

Podsumowując, terapia sebelipazą alfa wiązała się z poprawą profilu lipidowego. Ponieważ podwyższony poziom cholesterolu jak i triglicerydów jest induktorem chorób sercowo-naczyniowych, wyraźne zmniejszenie poziomu tych biomarkerów podczas leczenia sugeruje, że stosowanie sebelipazy alfa może mieć potencjalną wartość nie tylko w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia dyslipidemii u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, ale także może przełożyć się na redukcję ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Zmiany objętości śledziony

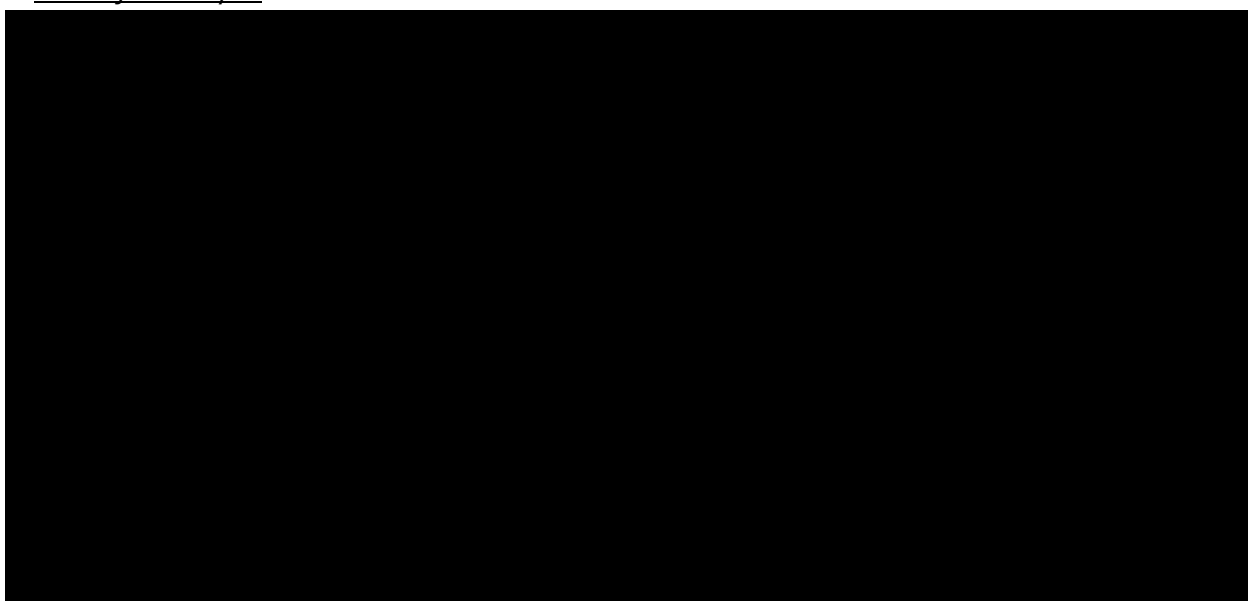
Tabela 60. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągłe związane ze śledzioną; okres obserwacji – 20 tygodni [23].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa	Grupa kontrolna placebo	WMD [95% CI]^	Wartość p
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, średnia [%]	-6,8%	5,8%	-12,6	-

*wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Po 20 tygodniach terapii u pacjentów stosujących sebelipazę alfa odnotowano redukcję objętości śledziony o -6,8%, podczas gdy w grupie stosującej placebo nastąpił wzrost objętości tego narządu o 5,8%.

Ocena jakości życia



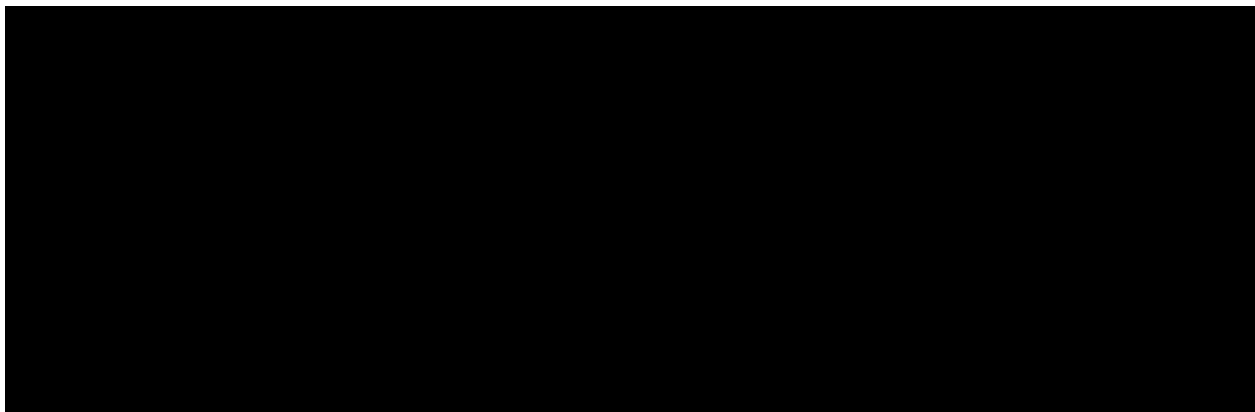


Tabela 61. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena jakości życia w Kwestionariuszu Przewlekłej Choroby Wątroby (ang. Chronic Liver Disease Questionnaire; CLDQ) po 20 tygodniach fazy podwójnie zaślepionej [21].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=13	Grupa kontrolna Placebo, N=7	WMD [95% CI]^	Wartość p*
[Redacted content]				

Bd – brak danych; *wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

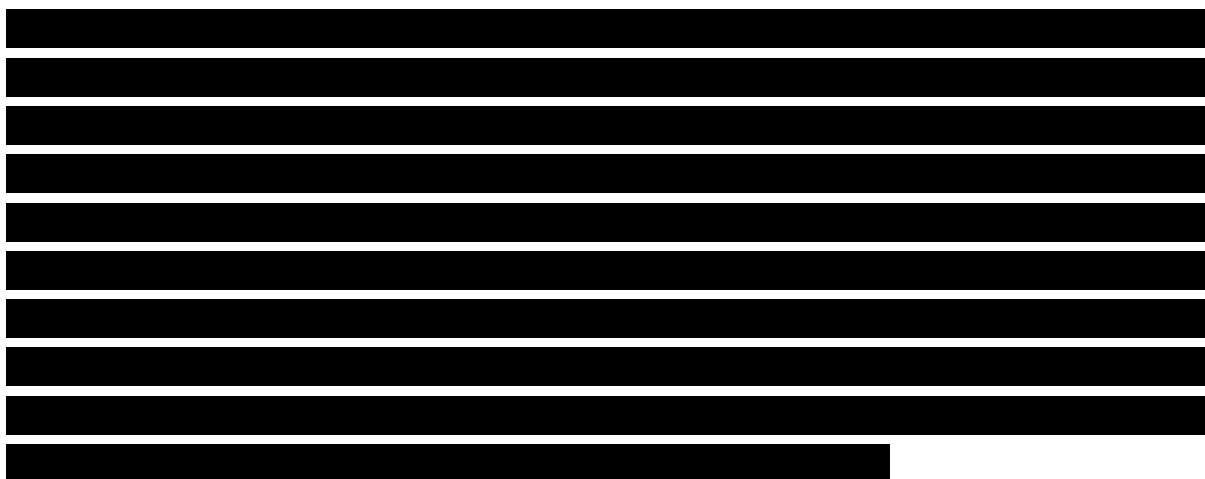


Tabela 62. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena jakości życia –zmęczenia; okres obserwacji – 20 tygodni [21].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa	Grupa kontrolna placebo	WMD/Peto OR [95% CI]^	Wartość p
[Redacted content]				

*wartości przedstawione w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. FACIT-F - *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 64. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – w zależności od wyjściowej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (okres obserwacji: 20 tygodni) [25].

Punkt końcowy	Subpopulacja z wyjściowym poziomem ALT <3x górna granica normy		Subpopulacja z wyjściowym poziomem ALT ≥3x górna granica normy	
	Sebelipaza alfa, N=26	Placebo, N=22	Sebelipaza alfa, N=10	Placebo, N=8
Główny punkt końcowy				
Normalizacja poziomu ALT, n (%)	10 (38%)	2 (9%)	1 (10%)	0 (0%)
Różnica między grupami, wartość p	29%, p=0,0235		10%, p=1,000	
Drugorzędowe punkty końcowe				
Redukcja LDL-c, % zmiana względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	-27,7 (124,0)	-6,2 (11,2)	-30,2 (18,2)	-6,3 (18,0)
Różnica między grupami, wartość p	-21,5, p=0,0001		-23,9, p=0,0368	
Redukcja nie-HDL-c, % zmiana względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	-27,4 (19,8)	-6,7 (9,0)	-29,4 (16,0)	-7,6 (15,9)
Różnica między grupami, wartość p	-20,7, <0,0001		-21,8, p=0,0235	
Normalizacja poziomu AST, n (%)	11 (42%)	1 (5%)	4 (40%)	0 (0%)
Różnica między grupami, wartość p	37%, p=0,0057		40%, p=0,0915	
Redukcja poziomu triglicerydów, % zmiana względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	-25,2 (29,8)	-9,9 (26,4)	-26,2 (29,8)	-14,6 (36,5)
Różnica między grupami, wartość p	-15,3, p=0,0322		-11,5, p=0,4501	
Wzrost poziomu HDL-c, % zmiana względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	20,4 (15,8)	-1,6 (11,5)	17,4 (20,1)	3,2 (14,7)
Różnica między grupami, wartość p	22,0, p<0,0001		14,2, p=0,0685	
Redukcja zawartości tłuszczu w wątrobie, % zmiana względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	-33,8 (24,2)	-5,9 (17,0)	-26,4 (34,6)	0,0 (11,1)
Różnica między grupami, wartość p	-28,0, p=0,0003		-26,4, p=0,0177	
Poprawa wyników badań histopatologicznych wątroby, n (%)	7 (58%)	2 (33%)	3 (75%)	2 (50%)
Różnica między grupami, wartość p	25%, p=0,6199		25%, p=1,000	
Redukcja objętości wątroby, wielokrotność normy, % zmiana względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	-10,5 (10,4)	-2,5 (9,5)	-9,7 (11,4)	-2,9 (12,0)
Różnica między grupami, wartość p	-7,9, p=0,0215		-6,8, p=0,2271	
Eksploracyjne punkty końcowe				
Zmiana poziomu ALT względem	-39,9 (16,45)	-3,0 (21,15)	-104,8 (34,28)	-16,9 (45,08)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Subpopulacja z wyjściowym poziomem ALT <3x górna granica normy		Subpopulacja z wyjściowym poziomem ALT ≥3x górna granica normy	
	Sebelipaza alfa, N=26	Placebo, N=22	Sebelipaza alfa, N=10	Placebo, N=8
wartości wyjściowych, średnia (SD) [U/I]				
Różnica pomiędzy grupami, wartość p	-36,9, p<0,0001		-87,9; p=0,0029	

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny niskiej gęstości; U – jednostka.

Pacjenci z wyjściową aktywnością aminotransferazy alaninowej <3× górna granica normy, osiągnęli główny punkt końcowy dotyczący skuteczności (tj. normalizację poziomu ALT) i pierwszych 7 drugorzędowych punktów końcowych, w tym poprawę zawartości tłuszczu w wątrobie i dyslipidemii. Wielkość próby była stosunkowo mała w przypadku kohorty z wyjściową aktywnością ALT ≥3 × górnej granicy normy i chociaż większość wyników nie spełniała kryteriów istotności statystycznej, zaobserwowano tendencję do poprawy w przypadku stosowania sebelipazy alfa względem placebo. Istotnie większą poprawę (zmniejszenie) bezwzględnej zmiany aktywności ALT, obserwowano u pacjentów stosujących sebelipazę alfa w porównaniu z placebo, **niezależnie od wyjściowego poziomu ALT** [25].

W referencjach [27], [44] dokonano oszacowania 10-letniego ryzyka zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy przed i po terapii sebelipazą alfa. FRS można obliczyć tylko dla pacjentów w wieku od 30 do 74 lat, a ASCVD dla pacjentów w wieku od 40 do 79 lat. Sześciu pacjentów spełniło kryteria do oceny FRS, a 4 do oceny ASCVD. Zmianę FRS (delta FRS) zdefiniowano jako różnicę pomiędzy ryzykiem u pacjenta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy a ryzykiem u zdrowego pacjenta, skorygowaną o wiek i czynniki ryzyka na prawidłowym poziomie, zgodnie z równaniem Framingham Heart. Ze względu na małą liczebność próby wygenerowano jedynie statystyki opisowe. Ryzyko jest niedoszacowane, ponieważ do badania nie włączono pacjentów chorych na cukrzycę ani osób palących papierosy [27], [44].

Ogółem, średni wiek (N = 6) pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy na początku badania wynosił 45 lat, 50% stanowili mężczyźni, przy średnim FRS wynoszącym 7,1% i delta 2,5%, co sugeruje średni wzrost ryzyka o 54% w porównaniu ze standardową populacją. Na początku badania 10-letnie wyniki FRS i delta dla grupy stosującej placebo (N = 3) wynosiły 6,7% i 3,5%; a w 20. tygodniu zostały oszacowane na odpowiednio 6,4% i 3,0%, co sugeruje zmniejszenie narastającego ryzyka sercowo-naczyniowego o 14,3% w ciągu 20 tygodni. W grupie badanej, leczonej sebelipazą alfa (N = 3) wyjściowe wyniki FRS i delta wynosiły 7,5% i 1,5%; po 20 tygodniach zostały oszacowane na 4,7% i -1,6%, co sugeruje zmniejszenie narastającego ryzyka sercowo-naczyniowego o 206,7% w ciągu 20

tygodni. Analiza ryzyka ASCVD w 10-letnim horyzoncie wykazała podobne wyniki, sugerujące normalizację ryzyka sercowo-naczyniowego [do poziomów oczekiwanych dla zdrowych pacjentów] u pacjentów leczonych sebelipazą alfa [27], [44].

Tabela 65. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena ryzyka zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) [27], [44].

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa - przed leczeniem, N=3	Grupa badana Sebelipaza alfa - po 20 tygodniach leczenia	Grupa kontrolna placebo - przed leczeniem, N=3	Grupa kontrolna – placebo po 20 tygodniach leczenia
10-letni FRS; delta	7,5%; delta: 1,5%	4,7%, delta: 1,6%	6,7%, delta: 3,5%	6,4%, delta: 3,0%
	zmniejszenie narastającego ryzyka sercowo-naczyniowego o 206,7% w ciągu 20 tygodni		zmniejszenie narastającego ryzyka sercowo-naczyniowego o 14,3%	
10-letnie ryzyko ASCVD	podobne wyniki jak w przypadku FRS, sugerujące normalizację ryzyka sercowo-naczyniowego [do poziomów oczekiwanych dla zdrowych pacjentów] u pacjentów leczonych sebelipazą alfa		-	

6.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI FAZY RANDOMIZOWANEJ BADANIA ARISE

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane od wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii [23].

W czasie randomizowanej fazy badania ARISE [23] nie odnotowano żadnego zgonu; zdarzenia niepożądane odnotowano u 86% pacjentów w grupie leczonej sebelipazą alfa w porównaniu z 93% pacjentów stosujących placebo. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie i została uznana przez badaczy za niezwiązane z zastosowanym leczeniem [23].

Tabela 66. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ogólny profil bezpieczeństwa i poszczególne zdarzenia niepożądane, odnotowane u co najmniej 3 pacjentów w którejkolwiek z grup; okres obserwacji – 20 tygodni [23], [30], [31], [37], [39], [41], [45], [46].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	31 (86%)	28 (93%)	0,92 [0,76; 1,12]	>0,05	-
Działania niepożądane (zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem)	5 (14%)	6 (20%)	0,69 [0,25; 1,96]	>0,05	-
Poważne zdarzenia	3 (8%)	1 (3%)	2,50 [0,38;	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
niepożądane			17,05]		
Reakcje związane z infuzją	2 (6%)	4 (13%)	0,42 [0,09; 1,82]	>0,05	-
Zdarzenia prowadzące do czasowej przerwy w stosowanej terapii	1 (3%)*	0 (0%)	Peto OR=6,25 [0,12; 320,40]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (6%)*‡	1 (3%) §	1,67 [0,23; 12,43]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane (zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem)	1 (3%)*	0 (0%)	Peto OR=6,25 [0,12; 320,40]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Poszczególne zdarzenia niepożądane					
Ból głowy	10 (28%)	6 (20%)	1,39 [0,59; 3,36]	>0,05	-
Gorączka	7 (19%)	6 (20%)	0,97 [0,38; 2,52]	>0,05	-
Biegunka	6 (17%)	5 (17%)	1,00 [0,36; 2,85]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	6 (17%)	1 (3%)	5,00 [0,86; 30,89]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (17%)	6 (20%)	0,83 [0,31; 2,24]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	4 (11%)	6 (20%)	0,56 [0,18; 1,68]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	4 (11%)	3 (10%)	1,11 [0,30; 4,20]	>0,05	-
Ból brzucha	3 (8%)	1 (3%)	2,50 [0,38; 17,05]	>0,05	-
Zmęczenia	3 (8%)	1 (3%)	2,50 [0,38; 17,05]	>0,05	-
Zaparcia	3 (8%)	1 (3%)	2,50 [0,38; 17,05]	>0,05	-
Kaszel	3 (8%)	3 (10%)	0,83 [0,20; 3,42]	>0,05	-
Nudności	3 (8%)	2 (7%)	1,25 [0,27; 6,00]	>0,05	-
Wymioty	3 (8%)	3 (10%)	0,83 [0,20; 3,42]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

*Jeden pacjent przerwał stosowanie leku po drugiej infuzji, ze względu na reakcję związaną z infuzją. Pacjent ten wznowił terapię w otwartej fazie badania. ‡ Jeden pacjent miał zapalenie błony śluzowej żołądka. § Jeden pacjent miał wypadek komunikacyjny.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do ryzyka:

- wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych;
- poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- reakcji związanych z infuzją;

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do czasowej przerwy w stosowanej terapii;
 - ciężkich działań niepożądanych;
 - poszczególnych zdarzeń niepożądanych, takich jak: ból głowy, gorączka, biegunka, ból jamy ustnej i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych, krwawienie z nosa, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból brzucha, zmęczenie, zaparcia, kaszel, nudności i wymioty;
- w okresie leczenia i obserwacji wynoszącym 20 tygodni.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją były rzadko obserwowane tj. u 6% (n=2) i 13% (n=4) pacjentów odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Jedno z tych zdarzeń, które wystąpiło w grupie otrzymującej sebelipazę alfa uznano za związane z badanym lekiem – była to reakcja związana z infuzją, która wystąpiła nietypowo, bo 8,5 godziny po wlewie i ustąpiła szybko po podaniu pojedynczej dawki doustnej difenhydraminy [23], [29].

Immunogenność

Łącznie 5 z 35 pacjentów (14,3%) w grupie leczonej sebelipazą alfa uzyskało co najmniej jeden pozytywny test na obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA) w ciągu 20-tygodniowego randomizowanego okresu badania. Miana przeciwciał były na ogół niskie i nietrwałe, a rozwój przeciwciał przeciwleukowych nie miał żadnego wpływu na wyniki z zakresu bezpieczeństwa i skuteczności [23], [37]. U żadnego z pacjentów nie wykryto przeciwciał neutralizujących [37].

6.1.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI FAZY PRZEDŁUŻONEJ BADANIA ARISE

W przypadku otwartych faz przedłużonych badania ARISE, w dostępnych referencjach raportowano wyniki po 36 [23], 52 [35], 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem) [33], [34], [38], 100 tygodniach [43] i finalną analizę przeprowadzoną po 256 tygodniach [28], [45], [46] od momentu rozpoczęcia badania. Dane przedstawiono w populacji ogólnej (wszyscy pacjenci bez względu na rodzaj terapii stosowanej w fazie randomizowanej (grupa sebelipaza alfa/sebelipaza alfa), jak i w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stosowanie sebelipazy alfa bądź placebo w fazie RCT (grupa placebo/sebelipaza alfa).

Spośród 66 pierwotnie zrandomizowanych pacjentów, 65 chorych zostało włączonych do otwartej fazy przedłużonej badania ARISE, w której stosowano sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg co 2 tygodnie. W

zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, możliwe było dostosowywanie dawkowania [28] zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w ChPL Kanuma® [74].

Spośród 63 pacjentów, którzy ukończyli 130-tygodniową otwartą fazę przedłużoną badania, 47 przystąpiło do trwającego 104 tygodnie dodatkowego rozszerzonego otwartego badania; 43 pacjentów ukończyło okres rozszerzony, a 59 ukończyło badanie (11 pacjentów, którzy zostali przestawieni na stosowanie sebelipazy alfa w postaci produktu komercyjnego i 5, którzy zapisali się do ośrodka, który nie brał udziału w 104-tygodniowym rozszerzonym okresie otwartym, uznano za osoby, które ukończyły badanie). Ostatni pacjent ukończył badanie w grudniu 2018 roku [23].

Punkty końcowe związane z czynnością wątroby

Poziom aminotransferazy alaninowej, który był stale podwyższony u pacjentów w grupie stosującej placebo w fazie RCT, znacznie obniżył się po rozpoczęciu terapii sebelipazą alfa (podobnie jak w przypadku pacjentów, którzy otrzymali sebelipazę alfa w fazie randomizowanej), z kolei w przypadku pacjentów kontynuujących terapię sebelipazą alfa nastąpiła stabilizacja aktywności enzymów wątrobowych. Podobne zależności zaobserwowano w przypadku aktywności aminotransferazy asparaginianowej [23], [28], [35].

Tabela 67. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) [28], [33], [34], [35], [38], [43], [45], [46].

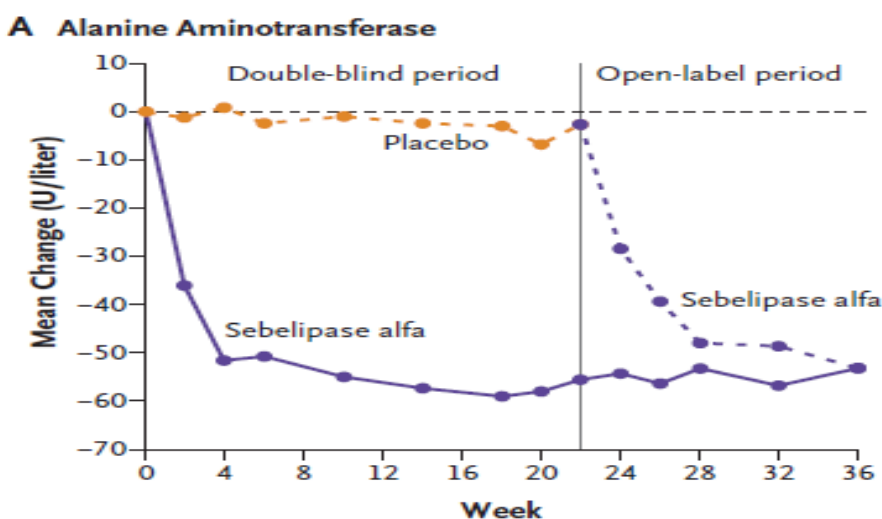
Punkt końcowy	Okres od rozpoczęcia terapii sebelipazą alfa	Grupa badana Sebelipaza alfa
Pacjenci z normalizacją aktywności ALT, n/N (%)	Po 52 tygodniach	29/62 (47%)
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	32/61 (52%)
	Po 100 tygodniach	28/62 (45%)
	Po 256 tygodniach	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 56% Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 37% Ogółem: 47%
Pacjenci z normalizacją aktywności AST, n/N (%)	Po 52 tygodniach	33/59 (56%)
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	37/57 (65%)
	Po 100 tygodniach	39/57 (68%)
	Po 256 tygodniach	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 69% Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 62% Ogółem: 66%
Pacjenci z aktywnością ALT ≤1,5x górna granica normy, %	Po 52 tygodniach	73%
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	87%
	Po 100 tygodniach	84%
Pacjenci z aktywnością AST	Po 52 tygodniach	85%

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Okres od rozpoczęcia terapii sebelipazą alfa	Grupa badana Sebelipaza alfa
≤1,5x górna granica normy, %	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	95%
	Po 100 tygodniach	93%
Pacjenci z aktywnością ALT <3x górna granica normy, %	Po 256 tygodniach	49%
Pacjenci z aktywnością ALT ≥3x górna granica normy, %	Po 256 tygodniach	41%
Pacjenci z aktywnością AST* <3x górna granica normy, %	Po 256 tygodniach	67%
Pacjenci z aktywnością AST ≥3x górna granica normy, %	Po 256 tygodniach	65%

*w referencji podano, że ocenianym parametrem była aktywność ALT, natomiast z kontekstu wynika, że był to prawdopodobnie AST.



Rysunek 9. Wykres przedstawiający czasowe średnie zmiany aktywności aminotransferazy alaninowej w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w czasie randomizowanej fazy badania ARISE, w grupie badanej leczonej sebelipazą alfa (niebieska linia) i w grupie kontrolnej stosującej placebo (pomarańczowa linia) oraz w czasie otwartej fazy przedłużonej, w czasie której wszyscy pacjenci stosowali sebelipazę alfa [23].

Tabela 68. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena aktywności enzymów wątrobowych w finalnej analizie [28].

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa ^a	Ostatnia wizyta w fazie otwartej (do 256 tygodnia) ^b	Koniec badania ^c
ALT [U/l], mediana (IQR)	87 (72, 119)	39 (30, 53)	38 (28, 51)
AST [U/l], mediana (IQR)	70 (58, 101)	33 (28, 43)	32 (28, 39)
GGT [U/l], mediana (IQR)	33 (24, 51)	20 (15, 36)	20 (15, 36)

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, GGT – gamma-glutamylotransferaza. a) wartość wyjściowa = przed pierwszą dawką sebelipazy alfa (tydzień 0 w grupie otrzymującej sebelipazę alfa/sebelipazę alfa i tydzień 22 w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa, przywrócenie wartości wyjściowej z tygodnia 0); N = 66, chyba że zaznaczono inaczej. b) Ostatnia wizyta w ramach badania otwartego = ostatnia wizyta w otwartej fazie badania; N = 66, chyba że zaznaczono inaczej. c) Koniec badania = ostatnia wizyta w ramach badania (koniec badania lub wcześniejsze wycofanie się); N = 61, chyba że zaznaczono inaczej.

W fazie rozszerzonej aktywność enzymów wątrobowych (AST, ALT, GGT) była znacznie obniżona względem wartości wyjściowych. Po 36 tygodniach średnia zmiana aktywności ALT wynosiła -53,5 U/l [21], [22].

Czterech z 5 pacjentów w grupie placebo/sebelipaza alfa w 232. tygodniu leczenia (256. tydzień badania) miało wysoką aktywność ALT (49, 66, 83 i 119 U/l). W 232. tygodniu leczenia u pacjenta z ALT 49 U/l wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci łagodnej wybroczyny na lewym ramieniu; pacjent z ALT 83 U/l miał łagodny ból brzucha i lekką gorączkę; a pacjent z ALT 119 U/l miał wysoki poziom triglicerydów (214 mg/dl) i zdarzenie niepożądane w postaci łagodnej pokrzywki - reakcję związaną z infuzją, która prowadziła do przerwania leczenia. Pacjenci ze stężeniem ALT w 232. tygodniu leczenia wynoszącym 66, 83 i 119 U/l mieli dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA) w badaniach przesiewowych, ale miano ADA było ujemne w teście potwierdzającym, odpowiednio w 172., 244. i 256. tygodniu badania [28].

Mediana poziomu albumin i bilirubiny bezpośrednio wyjściowo mieściła się w granicach normy, a w czasie badania nie zaobserwowano czasowych zmian [28].

W fazach przedłużonych oceniano również objętość wątroby i stopień jej stłuszczenia.

Tabela 69. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane z wątrobą [35], [45], [46].

Punkt końcowy	Okres od rozpoczęcia terapii sebelipazą alfa	Grupa badana Sebelipaza alfa
Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]*	Po 52 tygodniach	-25%
	Po 256 tygodniach	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: -9,89 (32,892) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: -0,93 (37,233)
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]*	Po 52 tygodniach	-13%
	Po 256 tygodniach	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: -24,04 (15,792) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: -24,55 (11,727)

* procentowa zmiana względem wartości wyjściowych, jak wskazano w referencji [45].

Stosowanie sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy wiązało się z redukcją względem wartości wyjściowych zawartości tłuszczu w wątrobie i redukcją objętości wątroby.

Profil lipidowy

Tabela 70. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane z profilem lipidowym [23], [28], [33], [34], [35], [38], [43], [45], [46].

Punkt końcowy	Okres od rozpoczęcia terapii sebelipazą alfa	Grupa badana Sebelipaza alfa
Zmiana poziomu cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe lub %]	Po 20 tygodniach	-28,9 punktów procentowych
	Po 36 tygodniach	-44,1 punktów procentowych
	Po 52 tygodniach	-30%
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	-28%
	Po 100 tygodniach	-31%
	Po 256 tygodniach	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: -19,74% (33,262) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: -18,09% (33,685)
Zmiana poziomu cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych, mediana (IQR) [%]	Ostatnia wizyta w fazie otwartej (do 256 tygodnia)	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 21% (49%; 6,5%) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 30% (37%; 1,5%) Ogółem: 24% (29%; 5,1%)
	Koniec badania ^b	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 21% (49%; 8,3%) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 30% (36%; 1,5%) Ogółem: 25% (39%; 6,4%)
Zmiana poziomu cholesterolu nie-HDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe lub %]	Po 20 tygodniach	-28,3 punktów procentowych
	Po 36 tygodniach	-41,5 punktów procentowych
	Po 52 tygodniach	-29%
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	-27%
	Po 100 tygodniach	30%
	Po 256 tygodniach	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: -19,75% (28,875) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: -18,34% (29,177)
Zmiana poziomu triglicerydów względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	Po 52 tygodniach	-23%
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	-17%
	Po 100 tygodniach	-18%
	Po 256 tygodniach	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: -11,87% (34,580) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: -19,63% (27,066)
Zmiana poziomu HDL-C względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	Po 52 tygodniach	24%
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	23%
	Po 100 tygodniach	27%

Punkt końcowy	Okres od rozpoczęcia terapii sebelipazą alfa	Grupa badana Sebelipaza alfa
	Po 256 tygodniach	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 31,65% (28,971) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 34,78% (29,927)
Zmiana poziomu cholesterolu HDL-C względem wartości wyjściowych, mediana (IQR) [%]	Ostatnia wizyta w fazie otwartej (do 256 tygodnia) ^a	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 23% (15%; 42%) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 27% (21%; 48%) Ogółem: 26% (18%; 44%)
	Koniec badania ^b	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 23% (18%; 42%) Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 28% (22%; 48%) Ogółem: 27% (19%; 44%)

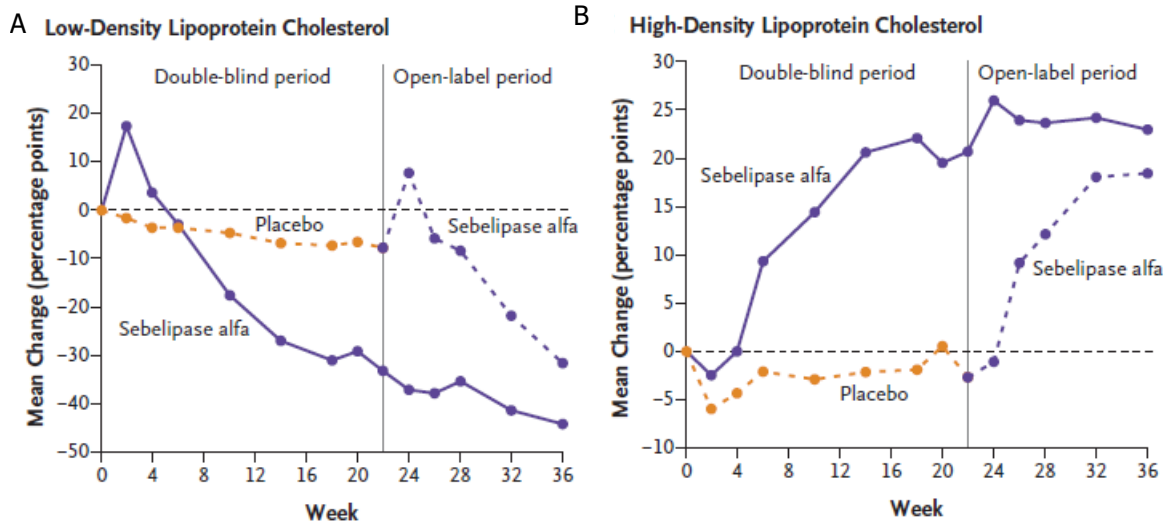
a) Ostatnia wizyta w ramach badania otwartego = ostatnia wizyta w otwartej fazie badania; N = 66, chyba że zaznaczono inaczej.

b) Koniec badania = ostatnia wizyta w ramach badania (koniec badania lub wcześniejsze wycofanie się); N = 61, chyba że zaznaczono inaczej.

W otwartej fazie przedłużonej badania ARISE, oprócz poprawy odnotowanej podczas stosowania sebelipazy alfa w fazie randomizowanej, zaobserwowano zmniejszenie poziomu cholesterolu LDL (średnie zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych o -44,1 punktów procentowych po 36 tygodniach leczenia sebelipazą alfa w porównaniu z redukcją o -28,9 punktów procentowych podczas ostatniej wizyty w fazie RCT) oraz poziomu cholesterolu nie-HDL (średnie zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych, -41,5 punktu procentowego po 36 tygodniach leczenia sebelipazą alfa w porównaniu z -28,3 punktu procentowego podczas ostatniej wizyty w fazie RCT) [23].

W dalszych punktach czasowych, w tym w momencie zakończenia badania (do 256 tygodnia) nadal obserwowano poprawę (obniżenie) markerów aterogenności (procesu miażdżycowego), w stosunku do wartości wyjściowych.

W referencji [24] dokonano prospektywnej analizy wpływu sebelipazy alfa na poziomy biomarkerów aterogenności: LDL, liczbę LDL-P (ang. *LDL-particle*), LDL-C, HDL-C, apolipoproteinę B, apolipoproteinę A1 oraz wielkość LDL-P. Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych po maksymalnie 52 tygodniach leczenia obliczono dla całej populacji i oddzielnie dla pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących leki obniżające poziom lipidów.



Rysunek 10. Wykres przedstawiający czasowe średnie zmiany procentowe poziomu cholesterolu LDL (rysunek A) i cholesterolu HDL (rysunek B) w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w czasie randomizowanej fazy badania ARISE, w grupie badanej leczonej sebelipazą alfa (niebieska linia) i w grupie kontrolnej stosującej placebo (pomarańczowa linia) oraz w czasie otwartej fazy przedłużonej, w czasie której wszyscy pacjenci stosowali sebelipazę alfa [23].

Tabela 71. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z Terapia sebelipazą alfa przez 52 tygodnie spowodowała trwałą poprawę biomarkerów aterogennych u pacjentów, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej sebelipazę alfa w fazie RCT i którzy kontynuowali terapię w otwartej fazie badania. Pacjenci, których początkowo losowo przydzielono do grupy otrzymującej placebo w fazie RCT, wykazali poprawę w zakresie większości biomarkerów aterogennych po 30 tygodniach leczenia sebelipazą alfa. Stopień poprawy był podobny do obserwowanego w fazie RCT u pacjentów leczonych przydzielonych do terapii sebelipazą alfa. Poprawa w ocenie aterogenności była stała, niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali czy też nie leki obniżające poziom lipidów [24], [32].

Ocena zwłóknienia wątroby

Biopsja wątroby była wykonywana wyjściowo, w momencie rekrutacji do badania, a także w 20 i 52 tygodniu badania. Poniżej przedstawiono nasilenie zwłóknienia wątroby, oceniane skali do oceny stopnia zaawansowania Ishaka (0–6 pkt). W skali tej wyodrębniono 7 kategorii, od braku zwłóknienia (wynik 0) do postępującego zwłóknienia (wynik 1-5) i marskości wątroby (wynik 6) [26], [36].

Tabela 72. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – stopień nasilenia zwłóknienia wątroby w skali Ishaka [26], [28], [36].

Punkt czasowy od momentu rozpoczęcia terapii sebelipazą alfa	N	Zmiana stopnia nasilenia zwłóknienia wątroby w skali Ishaka			
		Redukcja o ≥ 2 stopnie	Redukcja o 1 stopień	Brak zmian	Wzrost
20 tygodni	10*	0	2	5	3
	16	0	3	10	3
30 tygodni	8	0	4	3	1
52 tygodnie	12	6	2	3	1

*z uwzględnieniem liczby pacjentów, którzy mieli dostępne wyniki biopsji również po 52 tygodniach.

Ogółem 20 pacjentów przeszło biopsję wątroby (w wieku 5-59 lat) przeprowadzoną wyjściowo i w 52 tygodniu badania; spośród tych chorych 8 miało marskość wątroby (wynik 5 lub 6 w skali Ishaka); 13 pacjentów stosowało sebelipazę alfa przez 52 tygodnie a 8 pacjentów stosowało sebelipazę alfa przez 30 tygodni (tj. w fazie przedłużonej, od 22 do 52 tygodnia badania) [26], [36].

Ogółem, spośród 12 pacjentów leczonych sebelipazą alfa przez 52 tygodni u 8 (66,7%) odnotowano redukcję stopnia nasilenia zwłóknienia wątroby, u 3 (25%) nie zaobserwowano zmiany nasilenia zwłóknienia a u jednego (8,3%) – wzrost nasilenia zwłóknienia wątroby [26], [36].

Spośród 8 pacjentów, którzy uzyskali redukcję nasilenia zwłóknienia wątroby o 1 stopień w skali Ishaka, 5 miało wyjściowo marskość wątroby. Spośród 6 pacjentów, u których odnotowano redukcję nasilenia zwłóknienia wątroby o 2 stopnie w skali Ishaka, jeden miał marskość wątroby wyjściowo. Pięciu z 6 chorych, którzy mieli wyjściowo 3 stopień nasilenia zwłóknienia wątroby uzyskało średnią procentową redukcję aktywności ALT o -60,5%, LDL-C o -40,3% oraz zawartości tłuszczu w wątrobie (na podstawie badania magnetycznym rezonansem jądrowym) o -31,6% [26], [36].

Ocena stłuszczenia wątroby – po 256 tygodniach terapii u 7 pacjentów z subpopulacji leczonej w fazie RCT i w otwartej fazie przedłużonej sebelipazą alfa odnotowano redukcję zawartości tłuszczu w wątrobie i u 4 z subpopulacji leczonej w fazie RCT placebo, i sebelipazą alfa w otwartej fazie przedłużonej [45], [46].

Tabela 73. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena parametrów związanych z wątrołą i śledzioną w finalnej analizie [28].

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa ^a	Tydzień 20.	Tydzień 52.	Tydzień 100.	Ostatnia wizyta w fazie otwartej (do 256 tygodnia) ^b	Koniec badania ^c
Objętość wątroby, mediana (IQR) [MN]	1,4 (1,2, 1,6), N = 63	1,3 (1,1, 1,5), N = 59	1,2 (1,0, 1,4), N = 56	1,1 (1,0, 1,4), N = 54	1,1 (0,9, 1,2), N = 65	1,1 (0,9, 1,2), N = 39
Zawartość tłuszczu w wątrobie, mediana (IQR) [%]	8,1 (6,6, 11), N = 60	4,8 (3,5, 6,5), N = 58	6,2 (4,6, 7,8), N = 56	5,9 (5,2, 8,8), N = 54	6,4 (5,0, 10), N = 65	6,0 (4,8, 9,7), N = 39
Objętość śledziony, mediana (IQR) [MN]	2,8 (2,1, 4,0), N = 63	2,4 (2,0, 3,6), N = 59	2,2 (1,9, 3,2), N = 56	2,4 (1,8, 3,3), N = 53	2,2 (1,7, 3,1), N = 65	2,0 (1,5, 3,1), N = 39
Zawartość tłuszczu w śledzionie, mediana (IQR) [%]	1,4 (0,8, 1,9), N = 60	1,2 (0,7, 1,8), N = 58	1,3 (1,0, 2,1), N = 56	1,3 (0,6, 2,2), N = 49	1,3 (0,8, 2,7), N = 65	1,5 (1,1, 2,6), N = 38

MN – wartość wyrażona jako wielokrotność normy; IQR – rozstęp międzykwartylowy; a) wartość wyjściowa = przed pierwszą dawką sebelipazy alfa (tydzień 0 w grupie otrzymującej sebelipazę alfa/sebelipazę alfa i tydzień 22 w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa, przywrócenie wartości wyjściowej z tygodnia 0); N = 66, chyba że zaznaczono inaczej. b) Ostatnia wizyta w ramach badania otwartego = ostatnia wizyta w otwartej fazie badania; c) Koniec badania = ostatnia wizyta w ramach badania (koniec badania lub wcześniejsze wycofanie się).

Podczas pierwszych 20 tygodni leczenia w fazie otwartej, zmniejszenie objętości wątroby i zawartości tłuszczu w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa było porównywalne z obserwowanym w grupie otrzymującej sebelipazę alfa podczas 20-tygodniowego okresu randomizowanego. W obu grupach długotrwałe leczenie wiązało się z dalszym zmniejszeniem objętości wątroby [28]

Parametry hematologiczne

Tabela 74. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena parametrów hematologicznych w finalnej analizie [28].

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa ^a	Ostatnia wizyta w fazie otwartej (do 256 tygodnia) ^b	Koniec badania ^c
Liczba płytek krwi, x10⁹ /l, mediana (IQR)	233 (195, 285), N = 63	227 (184, 269)	228 (190, 269)
Ferrytyna, mediana (IQR) [ng/ml] (µg/l)	41 (25, 76), N = 65	38 (22, 74)	35 (21, 70), N = 56
Chitotriozydaza, mediana (IQR) [U/ml (kU/L)]	4.7 (3.4; 8.3)	3.0 (2.0; 4.0)	2,1 (1,5; 3,1), N = 7

IQR – rozstęp międzykwartylowy; a) wartość wyjściowa = przed pierwszą dawką sebelipazy alfa (tydzień 0 w grupie otrzymującej sebelipazę alfa/sebelipazę alfa i tydzień 22 w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa, przywrócenie wartości wyjściowej z tygodnia 0); N = 66, chyba że zaznaczono inaczej. b) Ostatnia wizyta w ramach badania otwartego = ostatnia wizyta w otwartej fazie badania; N = 66, chyba że zaznaczono inaczej. c) Koniec badania = ostatnia wizyta w ramach badania (koniec badania lub wcześniejsze wycofanie się); N = 61, chyba że zaznaczono inaczej.

Mediana poziomu hemoglobiny mieściła się w zakresie normy na początku badania i nie zmieniała się w czasie. W przeciwieństwie do pacjentów z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w okresie niemowlęcym, u wszystkich pacjentów w badaniu ARISE stężenie ferrytyny w surowicy

uznawano za prawidłowe na początku leczenia i w trakcie leczenia, a z biegiem czasu nie było widocznych żadnych tendencji. Poziomy chitotriozydazy w surowicy, markera aktywacji makrofagów, spadły w stosunku do wartości wyjściowych w otwartej fazie przedłużonej. Z upływem czasu nie wystąpiły żadne klinicznie znaczące zmiany w standardowych parametrach hematologicznych, co sugeruje brak zagrożeń związanych z bezpieczeństwem długotrwałego leczenia sebelipazą alfa [28].

Dieta

Podczas badania przesiewowego 38 (58%) pacjentów stosowało dietę o niskiej zawartości cholesterolu lub o niskiej zawartości tłuszczów nasyconych (21 [58%] pacjentów w grupie otrzymującej sebelipazę alfa/sebelipazę alfa i 17 [57%] pacjentów w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa). W przypadku większości pacjentów obejmowało to produkty mleczne o obniżonej zawartości tłuszczu (37/38 pacjentów) i redukcję tłustych produktów pochodzenia zwierzęcego (33/38 pacjentów); 22/38 pacjentów zwiększyło spożycie pokarmów obniżających cholesterol. W trakcie badania zgłoszono zmiany w diecie u 6 pacjentów - w grupie sebelipazy alfa/sebelipazy alfa:

- wzrost zawartości tłuszczu i cholesterolu w jednym punkcie czasowym (n = 2; 1 w 12. tygodniu, 1 w 30. tygodniu) ze zmniejszeniem 2 tygodnie później;
- wzrost zawartości tłuszczu w jednym punkcie czasowym (n = 1; tydzień 12); oraz zmniejszenie zawartości tłuszczu i cholesterolu (n = 1; tydzień 2),

natomiast w grupie placebo/sebelipazy alfa odnotowano:

- zwiększenie zawartości tłuszczu i cholesterolu w pojedynczym punkcie czasowym (n = 1; 30. tydzień), po którym nastąpiła redukcja 2 tygodnie później;
- wzrost zawartości tłuszczu i cholesterolu w jednym punkcie czasowym (n = 1; tydzień 32) [28].

Parametry związane ze wzrostem

Wśród pacjentów w wieku ≤ 18 lat wyjściowa masa ciała znajdowała się na poziomie 50 centyla lub poniżej u 29/51 (57%) pacjentów. Wyjściowy wzrost wynosił poniżej 50. centyla u takiego samego odsetka pacjentów (u wszystkich pacjentów wzrost wyjściowy był na poziomie 40. centyla lub poniżej). Dwudziestu dwóch (43%) pacjentów miało wyjściowy wskaźnik masy ciała (BMI) na poziomie 50 centyla lub poniżej. Podczas ostatniej wizyty w otwartej fazie badania, odsetek pacjentów na poziomie 50. centyla lub poniżej wynosił: 48% (21/44) pod względem masy ciała, 59% (26/44) pod względem wzrostu i 39% (17/44) pod względem BMI [28].

Dodatkowe analizy

W referencji [28] przeprowadzono dodatkową analizę wyników z zakresu skuteczności, w zależności od wyjściowego wieku pacjentów.

Tabela 75. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – finalna analiza# w zależności od wyjściowego wieku pacjentów [28].

Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <12 lat, N=24	Pacjenci w wieku ≥12 l- <18 lat, N=23	Pacjenci w wieku ≥18 lat, N=19
Normalizacja ALT, n (%)	10 (42%)	12 (52%)	9 (47%)
Normalizacja AST, n (%)	17 (71%)	15 (68%), N=22	11 (58%)
Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie względem wartości wyjściowych, mediana (IQR) [%]	3,9 (-19, 26), N = 23	-15 (-50, 17), M = 20	-26 (-34, 14), N = 17
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, mediana (IQR) [%]	-32 (-38, -25)	-24 (-32, -18), N = 21	-11 (-19, -0,13), N = 18
Pacjenci z poprawą w badaniu histopatologicznym wątroby, n (%)	2 (33%), N=6	3 (75%), N=4	6 (75%), N=8

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, IQR – rozstęp międzykwartyłowy. #brak precyzyjnych danych w referencji; prawdopodobnie w 256 tygodniu.

W finalnej analizie w fazie rozszerzonej badania ARISE, korzyści ze stosowania sebelipazy alfa, w postaci normalizacji poziomu ALT i AST oraz redukcji objętości i zawartości tłuszczu w wątrobie były obserwowane niezależnie od wieku pacjentów.

6.1.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI FAZY PRZEDŁUŻONEJ BADANIA ARISE

Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w otwartej fazie przedłużonej był zbliżony do profilu w czasie fazy RCT, a badacze nie uznali żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych za związane z badanym lekiem [23].

W czasie 52 tygodni terapii sebelipazą alfa 62 pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego [36], w tym 5 pacjentów doświadczyło ciężkiego zdarzenia niepożądanego (w jednym przypadku zdarzenie to zostało ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem – reakcja związana z infuzją; u pacjenta tego wstrzymano terapię, a po odczulaniu z powodzeniem wznowiono leczenie). Żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych [26], [35], [36].

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Najczęściej notowane (>20%) zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) zgłaszane w otwartej fazie przedłużonej do 52 tygodnia to: ból głowy (40%), zapalenie nosogardzieli (35%), kaszel (28%), gorączka (25%), ból brzucha (23%) i infekcja górnych dróg oddechowych (22%). Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 12 pacjentów (18%) [24].

Tabela 76. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie otwartej fazy przedłużonej (do 256 tygodnia), w populacjach wyodrębnionych ze względu na stosowanie sebelipazy alfa w fazie randomizowanej [45], [46].

Punkt końcowy, n (%)	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa, kontynuujący terapię w fazie przedłużonej, N=36	Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo, rozpoczynający terapię sebelipazą alfa w fazie przedłużonej, N=30
Zgony	0 (0%)	0 (0%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (16,7%)	5 (16,7%)
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z subpopulacji		
Krwotok po procedurze podania leku	2 (5,6%)	0 (0%)
Poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z subpopulacji		
Ogółem	35 (97,2%)	29 (96,7%)
Biegunka	7 (19,4%)	11 (36,7%)
Ból brzucha	7 (19,4%)	9 (30,0%)
Zaparcia	4 (11,1%)	4 (13,3%)
Nudności	5 (13,9%)	3 (10,0%)
Wymioty	9 (25,0%)	7 (23,3%)
Ból nadbrzusza	10 (27,8%)	3 (10,0%)
Gorączka	15 (41,7%)	9 (30,0%)
Zmęczenie	3 (8,3%)	3 (10,0%)
Ból w klatce piersiowej	1 (2,8%)	4 (13,3%)
Sezonowa alergia	4 (11,1%)	2 (6,7%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	10 (27,8%)	5 (16,7%)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	17 (47,2%)	14 (46,7%)
Katar	4 (11,1%)	9 (30,0%)
Zapalenie zatok	4 (11,1%)	0 (0%)
Zapalenie migdałków	4 (11,1%)	3 (10,0%)
Zapalenie gardła	6 (16,7%)	5 (16,7%)
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	0 (0%)	4 (13,3%)
Infekcja dróg oddechowych	3 (8,3%)	5 (16,7%)
Nieżyt żołądka i jelit	5 (13,9%)	7 (23,3%)
Zapalenie oskrzeli	2 (5,6%)	3 (10,0%)
Zapalenie spojówek	1 (2,8%)	3 (10,0%)
Opryszczka jamy ustnej	1 (2,8%)	3 (10,0%)
Zapalenie pochwy i sromu	1 (5,6%)	2 (13,3%)
Infekcja wirusowa	0 (0%)	3 (10,0%)
Skręcenie więzadła	4 (11,1%)	3 (10,0%)
Kontuzja	5 (13,9%)	2 (6,7%)
Ścieranie się skóry	4 (11,1%)	1 (3,3%)
Niedobór witaminy D	8 (22,2%)	4 (13,3%)
Ból stawów	3 (8,3%)	4 (13,3%)
Ból głowy	19 (52,8%)	12 (40,0%)
Zawroty głowy	6 (16,7%)	3 (10,0%)
Bolesne miesiączkowanie	3 (16,7%)	4 (26,7%)
Ból jamy ustnej i gardła	5 (13,9%)	6 (20,0%)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa, kontynuujący terapię w fazie przedłużonej, N=36	Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo, rozpoczynający terapię sebelipazą alfa w fazie przedłużonej, N=30
Krwawienie z nosa	5 (13,9%)	5 (16,7%)
Kaszel	12 (33,3%)	9 (30,0%)
Wyciek z nosa	8 (22,2%)	5 (16,7%)
Astma	2 (5,6%)	3 (10,0%)
Alergiczny nieżyt nosa	4 (11,1%)	5 (16,7%)
Zatkanie nosa	5 (13,9%)	0 (0%)
Wysypka	2 (5,6%)	4 (13,3%)
Pokrzywka	3 (8,3%)	4 (13,3%)
Alergiczne zapalenie skóry	0 (0%)	6 (20,0%)
Świąd	0 (0%)	3 (10,0%)

Tabela 77. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), odnotowane w czasie otwartej fazy przedłużonej (do 256 tygodnia) w populacji ogólnej pacjentów, występujące z częstością $\geq 20\%$ [28].

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	64 (97%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	58 (91%)
Reakcje związane z infuzją	13 (20%)
Ciężkie TEAE	11
Ból głowy	31 (47%)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	31 (47%)
Gorączka	24 (36%)
Kaszel	21 (32%)
Biegunka	18 (27%)
Ból brzucha	16 (24%)
Wymioty	16 (24%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	15 (23%)
Zapalenie żołądka i jelit	13 (20%)
Katar	13 (20%)
Wyciek z nosa	13 (20%)
Ból w górnej części brzucha	13 (20%)

W momencie finalnej analizy, w grupie sześćdziesięciu czterech pacjentów (97%) w trakcie badania wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). TEAE miały charakter łagodny do umiarkowanego u 58/64 (91%) pacjentów. Żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu TEAE; jednakże 2 pacjentów, z których obaj przez cały czas trwania badania mieli ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwlękowych, wycofało się z leczenia po doświadczeniu reakcji związanych z infuzją. Ogółem u 13 (20%) pacjentów wystąpiły reakcje związane z infuzją w fazie

przedłużonej badania; u wszystkich z wyjątkiem jednego pacjenta objawy te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie badania [28].

U jedenastu pacjentów wystąpiły poważne TEAE w otwartej fazie przedłużonej, w tym jedno ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem (reakcja związana z infuzją). U tego pacjenta w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa wystąpiły poważne działania niepożądane związane z 2 wlewami sebelipazy alfa (wlewy 29 i 30), w tym dyskomfort w klatce piersiowej, świąd, przekrwienie, duszność, obrzęk powiek i pokrzywka. Chociaż ustąpiły one w ciągu 1 do 2 dni po przerwaniu wlewu i podaniu leku przeciwhistaminowego lub kortykosteroidu, pacjent wycofał się z badania. We wszystkich ocenach badania pacjent miał negatywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwlekowych. U innego pacjenta z grupy otrzymującej sebelipazę alfa/sebelipazę alfa, który przerwał leczenie w fazie RCT z powodu ciężkich reakcji związanych z infuzją, pomyślnie ponownie wdrożono leczenie sebelipazą alfa w fazie przedłużonej, po przeprowadzeniu odczulania [28].

Ocena czynności życiowych

Najczęstszą nieprawidłowością parametrów życiowych zgłaszaną jako TEAE podczas fazy randomizowanej badania ARISE była gorączka i/lub podwyższona temperatura ciała (zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA); w przypadku 3 pacjentów w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa te zdarzenia oceniono jako nieciężkie i łagodne, ale związane z zastosowanym leczeniem. Jeden pacjent w grupie otrzymującej sebelipazę alfa/sebelipazę alfa, miał klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki elektrokardiogramu (EKG) na początku leczenia, ale zapisy EKG były prawidłowe we wszystkich punktach czasowych podczas leczenia. U trzech pacjentów z nieprawidłowym, nieistotnym klinicznie zapisem EKG na początku leczenia, w trakcie leczenia sporadycznie zgłaszano zapisy EKG jako nieprawidłowe i istotne klinicznie. U 1 pacjenta w grupie otrzymującej sebelipazę alfa/sebelipazę alfa obserwowano wydłużenie odstępu QT w EKG w 52. tygodniu, ocenione jako łagodne, nieciężkie i o mało prawdopodobnym związku z leczeniem. U dwóch pacjentów w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa, u których odnotowano istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach EKG w 42. tygodniu (zgłoszone również u 1 z tych pacjentów w 52. i 100. tygodniu badania), zdiagnozowano arytmie w 140. dniu, ocenioną jako łagodna, i mało prawdopodobnie związaną z leczeniem. U wszystkich pozostałych pacjentów zapisy EKG były prawidłowe lub z nieistotnymi klinicznie nieprawidłowościami na początku leczenia i podczas leczenia sebelipazą alfa. Limfadenopatię i objawy skórne chorób wątroby (żółtaki ścięgniaste i guzowate, żółtaki, naczylniaki, ginekomastia, skórne cechy obecności kanałów wrotno-systemowych) zgłaszano u niewielkiej liczby pacjentów na początku badania, bez wyraźnych zmian obserwowanych podczas długotrwałego leczenia sebelipazą alfa [28].

Immunogenność:

W czasie terapii u 6 pacjentów (9%) odnotowano obecność przeciwciał przeciwleukowych [ADA] (N=5 w grupie leczonej sebelipazą alfa/sebelipazą alfa i N=1 w grupie placebo/sebelipaza alfa), w tym u 2 przeciwciała neutralizujące [28], [33], [34], [35], [38], [40], [43]. Podczas ostatniej oceny podczas otwartej fazy przedłużonej 5/6 pacjentów uzyskało wynik negatywny na obecność ADA; pacjentem z dodatnim wynikiem testu na obecność ADA był chory, u którego wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Tylko u 1/6 pacjentów, którzy w trakcie badania uzyskali wynik pozytywny na obecność ADA, wystąpiła również reakcja związana z infuzją; u tego pacjenta w momencie wystąpienia reakcji wynik był negatywny pod względem obecności przeciwciał przeciwleukowych. Bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa u pacjentów z pozytywnym wynikiem na obecność ADA były zbieżne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej pacjentów uczestniczących w badaniu. Żaden pacjent, u którego nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące, nie wymagał zwiększenia dawki leku [28].

6.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI DŁUGOTERMINOWEGO BADANIA LAL-CL06

Do jednoramiennego, wielośrodowego, otwartego badania fazy II LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56] kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 8 miesięcy z potwierdzonym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Łącznie 31 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania i rozpoczęło terapię z zastosowaniem sebelipazy alfa podawanej dożylnie w dawce 1,0 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymywali ≥ 1 lek towarzyszący w trakcie badania a 17 (55%) z nich przyjmowało leki modyfikujące stężenie lipidów [47].

Zgodnie z protokołem zezwolono na zmniejszenie dawki sebelipazy alfa ze względu na brak tolerancji leczenia do 0,35 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie oraz na zwiększanie dawki do 3,0 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, a następnie do 3,0 mg/kg raz na tydzień, według uznania badacza, ze względu na progresję choroby:

- objawiającą się nieprawidłową aktywnością aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL) lub triglicerydów, które nie uległy poprawie po ośmiu kolejnych wlewach;
- w przypadku dzieci, gdy wskaźnik *z-score* dla masy ciała w stosunku do wieku (ang. *Weight for age, WFA*) uzyskał 2 odchylenia standardowe poniżej średniej z ostatnich 6. miesięcy, przy założeniu przestrzegania leczenia na poziomie $\geq 80\%$;
- potwierdzone stężenie ALT lub AST większe niż pięciokrotność górnej granicy normy (5x GGN) i co najmniej dwukrotnie większą wartość przed leczeniem oraz jedno z wymienionych: bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i co najmniej dwukrotność najwyższej wartości przed leczeniem; wydłużony czas protrombinowy ≥ 4 sekundy powyżej wartości wyjściowych; rozwój/pogorszenie wodobrzusza; encefalopatia [47].

Badanie obejmowało okres przesiewowy trwający ≤ 45 dni, okres leczenia trwający 52-96 tygodni a uczestnicy, którzy ukończyli 96-tygodniowy okres leczenia, mogli kontynuować przyjmowanie sebelipazy alfa w otwartej fazie przedłużonej do 48. tygodni, w zależności od lokalnej dostępności leku i statusu uczestnictwa w badaniu. Tym samym, okres leczenia i obserwacji wynosił maksymalnie 144 tygodnie. W czasie ≥ 4 tygodni od czasu przyjęcia przez pacjenta ostatniej dawki, przeprowadzona została kontrolna rozmowa telefoniczna [47].

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek pacjentów doświadczających poważnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78. Opis metodyki badania LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56], [21], [22], [76].

Opis metodyki badania	
Metody badania	Badanie fazy II, jednoramienne, wieloośrodkowe (19 ośrodków w Australii, Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Południowej), otwarte.
Populacja	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z wieku co najmniej 8 miesięcy w momencie rozpoczęcia leczenia, z potwierdzoną diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, określoną przez laboratorium centralne lub, w przypadku uczestników, którzy przeszli przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych lub wątroby, historyczną aktywność enzymatyczną lub molekularne badania genetyczne potwierdzające diagnozę niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy; - pacjenci w wieku >8 miesięcy, ale <4 lat w chwili badania przesiewowego, u których obserwowano co najmniej jednej z następujących udokumentowanych objawów klinicznych niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy: dyslipidemię, podwyższoną aktywność aminotransferaz, zahamowania wzrostu, podejrzenie zespołu złego wchłaniania lub inny objaw kliniczny niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy; - pacjenci uczestniczący w badaniu przesiewowym w wieku ≥ 4 lat u których obserwowano co najmniej jeden z następujących udokumentowanych objawów klinicznych niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy: zaawansowaną chorobę wątroby, histologicznie potwierdzony nawrót choroby po przebytych przeszczepieniu wątroby lub przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych, utrzymująca się dyslipidemię, podejrzenie zespołu złego wchłaniania lub inny objaw kliniczny. <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 15.4).</p>
Grupa badana	<p>Sebelipaza alfa, podawana dożylnie w dawce 1 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, N=31. Zgodnie z protokołem dozwolone było zwiększanie dawki do 3,0 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, a następnie do 3,0 mg/kg raz na tydzień. Zezwolono także na zmniejszenie dawki ze względu na tolerancję do 0,35 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie.</p> <p>Schemat leczenia zgodny z ChPL Kanuma® [74]</p>
Okres leczenia i obserwacji	<p>≤ 45 dni w okresie przesiewowym + 52-96 tygodni w okresie leczenia + ≤ 48 tygodniowa otwarta faza przedłużona. Mediana czasu trwania ekspozycji na sebelipazę alfa wynosiła 33,15 miesiąca (zakres: 14,03; 33,35).</p>
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	<p><u>Okres przesiewowy:</u> Czterech pacjentów uznano za niekwalifikujących się do włączenia, a trzech pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Trzech pacjentów nie ukończyło 96-tygodniowego okresu leczenia z powodu przejścia na produkt komercyjny (n=1, 76. tydzień), ciąży (n=1, 64. tydzień) i wycofania zgody na udział w badaniu (n=1, 61. tydzień).</p> <p><u>Otwarta faza przedłużona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - trzy osoby nie kontynuowały otwartej fazy przedłużonej z powodu ciąży (n=1), postępu choroby (n=1) i przejścia na produkt komercyjny (n=1); - spośród 25 pacjentów, którzy rozpoczęli otwartą fazę przedłużoną, sześciu pacjentów nie ukończyło całego 144. tygodniowego okresu leczenia z powodu przejścia na produkt komercyjny (n=4), wycofania zgody (n=1, 140. tydzień) i przeszczepu wątroby (n=1, 136. tydzień); - dwóch pacjentów, którzy rozpoczęli przedłużony okres leczenia, przerwało leczenie.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych	<p><u>Główny punkt końcowy</u> Przedstawiono odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podczas przyjmowania sebelipazy alfa.</p>

Opis metodyki badania	
zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE)	Zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które nie wymagało związku przyczynowego z podaniem badanego leku; mogło oznaczać dowolny niekorzystny i niezamierzony objaw lub chorobę tymczasowo związaną ze stosowaniem badanego leku, niezależnie od tego, czy uważa się ją za związaną z badanym lekiem, czy też nie. Istniejące wcześniej schorzenia, których nasilenie uległo pogorszeniu w trakcie badania, również zgłaszano jako TEAE.
Pozostałe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - ocena parametrów związanych z profilem lipidowym: zmiana poziomu cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, cholesterolu nie-HDL, triglicerydów; - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby, w tym: ocena aktywności ALT i AST, ocena wyniku w końcowym stadium choroby wątroby według UK-Model, ocena histopatologiczna wątroby, objętości wątroby, zawartość kwasów tłuszczowych w wątrobie; - ocena parametrów związanych ze wzrostem i masą ciała; <ul style="list-style-type: none"> - wynik Childa-Pugha i UK-MELD; - ocena objętości śledziony; - ocena parametrów hematologicznych; - ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia, w tym reakcje związane z infuzją i immunogenność.
Metody oceny punktów końcowych	
<p>Biorąc pod uwagę rzadkość występowania niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, planowano włączenie około 30 pacjentów. Nie przeprowadzono żadnych formalnych obliczeń wielkości próby.</p> <p>Skuteczność i profil bezpieczeństwa oceniano w pełnej grupie pacjentów poddanych analizie (pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 wlew sebelipazy alfa). Kliniczne dane laboratoryjne podsumowano w postaci zmiennych ciągłych; wybrane dane dotyczące skuteczności podsumowano w odniesieniu do prawidłowych zakresów laboratoryjnych. Objętość wątroby i śledziony oraz zawartość kwasów tłuszczowych w wątrobie oceniano jako wielokrotności normy i wartość procentową (MN; norma = 2,5% masy ciała [wątroba], 0,2% masy ciała [śledziona]) i podsumowano jako zmienne ciągłe. Medianę zmiany w stosunku do wartości wyjściowych podano dla pacjentów ze sparowanymi danymi wyjściowymi i danymi uzyskanymi podczas oceny kontrolnej. Dane ciągłe podsumowano za pomocą statystyki opisowej, danych katégorycznych w postaci liczbowej i procentowej. Brakujących danych nie imputowano. Wszystkie analizy przeprowadzono za pomocą oprogramowania statystycznego SAS w wersji 9.2 lub wyższej.</p>	

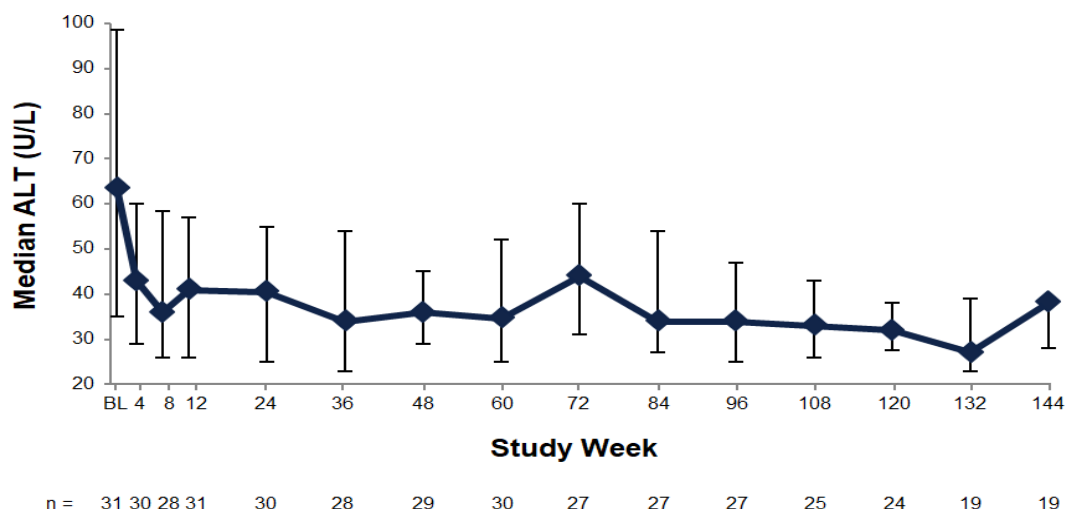
ALT - aminotransferaza alaninowa; ASP - aminotransferaza asparaginianowa; LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. *Low density lipoprotein*); HDL - lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. *High density lipoprotein*).

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowej publikacji [47] (wraz z Suplementem), które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [48]-[50] i rejestrów badań klinicznych [55], [56] oraz dodatkowych referencji [21], [22], [76].

6.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI DŁUGOTERMINOWEGO BADANIA LAL-CL06

Skuteczność oceniano w grupie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 wlew sebelipazy alfa. Pomiar skuteczności obejmowały zmiany wartości poszczególnych parametrów w 48., 96. i 144. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych [47].

Ocena parametrów funkcji wątroby – aktywności enzymów wątrobowych



Wykres 5. Zmiana poziomu aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w populacji pacjentów (dzieci i dorosłych) z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w czasie. Przedstawione dane to mediana i rozstęp międzykwartyłowe (Q1, Q3) [47].

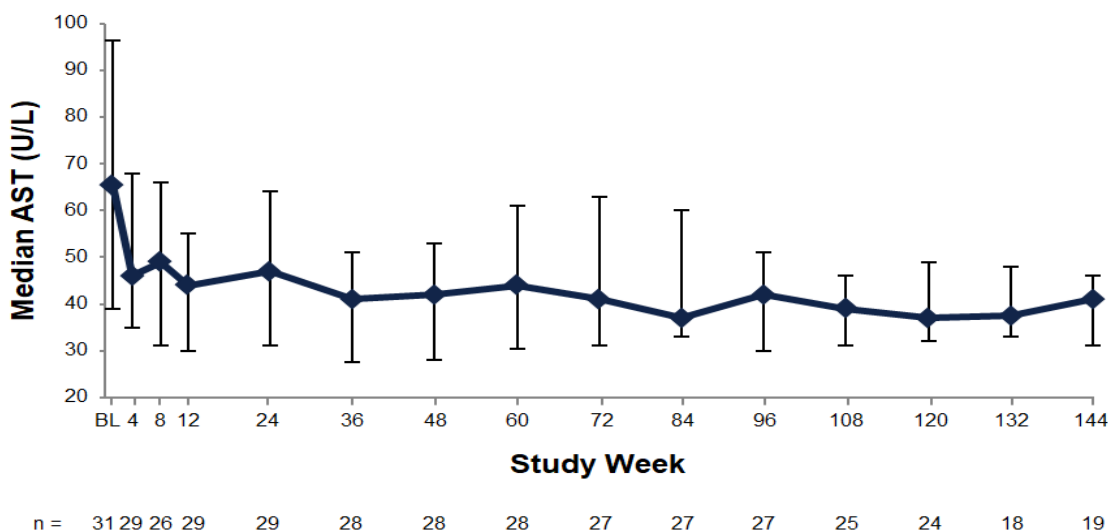
Górna granica normy (GGN) stosowana przez centralne laboratorium do oznaczania ALT to: kobiety (w dowolnym wieku) i mężczyźni w wieku <10 lat: 34 U/L; mężczyźni ≥10 lat: 43 U/L. ALT – aminotransferaza alaninowa; BL – wartość wyjściowa.

Tabela 79. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia (ALT) [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53].

Punkt końcowy	Mediana (zakres)*			
	Wartość wyjściowa, N=31	Wartość bezwzględna (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej)		
		48. tydzień leczenia, N=29	96. tydzień leczenia, N=27	144. tydzień leczenia, N=19
ALT, U/L	63,5 (26-183)	36,0 (15-117) [-21,5 (-147 do 25)]	34,0 (17-75) [-29,0 (-136 do 49)]	38,0 (20-78) [-42,0 (-163 do 52)]
ALT ≤1,5 × GGN, n (%)	13/31 (42%)	-	22/27 (81%)	16/19 (84%)
ALT >1,5 × GGN, n (%)	18/31 (58%)	-	5/27 (19%)	-

Medianę zmian w stosunku do wartości wyjściowych podano tylko w przypadku pacjentów, dla których dostępne były dane zarówno na początku badania, jak i w 48., 96. lub 144. tygodniu leczenia. Dla celów porównawczych, górna granica normy stosowana przez centralne laboratorium do oznaczania ALT to: dziewczęta (w dowolnym wieku) i chłopcy < 10 lat wiek: 34 U/L; chłopcy ≥10 lat: 43 U/L. *wartości przedstawione w referencji; ALT – aminotransferaza alaninowa, GGN – górna granica normy.

Zaobserwowano znaczny spadek aktywności aminotransferazy alaninowej podczas leczenia sebelipazą alfa. Procentowa zmiana wartości uzyskana w 96. i 144. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio -44,4% i -43,2% [48], [49], [50], [51], [52], [53]. W 144. tygodniu u 84% pacjentów poziom ALT wynosił ≤1,5 × GGN w porównaniu z 42% pacjentów na początku badania [47].



Wykres 6. Zmiana poziomu aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w czasie. Przedstawione dane to mediana i rozstęp międzykwartylowe (Q1, Q3) [47].

Górna granica normy (GGN) stosowana przez centralne laboratorium do oznaczania AST to: ≥ 18 lat: kobiety, 34 U/L; mężczyźni, 36 U/L; 7 do < 18 lat: kobiety i mężczyźni, 40 U/L; 4 do < 7 lat: kobiety, 48 U/L; mężczyźni, 59 U/L; < 4 lata: kobiety, 56 U/L; mężczyźni, 69 U/L. AST – aminotransferaza asparaginianowa; BL – wartość wyjściowa.

Tabela 80. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – normalizacja aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [47], [48], [49], [50].

Punkt końcowy	Mediana (zakres)*			
	Wartość wyjściowa, N=31	Wartość bezwzględna (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej)		
		48. tydzień leczenia, N=28	96. tydzień leczenia, N=27	144. tydzień leczenia, N=19.
AST, U/L	65,5 (17–275)	42,0 (13–91) [-17,5 (-227 do 52)]	42,0 (15–64) [-15,0 (-223 do 18)]	41,0 (22–71) [-22,0 (-245 do 32)]
AST $\leq 1,5 \times$ GGN, n (%)	16/31 (52%)	-	25/27 (93%)	18/19 (95%)
AST $> 1,5 \times$ GGN, n (%)	15/31 (48%)	-	2/27 (7%)	-

Medianę zmian w stosunku do wartości wyjściowych podano tylko w przypadku pacjentów, dla których dostępne były dane zarówno na początku badania, jak i w 48., 96. lub 144. tygodniu leczenia. Dla celów porównawczych, górna granica normy stosowana przez centralne laboratorium do oznaczania AST to: ≥ 18 lat: dziewczęta, 34 U/L; chłopcy, 36 j/l; 7 do < 18 lat: dziewczęta i chłopcy, 40 U/L; 4 do < 7 lat: dziewczęta, 48 U/L; chłopcy, 59 j/l; < 4 lata: dziewczęta, 56 U/L; chłopcy, 69 U/L. *wartości przedstawione w referencji; AST – aminotransferaza asparaginianowa, GGN – górna granica normy.

Zaobserwowano znaczny spadek aktywności aminotransferazy asparaginianowej podczas leczenia, który utrzymywał się w trakcie terapii. Procentowa zmiana aktywności AST uzyskana w 96. i 144. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio -38,4% i -32,7% [48], [49], [50], [51], [52], [53]. W 144. tygodniu u 95% pacjentów poziom AST wynosił $\leq 1,5 \times$ GGN w porównaniu z 52% na początku badania [47].

Tabela 81. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena parametrów hematologicznych i biomarkerów wątrobowych od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [47], [48], [53].

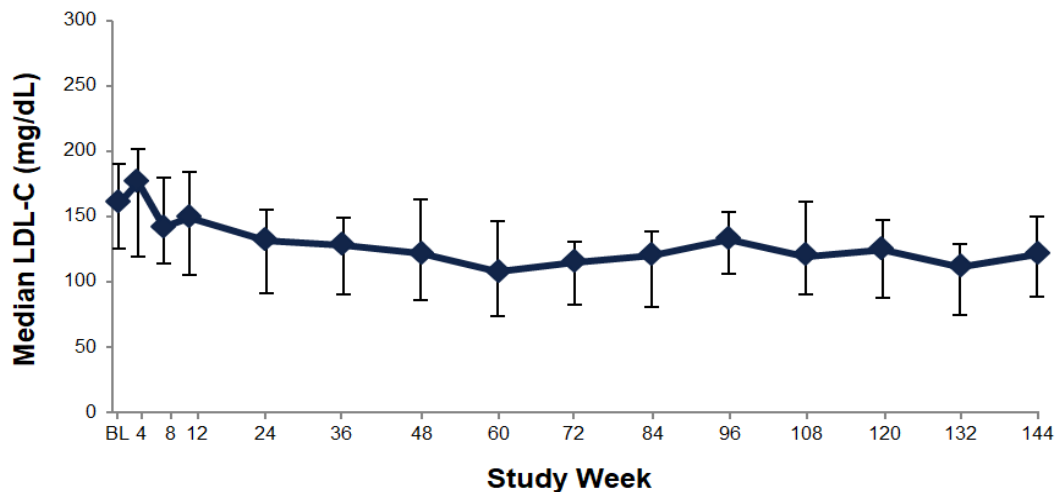
Punkt końcowy	Mediana (zakres)*			
	Wartość wyjściowa, N=31	Wartość bezwzględna (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej)		
		48. tydzień leczenia, N=29	96. tydzień leczenia, N=27	144. tydzień leczenia, N=19
GGT, U/L	31,5 (15–184)	19,0 (9–84) [-9,0 (-138 do 26)]	17,0 (9–221) [-7,5 (-149 do 162)]	16,0 (9–90) [-10,0 (-166 do 25)]
Albumina, g/l	42,0 (26–47)	41,0 (24–47) [-0,5 (-9 do 7)]	41,0 (24–52) [-1,7 (-4 do 10)]	42,0 (28–48) [-1,0 (-6 do 6)]
Hemoglobina, g/l	131,0 (78–160) [†]	135,0 (101–150) [^] [2,0 (-27 do 46)] [‡]	133,0 (112–153) [§] [1,0 (-11 do 12)] [¶]	135,0 (116–152) [#] [3,0 (-10 do 11)] [#]
Liczba płytek krwi, × 10⁹/l	221,5 (23–428) [†]	240,5 (20–482) [^] [-7,0 (-125 do 162)] [‡]	226,0 (22–407) [§] [3,0 (-102 do 71)] [¶]	253,0 (55–425) [#] [17,0 (-73 do 70)] [#]
Czas protrombinowy, [sekundy]	12,4 (8,4–19,8) [§]	12,1 (8,5–19,0) [¶] [0,04 (-5,0 do 1,1)] ^{^^}	12,1 (8,3–17,7) ^{††} [0,0 (-4,3 do 0,8)] ^{††}	12,3 (7,9–17,7) [#] [-0,7 (-1,8 do 0,5)] ^{‡‡}
INR	1,1 (0,9–1,7)	1,0 (0,9–1,4) [-0,02 (-0,4 do 0,1)]	1,0 (0,9–1,4) [¶] [-0,01 (-0,3 do 0,04)] [¶]	1,1 (0,9–1,3) ^{§§} [-0,04 (-0,2 do 0,04)] ^{§§}
Ferrytyna w surowicy, µg/L	43,9 (12,5–302,7)	38,2 (10,0–201,6) [‡] [-6,5 (-101,1 do 44,5)] [‡]	34,0 (12,9–194,5) [-9,0 (-113,9 do 48,9)]	33,5 (12,9–318,2) ^{§§} [0,4 (-39,6 do 121,8)] ^{§§}
hs-CRP, mg/l	1,5 (0,5–24,9)	1,2 (0,2–43,1) [-0,5 (-24,0 do 42,5)]	0,8 (0,2–7,9) [-0,3 (-22,9 do 7,1)]	0,7 (0,2–8,0) [-0,1 (-11,2 do 3,9)]
Całkowita bilirubina, µmol/l	9,0 (3–91)	8,0 (3–70) [-0,5 (-21 do 23)]	10,0 (3–60) [0,0 (-31 do 16)]	7,0 (3–70) [-1,0 (-21 do 8)]
Fosfatasa alkaliczna, U/L	291,5 (55–533)	244,0 (41–670) [-13,5 (-216 do 137)]	232,0 (37–615) [-15,3 (-236 do 82)]	287,0 (72–588) [-31,0 (-175 do 55)]

Medianę zmian w stosunku do wartości wyjściowych podano jedynie w przypadku pacjentów, dla których dostępne były dane zarówno na początku badania, jak i w 48., 96. lub 144. tygodniu leczenia; *wartości przedstawione w referencji; ^ n=28; † n=30; ‡ n=27; § n=26; ¶ n=25; # n=17; ^^ n=24; †† n=21; ‡‡ n=16; §§ n=18; ¶¶ n=22; ## n=15; GGT –gamma-glutamylotransferaza; INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*); hs-CRP – białko C-reaktywne o wysokiej czułości (ang. *High sensitivity C-reactive protein*).

Zaobserwowano poprawę wartości parametrów laboratoryjnych związanych z funkcją wątroby (obniżenie GGT, fosfatazy alkalicznej, ferrytyny) i parametrów hematologicznych w 144. tygodniu terapii sebelipazą alfa względem wartości wyjściowej. Zmiana względna poziomu GGT uzyskanego w 144. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -34,3% [48] co świadczy o poprawie funkcjonowania wątroby. Stężenie albuminy i parametry związane z krzepiwością krwi, tj. czas protrombinowy i międzynarodowy współczynnik znormalizowany pozostawały stabilne przez cały okres badania [47].

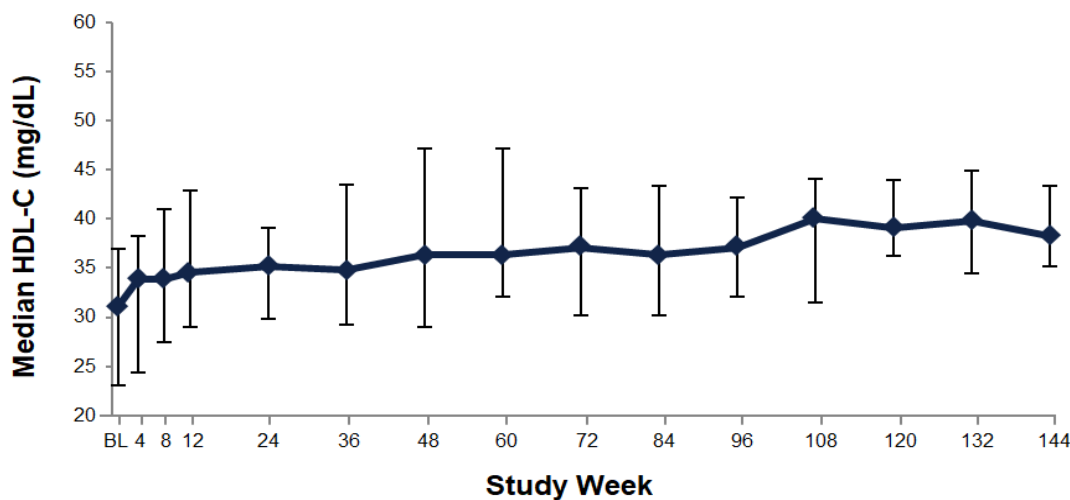
Punkty końcowe związane z profilem lipidowym

A.



n = 30 28 27 29 27 25 28 28 26 26 25 23 24 21 19

B.



n = 31 30 30 30 30 28 29 29 28 27 27 24 24 21 19

Wykres 7. Zmiany mediany poziomów cholesterolu LDL (A) i cholesterolu HDL (B) w populacji pacjentów (dzieci i dorosłych) z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w czasie. Dane to mediany plus rozstęp międzykwartyłowe (Q1, Q3) [47].

Ogólnie przyjęta górna granica normy dla cholesterolu LDL wynosi 129 mg/dl u dzieci i dorosłych; ogólnie przyjęta dolna granica normy dla cholesterolu HDL wynosi 40 mg/dl u dzieci i dorosłych mężczyzn oraz 50 mg/dl u dorosłych kobiet. BL - wartość wyjściowa; HDL - cholesterol frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *High density lipoprotein*); LDL - cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości (ang. *Low density lipoprotein*).

Tabela 82. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry związane z profilem lipidowym od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [47], [48], [53].

Punkt końcowy	Mediana (zakres)*			
	Wartość wyjściowa, N=31	Wartość bezwzględna (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej)		
		48. tydzień leczenia, N=29	96. tydzień leczenia, N=27	144. tydzień leczenia, N=19
LDL-C, mg/dL	160,0 (18–282)^	122,4 (41–241)† -39,1 (-125 do 50)‡	133,0 (40–277) § [-45,2 (-117 do 142)] §	121,0 (42–176) [-52,6 (-112 do 32)]
HDL-C, mg/dl	31,1 (13–52)	36,3 (13–68) [5,2 (-8 do 38)]	37,1 (24–58) [7,9 (od -10 do 27)]	38,3 (15–56) [9,8 (od -2 do 32)]
Nie-HDL-C, mg/dL	205,9 (95–333)	160,9 (51–255) [-42,9 (-139 do 33)]	158,2 (52–292) [-51,0 (-133 do 136)]	149,7 (58–203) [-64,0 (-130 do 30)]
Triglicerydy, mg/dL	159,4 (55–411)	106,3 (43–421) [-34,5 (-171 do 96)]	90,3 (37–570) [-41,6 (-173 do 246)]	111,6 (53–268) [-35,4 (-172 do 127)]
Cholesterol całkowity, mg/dL	233,4 (123–350)	184,8 (87–284) [-35,4 (-134 do 35)]	196,1 (84–329) [-48,5 (-127 do 137)]	192,6 (93–238) [-54,7 (-118 do 45)]

Medianę zmian w stosunku do wartości wyjściowych podano jedynie w przypadku pacjentów, dla których dostępne były dane zarówno na początku badania, jak i w 48., 96. lub 144. tygodniu leczenia. Ogólnie przyjęta górna granica normy dla LDL-C wynosi 129 mg/dl u dzieci i dorosłych a ogólnie przyjęta dolna granica normy dla HDL-C wynosi 40 mg/dl u dzieci i dorosłych mężczyzn oraz 50 mg/dl u dorosłych kobiet; *wartości przedstawione w referencji; ^ n=30; † n=28; ‡ n=27; § n=26; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości (ang. *Low density lipoprotein*); HDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *High density lipoprotein*).

Zaobserwowano znaczną poprawę parametrów lipidowych, która utrzymywała się podczas leczenia. Mediana poziomu cholesterolu LDL i nie-HDL spadła, a mediana poziomu cholesterolu HDL wzrosła po 96. i 144. tygodniach leczenia sebelipazą alfa w porównaniu z wartością wyjściową. Procentowa zmiana poziomu uzyskanego w 96. i 144. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -24,4% dla cholesterolu całkowitego, -28% i -34,3% dla cholesterolu LDL, +31% i +30,3% dla cholesterolu HDL i -19,4% dla triglicerydów [47], [48], [51], [53].

Tabela 83. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – procentowa zmiana parametrów związanych z profilem lipidowym od wartości początkowej do wartości ocenianej w 144. tygodniu leczenia w zależności od grupy wiekowej pacjentów [55].

Punkt końcowy	Mediana (zakres)* [%]		
	Pacjenci w grupie wiekowej od 2 do <4 lat, N=5	Pacjenci w grupie wiekowej od 4 do 18 lat, N=12	Pacjenci w grupie wiekowej >18 lat, N=2
LDL-C	-37,5% (-52 - -25)	-29,2% (-59 - 23)	-22,5% (-37 - -8)
HDL-C	76,5% (30 - 132)	24,2% (-4 - 90)	6,1% (-10 - 22)
Nie-HDL-C	-39,1% (-53 - -29)	-26,7% (-62 - 19)	-22,1% (-33 - -11)
Triglicerydy	-48,3% (-61 - -11)	-15,8% (-74 - 112)	-22,0% (-25 - -19)

*wartości przedstawione w referencji; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości (ang. *Low density lipoprotein*); HDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *High density lipoprotein*).

Największą zmianę procentową stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów pomiędzy wartością początkową a 144. tygodniem leczenia sebelipazą alfa wykazano u pacjentów w grupie wiekowej od 2 do <4 lat, która wynosiła kolejno -37,5%, 76,5%, -39,1% i -48,3% [55].

Punkty końcowe związane z czynnością i histologią wątroby i śledziony

Tabela 84. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry związane z czynnością wątroby i śledziony od wartości początkowej do wartości ocenianej w 144. tygodniu leczenia [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53].

Punkt końcowy	Mediana (zakres)*			
	Wartość wyjściowa, N=31	Wartość bezwzględna (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej)		
		48. tydzień leczenia, N=29	96. tydzień leczenia, N=27	144. tydzień leczenia, N=19
Objętość wątroby, MN	1,4 (0,6–2,4)^	1,3 (0,6–2,3) † [-0,2 (-0,5 do 0,2)] ‡	1,2 (0,7–1,8) § [-0,3 (-0,7 do -0,03)]	1,3 (1,0–1,7) ¶ [-0,3 (-1,0 do -0,1)] #
Zawartość kwasów tłuszczowych w wątrobie, %	8,1 (od -1,0 do 14,8) ^^	6,2 (0,5–16,1) † [-1,2 (-6,6 do 7,1)] †	6,5 (0,1–20,5) § [-1,1 (-9,1 do 11,4)] §	8,1 (od -1,0 do 16,3) ¶ [-0,5 (od -5,6 do 4,5)] #
Objętość śledziony, MN	2,6 (0,9–21,3)^	2,7 (1,0–19,2) † [-0,2 (-5,4 do 0,8)] ‡	2,2 (1,1–20,8) †† [-0,4 (-5,6 do 0,2)]	2,3 (1,3–3,9) # [-0,4 (-2,8 do 0,5)] #
Zawartość kwasów tłuszczowych w śledzionie, %	1,3 (-0,8 do 8,7)^	1,8 (od -0,8 do 8,1) § [0,1 (od -2,2 do 2,5)] §	1,6 (od -0,5 do 4,4) †† [0,0 (od -5,0 do 4,1)] ††	1,7 (od -0,4 do 3,3) # [0,3 (od -1,5 do 1,9)] ††
Stłuszczenie wątroby, %	11,8% (2,2%–43,5%) &	-3,8% (od -13,1% do 27,1%) ^^	-1,8% (od -13,5% do 12,4%) &&	-

Medianę zmian w stosunku do wartości wyjściowej podano tylko dla tych pacjentów, którzy dysponowali danymi zarówno na początku badania, jak i w 48., 96. lub 144. tygodniu leczenia; *wartości przedstawione w referencji; ^ n=27; † n=26; ‡ n=25; § n=24; || n=22; ¶ n=13; # n=12; ^^ n=28; †† n=23; †† n=11; & n=30; && n=16; MN = wielokrotność normy (prawidłowo = 2,5% masy ciała [wątroba], 0,2% masy ciała [śledziona]).

W 144. tygodniu terapii, w wyniku zastosowania sebelipazy alfa, średnia objętość wątroby, objętość śledziony i zawartość kwasów tłuszczowych w wątrobie zmniejszyły się w porównaniu z wartością wyjściową, a mediana zawartości kwasów tłuszczowych w śledzionie wzrosła w porównaniu z wartością wyjściową [47]. Procentowa zmiana objętości wątroby i śledziony pomiędzy wynikiem uzyskanym w 96. tygodniu leczenia a wartością wyjściową wynosiła odpowiednio -17,6% i -16,5% a uzyskanym w 144. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio -19,7% i -16,8% [48], [49], [50], [51], [52].

Zaawansowanie stopnia zwłóknienia wątroby w skali Ishaka obejmuje sześć stadiów: od stadium „0” oznaczającego „brak zwłóknienia” do stadium „6”, oznaczającego „marskość wątroby” [142].

Wyniki w skali Ishaka przedstawiono dla 27 pacjentów ze sparowanymi danymi na początku badania i w 48. tygodniu leczenia, oraz 16 pacjentów dla których były dostępne wyniki w 96. tygodniu leczenia. Spośród 20 pacjentów z wyjściowym stadium zwłóknienia od „0” do „5”, u 15 **(75%) pacjentów nastąpiła poprawa lub brak progresji zwłóknienia wątroby w 48. tygodniu leczenia sebelipazą alfa**. Spośród 7 pacjentów z wyjściowym stadium „6”, u jednego pacjenta nastąpiła poprawa do stadium „3”, a u innego do stadium „4” w 48. tygodniu leczenia [47], [54].

Tabela 85. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena stopnia zwłóknienia wątroby w skali Ishaka [47].

Wyjściowy stan zwłóknienia wątroby	Sebelipaza alfa, n		
	Wzrost wyniku w skali Ishaka	Brak zmian wyniku w skali Ishaka	Redukcja wyniku w skali Ishaka
Pacjenci z wynikami w skali Ishaka wyjściowo i po 48 tygodniu terapii, N=27	5	13	9, w tym: 5 z redukcją o 1 stopień i 4 z redukcją o ≥ 2 stopnie
Pacjenci z wynikami w skali Ishaka wyjściowo i po 96 tygodniu terapii, N=16	6	7	3, w tym: 1 z redukcją o 1 stopień i 2 z redukcją o ≥ 2 stopnie

Spośród 27 pacjentów ze sparowanymi danymi na początku badania i w 48. tygodniu leczenia, u 14 były dostępne wyniki biopsji w 96. tygodniu leczenia. W grupie pozostałych 13 z 27 pacjentów w przypadku 2 stwierdzono nasilone zwłóknienie w 48. tygodniu leczenia, u 5 nie zaobserwowano żadnych zmian, a u 6 nastąpiła poprawa, co sugeruje, że pacjenci, u których wykonano biopsję wątroby w 96. tygodniu leczenia mieli mniej korzystne wyniki w 48. tygodniu leczenia w porównaniu z pacjentami, u których nie wykonano dalszej biopsji. Spośród 13 pacjentów w wyjściowym stadium od „0” do „5”, zwłóknienie uległo poprawie lub nie uległo progresji u 7 (54%) pacjentów w 96. tygodniu leczenia. Spośród 3 pacjentów w wyjściowym stadium „6”, u jednego pacjenta nastąpiła poprawa do stadium „2” w 96. tygodniu leczenia [47], [54].

U 4 pacjentów z ≥ 2 -stopniową redukcją zwłóknienia w skali Ishaka od wartości początkowej do 48. tygodnia leczenia i u 2 pacjentów z ≥ 2 -stopniową redukcją od wartości wyjściowej do 96. tygodnia leczenia na ogół stwierdzono znaczną poprawę w zakresie aktywności ALT, zawartości kwasów tłuszczowych w wątrobie i parametrów lipidowych w tych samych punktach czasowych [47].

Punkty końcowe związane ze wzrostem i masą ciała

Tabela 86. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry związane ze wzrostem i masą ciała, od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [47].

Punkt końcowy	Mediana (zakres)*		
	Wartość wyjściowa, N=31	Wartość w 144. tygodniu leczenia N=17	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej
WFA, percentyle	18,4% (od 0,40% do 99,60%)	25,96%	0,75%
HFA, percentyle	22,2% (od 0,01% do 79,98%)	19,76%	0,57%

WFA – wskaźnik masy ciała w stosunku do wieku (ang. *Weight for age*); HFA - wskaźnik wzrostu w stosunku do wieku (ang. *Height for age*).

W przypadku 17 pacjentów z danymi zebranych po 144. tygodniu leczenia sebelipazą alfa, mediana percentyla WFA wyniosła 25,96% (bezwzględna mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowej: 0,75%). W 144. tygodniu leczenia lub podczas ostatniej oceny u 13 pacjentów stwierdzono poprawę percentyli WFA, przy bezwzględnym wzroście w zakresie od 0,01% do 40,27%, podczas gdy u 9 pacjentów nastąpiło pogorszenie, przy bezwzględnym spadku w zakresie od -0,19% do -13,57%. Mediana percentyla HFA wyniosła 19,67% (bezwzględna mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowych: 0,57%). U 11 pacjentów stwierdzono poprawę percentyli HFA, przy bezwzględnym wzroście w zakresie od 0,02% do 32,33%, podczas gdy u 6 pacjentów nastąpiło pogorszenie, przy bezwzględnym spadku w zakresie od -1,85% do -16,36%. Nie odnotowano znaczących różnic w medianie efektów w zależności od wieku pacjentów [47].

Procentowa zmiana wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) – percentyl dla wieku od wartości początkowej do wartości uzyskanej w 144. tygodniu leczenia u wszystkich pacjentów wyniosła 26,45% (SD=118,432) [55].

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia w czasie terapii sebelipazą alfa, mierzono za pomocą kwestionariusza FACIT-F, CLDQ u pacjentów w wieku ≥ 17 lat oraz z zastosowaniem kwestionariusza jakości życia pediatrycznego (PedsQL) u pacjentów w wieku od 5 do 15 lat. Dane dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia wykazały znaczną zmienność międzypersonalną, a dane z obserwacji były ograniczone. Nie stwierdzono spójnego efektu leczenia sebelipazą alfa [47].



Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

Tabela 87. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – wynik w Kwestionariuszu Przewlekłej Choroby Wątroby (ang. Chronic Liver Disease Questionnaire; CLDQ) [21].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Sebelipaza alfa, N=9*
[Redacted table content]		

*pacjenci w odpowiednim wieku, którzy wypełnili kwestionariusz na początku badania.

[Redacted text block]

Wynik Childa-Pugha i UK-MELD

W ramach oceny skuteczności leczenia sebelipazą alfa przeprowadzono także ocenę wyniku Child-Pugh, która określa rokowanie u osób z przewlekłą chorobą wątroby oraz skali UK-MELD (ang. *United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease*), dzięki któremu przewiduje się śmiertelność u pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby, na potrzeby planowania przeszczepu (w Wielkiej Brytanii) [47], [143].

Tabela 90. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – wynik Childa-Pugha od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [55].

Punkt końcowy	Sebelipaza alfa, N=18
Pacjenci z klasą A w skali Child-Pugh bez zmiany wyniku podczas terapii sebelipazą alfa	16 (89%)
Pacjenci z klasą B w skali Child-Pugh bez zmiany wyniku podczas terapii sebelipazą alfa	1 (5,6%)
Pacjenci ze spadkiem wyniku w skali Child-Pugh z klasy A do B podczas terapii sebelipazą alfa	1 (5,6%)

Do uzyskania wyniku w skali Child-Pugh wykorzystano dane laboratoryjne, sumując indywidualne wyniki (ocena od 1 do 3, gdzie 3 oznaczały najcięższy) z wyników klinicznych testów laboratoryjnych i badań fizykalnych, w tym stężenia bilirubiny całkowitej, albuminy, czasu protrombinowego, wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej. Do określenia statusu Child-Pugh posługiwano się całkowitym wynikiem przedstawionym w odpowiedniej klasie: klasa A (wynik 5 lub 6), klasa B (wynik 7 do 9) lub klasa C (wynik 10 do 15). Wyższe wyniki i wyższe kategorie oznaczały gorszy stan pacjenta [55]. Wśród osiemnastu analizowanych pacjentów, u 16 pacjentów (88,9%) z klasą A nie zaobserwowano zmiany wyniku. U jednego pacjenta (5,6%) z klasą B nie wykazano zmian w wyniku terapii sebelipazą alfa natomiast jeden pacjent (5,6%) odnotował spadek wyniku z klasy A do klasy B [55].

Tabela 91. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – wynik Childa-Pugha i UK-MELD od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [47], [52].

Punkt końcowy	Mediana (zakres)*			
	Wartość wyjściowa, N=31	Wartość bezwzględna (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej)		
		48. Tydzień leczenia, N=29	96. tydzień leczenia, N=27	144. tydzień leczenia, N=19
Wynik Child-Pugha	5,0 (5–10)^	5,0 (5–7) ¶¶ [0,0 (-4 do 1)] ¶¶	5,0 (5–9) ¶¶ [0,0 (-4 do 4)] ¶¶	5,0 (5–8) §§ [0,0 (0 do 1)] §§
Wynik UK-MELD	46,5 (40–54)^^	46,1 (40–53) †† [-0,3 (-4 do 6)] #	45,5 (42–51) ¶¶ [-0,3 (-3 do 3)] #	44,4 (40–53) # [-1,4 (-5 do 2)] ##

*wartości przedstawione w referencji; ^ n=28; § n=26; ¶ n=25; # n=17; ^^ n=24; †† n=21; §§ n=18; ¶¶ n=22; ## n=15; UK-MELD - brytyjski model schyłkowej choroby wątroby (ang. *United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease*).

Wyniki Child-Pugha i UK-MELD nie zmieniły się znacząco podczas trwania terapii sebelipazą alfa [47]. Procentowa zmiana wyniku UK-MELD uzyskana w 96. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -0,6% [48], [49], [52].

Dodatkowe analizy

W publikacji Burton i wsp. 2022 [47] oceniano także zmiany parametrów wątrobowych i lipidowych u 8 pacjentów z marskością wątroby na początku badania oraz u pacjentów, którzy otrzymali przeszczep wątroby bądź hematopoetycznych komórek macierzystych przed przystąpieniem do badania [47].

Pięciu pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby wykazało silną odpowiedź na leczenie (poziomy ALT i AST w trakcie ostatniej oceny mieściły się w zakresie prawidłowym lub zbliżyły się do niego), zawartość kwasów tłuszczowych w wątrobie uległa zmniejszeniu u 4 pacjentów, a objętość wątroby uległa zmniejszeniu u 3 pacjentów. Chociaż stężenia cholesterolu LDL, triglicerydów i cholesterolu całkowitego były w przeważającej mierze prawidłowe na początku leczenia, spadły i przez cały okres leczenia pozostawały w normie lub na niskim poziomie; jedynie u 3 pacjentów wystąpił wzrost stężenia cholesterolu HDL [47].

W przypadku dwóch pacjentów, którzy przeszli przeszczep wątroby (>2 lata przed włączeniem do badania), leczenie sebelipazą alfa spowodowało stosunkowo stabilną czynność wątroby: poziom ALT nieznacznie wzrósł u jednego pacjenta, u drugiego pozostał prawidłowy a poziom lipidów albo pozostał stabilny albo poprawił się podczas leczenia. Dwóch pacjentów, którzy otrzymali przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) z powodu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej na bardzo wczesnym etapie życia (tj. w wieku 3. i 8. miesięcy), zostało włączonych do niniejszego badania w wieku 7 i 19 lat. Na początku badania charakteryzowali się oni poważnym obciążeniem chorobami towarzyszącymi i wieloma objawami chorobowymi, w tym opóźnieniem wzrostu, dyslipidemią, stłuszczeniem i zwłóknieniem wątroby, powiększeniem wątroby i śledziony. W obu przypadkach HSCT zapewnił imponujące przeżycie w porównaniu z medianą przeżycia w historycznej kohorcie nieprzyjmującej leczenia wynoszące 3,7 miesiąca w przypadku pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy z początkiem w okresie niemowlęcym. Podczas leczenia sebelipazą alfa stężenie aminotransferaz w surowicy nieznacznie wzrosło u obu pacjentów; u pacjenta, u którego uzyskano dane z rezonansu magnetycznego, objętość wątroby była prawidłowa na początku badania i utrzymywała się w takim stanie przez cały czas trwania badania, a także zaobserwowano u niego wzrost zawartości kwasów tłuszczowych w wątrobie. Wpływ leczenia na stężenie lipidów w surowicy był istotny u obu pacjentów [47].

W abstrakcie konferencyjnym [54] przedstawiono odsetek chorych ze zmianą wyniku biopsji wątroby w 24. miesiącu obserwacji względem wartości początkowej. Brak zmiany wyniku dla stłuszczenia makropęcherzykowego zaobserwowano u 80,0% chorych, dla stłuszczenia mikropęcherzykowego odnotowano u 40,0% chorych, podobnie jak dla zapalenia komórek zrazikowych (40,0%), a dla zapalenia żyły wrotnej stwierdzono u 53,3% chorych. Obniżenie o ≥ 2 punkty w skali zaobserwowano u 26,7% chorych dla stłuszczenia mikropęcherzykowego oraz 6,7% chorych dla zapalenia komórek

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

Wyniki biopsji wątroby – zbiorcza analiza danych z badań ARISE i LAL-CL06 na podstawie danych z ChPL Kanuma® [74]

Biopsja wątroby jest uznanym standardowym badaniem histopatologicznym służącym ocenie aktywności chorób wątroby i jej zwłóknienia, mimo takich ograniczeń jak zmienność pobierania, możliwe powikłania inwazyjnego zabiegu i subiektywność oceny.

Biopsjaty wątroby pobrane od 59 pacjentów włączonych do badań ARISE i LAL-CL06 zostały ocenione przez pracującego w ośrodku centralnym niezależnego histopatologa, przed którym utajniono punkt czasowy oceny i przydzielone leczenie. Wszystkie biopsjaty poddano ocenie półilościowej w kierunku takich cech histologicznych, jak punktacja w skali oceny zwłóknienia wątroby Ishaka, zapalenie przestrzeni wrotnych, zapalenie płacikowe, stłuszczenie wielkokropelkowe i stłuszczenie drobnokropelkowe. Zastosowano komputerową morfometrię do procentowej oceny ilościowej stłuszczenia oraz występowania komórek fibrogennych, kolagenu i makrofagów.

Ocena biopsjatów wątroby według skali zwłóknienia Ishaka możliwa była w przypadku 59 pacjentów w punkcie początkowym i 38 pacjentów w miesiącu 12 (czyli po 12 miesiącach ekspozycji na sebelipazę alfa). W przypadku 36 pacjentów wyniki w skali Ishaka były dostępne zarówno w punkcie początkowym, jak i w miesiącu 12.

W punkcie początkowym u 3 z 59 pacjentów (5%) odnotowano wynik w skali Ishaka równy 0 (brak zwłóknienia), a 15 (25%) pacjentów miało wynik w skali Ishaka równy 6, wskazujący na rozwiniętą lub zaawansowaną marskość wątroby. Zaobserwowano poprawę wyników w skali Ishaka do miesiąca 12, kiedy u 9 z 38 pacjentów (24%) odnotowano wynik w skali Ishaka równy 0, a u 7 pacjentów (18%) wynik w skali Ishaka równy 6. Ogółem u 31 z 36 pacjentów (86,1%) zaobserwowano poprawę lub stabilizację wyniku w skali Ishaka w miesiącu 12. U 10 pacjentów (28%) stwierdzono spadek wyniku w skali Ishaka o ≥ 2 punkty od punktu początkowego do miesiąca 12, w tym zmiany ze stadium 2 do stadium 0, ze stadium 3 do stadiów 1 i 0, ze stadium 5 do stadium 0 (spadek o > 3 punkty) i ze stadium 6 do stadiów 4 i 3. Ogółem u tych 10 pacjentów ze spadkiem wyniku w skali Ishaka o ≥ 2 punkty obserwowano w tym samym okresie także znaczną poprawę wyników innych ocen związanych z badaniem, w tym zmniejszenie aktywności ALT oraz stężenia cholesterolu LDL, HDL i nie-HDL [74].

Tabela 92. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – wyniki biopsji wątroby z badania ARISE i LAL-CL06 [74].

Punkt końcowy	Wynik w skali Ishaka			
	Wynik równy 0 (brak zwłóknienia)	Wynik równy 6 (rozwinęta lub zaawansowana marskość wątroby)	Pacjenci z poprawą lub brakiem pogorszenia wyniku w skali Ishaka	Pacjenci z poprawą wyniku w skali Ishaka o ≥ 2 punkty
Wyjściowo, n/N (%)	3/59 (5%)	15/59 (25%)	-	-
Do 12 miesięcy terapii sebelipazą alfa, n/N (%)	9/38 (24%)	7/38 (18%)	31/36 (86,1%)	10/36 (28%)

W oparciu o kryteria kwalifikowalności w przypadku pacjentów w badaniu LAL-CL06 zasadniczo spodziewano się większego występowania marskości wątroby i choroby odpornej na leczenie niż u pacjentów w badaniu LAL-CL02, ze względu na bardziej zaawansowaną chorobę wątroby w punkcie początkowym. Wyniki biopsji wątroby w badaniach LAL-CL02 i LAL-CL06 były ze sobą zgodne. W punkcie początkowym obu badań u większości pacjentów występowało stłuszczenie drobnokropelkowe (57 z 59, 97%), w tym u 45 z 59 pacjentów (76%) związane z wynikiem równym 4 (w skali od 0 do 4, przy czym 4 oznacza ciężkie nasilenie równoznaczne z zajęciem/zastąpieniem $> 66\%$ hepatocytów), czego należy się spodziewać przy występowaniu choroby podstawowej. W miesiącu 12 odsetek pacjentów z ciężkim stłuszczeniem drobnokropelkowym zmniejszył się: u 17 z 38 pacjentów (45%) stwierdzono zajęcie/zastąpienie $> 66\%$ hepatocytów (wynik równy 4) [74].

Test rozwoju Denver II

Siedmiu z ośmiu pacjentów w odpowiednim wieku przystąpiło do przesiewowego testu rozwoju Denver II na początku badania. Spośród nich, 6 uzyskało wynik „normalny” i kontynuowało badanie z wynikiem „normalnym” do 96. tygodnia leczenia sebelipazą alfa. Jeden pacjent uzyskał wynik „podejrzany” na początku badania i „normalny” w 96. tygodniu leczenia. Wszystkich 5 pacjentów, od których uzyskano dane podczas oceny kontrolnej w 144. tygodniu uzyskało wynik „normalny” [47].

6.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA W LECZENIU DZIECI I DOROSŁYCH Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – WYNIKI DŁUGOTERMINOWEGO BADANIA LAL-CL06

Profil bezpieczeństwa oceniano w grupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę sebelipazy alfa. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (występujące w 1. dniu podawania leku lub po nim lub występujące wcześniej i nasilające się w trakcie leczenia), ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, reakcje związane z infuzją oraz analizę przeciwciał przeciwelektowych [47].

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*) - pierwszorzędowy punkt końcowy

Tabela 93. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (czas trwania badania do 144 tygodni; mediana okresu ekspozycji na sebelipazę alfa: 129,9 [zakres: 61-145] tygodnia)# [47].

Punkty końcowy	Grupa badana – sebelipaza alfa, N=31
Jakiegokolwiek TEAE, n (%)	31/31 (100%)
TEAE związane z przyjmowanym leczeniem, n (%)	10/31 (32%)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia, n (%) ^a	1/31 (3%)
TEAE prowadzące do śmierci, n (%)	0/31 (0%)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) u ≥3 pacjentów, n (%)	
Gorączka	17/31 (55%)
Zapalenie nosogardzieli	14/31 (45%)
Biegunka	13/31 (42%)
Ból brzucha	12/31 (39%)
Ból głowy	10/31 (32%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	10/31 (32%)
Wymioty	10/31 (32%)
Kaszel	8/31 (26%)
Krwawienie z nosa	7/31 (23%)
Nieżyt żołądka i jelit	7/31 (23%)
Zapalenie gardła	7/31 (23%)
Infekcja dróg oddechowych	7/31 (23%)
Stłuczenie	6/31 (19%)
Niedobór witaminy D	6/31 (19%)
Ból w górnej części brzucha	6/31 (19%)
Ból jamy ustnej i gardła	5/31 (16%)
Zapalenie spojówek	4/31 (13%)
Wybroczyny	4/31 (13%)
Zapalenie oskrzeli	3/31 (10%)
Zwiększona temperatura ciała	3/31 (10%)
Katar	3/31 (10%)
Zaparcie	3/31 (10%)
Zawroty głowy	3/31 (10%)
Infekcja ucha	3/31 (10%)
Zakażenie oka	3/31 (10%)
Zmęczenie	3/31 (10%)
Krwiak	3/31 (10%)
Grypa	3/31 (10%)
Uraz kończyny	3/31 (10%)
Mdłości	3/31 (10%)
Zaparcie	3/31 (10%)
Opryszczka jamy ustnej	3/31 (10%)
Ostre zapalenie ucha środkowego	3/31 (10%)

Punkty końcowy	Grupa badana – sebelipaza alfa, N=31
Katar	3/31 (10%)
Wyciek z nosa	3/31 (10%)
Zapalenie zatok	3/31 (10%)
Zakażenie dróg moczowych	3/31 (10%)

^a przeszczep wątroby; uznano za niezwiązane z badanym leczeniem; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*). # około 32 miesięcy.

Sebelipaza alfa była na ogół dobrze tolerowana [50], [51], [52], [53]. Najczęstszymi TEAE były gorączka (55%), zapalenie nosogardzieli (45%) i biegunka (42%). Większość TEAE miała charakter łagodny do umiarkowanego (87%) i była niezwiązana z przyjmowanym leczeniem (68%) [48], [49]. U dziesięciu (32%) pacjentów wystąpiło ≥ 1 TEAE związane z leczeniem. Najczęściej występującymi TEAE związanymi z leczeniem były zaburzenia ogólne i w miejscu podania (5 [16%] pacjentów), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4 [13%] pacjentów) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (4 [13%] pacjentów) [47].

Poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Tabela 94. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (czas trwania badania do 144 tygodni; mediana okresu ekspozycji na sebelipazę alfa: 129,9 [zakres: 61-145] tygodnia)# [47].

Punkty końcowy	Grupa badana – sebelipaza alfa, N=31
Poważne TEAE, n (%) ^a	4/31 (13%)
Reakcje związane z infuzją, n (%)	3/31 (10%)
Ciężkie TEAE związane z przyjmowanym leczeniem, n (%) ^b	1/31 (3%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, n (%)	
Jakiegokolwiek, co najmniej jedno	10/31 (32%)
Ból brzucha	3/31 (10%)
Zapalenie płuc	2/31 (6%)
Reakcja anafilaktyczna	1/31 (3%)
Złamanie obojczyka	1/31 (3%)
Uszkodzenie urządzenia (cewnik centralny)	1/31 (3%)
Przeciążenie płynami	1/31 (3%)
Krwotok z przewodu pokarmowego	1/31 (3%)
Nieprawidłowa czynność wątroby	1/31 (3%)
Przeszczep wątroby	1/31 (3%)
Ból w dolnej części brzucha	1/31 (3%)
Odma płucna	1/31 (3%)
Złamanie promieniowe	1/31 (3%)
Wstrząs	1/31 (3%)

^a ból brzucha (n=2); podwyższona temperatura ciała (n=1); krwotok z przewodu pokarmowego, przeciążenie płynami, wstrząs i przeszczep wątroby (n=1); wszystkie poważne TEAE zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane lub mało prawdopodobne, że mają związek z badanym leczeniem; ^b reakcja anafilaktyczna; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*). # około 32 miesięcy.

Dziesięciu pacjentów (32%) zgłosiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane; u jednej osoby wystąpiły dwa zdarzenia anafilaksji związane z leczeniem, ale pacjent przeszedł odczulanie i pozostał w badaniu do 96. tygodnia leczenia. Kandydat do przeszczepu wątroby w momencie włączenia do badania, który wykazał lepsze wyniki testów czynności wątroby i stłuszczenie wątroby, przerwał leczenie z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego (przeszczepu wątroby, niezwiązanego z sebelipazą alfa). Podczas badania nie odnotowano żadnych zgonów [47].

Reakcje związane z infuzją

Innymi klinicznie istotnymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (ang. *Infusion-Associated Reactions*, IAR) u 3 (10%) pacjentów (hipotermia i podwyższone ciśnienie krwi u 3-latka; gorączka, reakcje skórne, obrzęk warg i pokrzywka u 10-latka oraz reakcja anafilaktyczna, pokrzywka, swędząca wysypka i przekrwienie spojówek u 45-latka). Reakcje związane z infuzją miały nasilenie łagodne (n=1) lub umiarkowane (n=2) a jedynie reakcję anafilaktyczną uznano za ciężką [47], [51], [52], [53].

Immunogenność

Dwóch pacjentów (6%) miało dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał przeciwleukowych w jednym punkcie czasowym (4. i 12. tydzień leczenia) ale żaden z nich nie wytworzył przeciwciał neutralizujących [47], [50], [55].

Zmiany parametrów życiowych

Zmiany parametrów życiowych najczęściej zgłaszanych jako TEAE w czasie terapii sebelipazą alfa to podwyższona temperatura ciała. Od wartości wyjściowej do 144. tygodnia leczenia, odsetek pacjentów z wyczuwalną palpacyjnie wątrobą, wyczuwalną śledzioną i tkliwą śledzioną zmniejszył się odpowiednio z 77% do 42%, 32% do 16% i 20% do 0%. Wyjściowe zapisy EKG były prawidłowe u 23 (74%) pacjentów i nieprawidłowe, ale nieistotne klinicznie u 8 (26%) pacjentów. W 96. tygodniu leczenia, jeden zapis EKG był nieprawidłowy i istotny klinicznie, z cechami zawału mięśnia sercowego oraz poszerzenia lewej komory i przerostu lewej komory, ocenione jako niepoważne, umiarkowane, niezwiązane z leczeniem i utrzymujące się do końca badania. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie znaczących zmian w parametrach hematologicznych, parametrach krzepnięcia lub parametrach biochemicznych w surowicy [47].

7. POZOSTAŁE BADANIA UZUPEŁNIAJĄCE, DOTYCZĄCE ZASTOSOWANIA SEBELIPAZY ALFA U PACJENTÓW Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 15 badań uzupełniających, dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – opisów serii przypadków lub pojedynczych przypadków: Ghosh i wsp. 2018 [57]/Slae i wsp. 2018 [58], Huffaker i wsp. 2019 [59], Payen i wsp. 2022 [60], Lyons i wsp. 2020 [61]/Maciejko i wsp. 2017 [62], Santos Silva i wsp. 2018 [63], Cossette i wsp. 2022 [64], Tummolo i wsp. 2016 [65], Murakami i wsp. 2016 [66], Hart i wsp. 2019 [67], Zharkova i wsp. 2019 [68], AlSayed i wsp. 2017 [69], Soll i wsp. 2019 [70], Garikipati i wsp. 2022 [71], Grant i wsp. 2020 [72] oraz Ashok i wsp. 2018 [73].

7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ UZUPEŁNIAJĄCYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

Zidentyfikowano opis serii przypadków, w skład którego wchodziły dane uzyskane od 21 pacjentów [57], [58]; opis trzech przypadków pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na sebelipazę alfa i których poddano odczulaniu [59]; opis kilku przypadków [60], [61], [62], [63], [65], [66], [72] oraz opisy skupiające się na pojedynczym przypadku [64], [67], [68], [69], [70], [71], [73].

Z uwagi na obserwacyjny charakter większości ww. badań ([59], [63],[64],[67],[68],[71],[72],[73]), nie przedstawiono jednoznacznych, precyzyjnych informacji o okresie leczenia i/lub obserwacji, jak również punktów czasowych, w których oceniano poszczególne punkty końcowe. W badaniach, w których podano takie informacje, okres obserwacji/leczenia wynosił do maksymalnie 10 lat [60].

Podsumowanie kluczowych informacji dotyczących metodyki ww. badań pierwotnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 95. Kluczowe informacje o metodach przeprowadzenia badań uzupełniających, dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu populacji niemowląt, dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Badanie	Typ badania	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji	Populacja pacjentów
Choroba o wczesnym początku (w wieku niemowlęcym)				
Ghosh i wsp. 2018 [57]/Slae i wsp. 2018 [58]	Opis serii przypadków, badanie wieloośrodkowe (10 ośrodków), N=21.	Sebelipaza alfa	60 miesięcy (5 lat)	Niemowlęta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, zdiagnozowanym w 6. miesiącu życia i leczonych sebelipazą alfa

Badanie	Typ badania	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji	Populacja pacjentów
Santos-Silva i wsp. 2018 [63]	Opis dwóch przypadków, N=2.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz w tygodniu	brak dokładnych danych	Niemowlęta z początkowym rozpoznaniem limfohistocytozy hemofagocytarnej a ty samym, z opóźnioną diagnozą wczesnej postaci niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy
Cossette i wsp. 2022 [64]	Opis pojedynczego przypadku, N=1.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz w tygodniu, Ze względu na niewystarczającą poprawę, dawkę zwiększono do 4 mg/kg/raz na tydzień	brak dokładnych danych	Niemowlę z ciężkim, szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, u którego rozpoczęto leczenie w wieku czterech miesięcy
Hart i wsp. 2019 [67]	Opis pojedynczego przypadku, N=1.	Sebelipaza alfa w dawce 3 mg/kg/raz w tygodniu, ze zwiększeniem do 5 mg/kg/raz w tygodniu	brak dokładnych danych	Niemowlę w wieku 12. tygodni z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, u którego wstępnie zdiagnozowano limfohistocytozę hemofagocytarną
AlSayed i wsp. 2017 [69]	Opis pojedynczego przypadku, N=1.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz w tygodniu, ze zwiększeniem do 5 mg/kg/raz na tydzień a następnie do 5 mg/kg/dwa razy w tygodniu	okres leczenia wynosił 69. tygodni (ponad rok)	Dziecko z ciężką postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku niemowlęcym, leczone za pomocą sebelipazy alfa od 54. dnia życia
Grant i wsp. 2020 [72]	Opis dwóch przypadków, N=2.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie, zwiększana do 3 mg/kg/raz na dwa tygodnie	brak dokładnych danych	Rodzeństwo z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i długotrwałą wiremią Epsteina-Barr (pacjenci zostali zdiagnozowani w wieku 16. i 6. miesięcy)
Choroba o późnym początku (u dzieci lub dorosłych)				
Lyons i wsp. 2020 [61] /Maciejko i wsp. 2017 [62]	Opis serii przypadków, N=4.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie	okres leczenia wynosił 104 tygodnie (około 2 lat)	Czwórka rodzeństwa płci męskiej (9, 11, 14 i 17 lat) pochodząca od tych samych niespokrewnionych rodziców, z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, poddana terapii sebelipazą alfa (do 104. tygodni)
Tummolo i wsp. 2016 [65]	Opis dwóch przypadków, N=2.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie	okres leczenia wynosił co najmniej 9 miesięcy	Dwójka rodzeństwa z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i zachowaną funkcją wątroby (pacjenci rozpoczęli leczenie w wieku 21 i 10 lat)
Murakami i wsp. 2016 [66]	Opis dwóch przypadków, N=2.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie	okres leczenia wynosił co najmniej 52. tygodnie (co najmniej rok)	Dwóch pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej sebelipazę alfa w badaniu

Badanie	Typ badania	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji	Populacja pacjentów
				III fazy (NCT01757184, badanie ARISE LAL-CL02)
Zharkova i wsp. 2019 [68]	Opis pojedynczego przypadku, N=1.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie	brak dokładnych danych	17-letnia pacjentka, u której stwierdzono powiększenie wątroby i śledziony, podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ciężką dyslipidemię i ogólnoustrojową miażdżycę
Soll i wsp. 2019 [70]	Opis pojedynczego przypadku, N=1.	Sebelipaza alfa w dawce dostosowanej do masy ciała w odstępach dwutygodniowych	okres leczenia wynosił co najmniej 24. miesiące (co najmniej 2 lata)	Dorosły pacjent z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy
Garikipati i wsp. 2022 [71]	Opis pojedynczego przypadku, N=1.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie	brak dokładnych danych	20-letni mężczyzna, u którego stwierdzono przypadkowo podwyższenie poziomu transaminaz wątrobowych, trombocytopenię i leukocytopenię bez żadnych objawów klinicznych a następnie zdiagnozowano lizosomalną chorobą spichrzeniową powodującą uszkodzenie wątroby
Ashok i wsp. 2018 [73]	Opis serii przypadków, N=3.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie	brak dokładnych danych	Trzech pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy: dwóch pacjentów w wieku 31 i 40 lat, zdiagnozowanych w wieku odpowiednio 11 i 14 lat, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji i 9-letnia pacjentka otrzymująca leczenie
Seria przypadków z chorobą o różnym fenotypie				
Huffaker i wsp. 2019 [59]	Opis serii przypadków, N=3.	Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg (u dwóch pacjentów raz na dwa tygodnie)	Brak dokładnych danych; Pacjent I: po 12 tygodniach leczenia wystąpiła reakcja nadwrażliwości; Pacjentka II: brak danych; Pacjent III: reakcja nadwrażliwości do 7,5 godziny po wlewie sebelipazy alfa	Trzech pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na sebelipazę alfa i których poddano odczulaniu – 47-letni mężczyzna, 6-tygodniowa dziewczynka i 13-letni chłopiec
Payen i wsp. 2022 [60]	Opis serii przypadków, badanie retrospektywne, jednośrodkowe, N=13.	Sebelipaza alfa w dawce 3 mg/kg/raz na tydzień ze zwiększeniem do 5 mg/kg/raz na tydzień u pacjentów z chorobą Wolmana Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz	Okres leczenia wynosił 7,5 roku w przypadku pacjentów z chorobą spichrzenia estrów cholesterolu (zakres: od 2 do 8) i 8 lat w przypadku choroby Wolmana (zakres: od 2 do 10). Okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata.	Pięciu pacjentów z chorobą Wolmana (choroba o wczesnym początku) i ośmiu z chorobą spichrzenia estrów cholesterolu (choroba o późnym początku) leczonych sebelipazą alfa i

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie	Typ badania	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji	Populacja pacjentów
		na dwa tygodnie u pacjentów z chorobą spichrzania estrów cholesterolu		obserwowanych przez co najmniej 2 lata

Charakterystyka oraz wszystkie wyniki i wnioski z ww. badań znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.5). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

Tabela 96. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności klinicznej z badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (choroba o wczesnym początku, w wieku niemowlęcym).

Badanie	Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej sebelipazy alfa
Ocena przeżycia	
Ghosh i wsp. 2018 [57] /Slae i wsp. 2018 [58]	16/21 (76,2%) pacjentów przeżyło (mediana wieku w momencie analizy 26 miesięcy; zakres 9,75-63,75 miesięcy)
Santos-Silva i wsp. 2018 [63]	2/2 (100%) pacjentów zmarło; obaj pacjenci mieli objawy w ciągu 2 pierwszych miesięcy życia, u pierwszego pacjenta w wieku 5 miesięcy pierwsza dawka sebelipazy alfa; pacjent zmarł kilka dni po początkowej nieznacznej poprawie; u drugiego pacjenta sebelipaza alfa podana w momencie znacznego pogorszenia stanu zdrowia i niedożywienia, po początkowej poprawie pacjent zmarł
Cossette i wsp. 2022 [64]	1/1 (100%) - pacjentka z ciężkimi z objawami choroby przed 2 miesiącem życia, sebelipaza alfa podana w 4 miesiącu życia; chora w wieku >5 lat nadal żyła w momencie publikacji manuskryptu
Hart i wsp. 2019 [67]	1/1 (100%) – pacjent z objawami choroby przed 12 tygodniem życia, w momencie publikacji manuskryptu miał 16 miesięcy
AlSayed i wsp. 2017 [69]	1/1 (100%) – dwuletnia pacjentka leczona sebelipazą alfa od 54 dnia życia
Grant i wsp. 2020 [72]	2/2 (100%) – opis w referencji sugeruje, że pacjenci nie zmarli w momencie publikacji manuskryptu
Huffaker i wsp. 2019 [59]	1/1 (100%) - opis w referencji sugeruje, że pacjentka z początkiem choroby w wieku niemowlęcym nie zmarła w momencie publikacji manuskryptu
Payen i wsp. 2022 [60]	5/5 (100%) - opis w referencji sugeruje, że pacjenci z początkiem choroby w wieku niemowlęcym nie zmarli w momencie publikacji manuskryptu
Ocena stężenia aminotransferaz wątrobowych	
Grant i wsp. 2020 [72]	Pacjenci ze zwiększonym mianem wirusa Epsteina-Barr: - po okresie stabilizacji u starszego dziecka stwierdzono podwyższoną aktywność aminotransferaz, co zbiegło się ze zwiększonym mianem wirusa Epsteina-Barr; - u młodszego dziecka z czasem poprawiło się zarówno miano wirusa, jak i aktywność aminotransferaz
Ocena stanu wątroby i zawartości tłuszczu w wątrobie	
Payen i wsp. 2022 [60]	- biopsja wątroby po dwóch latach stosowania sebelipazy alfa u trzech pacjentów wykazała ciężkie stłuszczenie z licznymi pienistymi makrofagami wrotnymi i komórkami Kupffera, zmiennym zwłóknieniem wrotnym i łagodnym stanem zapalnym
Santos-Silva i wsp. 2018 [63]	- stwierdzono niewielką poprawę w nasileniu cholestazy i koagulopatii po podaniu dwóch dawek sebelipazy alfa, jednak w ciągu kolejnych dni stan niemowlęcia uległ pogorszeniu
Ocena parametrów antropometrycznych związanych z wzrostem i masą ciała	

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie	Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej sebelipazy alfa
Ghosh i wsp. 2018 [57] /Slae i wsp. 2018 [58]	<ul style="list-style-type: none"> - w chwili rozpoznania u wszystkich niemowląt występowały poważne zaburzenia wzrostu, z medianą wskaźnika <i>z-score</i> dla masy ciała -2,6 (ang. <i>Weight for age</i>, WFA), wskaźnikiem <i>z-score</i> dla długości ciała -2,33 (ang. <i>Length for age</i>, LFA) i wskaźnikiem <i>z-score</i> dla średniego obwodu ramienia odpowiednim dla wieku większym niż -5 (ang. <i>Mid upper arm circumference for age</i>, MUACFA). Wszyscy pacjenci mieli obwód środka ramienia na poziomie <11,5 cm, a zatem spełniali kryteria Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące ciężkiego niedożywienia; - u wszystkich 16 niemowląt, żyjących w momencie zbierania danych, stwierdzono znacząco lepsze parametry wzrostu z medianą wskaźnika <i>z-score</i> dla masy ciała wnoszącym 0,06, <i>z-score</i> dla długości ciała -0,65 i <i>z-score</i> dla średniego obwodu ramienia dla wieku 0,19; - spośród 16 niemowląt, które początkowo wymagały żywienia pozajelitowego (n=12), 75% (n=9) zostało w pełni przestawionych na dietę dojelitową o niskiej zawartości tłuszczu po 6. miesiącach leczenia sebelipazą alfa
AlSayed i wsp. 2017 [69]	- po 85. tygodniu leczenia, wyniki hemoglobiny były w normie, a masa ciała powoli, ale systematycznie wzrastała
Ocena stanu odżywienia, w tym np. odsetek chorych z zahamowaniem rozwoju, wyniszczeniem organizmu lub niedowagą	
Hart i wsp. 2019 [67]	- w wieku 16. miesięcy pacjent był dzieckiem, z prawidłowym rozwojem i ciągłą poprawą wskaźników stanu zapalnego
Pozostałe punkty końcowe	
Huffaker i wsp. 2019 [59]	<ul style="list-style-type: none"> - pacjentka tolerowała odczulanie według 8-etapowego protokołu z 3-godzinnymi przerwami do dawki docelowej 0,35 mg/kg, bez premedykacji; - po odczuleniu do dawki 1 mg/kg wystąpił obrzęk naczynioruchowy warg i rumień języka, które samoistnie ustąpiły; - pacjentka tolerowała odczulanie do dawki 2 mg/kg bez reakcji ale cztery godziny po kolejnym odczuleniu dawką docelową 3 mg/kg wystąpił u niej obrzęk naczynioruchowy warg, drażliwość i tachykardia, które ustąpiły po przerwaniu wlewu; - pacjentka przeszła pomyślnie odczulanie do dawki 3 mg/kg, bez reakcji
Cossette i wsp. 2022 [64]	- po zwiększeniu dawki sebelipazy alfa do 4 mg/kg/raz w tygodniu poziom albuminy wzrósł do 24 g/l, co umożliwiło redukcję żywienia pozajelitowego do 3 dni/tydzień. Badania kontrolne w wieku ponad 5,5 roku życia wykazały, że pacjentka nie jest karmiona przez gastrostomię, nie ma nudności ani wymiotów, ma znamiona choroby na twarzy i wzdęty brzuch ale nie stwierdza się hepatosplenomegalii i rozwija się prawidłowo

WFA – wskaźnik masy ciała w stosunku do wieku (ang. *Weight for age*); LFA – wskaźnik długości ciała w stosunku do wieku (ang. *Length for age*); MUACFA – średni obwód ramienia w stosunku do wieku (ang. *Mid upper arm circumference for age*).

Tabela 97. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności klinicznej z badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (choroba o późnym początku).

Badanie	Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej sebelipazy alfa
Ocena stężenia aminotransferaz wątrobowych	
Lyons i wsp. 2020 [61] /Maciejko i wsp. 2017 [62]	<ul style="list-style-type: none"> - u rodzeństwa (N=4) po leczeniu sebelipazą alfa nastąpiła poprawa poziomu transaminaz wątrobowych w surowicy. Poziomy aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) zmniejszyły się w stosunku do wartości wyjściowych średnio o odpowiednio 56% i 47%; - poprawa poziomu enzymów wątrobowych utrzymywała się przez 104. tygodnie leczenia
Tummolo i wsp. 2016 [65]	- po pierwszych 9. tygodniach leczenia sebelipazą alfa odnotowano spadek aktywności aminotransferaz wątrobowych u obu pacjentów (ALT: -38%/ -47%, AST -55%/ -49%)
Murakami i wsp. 2016 [66]	<ul style="list-style-type: none"> - przypadek 1: poziom ALT (wyjściowo 91 U/L) uległ zmniejszeniu w 20. tygodniu leczenia do 48 U/L oraz w 50. tygodniu leczenia do 68 U/L i 115 mg/dl; - przypadek 2: wyjściowy poziom ALT (wyjściowo 116 U/l) uległ obniżeniu w 20. tygodniu leczenia do 51 U/l oraz w 50. tygodniu leczenia do 47 U/l
Zharkova i wsp. 2019 [68]	- leczenie spowodowało bardzo szybką normalizację aktywności aminotransferaz w surowicy

Badanie	Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej sebelipazy alfa
Soll i wsp. 2019 [70]	- po rozpoczęciu terapii aktywność ALT i AST uległa zmniejszeniu z 106 U/l i 54 U/l do odpowiednio 55 U/l i 43 U/l (zakresy referencyjne wynosiły <41 U/l i <50 U/l)
Ashok i wsp. 2018 [73]	- po 12. miesiącach leczenia enzymy wątrobowe uległy normalizacji
Ocena profilu lipidowego	
Payen i wsp. 2022 [60]	- podczas ostatniej wizyty kontrolnej profil lipidowy poprawił się
Lyons i wsp. 2020 [61] /Maciejko i wsp. 2017 [62]	- u rodzeństwa po leczeniu sebelipazą alfa nastąpiła poprawa poziomu lipidów w surowicy; - stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów na czczo i cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości zmniejszyło się w stosunku do wartości wyjściowych średnio o odpowiednio 48%, 43% i 60%; - u trzech braci poziom cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości wzrósł średnio o 52%, natomiast u najstarszego brata spadł o 20%; - poprawa poziomu lipidów utrzymywała się przez 104. tygodnie leczenia
Tummolo i wsp. 2016 [65]	- po pierwszych 9. tygodniach leczenia terapia spowodowała wzrost stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości +54%/+; - u starszego pacjenta stężenie triglicerydów zmniejszyło się (-25%), a u młodszego pacjenta pozostało na prawie stałym poziomie (+3%)
Murakami i wsp. 2016 [66]	- przypadek 1: wyjściowy poziom triglicerydów (207 mg/dL) uległ zmniejszeniu w 20. tygodniu leczenia do 149 mg/dL oraz w 50. tygodniu leczenia do 115 mg/dl. Poziom cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości, który na początku badania wynosił 239 mg/dl, wzrósł w 20. tygodniu leczenia do 348 mg/dl i spadł w 50. tygodniu leczenia do 212 mg/dl; - przypadek 2: wyjściowy poziom cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (222 mg/dl) i triglicerydów (109 mg/dl) uległ zmianie w 20. tygodniu leczenia do odpowiednio 114 mg/dl i 119 mg/dl oraz w 50. tygodniu leczenia do 156 mg/dl i 105 mg/dl
Zharkova i wsp. 2019 [68]	- po 48. tygodniach leczenia zaobserwowano spadek stężenia całkowitego cholesterolu i cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości
Soll i wsp. 2019 [70]	- stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości uległo znacznemu obniżeniu, co spowodowało, że można było zakończyć dodatkową terapię statynami obniżającymi stężenie lipidów (atorwastatyny). Od tego czasu stężenie lipidów pozostawało niskie, a stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości wynosiło około 100 mg/dl
Ashok i wsp. 2018 [73]	- po 12 miesiącach leczenia profil lipidowy uległ normalizacji
Ocena stanu wątroby i śledziony i zawartości tłuszczu w wątrobie	
Payen i wsp. 2022 [60]	- podczas ostatniej wizyty kontrolnej profil wątrobowy poprawił się, a czynność wątroby ustabilizowała się. Nie wystąpiły żadne zdarzenia związane z wątrobą (wodobrzusze, krwawienie, przeszczep)
Lyons i wsp. 2020 [61] /Maciejko i wsp. 2017 [62]	- stłuszczenie wątroby zmniejszyło się od stopnia 3. na początku leczenia do stopnia 1. po leczeniu; - zwłóknienie wątroby nie postępowało po 104. tygodniach leczenia i uległo regresji u jednego z braci
Murakami i wsp. 2016 [66]	- przypadek 1: zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie (-26,7%), objętości wątroby (-21,3%) i objętości śledziony (-26,6%) od wartości wyjściowych do 52. tygodnia leczenia; - przypadek 2: zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie (-28,1%), objętości wątroby (-9,6%) i śledziony (-17,1%) od wartości początkowej do 52. tygodnia leczenia
Zharkova i wsp. 2019 [68]	- wyniki tomografii komputerowej jamy brzusznej wykonanej w 24. tygodniu leczenia wykazały zmniejszenie wielkości wątroby i zmianę gęstości wątroby z 25 do 40 HU, co świadczy o zmniejszeniu zawartości tłuszczu w wątrobie; - biopsja kontrolna wykazała spadek dwójłomności kryształów estrów cholesterolu w komórkach Kupffera a zwłóknienie wątroby nie postępowało.
Soll i wsp. 2019 [70]	- porównanie skanów z rezonansu magnetycznego przed leczeniem i po 16 miesiącach leczenia wykazało nieznacznie regresywne powiększenie wątroby ze spadkiem długości z 212 mm do 206 mm w połączeniu z objawami łagodnego stłuszczenia

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie	Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej sebelipazy alfa
Ashok i wsp. 2018 [73]	- sztywność wątroby mierzona metodą elastografii przejściowej na początku badania wynosiła 8,6 kPa; po 10 miesiącach terapii sztywność wątroby poprawiła się do 7,4 kPa
Oczekiwana długość życia	
Garikipati i wsp. 2022 [71]	- podawanie sebelipazy alfa, wydłużyło oczekiwaną długość życia.
Pozostałe punkty końcowe	
Huffaker i wsp. 2019 [59]	- pacjent 1: podjęto pięć prób odczulania pacjenta na pełną dawkę 1 mg/kg sebelipazy alfa, stosując protokół składający się z 9 do 15 etapów, przy początkowych stężeniach wynoszących zaledwie 0,001% dawki docelowej. W ciągu 3-6 godzin od rozpoczęcia każdego odczulania u pacjenta wystąpiła rozlana, swędząca wysypka, reagująca na dekschlorfeniraminę w dawce 5 mg dożylnie i metyloprednizolon w dawce 40-60 mg dożylnie. W przypadku pierwszych trzech odczulań protokół został ukończony bez nawrotu objawów. W czwartej próbie u pacjenta wystąpiła rozlana swędząca wysypka i 70 minut po początkowym ustąpieniu, wlew przerwano i podano metyloprednizolon. Objawy ustąpiły w ciągu godziny. Podczas piątej próby wystąpiły liczne nawroty rozlanej, swędzącej wysypki uniemożliwiające ukończenie leczenia, pomimo podawania dekschlorfeniraminy. Docelową dawkę sebelipazy alfa dla tego pacjenta zmniejszono do 0,35 mg/kg co drugi tydzień; - pacjent 2: początkowe odczulanie przeprowadzono bez premedykacji do docelowej dawki 0,35 mg/kg, stosując 10-etapowy protokół, który był dobrze tolerowany. Dawkę docelową zwiększono do 1 mg/kg, począwszy od trzeciego odczulania. W przypadku każdej kolejnej infuzji, czas trwania i liczbę etapów stopniowo zmniejszono do protokołu końcowego, w którym jedno rozcieńczenie podawane było w sześciu etapach, po 12 minut na etap
Zharkova i wsp. 2019 [68]	- podczas badania tętnic szyjnych zaobserwowano redukcję blaszki miażdżycowej w lewej tętnicy szyjnej (redukcja zwężenia z 30% na 13%)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.

Tabela 98. Podsumowanie wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa z badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu niemowląt, dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Badanie	Kluczowe wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa sebelipazy alfa
Choroba o wczesnym początku (w wieku niemowlęcym)	
Cossette i wsp. 2022 [64]	- badania kontrolne w wieku 5,5 roku życia wykazały, że pacjentka nie ma nudności ani wymiotów, ma znamiona choroby na twarzy i wzdęty brzuch, ale nie stwierdza się hepatosplenomegalii
AlSayed i wsp. 2017 [69]	- oprócz łagodnej wysypki skórnej leczenie sebelipazą alfa było dobrze tolerowane
Choroba o późnym początku (u dzieci i dorosłych)	
Lyons i wsp. 2020 [61] /Maciejko i wsp. 2017 [62]	- u żadnego z rodzeństwa nie wystąpiły działania niepożądane ani powikłania podczas przyjmowania terapii
Tummolo i wsp. 2016 [65]	- po pierwszych 9. tygodniach leczenia terapia była dobrze tolerowana
Murakami i wsp. 2016 [66]	- żaden z pacjentów nie zgłosił poważnych zdarzeń niepożądanych, mimo że 21-letnia kobieta miała dodatnie miano przeciwciał przeciwleukowych
Soll i wsp. 2019 [70]	- do chwili opublikowania opisu przypadku pacjent otrzymał 46 wlewów i nie wykazywał żadnych objawów nietolerancji leku ani działań niepożądanych
Ashok i wsp. 2018 [73]	- przez ostatnie 12 miesięcy leczenia pacjentka dobrze tolerowała infuzje i nie wystąpiły żadne działania niepożądane

Analiza badań o niższej wiarygodności wykazała, że:

- w zdecydowanej większości opisanych przypadków, pacjenci z początkiem choroby w wieku niemowlęcym żyli w momencie publikacji wyników badania (7/34, 79%; wykluczając analizę [57]-[58], uwzględniającą część pacjentów z badań VITAL i LAL-CL08: 10/12, 83%), w tym jedna pacjentka ukończyła 5. rok życia [64], co jest zbieżne w wynikami badania VITAL i LAL-CL08; analiza przypadków pacjentów, którzy zmarli może sugerować, że wcześniejsze podanie leku może poprawiać szansę przeżycia [63];
- u niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy można osiągnąć prawidłowy wzrost, stosując kombinację leczenia za pomocą sebelipazy alfa i odpowiedniej diety [57], [58], [60];
- leczenie sebelipazą alfa wiąże się z poprawą poziomu transaminaz wątrobowych i poziomu lipidów w surowicy, czemu towarzyszyć może zmniejszenie stłuszczenia wątroby i brak postępu zwłóknienia wątroby u pacjentów leczonych przez 104. tygodnie [61], [62];
- leczenie sebelipazą alfa wiąże się z redukcją poziomu aminotransferaz, wzrostem stężenia cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein i wpływem na normalizację poziomu triglicerydów, bez znaczących działań niepożądanych [65], [73];
- sebelipaza alfa miała znaczący wpływ na normalizację aktywności aminotransferaz w surowicy, zmniejszenie stłuszczenia wątroby oraz zmniejszenie liczby kryształów estrów cholesterolu w komórkach Kupffera. Co więcej, u pacjentki w trakcie terapii doszło do regresji blaszki miażdżycowej, pomimo utrzymującej się łagodnej hipercholesterolemii, co pośrednio potwierdza koncepcję, że sebelipaza alfa może bezpośrednio wpływać na obciążone lipidami makrofagi śródbłonna naczyniowego [68];
- leczenie sebelipazą alfa wiąże się z klinicznie istotnym zmniejszeniem zaburzeń funkcji wątroby i stężenia lipidów do 1. roku po rozpoczęciu leczenia [66] a także z wydłużeniem oczekiwanej długości życia [71];
- leczenie za pomocą sebelipazy alfa wiąże się z prawidłowym rozwojem pacjentki w wieku ponad 5,5 roku, co jest niezwykle, biorąc pod uwagę, że śmierć następuje zwykle w ciągu 6. – 12. miesięcy życia u pacjentów nieleczonych, z początkiem choroby w wieku niemowlęcym [64];
- pomimo niepowodzenia przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych, leczenie sebelipazą alfa miało wyraźny wpływ na poprawę stanu klinicznego pacjenta [67];
- należy rozważyć zwiększenie dawki sebelipazy alfa do 5 mg/kg/raz na tydzień w przypadku postaci choroby słabo reagującej na leczenie o początku niemowlęcym lub u osób, u których występują objawy kliniczne z odbicia [69];
- nawet przy łagodnych objawach należy rozpocząć długoterminową enzymatyczną terapię zastępczą z zastosowaniem sebelipazy alfa [70];
- odczulanie na sebelipazę alfa okazało się skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów, u których wystąpiły zarówno natychmiastowe, jak i opóźnione reakcje sugerujące anafilaksję i umożliwiło kontynuację leczenia i poprawę parametrów wątrobowych [59];

- istotne jest jak najwcześniejsze postawienie diagnozy choroby, dzięki czemu możliwe jest niemal natychmiastowe rozpoczęcie odpowiedniego leczenia sebelipazą alfa [63];
- należy przeprowadzić badanie w kierunku wirusa EBV u pacjentów, z niewyjaśnionym zwiększeniem aktywności aminotransferaz, którzy wcześniej wykazywali stabilną odpowiedź podczas enzymatycznej terapii zastępczej, [72].

Podsumowując, wyniki badań uzupełniających wskazują, że stosowanie sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy niezależnie od wieku wiąże się z korzyściami klinicznymi, w postaci normalizacji aktywności aminotransferaz i poziomu lipidów w surowicy, czemu towarzyszyć może zmniejszenie stłuszczenia wątroby i brak postępu zwłóknienia wątroby, co przekłada się na poprawę lub stabilizację funkcji wątroby, zmniejszenie nasilenia objawów choroby i wydłużenie oczekiwanej długości życia (szczególnie w populacji pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym), bez znaczącego obciążenia zdarzeniami/działaniami niepożądanymi.

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa (Kanuma®) w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania technologii medycznych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA), w postaci: ChPL Kanuma® [74], sprawozdania z oceny (ang. *Assessment Report*) z 2015 [76] i 2020 roku [75], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*) [78] i Planu Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*) [79] dla produktu Kanuma®;
- *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* – raport z oceny korzyści i ryzyka dla produktu leczniczego Kanuma®, dane dostarczone przez Wnioskodawcę [77];
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* - dane ze zgłoszeń o działaniach niepożądanych, zgłaszanych do tej instytucji [80];
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w postaci ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Kanuma® [81].

Poza ww. publikacjami, na stronach internetowych *Health Canada* i Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa.

Dodatkowo do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono analizę zbiorczą Furuya i wsp. 2020 [82], uwzględniającą dane pochodzące z czterech badań klinicznych (CL01, NCT01307098; CL02, NCT01757184; CL04, NCT01488097; CL06, NCT02112994).

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa sebelipazy alfa, w oparciu o dane wyekstrahowane z wyżej wymienionych źródeł, znajduje się w Aneksie, rozdziale 15.7.

8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA

Sebelipaza alfa jest preparatem ogólnie dobrze tolerowanym, a zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie leczenia są najczęściej o łagodnym lub o umiarkowanym stopniu nasilenia, w większości przypadków samoograniczające się i niewymagające trwałego przerwania leczenia.

Dane przedstawione przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) w

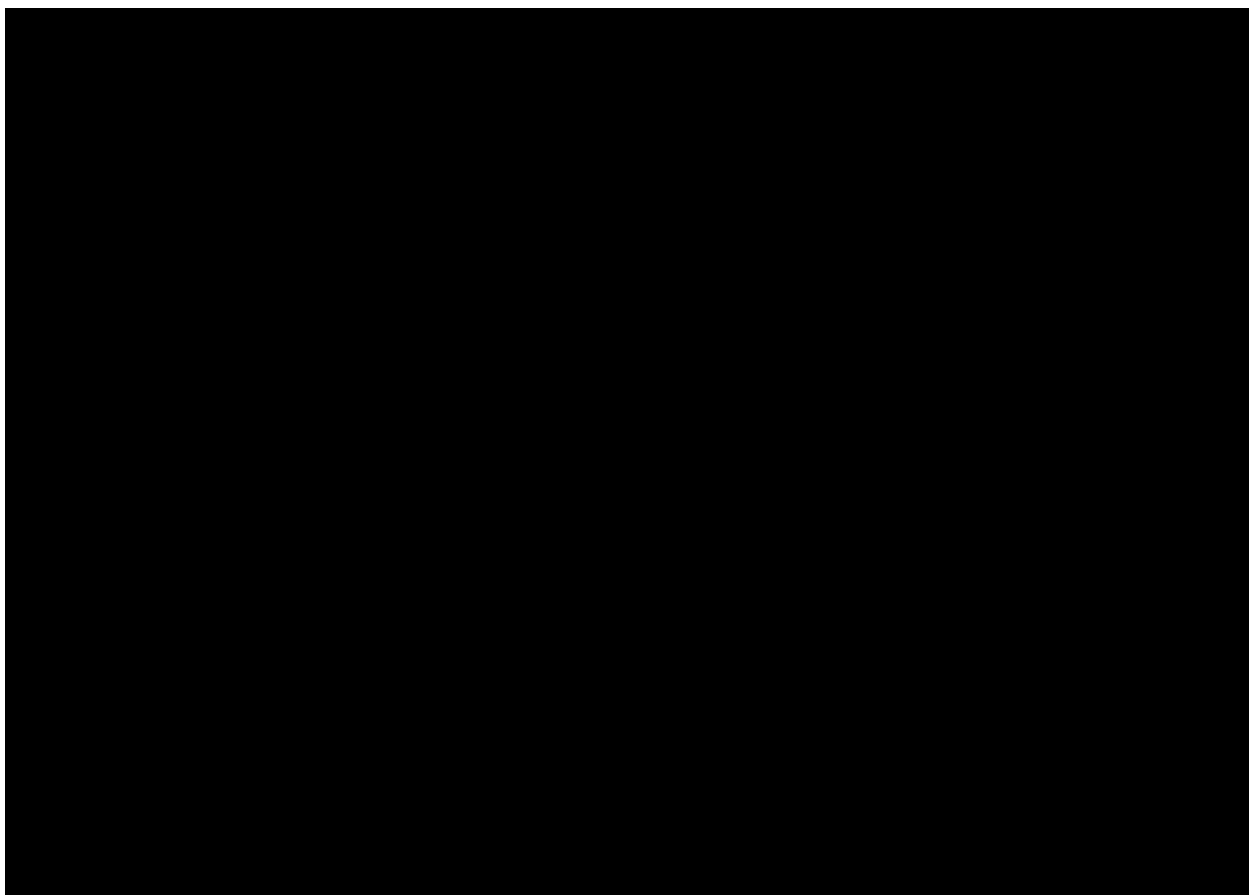
Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Kanuma® [74] pochodzą od 125 pacjentów, którzy byli leczeni sebelipazą alfa w dawkach od 0,35 mg/kg/raz na dwa tygodnie do 7,5 mg/kg/raz na tydzień w badaniach klinicznych, w których czas trwania leczenia mieścił się w zakresie od 1 dnia do 60,5 miesiąca. Najcięższe działania niepożądane, występujące u 4% pacjentów w badaniach klinicznych, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej, które obejmowały dyskomfort w klatce piersiowej, przekrwienie spojówek, duszności, przekrwienie, obrzęk powiek, wysięk z nosa, ciężkie zaburzenia oddychania, częstoskurcz, przyspieszony oddech, drażliwość, uderzenia gorąca, świąd, pokrzywkę, świst krtaniowy, niedotlenienie, błądność i biegunkę.

Europejska Agencja Leków (EMA) w 2015 roku wydała sprawozdanie z oceny dla produktu leczniczego Kanuma® w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [76]. Bezpieczeństwo kliniczne oceniano łącznie w 6 badaniach klinicznych (LAL-CL01 i LAL-CL04 u pacjentów dorosłych, LAL-CL02 oraz LAL-CL06 u dorosłych i dzieci, LAL-CL03 i LAL-CL08 u niemowląt z chorobą Wolmana). Zbiorcza analiza bezpieczeństwa wykazała, że ogólnie leczenie sebelipaza alfa okazało się bezpieczne, a poważne problemy związane z reakcją na lek występowały rzadko. Uważa się, że dane dotyczące bezpieczeństwa dostarczone w ramach niniejszego wniosku stanowią kompleksowy pakiet dotyczący bezpieczeństwa uzasadniający wydanie pełnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ponieważ przedstawiono dane dotyczące wszystkich grup wiekowych, w różnym stadium choroby. Niemniej jednak istnieje potrzeba dalszego monitorowania długoterminowego bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu w odniesieniu do reakcji nadwrażliwości, anafilaksji i przeciwciał przeciwko lekowi u wszystkich pacjentów [76].

Z kolei w 2020 roku EMA przeprowadziła ponowną ocenę dotyczącą zmian i aktualizacji ChPL zaproponowanych przez spółkę Alexion Europe SAS. Ocena uwzględniała zintegrowaną analizę danych klinicznych z 6 badań po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a także ostateczne dane z programu rozszerzonego dostępu w Stanach Zjednoczonych dla pacjentów niekwalifikujących się do udziału w badaniach klinicznych [75]. Ustalenia dotyczące bezpieczeństwa zawarte w tej zintegrowanej analizie nie wykazały żadnych nowych lub niepokojących sygnałów dotyczących profilu bezpieczeństwa, a wyniki były zgodne z wcześniejszymi ustaleniami płynącymi z poszczególnych badań. Nie wykazano również żadnego wpływu zwiększania dawki sebelipazy alfa na profil bezpieczeństwa, chociaż należy zachować ostrożność, z uwagi na fakt, że dane, szczególnie w przypadku niemowląt, były bardzo ograniczone, biorąc pod uwagę mniejszą liczbę pacjentów leczonych większymi dawkami.

W Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR) [78] podsumowano ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Kanuma®. Najpoważniejsze działania niepożądane dotyczą objawów ciężkich reakcji alergicznych. Należą do nich: dyskomfort w klatce piersiowej, zaczerwienienie oczu, obrzęk powiek, trudności z oddychaniem, swędząca wysypka, pokrzywka, rumienienie się, występowanie

wydzieliny z nosa, przyspieszone bicie serca i przyspieszony oddech. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) zwrócił uwagę na brak skutecznych metod leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy i wysoką śmiertelność, zwłaszcza niemowląt z szybko postępującą postacią choroby. Jednocześnie interwencja wnioskowana okazała się skuteczna w łagodzeniu objawów choroby a ocena bezpieczeństwa nie wykazała niepokojących sygnałów. Tym samym, Komitet uznał, że korzyści płynące ze stosowania sebelipazy alfa przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w Unii Europejskiej. Co więcej, w celu zapewnienia możliwie najbezpieczniejszego stosowania produktu leczniczego Kanuma® opracowano plan zarządzania ryzykiem [79]. W ramach ważnego zidentyfikowanego ryzyka uwzględniono reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. W ramach ważnego potencjalnego ryzyka – rozwój przeciwciał przeciwlekowych wpływających na reakcję na lek oraz stosowanie sebelipazy alfa u pacjentów z alergią na jaja. Natomiast do brakujących informacji zaliczono niedostępność danych w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia pacjentów w wieku powyżej 65. lat oraz w populacji pediatrycznej w wieku od 2. do 4. lat, stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią i długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.



Do bazy *VigiBase*, globalnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia zgłoszono łącznie 576 raportów o działaniach niepożądanych w trakcie terapii sebelipazą alfa, z czego 273 raporty (47%) pochodziły od

kobiet a 271 raportów (47%) od mężczyzn. Raporty były najczęściej zgłaszane w nieznannej grupie wiekowej (65,3%). Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania sebelipazy alfa należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (210), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (169), zaburzenia układu pokarmowego (133) oraz urazy i zatrucia (101) [80].

W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Kanuma® zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, podsumowano profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa stosowanej w leczeniu pacjentów z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy [81]. W badaniach klinicznych leczono ogółem 106 pacjentów. Dane opisane w ulotce odzwierciedlają narażenie na lek u 75 pacjentów, którzy otrzymywali sebelipazę alfa w dawkach do 3 mg/kg/raz w tygodniu. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych w wyniku stosowania sebelipazy alfa należały:

- u niemowląt z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ciągu pierwszych 6. miesięcy życia ($\geq 30\%$): biegunka, wymioty, gorączka, nieżyt nosa, niedokrwistość, kaszel, zapalenie nosogardła i pokrzywka;
- u dzieci i pacjentów dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy ($\geq 8\%$): ból głowy, gorączka, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie nosogardzieli, osłabienie, zaparcia i nudności.

W analizie Furuya i wsp. 2020 [82] wykazano, że pomimo, że pacjenci z marskością wątroby spowodowaną niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy mają cięższe objawy, to większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była podobna do subpopulacji pacjentów bez marskości; jednakże odsetek infekcji górnych dróg oddechowych był wyższy u osób z marskością wątroby w porównaniu z osobami bez marskości wątroby (94% w porównaniu z 70%). Co więcej, u żadnego pacjenta z marskością wątroby nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie i związane z leczeniem.

Uwzględniając przedstawione powyżej dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych, zazwyczaj samoustępujących lub możliwych do opanowania. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z terapii sebelipazą alfa, w postaci normalizacji poziomu aminotransminaz wątrobowych, profilu lipidowego oraz objętości wątroby i śledziony i wydłużenia oczekiwanej długości życia przewyższają ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych.

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono łącznie 6 publikacji, będących przeglądami systematycznymi bądź raportami HTA, w których uwzględniono wyniki dotyczące stosowania sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w tym:

- 2 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Bashir i wsp. 2021 [85] i Ezgu 2022 [88];
- 1 przegląd systematyczny bez meta-analizy: Frampton 2016 [84];
- raport CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) z przeglądu farmakoekonomicznego z 2018 roku [83];
- 2 raporty NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [86], [87].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 15.11. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 15.8 natomiast poniżej zamieszczono ich podsumowanie.

9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Celem zidentyfikowanych przeglądów systematycznych bez meta-analizy była ocena korzyści klinicznych leczenia na pomocą sebelipazy alfa u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [85], [88]. Jakość metodologiczną uwzględnionych opracowań oceniono odpowiednio jako niską [85] i krytycznie niską [88], [84], głównie z uwagi na brak stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem, brak pełnej listy badań wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia czy też brak oceny jakości metodologicznej włączonych badań z zastosowaniem odpowiedniego narzędzia/skali.

W niemal wszystkich opracowaniach wtórnych uwzględniono wyniki badań stanowiących podstawę niniejszej analizy klinicznej, tj. LAL-CL02 (NCT01757184), LAL-CL06 (NCT02112994), LAL-CL03 (NCT01473875) i LAL-CL08 (NCT02193867) a także wyniki dwóch badań niewłączonych do analizy z uwagi na nieodpowiednie dawkowanie sebelipazy alfa LAL-CL01 (NCT01307098), LAL-CL-04 (NCT01488097). W raporcie CADTH i NICE uwzględniono dane z badania historii naturalnej z badania LAL-1-NH01 a w raporcie NICE – dane z badania Potter i wsp. 2021, Cohen i wsp. 2019, Demaret i wsp. 2021, Cossette i wsp. 2022 oraz dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej dostępne w ramach programu GATM i globalnego rejestru osób z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ALX-LALD-501).

W zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym bez meta-analizy Bashir i wsp. 2021 [85], ze wszystkich dostępnych danych pochodzących z przeprowadzonych badań klinicznych włączono do

analizy 110 pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy leczonych sebelipazą alfa. W wyniku terapii sebelipazą alfa wykazano znaczną redukcję poziomu aktywności aminotransferaz, jak i profilu lipidowego w surowicy ($p < 0,01$) od wartości początkowej do końca badania. Statystycznie istotne zmniejszenie stwierdzono w przypadku poziomu cholesterolu całkowitego, triglicerydów i cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein ($p < 0,01$); stwierdzono także istotny wzrost poziomu cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein ($p = 0,01$). Inne mierzone parametry skuteczności obejmowały poziom gamma-glutamylotransferazy i objętość wątroby. W trzech z włączonych badań zgłoszono pomiary gamma-glutamylotransferazy ze znacznym spadkiem po zastosowaniu sebelipazy alfa, ale zbiorcze wyniki od wartości początkowej do końca leczenia nie były istotne statystycznie ($p = 0,35$). Działania niepożądane związane z infuzją występowały rzadko i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Ogólnie sebelipaza alfa była dobrze tolerowana, a obserwowane reakcje nie były poważne, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Żaden z pacjentów w żadnym badaniu nie przerwał leczenia z powodu tych zdarzeń.

Wyniki drugiego zidentyfikowanego przeglądu systematycznego bez meta-analizy Ezgu 2022 [88] wykazały, że leczenie sebelipazą alfa wiąże się ze znaczącym średnim zmniejszeniem poziomu ALT, AST, gamma-glutamylotransferazy i ferrytyny w surowicy w porównaniu z wartością wyjściową do 28. dnia leczenia oraz znaczną poprawą poziomu cholesterolu o niskiej i wysokiej gęstości lipoprotein i triglicerydów w porównaniu z placebo, wraz z poprawą objętości wątroby i śledziony. Udokumentowane działania niepożądane związane z sebelipazą alfa najczęściej obejmowały reakcje na infuzję. Większość tych reakcji miała charakter łagodny do umiarkowanego i można je było łatwo opanować lub zapobiec za pomocą leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i steroidów. Reakcje te rzadko przybierały postać anafilaksji, ale jeśli wystąpiły tego typu zdarzenia, to były skutecznie wyleczone i wlewy rozpoczynano ponownie po odczuleniu, bez konieczności przerywania leczenia.

Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Zdrowiu (CADTH) w raporcie dotyczącym zastosowania sebelipazy alfa (Kanuma®) w leczeniu niemowląt, dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej wskazała na niepewność co do: utrzymywania się przez całe życie w rozpatrywanej populacji skuteczności klinicznej sebelipazy alfa, wpływu leczenia na powikłania wątrobowe, jakości porównawczej skuteczności klinicznej sebelipazy alfa z najlepszą terapią wspomagającą.

W przeglądzie systematycznym Frampton 2016 [84], dokonano podsumowania właściwości farmakologicznych sebelipazy alfa i omówienia danych dotyczących skuteczności terapeutycznej i tolerancji jej stosowania u niemowląt, dzieci i dorosłych, u których zdiagnozowano niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. Z uwagi na rzadkość choroby w badaniach uczestniczyła ograniczona liczba pacjentów, niemniej jednak wykazano, że sebelipaza alfa jest skuteczną terapią u osób z niedoborem lizosomalnej

kwaśnej lipazy, u których w przeszłości stosowano terapie wspomagające.

W raporcie wydanym przez NICE 2022 roku [86] przeprowadzono ocenę pozwolenia na dopuszczenie sebelipazy alfa do obrotu, w szczególności dla pacjentów z szybko postępującą postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy. Decyzję o uwzględnieniu wyłącznie populacji z szybko postępującą postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy uzasadniono szczególnie dużą liczbą niezaspokojonych potrzeb medycznych w tej populacji i wysokim potencjałem gromadzenia korzyści zdrowotnych przez całe życie pacjentów. Wyniki wskazały, że sebelipaza alfa wiązała się z klinicznie znaczącą poprawą przeżycia pacjentów uwzględnionych w badaniach klinicznych związanych z podawaniem sebelipazy alfa w porównaniu do pacjentów nieleczonych, pochodzących z grupy pacjentów z historią naturalną choroby. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12., 18., 24. i 36. miesiące wynosił odpowiednio 90%, 80%, 80% i 75%. Z kolei dla porównania, średni wiek przeżycia nieleczonych pacjentów z wczesnym zaburzeniem wzrostu wyniósł zaledwie 3,0 miesiące. Z kolei w raporcie wydanym w 2016 roku [87], przeprowadzono ocenę wysoce specjalistycznej technologii - sebelipazy alfa do leczenia niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej przez rozpatrzenie dostarczonych dowodów klinicznych. Komisja przyjęła opinię ekspertów, że sebelipaza alfa stanowi ratunek dla chorych z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o agresywnym przebiegu oraz uwzględniła opinie ekspertów klinicznych wskazujące, że sebelipaza alfa jest **pierwszą terapią ukierunkowaną specyficznie na podstawową przyczynę niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy i uznała ją za milowy krok w zakresie zmiany sposobu leczenia**. Komisja uznała, że sebelipaza alfa ma działanie lecznicze w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, jednak brakuje danych dotyczących tego, czy sebelipaza alfa całkowicie odwracała niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy w dłuższej perspektywie i zapobiega powikłaniom choroby.

Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i wskazują na skuteczność stosowania sebelipazy alfa w terapii pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Leczenie sebelipazą alfa jest skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane w obu wariantach niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. w chorobie o początku w wieku niemowlęcym jak i późniejszym).

Na podstawie dotychczasowych dowodów naukowych można stwierdzić że sebelipaza alfa jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia niedoboru kwaśnej lizosomalnej lipazy.

10. DYSKUSJA

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D) jest dziedzicznym, autosomalnym recesywnym zaburzeniem metabolizmu lipidów, spowodowanym mutacją genu *LAL*, która powoduje brak lub niewystarczającą aktywność enzymu kwaśnej lipazy lizosomalnej, skutkujący odkładaniem estrów cholesterolu i triacylogliceroli m.in. w hepatocytach wątroby, śledzionie i makrofagach. W zależności od stopnia niedoboru enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy oraz wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby, wyróżnia się dwa fenotypy – chorobę o początku w wieku niemowlęcym (zwaną chorobą Wolmana) oraz chorobę o późniejszym początku (zwaną chorobą spichrzania estrów cholesterolu). Niezależnie od wieku, w którym wystąpiła choroba, LAL-D powoduje znaczne obciążenie kliniczne, w tym progresję miażdżycy, choroby wątroby i zwiększa ryzyko przedwczesnego zgonu [23], [21], [74], [76].

U niemowląt niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest spowodowany brakiem lub krytycznie niską aktywnością lizosomalnej kwaśnej lipazy (<1% normy). Jest to szybko postępująca, najcięższa postać choroby, objawiająca się wymiotami, wzdęciami brzucha, biegunką tłuszczową, znacznym powiększeniem wątroby i śledziony, zahamowaniem przyrostu masy ciała i wzrostu. U pacjentów szybko postępuje pogorszenie stanu zdrowia, prowadzące do przedwczesnej śmierci zazwyczaj w ciągu 12. miesiący życia. U dzieci i dorosłych, tj. z chorobą o późnym początku, niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest związany ze zmniejszoną aktywnością LAL (1–10% wartości prawidłowej) i charakteryzuje się dyslipidemią, przyspieszoną miażdżycą, przewlekłym uszkodzeniem wątroby prowadzącym do zwłóknienia, marskości i niewydolności wątroby w wyniku postępującej akumulacji estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach. Choroba zwiększa ryzyko przedwczesnego rozwoju miażdżycy, innych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych -zawału serca czy udaru mózgu. W przypadku fenotypu o późnym początku, zgon pacjenta występuje zazwyczaj przed ukończeniem 30. – 40. roku życia [23], [21], [74], [76], [153], [154].

Należy zaznaczyć, że niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest chorobą niezwykle rzadką [76], [22] (por. rozdz. 3).

Dotychczas w Polsce dla pacjentów z niedoborem lizosomalnej lipazy nie była dostępna żadna terapia ukierunkowana na przyczynę choroby, a postępowanie terapeutyczne ograniczało się do stosowania leczenia objawowego - najlepszej terapii wspomagającej, w postaci niskotłuszczowej diety, leków obniżających stężenie lipidów we krwi (w tym statyn i cholestyraminy), transfuzji krwi, przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, antybiotyków, terapii sterydowej czy wykonania przeszczepu wątroby, w sytuacji znacznego pogorszenia czynności wątroby [22], [21], [22], [139]. **W związku z powyższym istnieje silna potrzeba wdrażania do lecznictwa w Polsce enzymatycznej terapii zastępczej niwelującej brak/niedobór enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy, która umożliwi**

prawidłowy rozwój fizyczny, poprawi lub ustabilizuje funkcję wątroby i śledziony oraz wpłynie na poprawę jakości i wydłużenie przeżycia chorych.

Przełom terapeutyczny nastąpił w 2015 roku, w którym EMA zarejestrowała sebelipazę alfa – pierwszą enzymatyczną terapię zastępczą, w leczeniu pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [74], [76]. **Terapia ta nie jest jak dotychczas refundowana w Polsce, co stanowi wysoce niezaspokojoną potrzebę pacjentów z rozpoznaniem tej jednostki chorobowej** [151].

Celem niniejszej analizy klinicznej była zatem ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Kanuma®, zawierającego sebelipazę alfa (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY (ICD-10 E75.5 E75.6)” [136].

Sebelipaza alfa jest rekombinowaną ludzką lizosomalną kwaśną lipazą (ang. *Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase*, rhLAL), która wiąże się z receptorami na powierzchni komórek za pośrednictwem glikanów obecnych na powierzchni białka, przemieszcza się do wnętrza lizosomów a następnie katalizuje zachodzącą w lizosomach hydrolizę estrów cholesterolu i triglicerydów do wolnego cholesterolu, glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych [74], [76].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy o akronimie ARISE [23]-[46], którego celem była ocena efektywności stosowania sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w leczeniu dzieci i dorosłych pacjentów niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. z późną postacią choroby). W badaniu zastosowano podejście do testowanej hipotezy typu *superiority*, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Zidentyfikowano ponadto szereg jednoramiennych, otwartych badań, uwzględniających zastosowanie sebelipazy alfa we wnioskowanej populacji chorych:

- badanie kliniczne, LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56] w którym oceniano długookresowe efekty stosowania sebelipazy alfa w leczeniu dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, którego jakość metodologiczną oceniono w skali NICE na 6 punktów;
- badanie kliniczne VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym (tj. wczesną postacią choroby), którego jakość metodologiczną oceniono w skali NICE

na 7 punktów, oraz porównanie wyników badania VITAL z historyczną grupą kontrolną z badania LAL-1-NH01 [20] (tj. pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby);;

- badanie kliniczne LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18] oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym, którego jakość metodologiczną oceniono w skali NICE na 7 punktów;
- badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret i wsp. 2021 [19] oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym, którego jakość metodologiczną oceniono w skali NICE na 4 punkty.

Zidentyfikowano ponadto 15 badań dodatkowych, stanowiących głównie opisy serii przypadków/pojedynczych przypadków, z rzeczywistej praktyki klinicznej, których wiarygodność oceniono jako niską. Jednakże z uwagi na bardzo rzadki charakter schorzenia, badania te stanowią cenne uzupełnienie badań klinicznych.

Analiza zgodności populacji i interwencji uwzględnionej w badaniach włączonych do analizy, z założeniami uzgodnionego programu lekowego [136]

We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej uczestniczyli pacjenci ze zdiagnozowanym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (na podstawie badania aktywności enzymu i/lub w badaniu genetycznym) i objawami choroby i/lub nieprawidłowościami w badaniach dodatkowych:

- w badaniach VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], Demaret i wsp. 2021 [19] oraz Ghosh i wsp. 2018 [57] /Slae i wsp. 2018 [58], Santos-Silva i wsp. 2018 [63], Cossette i wsp. 2022 [64], Hart i wsp. 2019 [67], AlSayed i wsp. 2017 [69], Grant i wsp. 2020 [72] populację stanowiły niemowlęta (tj. pacjenci o wczesnym początku choroby);
- w badaniach ARISE [23]-[46], LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56] oraz opisach przypadków/serii przypadków: Lyons i wsp. 2020 [61] /Maciejko i wsp. 2017 [62], Tummoło i wsp. 2016 [65], Murakami i wsp. 2016 [66], Zharkova i wsp. 2019 [68], Soll i wsp. 2019 [70], Garikipati i wsp. 2022 [71], Ashok i wsp. 2018 [73] populację stanowiły dzieci i/lub dorośli (tj. z późnym początkiem choroby);
- w badaniach Huffaker i wsp. 2019 [59], Payen i wsp. 2022 [60] – była to populacja mieszana – niemowlęta/dzieci/dorośli.

Zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego [136], do terapii sebelipazą kwalifikowani będą chorzy z rozpoznaniem wczesnej (niemowlęta) lub późnej postaci (dzieci i dorośli) niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, prezentujący objawy choroby lub odchylenia w badaniach dodatkowych, zatem populacja pacjentów w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej w bardzo

wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej, ponieważ **reprezentuje objawowych chorych ze wszystkich kategorii wiekowych.**

We włączonych badaniach klinicznych stanowiących podstawę analizy klinicznej, tj. opisanych w zasadniczej części jak i większości badań dodatkowych, sprecyzowano, że rozpoznanie choroby postawiono na podstawie badania aktywności enzymu w suchej kropli krwi i/lub obecności mutacji genu LIPA, co jest zgodne z zapisami programu lekowego.

Niemniej jednak we włączonych badaniach uczestniczyło maksymalnie do 66 pacjentów (w badaniu randomizowanym ARISE), co wynika z faktu, że niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest chorobą bardzo rzadką i rekrutacja pacjentów do badań stanowi znaczne wyzwanie. Jednocześnie należy zaznaczyć, że zdaniem ekspertów, liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem w Polsce wynosi zaledwie około 25 osób [76], [22], w obliczu czego liczebność pacjentów w uwzględnionych badaniach klinicznych można uznać za relatywnie wysoką.

W związku z powyższym można uznać, że populacja oceniana w badaniach dla sebelipazy alfa, włączonych do niniejszego opracowania, odpowiada docelowej populacji pacjentów, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Zgodnie z założeniami uzgodnionego programu lekowego [136] dawkowanie i sposób podawania sebelipazy alfa powinien być zgodny z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kanuma® [74], a zatem dostosowany do wieku w momencie wystąpienia objawów choroby/rozpoczęcia leczenia, masy ciała i progresji choroby. U niemowląt z szybką progresją choroby sebelipazę alfa podaje się dożylnie raz w tygodniu, natomiast u dzieci i dorosłych bez szybko postępującej postaci choroby – lek podaje się co 2 tygodnie. Dawkowanie może być modyfikowane od stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej pacjenci (lub większość pacjentów) stosowali sebelipazę alfa w dawce odpowiedniej do masy ciała i szybkości progresji choroby, zgodnie z zaleceniami w ChPL Kanuma®. Jedyne w badaniu VITAL [1]-[10], [14]-[18] początkowa dawka leku wynosiła 0,35 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie (zatem była niższa od początkowej zalecanej dawki), a następnie dawkę zwiększano do 1 mg/kg mc. raz na tydzień (do maksymalnie 5 mg/kg/tydzień, zatem pacjenci przez zdecydowaną większość czasu w badaniu stosowali dawkowanie zgodne z zalecanym.

W związku z powyższym reprezentatywność wnioskowanej interwencji w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej można uznać za wysoką.

W jedynym zidentyfikowanym badaniu randomizowanym, tj. ARISE [23]-[46], komparator dla sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych stanowiło placebo. Jednakże jednocześnie z sebelipazą alfa i placebo pacjenci mogli stosować leczenie objawowe, w postaci np. leków obniżających poziom lipidów (około 40% stosowało takie leki) czy wsparcie żywieniowe, stanowiące element najlepszej opieki wspomagającej (BSC). Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośrednio porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. sebelipazy alfa względem placebo/najlepszej opieki wspomagającej, w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym). **Przeprowadzenie takich badań byłoby nieetyczne w tej subpopulacji, zważywszy na istotny, wpływ sebelipazy alfa na poprawę wskaźników przeżycia w tej podgrupie chorych. Podejście to zostało uznane za odpowiednie przez EMA, gdyż w populacji niemowląt z szybko postępującą postacią choroby brak jest obecnie skutecznej metody leczenia a chorzy umierają zwykle w ciągu kilku miesięcy od wystąpienia objawów [76], [153]. W związku z powyższym przeprowadzono zestawienie wyników dla sebelipazy alfa z badania VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76] oraz LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18] względem historycznej grupy kontrolnej, którą stanowiła populacja nieleczonych chorych (definiowanych jako chorych u których nie wykonano przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych, wątroby i nie zastosowano enzymatycznej terapii zastępczej) z rozpoznaniem niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, z wczesnym zaburzeniem wzrostu z badania LAL-1-NH01 [20], [21], [22], [76]. W historycznej grupie kontrolnej pacjenci byli poddawani jedynie leczeniu objawowemu tj. najlepszej ówczesnie dostępnej terapii wspomagającej, w postaci transfuzji krwi, steroidów czy wsparcia żywieniowego.**

Zatem reprezentatywność komparatora w randomizowanym badaniu ARISE [23]-[46] oraz w badaniu jednoramiennym LAL-1-NH01 [20], [21], [22], [76] uwzględnionym w zestawieniu wyników należy ocenić jako dość wysoką.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji chorych, jak i wysoką reprezentatywność interwencji i komparatora.

Długość okresu obserwacji we włączonych badaniach

We włączonych do analizy badaniach długość okresu leczenia i obserwacji była zróżnicowana – w badaniu ARISE okres podwójnie zaślepionej fazy randomizowanej wynosił 20 tygodni, natomiast po tym czasie pacjenci mieli możliwość długoterminowego kontynuowania terapii sebelipazą alfa w otwartych fazach przedłużonych, przez okres do 256 tygodni (5 lat). Również w badaniach

jednoramiennych okres leczenia i obserwacji był długi, i sięgał do 60 miesięcy (5 lat) w badaniu VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76] czy maksymalnie do 10 lat w badaniu Demaret i wsp. 2021 [19]. Zatem okres obserwacji we włączonych badaniach był wystarczająco długi aby ocenić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sebelipazy alfa.

Omówienie wyników analizy klinicznej

Wyniki badań stanowiących podstawę niniejszej analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania ARISE, jednoramiennych badań LAL-CL06 (NCT02112994), LAL-CL08, VITAL, wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enzymatycznej terapii zastępczej sebelipazą alfa u niemowląt, dzieci i dorosłych z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej.

Wpływ terapii na przeżycie pacjentów

Najszybsza i postępująca postać niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy występuje u niemowląt. Objawy obejmują: brak prawidłowego rozwoju, biegunkę, wzdęcia brzucha, niedokrwistość, hepatosplenomegalię i dysfunkcję wątroby; prowadzące do śmierci w ciągu kilku tygodni od postawienia diagnozy, zwykle w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia (średni wiek w chwili śmierci 3,7 miesiąca). Wyniki badań VITAL [1]-[10], [14]-[18] oraz LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18] wskazują na poprawę przeżycia wśród niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy leczonych sebelipazą alfa. W badaniu VITAL 67% pacjentów a w badaniu LAL-CL08 80% pacjentów dożyło do 12 miesiąca życia, co jest bezprecedensowym wynikiem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną pacjentów o zbliżonej charakterystyce z badania LAL-1-NH01 [20]-[22], [76] nieleczonych sebelipazą alfa, spośród których żaden (0%) nie dożył 12 miesiąca życia. W badaniu VITAL 56% pacjentów dożyło do 5 roku życia. Najstarszy pacjent leczony sebelipazą alfa w badaniu VITAL rozpoczął naukę w przedszkolu w wieku 3 lat i w porównaniu z rówieśnikami uczęszczał do szkoły bez żadnych zgłaszanych trudności [1]. Również w jednoramiennym badaniu Demaret i wsp. 2021 [19] przeprowadzonym w rzeczywistej praktyce klinicznej we Francji, żaden z 5 pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym nie zmarł podczas badania.

Należy zaznaczyć, że trakcie całego badania ARISE jak i w badaniu LAL-CL06 żaden pacjent nie zmarł, niemniej z uwagi na fakt, że u dzieci/dorosłych przebieg choroby nie jest tak gwałtowny jak u niemowląt, okres obserwacji w ww. badaniach mógł nie być wystarczająco długi do oceny wpływu sebelipazy alfa na przeżycie u dzieci i dorosłych niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Wpływ terapii na funkcję/integralność wątroby i śledziony

U pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, lizosomalna akumulacja substratów lipidowych w wątrobie prowadzi do uszkodzenia wątroby, objawiającego się powiększeniem wątroby, podwyższoną aktywnością aminotransferaz i w konsekwencji dysfunkcji tego narządu. Opublikowane przypadki pacjentów z rozpatrywaną jednostką chorobową wyraźnie wskazują na istotną chorobę wątroby w całym

spektrum wiekowym, ze zwłóknieniem wątroby prowadzącym do marskości wątroby i towarzyszącymi powikłaniami klinicznymi, w tym nadciśnieniem wrotnym, żylakami przełyku, krwawieniem z przewodu pokarmowego, wodobrzuszem, encefalopatią wątrobową, ostatecznie prowadzącymi do niewydolności wątroby i śmierci. Prawie u wszystkich pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy występują objawy wątrobowe (99%), a u 74% objawy w śledzionie, które mogą powodować również następstwa, takie jak niedokrwistość i małopłytkowość wymagające transfuzji krwi [21], [144], [155], [156], [157]. Podwyższone poziomy transaminaz (ALT i AST) są markerami uszkodzenia komórek wątroby (hepatocytów) i są powszechnie obserwowane u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Zmniejszenie podwyższonych poziomów transaminaz, w tym normalizacja, to zatem kluczowe punkty końcowe oceniane w programie badań klinicznych dla sebelipazy alfa, zarówno u niemowląt, jak i dzieci/dorosłych [23], [47], [1], [14], [21].

W wyniku stosowania sebelipazy alfa poziom transaminaz w surowicy krwiniemowląt z szybko postępującą chorobą obniżył się, co wykazano po 240 i 156 tygodniach obserwacji, odpowiednio w jednoramiennych badaniach VITAL [1]-[10], [14]-[18] i LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18]. Kontrastuje to z wynikami uzyskanymi u nieleczonych niemowląt z naturalnym przebiegiem choroby z badania LAL-1-NH01 [20]-[22], [76], w którym zaobserwowano pogorszenie (czyli wzrost) średniego poziomu transaminaz od rozpoznania choroby do śmierci. Kontrastuje to także z obserwacjami z badania naturalnego przebiegu choroby wśród dzieci i dorosłych, w którym podwyższony poziom ALT i AST (określany odpowiednio jako >43 U/L i >59 U/L) odnotowano w 92% pomiarów ALT i 59 % pomiarów AST; nie zaobserwowano istotnej poprawy tych wartości po zastosowaniu leków dietetycznych lub leków obniżających stężenie lipidów [158].

W badaniu ARISE [23]-[46] wykazano, że stosowanie sebelipazy alfa wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania normalizacji poziomu AST i ALT, w porównaniu z placebo, z istotną statystycznie i klinicznie redukcją aktywności tych enzymów, co wskazuje na poprawę czynności wątroby i zahamowanie/redukcję uszkodzenia hepatocytów. Znaczące zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie, oceniane za pomocą wieloechowego rezonansu magnetycznego z gradientem echa, było odzwierciedleniem mechanizmu działania sebelipazy alfa polegającym na zmniejszaniu nagromadzonych lipidów w tkankach. Jednocześnie obserwowano obniżenie objętości wątroby i śledziony, wyrażonej jako wielokrotność normy stosownej do wieku pacjenta [23]-[46].

Podobnie, w jednoramiennym badaniu LAL-CL06 [47]-[56] odnotowano trwałą poprawę poziomu transaminaz u dzieci i dorosłych w wyniku stosowania sebelipazy alfa, która była obserwowana do 144. tygodnia terapii. Podobne efekty zaobserwowano w badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej, u dzieci i dorosłych [62], [73], [70], [68], [68], [65], [66].

W badaniu ARISE jak i LAL-CL06 jeden pacjent został poddany przeszczepowi wątroby, do którego został zakwalifikowany przed rozpoczęciem terapii sebelipazą alfa. U pacjenta tego wykazano poprawę testów czynności wątroby i stłuszczenia wątroby w wyniku terapii wnioskowaną interwencją, jednakże przeszedł on planowany przeszczep.

W badaniu LAL-2-NH01 [164], [165] dotyczącym oceny naturalnej historii 49 dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy średni wiek, w którym wystąpiły pierwsze nieprawidłowości związane z chorobą, wynosił 9,0 lat (zakres 0–42) zatem był zbliżony do średniego wieku w grupie leczonej sebelipazą alfa w badaniu ARISE (8 lat) [23]-[46]. W momencie wyrażenia zgody/zgody 27 (56%) chorych z naturalnym przebiegiem choroby było w wieku <20 lat [164] w porównaniu z 65% chorymi w wieku <18 lat w badaniu ARISE (leczonych sebelipazą alfa) [23]-[46]. W badaniu naturalnej historii choroby [164], ogólna częstość przeszczepiania wątroby wyniosła 13%, co jest wynikiem wysokim, biorąc pod uwagę strukturę wiekową i czas obserwacji badanej populacji. Wartość ta wydaje się zatem znacznie niższa niż w przypadku badań ARISE i LAL-CL06. Dla porównania, w 20-letniej obserwacji kohorty 66 dzieci z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby, których średni wiek w chwili zgłoszenia wynosił $13,9 \pm 3,9$ lat, tylko 3% ($n=2$) pacjentów wymagało przeszczepienia wątroby. W badaniu naturalnego przebiegu choroby LAL-2-NH01 [164] odsetek zidentyfikowanych starszych pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy był niski i wynosił jedynie 18,7% pacjentów w wieku ≥ 40 lat, co wydaje się być zgodne z niedawnym obszernym przeglądem opisów 135 przypadków pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w którym <10% ze 135 zgłoszonych pacjentów było w wieku > 40 lat [166].

Ponadto w analizie wyników biopsji od pacjentów nieleczonych sebelipazą alfa w badaniu LAL-2-NH01 [164], dla których były one dostępne, wykazano, że duży odsetek (21/32; 66%) pacjentów pediatrycznych i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy był obciążony ryzykiem progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia wątroby. Kontrastuje to z wynikami badania ARISE – w wyniku terapii sebelipazą alfa odnotowano redukcję nasilenia zwłóknienia wątroby w skali Ishaka. Ogółem, spośród 12 pacjentów leczonych sebelipazą alfa przez 52 tygodni w badaniu ARISE, u 8 odnotowano redukcję stopnia nasilenia zwłóknienia wątroby, u 3 nie zaobserwowano zmiany nasilenia zwłóknienia a u jednego – wzrost nasilenia zwłóknienia wątroby [26], [36], co świadczy o tym, że w wyniku stosowania enzymatycznej terapii zastępczej dochodzi do poprawy lub stabilizacji stanu zwłóknienia wątroby, podczas gdy w naturalnym przebiegu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy obserwowana jest progresja zmian w wątrobie u większości pacjentów.

Wpływ terapii na profil lipidowy

W przebiegu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy obserwuje się zwiększone ryzyko dyslipidemii wynikającej z gromadzenia się biomarkerów lipidowych, w tym cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-c), cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-c), triglicerydów i cholesterolu całkowitego [21],

[139], [157], [158]. W badaniach wykazano, że sebelipaza alfa mobilizuje nagromadzony lipid lizosomalny i obniża poziom każdego biomarkera lipidowego w tym LDL-c, triglicerydów i cholesterolu całkowitego, a także zwiększa poziom HDL-C w porównaniu z placebo w badaniu randomizowanym ARISE [23]-[46]. U niemowląt w badaniach VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76] i LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], również była obserwowana poprawa poziomu lipidów, polegająca na zmniejszeniu względem wartości wyjściowych poziomów LDL-c, trójglicerydów i cholesterolu całkowitego oraz zwiększeniu poziomu HDL-c. Jak powszechnie wiadomo, zbyt wysoki poziom cholesterolu, w tym LDL jest związany ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [167], [168]. Wpływ terapii sebelipazą alfa na poprawę dyslipidemii i związanych z nią zaburzeń lipidowych ma kluczowe znaczenie w redukcji zachorowalności i śmiertelności w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, z powodu takich stanów takich jak miażdżyca i powikłania sercowo-naczyniowe. Wydaje się, że u pacjentów z wnioskowanej populacji ryzyko sercowo-naczyniowe w skali Framingham jest wyższe w porównaniu z populacją ogólną. W referencjach [27], [44] dokonano oszacowania 10-letniego ryzyka zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy przed i po terapii sebelipazą alfa, na podstawie danych z badania ARISE. Przeprowadzona analiza wykazała, że oszacowane w 10-letniej perspektywie, w populacji pacjentów leczonych sebelipazą alfa ryzyko zawału serca i ASCVD normalizuje się tj. jest zbliżone do ryzyka występującego w populacji zdrowych pacjentów. Niemniej jednak, ten efekt ograniczenia powikłań sercowo-naczyniowych może być bardziej widoczny u dzieci i dorosłych, u których choroba nie postępuje tak szybko, jak u niemowląt.

Wpływ terapii na wzrost/rozwój

Niemowlęta z szybko postępującą postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy często doświadczają poważnych zaburzeń wchłaniania i zaburzeń wzrostu, które są jednymi z przyczyn przedwczesnej śmiertelności w tej populacji [20]-[22], [76], [153], [154].

Wyniki badań VITAL [1]-[10], [14]-[18] i LAL-CL-08 [11]-[13], [14]-[18] sugerują, że jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia sebelipazą alfa może pozwolić na osiągnięcie lepszych wyników z zakresu wzrostu/rozwój pacjentów. Porównanie wyjściowej charakterystyki pomiędzy badaniem VITAL [1]-[10], [14]-[18] i LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], sugeruje, że w CL08 populacja pacjentów była bardziej obciążona chorobą, z mniejszą masą ciała w stosunku do wieku i mniejszym obwodem ramienia odpowiednim do wieku [14]. W momencie włączenia do badania VITAL [1]-[10], [14]-[18] niemowlęta należały do kategorii mediany masy ciała w stosunku do wieku (WFA) wynoszącej 3% (n=8). Wartość WFA uległa szybkiej poprawie po rozpoczęciu terapii sebelipazą alfa i ustabilizowała się po długotrwałej terapii. Według ostatniej dostępnej oceny, podczas trwającej ≥ 24 miesiące fazy przedłużonej badania VITAL [1]-[10], [14]-[18], mediana percentyla WFA wyniosła 23% (n=5). Również w badaniu LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18] obserwowano poprawę wzrostu, która utrzymywała się w czasie dalszego leczenia, co stanowi kolejny dowód na długoterminowe korzyści stosowania sebelipazy alfa u niemowląt. W 156.

tygodniu (koniec badania) zaobserwowano wzrost zarówno mediany masy ciała w stosunku do wieku (WFA), jak i mediany wskaźnika *z-score* dla długości ciała [14]. Dane te kontrastują z tym, co zaobserwowano u niemowląt nieleczonych sebelipazą alfa, z historycznej kohorty kontrolnej [20]-[22], [76]. W porównaniu z pierwszym pomiarem w karcie pacjenta, percentyle WFA zmniejszyły się średnio o 26% do daty rozpoznania niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy i o 31% do ostatniego pomiaru masy ciała przed śmiercią niemowląt z kohorty kontrolnej.

Wpływ terapii na jakość życia pacjentów

Istotnym aspektem ocenianym w badaniach klinicznych dla sebelipazy alfa był wpływ terapii na **jakość życia chorych**. W badaniach klinicznych u niemowląt oceniano wpływ terapii na rozwój niemowląt za pomocą przesiewowego testu rozwoju Denver II, który służy do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych. W badaniu VITAL już w 12. tygodniu terapii sebelipazą alfa u 4 z 5 chorych wykazano „normalne” zdolności adaptacyjne, językowe i osobowościowo-społeczne, a tylko u jednego oceniono je jako „podejrzane”. Leczenie sebelipazą alfa skutkuje transformacyjną poprawą rozwoju fizycznego i społecznego oraz oferuje znaczącą poprawę jakości życia [1]-[10], [14]-[18].

[21], [22].

Wpływ terapii na parametry hematologiczne

W momencie finalnej analizy w badaniu VITAL [1]-[10], [14]-[18], wszyscy z 6 pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym, w wyniku terapii sebelipazą alfa uzyskali normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji, w tym 3 pacjentów, którzy na początku badania mieli niski poziom hemoglobiny. Szacowana mediana (95% przedział ufności [CI]) czasu do osiągnięcia normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji wyniosła 4,6 (0,3–16,6) miesiąca. Dwóch z tych pacjentów osiągnęło także utrzymanie normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji przez 13 tygodni lub dłużej [14]. Wyniki te kontrastują z populacją pacjentów z historycznej grupy kontrolnej, w której u 62,9% przeprowadzono transfuzje krwi [20]-[22], [76].

Mediana poziomu hemoglobiny mieściła się w zakresie normy na początku badania ARISE [23]-[46] i nie zmieniała się w czasie, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. W przeciwieństwie do pacjentów z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w okresie niemowlęcym, u wszystkich pacjentów w badaniu ARISE stężenie ferrytyny w surowicy uznawano za prawidłowe na początku leczenia i w trakcie leczenia, a z biegiem czasu nie było widocznych żadnych tendencji. Poziomy chitotriozydazy w surowicy, markera aktywacji makrofagów, spadły w stosunku do wartości wyjściowych w otwartej fazie przedłużonej. Z upływem czasu nie wystąpiły żadne klinicznie

znaczące zmiany w standardowych parametrach hematologicznych, co sugeruje brak zagrożeń związanych z bezpieczeństwem długotrwałego leczenia sebelipazą alfa [28].

Ocena profilu bezpieczeństwa sebelipazy alfa

Sebelipaza alfa była na ogół dobrze tolerowana zarówno w badaniach klinicznych jak i obserwacyjnych, a przypadki przerwania terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych należą do rzadkości. W przypadku dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w badaniu ARISE 1 pacjent z grupy badanej czasowo przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych; na podstawie danych z EMA EPAR z 2015 roku chory ten otrzymał jedynie 2 z 11 wymaganych infuzji i został wykluczony z fazy podwójnie zaślepionej z powodu wystąpienia nietypowej reakcji związanej z infuzją o ciężkim nasileniu [23]-[46]. Z kolei w badaniu LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56] żaden z pacjentów nie przerwał terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych, podobnie jak w populacji niemowląt w badaniu VITAL [1]-[10], [14]-[18] i LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18]. Co istotne, żaden z 6 zgonów, które miały miejsce podczas ww. badań VITAL [1]-[10], [14]-[18] i LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18] w populacji niemowląt, nie został uznany za związany z leczeniem sebelipazą alfa, a wynikający głównie z gwałtownego przebiegu choroby.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych w badaniach klinicznych w wyniku stosowania sebelipazy alfa u niemowląt z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ciągu pierwszych 6. miesięcy życia ($\geq 30\%$) należały: biegunka, wymioty, gorączka, nieżyt nosa, niedokrwiłość, kaszel, zapalenie nosogardła i pokrzywka. Z kolei u dzieci i pacjentów dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy ($\geq 8\%$): ból głowy, gorączka, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie nosogardzieli, osłabienie, zaparcia i nudności. Większość tego typu zdarzeń cechowała się nasileniem łagodnym do umiarkowanego [1]-[10], [14]-[18], [74]-[82]. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa był porównywalny ze stosowaniem placebo w badaniu ARISE [23]-[46], zarówno pod względem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych, poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także poszczególnych indywidualnych zdarzeń niepożądanych.

Z uwagi na sposób podawania sebelipazy alfa tj. w postaci wlewu dożylnego, w badaniach włączonych do analizy klinicznej analizowano częstość występowania reakcji związanych z infuzją. Wlewy sebelipazy alfa nie powodowały reakcji wymagających rutynowej premedykacji w populacji dzieci i dorosłych. Jeden pacjent leczony sebelipazą alfa w badaniu ARISE [23]-[46] nie ukończył okresu podwójnie ślepej próby, ponieważ podawanie leku zostało wstrzymane z powodu reakcji związanej z wlewem. U tego pacjenta pomyślnie wznowiono leczenie w fazie przedłużonej [23]-[46].

Z reakcji związanych z infuzją zgłoszonych w badaniach VITAL [1]-[10], [14]-[18] i CL08 [11]-[13], [14]-[18], odpowiednio 94% i 88% miało charakter łagodny lub umiarkowany. Odczulanie było wymagane u 1 pacjenta w ramach badania klinicznego CL08. Wiązało się to z podawaniem roztworów

sebelipazy alfa o niższym stężeniu przez dłuższy czas infuzji, co ostatecznie doprowadziło do możliwości podania pełnej zaplanowanej dawki, co wskazuje, że u pacjentów możliwe jest skuteczne wdrożenie szybkiego odczulania. Próby odczulania na sebelipazę alfa omówiono również w opisach przypadków z rzeczywistej praktyce klinicznej. W serii przypadków Huffaker i wsp. 2019 [59] odczulanie było skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów, u których wystąpiły zarówno natychmiastowe, jak i opóźnione reakcje sugerujące anafilaksję, co umożliwiło tym pacjentom kontynuację leczenia sebelipazą alfa. Należy zaznaczyć, że reakcje związane z infuzją są typowe dla większości zarejestrowanych enzymatycznych terapii zastępczych również w innych chorobach spichrzeniowych np. chorobie Fabry'ego [159], chorobie Pompego [160] czy mukopolisacharyozie II [161].

W badaniu ARISE [23]-[46] miana przeciwciał przeciwlekowych stwierdzono w przypadku kilku pacjentów; były na ogół niskie i przemijające, bez widocznego wpływu na odpowiedź na leczenie lub profil bezpieczeństwa, w tym reakcje związane z infuzją [23]. Z kolei częstość występowania przeciwciał neutralizujących była większa w badaniu LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18] (100% pacjentów) niż w badaniu VITAL (75% pacjentów) [1]-[10], [14]-[18].

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [84], [85], [88] i raportów HTA [83], [86], [87] **są spójne z wynikami analizy klinicznej i wskazują na skuteczność stosowania sebelipazy alfa w leczeniu pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, niezależnie od wieku w momencie wystąpienia objawów choroby.**

Produkt leczniczy Kanuma® stanowił przedmiot oceny AOTMiT w 2021 roku [162]; niemniej jednak, głównie z uwagi na wysoki koszt terapii, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji nie przychyliły się do jego refundacji. Należy jednakże zaznaczyć, że enzymatyczne terapie zastępcze są stosowane od lat u pacjentów z różnymi rzadkimi chorobami spichrzeniowymi. Aktualnie w Polsce refundowane są enzymatyczne terapie zastępcze w leczeniu następujących schorzeń [151]:

- choroby Fabry'ego – agalzydaza alfa i agalzydaza beta;
- choroby Pompego - alglukozydaza alfa i awalglukozydaza alfa;
- choroby Hurler – laronidaza;
- choroby Gauchera typu I – imigluceraza, welagluceraza alfa.

Wszystkie ww. leki są finansowane w ramach programów lekowych, ponieważ są przeznaczone dla wąskiej grupy pacjentów, a ich produkcja jest kosztowna. Na uwagę zasługuje fakt, że np. alglukozydaza alfa została zrefundowana w szerokiej populacji pacjentów z chorobą Pompego, w klasycznej postaci (wcześniejszej, niemowlęcej) oraz nieklasycznej postaci (tj. postaci późnej, *late-onset*), pomimo uzyskania negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa dla postaci późnej choroby [163].

W kontekście faktu, że wnioskowana interwencja, tj. sebelipaza alfa jest jedyną dostępną enzymatyczną terapią zastępczą zarejestrowaną od 2015 roku, to brak jej refundacji w Polsce stanowi wysoce niezaspokojoną potrzebę pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, którzy pozbawieni są aktualnie jedynej możliwości skutecznego leczenia przyczynowego choroby.

Sebelipaza alfa jest jedyną zarejestrowaną enzymatyczną terapią zastępczą (ERT) we wnioskowanej populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – rzadkiego, wyniszczającego schorzenia spichrzeniowego. W populacji pacjentów z wczesnym początkiem choroby (w wieku niemowlęcym), u których objawy są nasilone, a postęp choroby w krótkim czasie może spowodować dysfunkcję narządów i prowadzić do wystąpienia zgonu pacjenta przed ukończeniem pierwszego roku życia, zastosowanie sebelipazy alfa poprawia funkcję wątroby, dyslipidemię czy parametry związane ze wzrostem, co przekłada się na wydłużenie przeżycia w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, u pacjentów nieleczonych. Również w populacji pacjentów z późnym początkiem choroby (w wieku dziecięcym/dorosłym) stosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z istotną poprawą parametrów związanych z funkcją wątroby oraz śledziony a także poprawą profilu lipidowego, co potencjalnie obniża ryzyko zgonu z powodu niewydolności wątroby czy zdarzeń sercowo naczyniowych. Sebelipaza alfa cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, a obserwowane zdarzenia niepożądane mają zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Do podstawowych ograniczeń zidentyfikowanych danych klinicznych sebelipazy alfa w rozpatrywanej populacji należą:

- brak badań randomizowanych przeprowadzonych w subpopulacji pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym; jednakże ze względu na fakt, iż pacjenci nieleczeni sebelipazą alfa (z naturalnym przebiegiem choroby) umierają w ciągu pierwszych miesięcy życia, przeprowadzenie badania kontrolowanego placebo byłoby nieetyczne; należy zaznaczyć, że podejście to zostało uznane za odpowiednie przez EMA, gdyż w populacji niemowląt z szybko postępującą chorobą brak jest obecnie skutecznej metody leczenia;
- w badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy nie oceniano bezpośredniego wpływu stosowania sebelipazy alfa na przeżycie chorych (takie podejście zostało zaakceptowane przez EMA), niemniej jednak w tej populacji przebieg choroby jest łagodniejszy, a główną przyczyną zgonów są najczęściej zdarzenia sercowo-naczyniowe, spowodowane długofalowymi zaburzeniami profilu lipidowego; przeprowadzenie badania z tak długim okresem obserwacji byłoby niemożliwe. Z uwagi na powyższe ograniczenia w referencjach [27], [44] dokonano oszacowania 10-letniego ryzyka zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy przed i po terapii sebelipazą alfa;
- we włączonych badaniach uczestniczyło maksymalnie do 66 pacjentów (w badaniu randomizowanym ARISE), co wynika z faktu, że niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest chorobą bardzo rzadką i rekrutacja pacjentów do badań stanowi znaczne wyzwanie. Szczególnie utrudniona jest rekrutacja pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym, którzy z uwagi na gwałtowny przebieg choroby umierają w ciągu pierwszego roku życia. W przypadku dzieci i dorosłych, z uwagi na niespecyficzne objawy i niską świadomość lekarzy, diagnoza choroby jest utrudniona i znacznie opóźniona. Jednocześnie należy zaznaczyć, że zdaniem ekspertów, liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem w Polsce wynosi zaledwie około 25 osób, w obliczu czego liczebność pacjentów w uwzględnionych badaniach klinicznych można uznać za relatywnie wysoką.

Ograniczenia badania VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76]:

- badanie jednoramienne, co wynika z faktu, **w przypadku populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy nie było etycznej możliwości przeprowadzenia badania kontrolowanego placebo, z uwagi bardzo wysoką śmiertelność niemowląt niepoddanych enzymatycznej terapii zastępczej;**
- niektóre wyniki z badania opisano na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych, analizy weryfikacyjnej czy danych od Zamawiającego.
- początkowa dawka wynosiła 0,35 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie (zatem była niższa od początkowej zalecanej dawki), a następnie dawkę zwiększano do 1 mg/kg masy ciała raz na tydzień (do maksymalnie 5 mg/kg/tydzień), zatem pacjenci przez zdecydowaną większość czasu w badaniu stosowali dawkowanie zgodne z zalecanym.

Ograniczenia badania LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76]:

- badanie jednoramienne, co wynika z faktu, **w przypadku populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy nie było etycznej możliwości przeprowadzenia badania kontrolowanego placebo, z uwagi bardzo wysoką śmiertelność niemowląt niepoddanych enzymatycznej terapii zastępczej;**
- wyniki dotyczące oceny stanu odżywienia podano łącznie dla badań VITAL i LAL-CL08;
- niektóre wyniki z badania opisano na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych, analizy weryfikacyjnej czy danych od Zamawiającego;
- w badaniu uczestniczyło zaledwie 10% pacjentów rasy białej, a 60% pacjentów było rasy azjatyckiej.

Ograniczenia porównania z historyczną grupą kontrolną z badania LAL-1-NH01 [20], [21], [22], [76]:

- z uwagi na porównanie z historyczną grupą kontrolną zrezygnowano z obliczenia parametrów EBM i nie określono istotności statystycznej dla różnic między porównywanymi grupami;
- pomiędzy pacjentami z badania VITAL a LAL-1-NH01 mogły występować potencjalne różnice w intensywności i sposobie prowadzenia terapii wspomagającej;
- zestawienie wyników było możliwe jedynie dla niektórych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego, przeprowadzenia transfuzji, poziomu transaminaz wątrobowych (ALT i AST), czy tendencji w przypadku parametrów antropometrycznych;
- w przypadku konieczności przeprowadzenia transfuzji mogły występować potencjalne różnice w definiowaniu tego punktu końcowego pomiędzy badaniem VITAL a historyczną grupą kontrolną;
- niektóre wyniki i wnioski z porównania opisano na podstawie dokumentacji EMA.

Ograniczenia badania Demaret i wsp. 2021 [19]:

- badanie jednoramienne, retrospektywne, otwarte, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej we Francji.

Ograniczenia badania ARISE [23]-[46]:

- faza randomizowana badania trwała 20 tygodni, co zostało zaakceptowane przez EMA – podkreślono, że w populacji chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy zastosowanie w badaniu grupy placebo przez krótki okres czasu jest akceptowalne, ponadto po zakończeniu fazy randomizowanej pacjenci mogli uczestniczyć w otwartych, długofalowych fazach przedłużonych, trwających do 256 tygodni; w fazach przedłużonych wszyscy stosowali sebelipazę alfa;
- w badaniu ARISE pierwszorzędnym punktem końcowym był zastępczy punkt końcowy tj. odsetek chorych z normalizacją stężenia ALT; niemniej jednak poziom ALT jest jednym z kluczowych parametrów oceny funkcji wątroby, umożliwiających rozpoznawanie, różnicowanie i ocenę ciężkości chorób wątroby;
- niektóre wyniki z badania opisano na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych, abstraktów konferencyjnych, analizy weryfikacyjnej czy danych od Zamawiającego.

Ograniczenia badania LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56]:

- badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej;
- z uwagi na niejednorodną architekturę tkanki wątroby i gęstość tkanki zwłóknieniowej/marskości, która może różnić się w zależności od regionu wątroby, na stopień zaawansowania zwłóknienia ocenianego w skali Ishaka mogło mieć wpływ także miejsce pobrania próbki;
- ponad połowa (55%) badanej populacji otrzymywała jednocześnie terapię modyfikującą stężenie lipidów; niemniej jednak w kryteriach włączenia do badania sprecyzowano, że pacjenci otrzymujący terapię modyfikującą stężenie lipidów powinni przyjmować stałą dawkę leku przez co najmniej 4. tygodnie przed rozpoczęciem leczenia sebelipazą alfa i wyrażać chęć pozostania na stałej dawce przez co najmniej pierwsze 12. tygodni terapii;
- informacje dotyczące diety nie były gromadzone systematycznie; 16 pacjentów w chwili pierwszego wlewu miało od 4 do ≤ 18 lat, a zmiany metaboliczne i dietetyczne w okresie dzieciństwa i dojrzewania mogły mieć znaczący wpływ na wyniki przeprowadzonego leczenia;
- niektóre wyniki z badania opisano na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych czy niepublikowanych danych od Zamawiającego.

Ograniczenia pozostałych badań dla sebelipazy alfa – opisów przypadków/serii przypadków [57]-[73]:

- Ghosh i wsp. 2018 [57]/Slae i wsp. 2018 [58]: opis serii łącznie 21 przypadków niemowląt leczonych sebelipazą alfa, brak informacji na temat dawkowania i schematu podawania leczenia. Jednak jest

informacja, że pacjenci uczestniczyli w badaniach VITAL (LAL-CL03) i LAL-CL08, które zostały zidentyfikowane i włączone do zasadniczej części niniejszej analizy (niemniej jednak w referencji przedstawiono wyniki dla większej liczby pacjentów, niż zrekrutowana do badań VITAL i LAL-CL08); referencje opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;

- Huffaker i wsp. 2019 [59]: opis trzech przypadków, wyniki odnoszące się tylko do schematu odczulania pacjentów na sebelipazę alfa po reakcji nadwrażliwości, szczątkowe wyniki dotyczące przeżycia, brak charakterystyki wyjściowej pacjentów;
- Payen i wsp. 2022 [60]: opis serii 13 przypadków; wyniki przedstawione w sposób opisowy, bez podania konkretnych danych liczbowych, opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego;
- Lyons i wsp. 2020 [61]/Maciejko i wsp. 2017 [62]: opis serii 4 przypadków;
- Santos Silva i wsp. 2018 [63]: opis 2 przypadków; wyniki przedstawione w sposób opisowy, bez podania konkretnych danych liczbowych;
- Cossette i wsp. 2022 [64]: opis pojedynczego przypadku; wyniki przedstawione w sposób opisowy, bez podania konkretnych danych liczbowych, brak charakterystyki wyjściowej pacjentów;
- Tummo i wsp. 2016 [65], Murakami i wsp. 2016 [66]: opis 2 przypadków; wyniki badania opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, brak charakterystyki wyjściowej pacjentów;
- Hart i wsp. 2019 [67], AlSayed i wsp. 2017 [69]: opis pojedynczego przypadku; wyniki przedstawione w sposób opisowy, bez podania konkretnych danych liczbowych, opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, brak charakterystyki wyjściowej pacjenta;
- Zharkova i wsp. 2019 [68], Soll i wsp. 2019 [70]: opis pojedynczego przypadku;
- Garikipati i wsp. 2022 [71]: opis pojedynczego przypadku; wyniki przedstawione w sposób opisowy, bez podania konkretnych danych liczbowych, opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, brak charakterystyki wyjściowej pacjenta;
- Grant i wsp. 2020 [72]: opis 2 przypadków; wyniki przedstawione w sposób opisowy, bez podania konkretnych danych liczbowych, opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, brak charakterystyki wyjściowej pacjentów;
- Ashok i wsp. 2018 [73]: opis pojedynczego przypadku; wyniki przedstawione w sposób opisowy, bez podania konkretnych danych liczbowych, brak charakterystyki wyjściowej pacjenta.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że ww. ograniczenia nie są przeszkodą w ich włączeniu do analizy.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

- I. Sebelipaza alfa jest aktualnie **jedyną zarejestrowaną w Unii Europejskiej enzymatyczną terapią zastępczą w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ultraradzikowego, wyniszczającego schorzenia spichrzeniowego.**
- II. Wyniki włączonych do analizy badań klinicznych jak również badań obserwacyjnych wskazują na **wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w szerokiej populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, niezależnie od wieku wystąpienia objawów i szybkości progresji choroby tj. u niemowląt, dzieci i dorosłych. Efekty stosowania wnioskowanej interwencji są obserwowane już od pierwszych tygodni terapii.**
- III. **W badaniu VITAL i LAL-CL08 79% pacjentów dożyło do 12 miesiąca życia a 68% do 60 miesiąca życia, podczas gdy w historycznej grupie kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby żaden z 21 pacjentów nie dożył 12 roku życia. Stosowanie sebelipazy alfa wiąże się więc z wydłużeniem przeżycia niemowląt z szybką progresją choroby.**
- IV. Stosowanie sebelipazy alfa u niemowląt z szybko postępującą chorobą wiązało się również z **poprawą parametrów funkcji wątroby, redukcją dyslipidemii, normalizacją parametrów hematologicznych, ale także z redukcją zahamowania wzrostu, niedożywienia i niedowagi.**
- V. Terapia sebelipazą alfa u dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy jest skuteczniejsza niż placebo pod względem normalizacji parametrów funkcji wątroby (obniżenia ALT, AST, GGT), nieprawidłowości lipidowych związanych z chorobą i redukcji zawartości tłuszczu w wątrobie. Ponieważ lizosomalne estry cholesterolu i triglicerydy wydają się silnymi induktorami zwłóknienia wątroby wyraźne **zmniejszenie poziomu aminotransferaz i innych markerów choroby wątroby oraz zawartości tłuszczu w wątrobie zaobserwowane we włączonych do analizy badaniach wskazują, że sebelipaza alfa może mieć potencjalną wartość w zmniejszaniu ryzyka zwłóknienia w skali Ishaka i progresji do marskości wątroby u pacjentów z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej. Ponadto obniżenie poziomu lipidów może przekładać się na obniżenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednocześnie stosowanie sebelipazy alfa prowadzi do poprawy parametrów antropometrycznych.**

VI. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie dostępnych badań wykazała dobry profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa. Większość odnotowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występującymi działaniami były: bóle głowy, gorączka oraz zakażenie górnych dróg oddechowych, biegunka i ból jamy ustnej.

VII. Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych i referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa są spójne z wynikami analizy klinicznej, i wskazują na efektywność stosowania sebelipazy w terapii pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w każdym wieku.

Wykazano znamienne korzyści ze stosowania sebelipazy alfa w populacji niemowląt, dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w postaci poprawy parametrów funkcji wątroby, profilu lipidów, objętości śledziony, parametrów hematologicznych i antropometrycznych. W subpopulacji niemowląt z szybką progresją choroby stosowanie wnioskowanej interwencji przekłada się na zahamowanie progresji choroby i wydłużenie przeżycia. Z kolei w populacji dzieci i dorosłych z powolniejszym przebiegiem choroby, poprawa parametrów funkcji wątroby i dyslipidemii potencjalnie może przekładać się na obniżenie ryzyka marskości wątroby i ryzyka zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Sebelipaza alfa cechuje się ponadto korzystnym profilem bezpieczeństwa, a większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Refundacja sebelipazy alfa, jedynej jak dotychczas zarejestrowanej terapii przyczynowej w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, może stanowić odpowiedź na wysoce niezaspokojone potrzeby tej populacji.

13. BIBLIOGRAFIA

A. Badanie pierwotne

VITAL (LAL-CL03) – badanie jednoramienne

- [1] Jones S, Rojas-Caro S, Quinn A i wsp. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Feb 8;12(1):25.
- [2] Jones S, Brassier A, Hughes J i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017. United States. 65 (Supplement 2) (S168).
- [3] Jones SA, Brassier A, Hughes J i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016 62 SUPPL. 1 (S29-)
- [4] Jones SA, Brassier A, Hughes J i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data. *Molecular Genetics and Metabolism* 2016 117:2 (S63-).
- [5] Jones SA, Plantaz D, Vara R i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2015 114:2 (S59-)
- [6] Jones SA, Brassier A, Hughes J i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2016; 63 (Supplement 2) (S198-S199).
- [7] Valayannopoulos V, Plantaz D, Vara R i wsp. Clinical effect of sebelipase alfa on survival and growth in infants with lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease). *Molecular Genetics and Metabolism* 2014 111:2 (S108-)
- [8] Friedman M, Jones SA, Brassier A i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017; 120 (1-2) (S48).
- [9] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01371825>
- [10] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000032-28/GB>

LAL-CL08 – jednoramienne, otwarte, fazy II

- [11] Jones S, Vijay S, Fecarotta S i wsp. Survival of infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency treated with sebelipase alfa, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017; 65 (Supplement 2) (S64- S65).
- [12] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193867>
- [13] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000533-22/GB>

Referencje wspólne dla badań LAL-CL03 i LAL-CL08

- [14] Vijay S, Brassier A, Ghosh A, Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies, *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:13.
- [15] Jones SA, Vijay S, Fecarotta S i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Results from two studies, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2018. Switzerland. 66 (Supplement 2): 742.
- [16] Vijay S, Abel F, Marulkar S i wsp. Efficacy and safety of sebelipase alfa in infants with lysosomal acid lipase deficiency: Final results from 2 studies. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2019 42 Supplement 1 (231-)
- [17] Jones SA, Vijay S, Fecarotta S i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: Results from two studies. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018 123:2 (S73-)
- [18] Jones S, Vijay S, Fecarotta S i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: Results from 2 studies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018, 67 (Supplement 1) (S100).

Kohortowe, RWE

- [19] Demaret T , Lacaille F, Wicker C i wsp. Sebelipase alfa enzyme replacement therapy in Wolman disease: a nationwide cohort with up to ten years of follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):507.

Badanie LAL-1-NH01 (historyczna grupa kontrolna do porównania z LAL-CL03 i LAL-CL08)

[20] <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358370>

Dodatkowe źródło danych dla badań klinicznych

[22] AOTMiT. OT.4231.7.2021. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Kanuma (sebelipaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/043/AWA/43_AWA_OT.4231.7.2021_Kanuma_14.05.2021_BIP_R_EOPTR.pdf (sierpień 2023)

Badanie RCT ARISE (LAL-CL02)

[23] Burton B, Balwani M, Feillet F i wsp. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med.* 2015, 373 (11):1010-20.

[24] Wilson D, Friedman M, Marulkar S i wsp. Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency. *J Clin Lipidol.* 2018,12 (3): 604-614.

[25] Abel F, Arnoux JB, Kostyleva M i wsp. Benefit of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency based on analysis of efficacy by baseline alanine aminotransferase level. *Journal of Hepatology.* 2016 64 (2 SUPPL. 1) (S298-S299).

[26] Goodman ZD, Burton B, Alaparthy L i wsp. Change in liver fibrosis in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 52 weeks of sebelipase alfa (ARISE Trial). *Hepatology.* 2016, 64 (1 Supplement 1) (279A- 280A).

[27] Shah D, Bower A, Yang Y, Rojas-Caro S. Cardiovascular risk of patients with lysosomal acid lipase deficiency., *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2015; 21 (4-a SUPPL.) (S29-S30).

[28] Burton BK, Feillet F, Furuya KN i wsp. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):577-587.

[29] Rojas-Caro S, Burton B, Valayannopoulos V i wsp. Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: results of a phase 3 trial. *Journal of clinical lipidology,* 2015, 9(3), 429-430.

[30] Rojas-Caro S, Balwani M, Bialer M i wsp. Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: results of a phase 3 trial. *Atherosclerosis,* 2015, 241(1), e25.

[31] Burton B, Balwani M, Feillet F i wsp. Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: results of a phase 3 trial. *Journal of inherited metabolic disease,* 2015, 38(1), S57-S58

[32] Wilson D, Marulkar S, Friedman M i wsp. Sebelipase alfa improves lipid atherogenic biomarkers in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of clinical lipidology,* 2017, 11(3), 789-790.

[33] Furuya KN, Marulkar S, Friedman M i wsp. Long-term Benefit of Sebelipase alfa over 76 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (ARISE Trial). *Hepatology (Baltimore, Md.),* 2016, 64(1), 281A.

[34] Furuya K, Marulkar S, Friedman M i wsp. Long-term benefit of sebelipase Alfa over 76 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (ARISE Trial). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017 64 Supplement 1 (616-).

[35] Furuya K, Marulkar S, Friedman M i wsp. Long-term benefit of sebelipase alfa over 52 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (ARISE trial). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016 63 Supplement 2 (S50-)

[36] Goodman Z, Burton B, Alaparthy L i wsp. Change in liver fibrosis in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 52 Weeks of sebelipase alfa (ARISE trial). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017 64 Supplement 1 (623-).

[37] Burton B. Results of a global phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of sebelipase alfa as an enzyme replacement therapy in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Molecular genetics and metabolism,* 2015, 114, S27, Abstract no: 40

[38] Burton BK, Marulkar S, Friedman M i wsp. Long-term benefit of sebelipase alfa over 76 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (LALD) ARISE. *Molecular genetics and metabolism,* 2017, 120(1-2), S33

- [39] Rojas-Caro S, Baric I, Camarena Grande C i wsp. Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: results of a phase 3 trial. *Journal of hepatology*, 2015, 62, S811.
- [40] Burton B, Feillet F, Furuya K i wsp. Benefits of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency are sustained for up to 5 years (Arise study). *Hepatology* v70 suppl.1 2019, 2019, 70, 103A-104A.
- [41] Friedman M, Valayannopoulos V, Grande CC i wsp. Safety findings from 3 trials of treatment with sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. Conference: 12th Annual WORLDSymposium 2016. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 117 (2) (S47).
- [42] Wilson D, Marulkar S, Tripuraneni R i wsp. Sebelipase alfa improves atherogenic measures in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of clinical lipidology*, **2016**, 10(3), 678-679.
- [43] Burton BK, Feillet F, Furuya K i wsp. Long-term benefit of sebelipase alfa over 100 weeks in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency (arise study). *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **2017**, 66, 433A.
- [44] Shah DS, Bower AG, Yang Y, Rojas-Caro S. Estimation of 10 year framingham cardiovascular (CV) risk of adults with lysosomal acid lipase (LAL) deficiency. *Journal of clinical lipidology*, 2015, 9(3), 455-456.
- [45] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757184>
- [46] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002750-31/DE>
- Badanie otwarte NCT02112994 LAL-CL06, 31 pacjentów*
- [47] Burton BK, Consuelo Sanchez A, Kostyleva M i wsp. Long-Term Sebelipase Alfa Treatment in Children and Adults With Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(6):757-764.
- [48] Burton B, Sanchez AC, Kostyleva M i wsp. Efficacy and safety of sebelipase alfa over 144 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Hepatology* v70 suppl.1 2019 2019 70 Supplement 1 (1169A-1170A)
- [49] Abel F, Burton B, Sanchez AC i wsp. Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018 66 Supplement 2 (680-681)
- [50] Burton B, Sanchez AC, Kostyleva M i wsp. Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018 67 Supplement 1 (S99-)
- [51] Burton BK, Sanchez AC, Kostyleva M i wsp. Long-term benefit of sebelipase alfa over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Hepatology*. Conference: 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2017. United States. 66 (Supplement 1) (437A), 2017
- [52] Burton B, Sanchez AC, Kostyleva M i wsp. Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, NASPGHAN 2018. United States. 67 (Supplement 1) (S99), 2018.
- [53] Burton B, Sanchez AC, Kostyleva M i wsp. Efficacy and safety of sebelipase alfa over 144 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of Hepatology*. Conference: The International Liver Congress 2019. Austria. 70 (1) (e121-e122).
- [54] Goodman ZD, Friedman M, Burton BK. Change in liver histopathology in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 48 and 96 weeks of sebelipase alfa therapy. *Hepatology* 2017, 66 (Supplement 1) (pp 440A-441A).
- [55] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02112994>
- [56] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004287-30/DK>
- Seria przypadków*
- [57] Ghosh A, Aleck K, Arvonen M i wsp. Experience of the nutritional management of infantile onset lysosomal acid lipase deficiency (LALD). *Molecular Genetics and Metabolism* 2018 123:2 (S51-).
- [58] Slae M, Ghosh A, Arvonen M i wsp. Experience of the nutritional management of infantile onset lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018 66 Supplement 2 (928-).

Opis przypadków

- [59] Huffaker MF, Liu AY, Enns GM i wsp. Case series of sebelipase alfa hypersensitivity reactions and successful sebelipase alfa rapid desensitization. *JIMD Rep.* 2019 Aug 1;49(1):30-36.
- [60] Payen E, Brassier A, Arnoux JB i wsp. Nutritional, digestive and liver evolution of patients with lysosomal acid lipase deficiency treated with Sebelipase alfa. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2022 74:2 Supplement 2 (951-).
- [61] Lyon H, Vouyoukas E, Higgins M, Maciejko JJ. Clinical and Histologic Liver Improvement in Siblings With Lysosomal Acid Lipase Deficiency After Enzyme Replacement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):635-639.
- [62] Maciejko J, Lyons H, Anne P. Safety and efficacy of sebelipase alfa administered for 52 weeks in four male siblings diagnosed with lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of Clinical Lipidology* 2017 11:3 (814-).
- [63] Santos Silva E, Klaudel-Dreszler M, Bakuła A i wsp. Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(5):e77-e82.
- [64] Cossette A, Castilloux J, Bouffard C i wsp. Early diagnosis and successful long-term management of a rare, severe lysosomal acid lipase deficiency/Wolman disease patient: Infancy to age five. *Can Liver J.* 2022;5(3):428-434.
- [65] Tummolo A, Ortolani F, Masciopinto M i wsp. Early treatment with Sebelipase-alfa of two young LAL-D siblings: First outcome data. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2016 39 Supplement 1 (S216-)
- [66] Murakami J, Kuranobu N, Fukushima K i wsp. Enzyme replacement therapy for lysosomal acid lipase deficiency: a report of two Japanese patients. *Journal of inherited metabolic disease*, **2016**, 39, S212
- [67] Hart C, Byrne A, Crushell E i wsp. Improved sebelipase alfa tolerance despite failed haematopoietic stem cell transplant in early-onset lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2019 42 Supplement 1 (378-).
- [68] Zharkova M, Nekrasova T, Ivashkin V i wsp. Fatty Liver and Systemic Atherosclerosis in a Young, Lean Patient: Rule out Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Case Reports in Gastroenterology* 2019 13:3 (498-507)
- [69] ALSayed M, Huma R, Ahmad W. Response to high dose escalation therapy with sebelipase alfa in a patient with severe infantile lysosomal acid lipase deficiency (ILALD) and further insight into this disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017 120:1-2 (S21-)
- [70] Soll D, Spira D, Hollstein T i wsp. Clinical outcome of a patient with lysosomal acid lipase deficiency and first results after initiation of treatment with Sebelipase alfa: A case report. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Jun 18;20:100479.
- [71] Garikipati S, Patel D, Samant H. Two Concurrent Genetic Disorders Leading to Liver Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 2022 117:10 Supplement 2 (S2057-)
- [72] Grant CL, Berger S, Lal TR i wsp. Persistent EBV viremia in siblings with lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). *Molecular Genetics and Metabolism* 2020 129:2 (S67-)
- [73] Ashok D, Prasad C, Walsh J i wsp. Lysosomal Acid Lipase Deficiency (Lal-D): From Diagnosis To Therapy In Canada. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2018 1 Supplement 2 (488-489)

B. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

- [74] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kanuma® https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kanuma-epar-product-information_pl.pdf
- [75] EMA 2020, Assessment report Kanuma, 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kanuma-h-c-004004-ii-0026-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [76] EMA 2015, Assessment report Kanuma, 2015 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kanuma-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [78] Streszczenie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kanuma-epar-summary-public_pl.pdf
- [79] RMP https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kanuma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
- [80] Lareb <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=A16AB14&drug=KANUMA+%28SEBELIPASE+ALFA%29>
- [81] FDA ulotka https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125561s013lbl.pdf

- [82] Furuya KN, Abel F, Aigner A i wsp. Comparison of baseline characteristics and improvement in disease manifestations following treatment with sebelipase alfa in patients with lysosomal acid lipase deficiency with and without cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), **2020**, 72(1 SUPPL), 26A-27A.

C. Przeglądy systematyczne i raporty HTA włączone

- [83] CADTH, Clinical Review Report: Sebelipase Alfa (Kanuma): (Alexion Pharmaceuticals, Inc.): Indication: Indicated for the treatment of infants, children, and adults diagnosed with lysosomal acid lipase (LAL) deficiency [Internet]., Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018 Nov. CADTH Common Drug Reviews
- [84] Frampton J. Sebelipase Alfa: A Review in Lysosomal Acid Lipase Deficiency., *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Dec,16(6):461-468.
- [85] Bashir A, Tiwari P, Duseja A i wsp. Enzyme replacement therapy in lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D): a systematic literature review. *Ther Adv Rare Dis*. 2021 Jul 18;2:26330040211026928.
- [86] NICE <https://www.nice.odance/gid-hst10047/documents/committee-papers>
- [87] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-lysosomalacidlipasedeficiencysebelipasealfaid737/documents/committee-papers-3>
- [88] Ezgü F. Safety of sebelipase alfa for the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(2):149-155.

D. Badania w toku

- [89] <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02376751>

E. Opracowania wtórne wykluczone

- [90] Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:591-601.
- [91] Carter A, Brackley SM, Gao J, Mann JP. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol*. 2019;70(1):142-150.
- [92] NIHR HSC. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 2012
- [93] HAYES, Inc. Sebelipase Alfa (Kanuma) for treatment of lysosomal acid lipase deficiency. Lansdale: HAYES, Inc.. Healthcare Technology Brief Publication. 2016

F. Badania pierwotne wykluczone

- [94] Halabi N, Ramaswamy S, El Naofal M i wsp. Rapid whole genome sequencing of critically ill pediatric patients from genetically underrepresented populations. *Genome Med*. 2022 May 24;14(1):56.
- [95] Ikari N, Shimizu A, Asano T I wsp. Lysosomal Acid Lipase Deficiency in Japan: A Case Report of Siblings and a Literature Review of Cases in Japan. *J Nippon Med Sch*. 2018;85(2):131-137.
- [96] Di Rocco M, Pisciotta L, Madeo A i wsp. Long term substrate reduction therapy with ezetimibe alone or associated with statins in three adult patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13: 24.
- [97] Balwani M, Breen C, Enns GM i wsp. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology*. 2013,58 (3): 950-7.
- [98] Valayannopoulos V, Malinová VERA, Sharma R i wsp. Effect of sebelipase alfa after 90 weeks in adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Atherosclerosis* 2014 235:2 (e19-).
- [99] Valayannopoulos V, Malinova V, Honzík T i wsp. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(5):1135-42.
- [100] Malinova V, Balwani M, Sharma R i wsp. Improvements in serum transaminases, lipids, and liver volume in adults with lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) treated with sebelipase alfa (SA) are sustained for up to 5 years. *Hepatology* 2018 68 Supplement 1 (724A-)

- [101] Valayannopoulos V, Malinova V, Sharma R i wsp. Long term effect of sebelipase alfa after one year in patients with late onset lysosomal acid lipase deficiency (LAL deficiency). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2013 36:2 SUPPL. 1 (S301-)
- [102] Whitley CB, Valayannopoulos V, Malinová V i wsp. Long-term clinical effect and safety of sebelipase alfa in adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014 111:2 (S113-S114)
- [103] Malinová V, Balwani M, Sharma R i wsp. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Int.* 2020;40(9):2203-2214.
- [104] Jones S, Enns G, Balwani M i wsp. Recombinant human lysosomal acid lipase (LAL) demonstrates pharmacodynamic activity in Cholesteryl Ester Storage Disease (CESD), the late onset form of lal deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2012 35:1 SUPPL. 1 (S11-).
- [105] Rojas-Caro S, Whitley C, Valayannopoulos V i wsp. Effect of sebelipase alfa after 2 years in adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2015 114:2 (S99-)
- [106] Abel F, Whitley CB, Valayannopoulos V i wsp. Effect of sebelipase alfa after 2 years in adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2014 37:1 SUPPL. 1 (S160-)
- [107] Jones S, Enns GM, Balwani M i wsp. Enzyme replacement with recombinant human lysosomal acid lipase (rhLAL) in patients with cholesteryl ester storage disease, the late onset form of LAL deficiency, produces sustained decreases in transaminases and reduction in liver fat content. *Hepatology* 2012 56 SUPPL. 1 (824A-825A).
- [108] Tripuraneni R, Sharma R, Balwani M i wsp. Sebelipase alfa improves dyslipidemia in patients with cholesteryl ester storage disease. *Journal of Clinical Lipidology* 2013 7:3 (286-).
- [109] Enns G, Balwani M, Deegan P i wsp. Initial human experience with SBC-102, a recombinant enzyme replacement therapy in adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012 105:2 (S29-).
- [110] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01488097>
- [111] <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01307098>
- [112] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001513-13/GB>
- [113] Lopez MJDC, de Frutos LL, Brammeier KL i wsp. Twice weekly dosing with sebelipase alfa rescues severely ill infants with Wolman disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023 138:2 Article Number 107071.
- [114] Long V, Li H. A case report of successful treatment of teenage patient with lysosomal acid lipase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2020 129:2 (S100-).
- [115] Manka P, Baba H, Wedemeyer H, Kahraman A. Slow progressive very late-onset LAL-D: The importance of liver biopsy. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2020 58:1 (e21).
- [116] Camelo JS, Monteiro J, Sawamura R i wsp. Case report of a LAL-D infant presentation: Going beyond known boundaries. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2017 5 (261-262)
- [117] Ghosh A, Cooper J, Church H i wsp. Plasma oxysterols as a putative biomarker for infantile onset lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease). *Molecular Genetics and Metabolism* 2017 120:1-2 (S52-S53)
- [118] Ghosh A, Lum SH, Jones S, Wynn RF. Haematopoietic stem cell transplantation alongside enzyme replacement therapy in infantile onset lysosomal acid lipase deficiency (LALD, Wolman disease). *Molecular Genetics and Metabolism* 2017 120:1-2 (S53-)
- [119] Rashu EB, Junker AE, Danielsen KV i wsp. Cholesteryl ester storage disease of clinical and genetic characterisation: A case report and review of literature. *World Journal of Clinical Cases* 2020 8:9 (1642-1650)
- [120] David S, Philipp KJ, Petra M i wsp. Adult cholesteryl ester storage disease (CESD): Three case reports. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2022 60:1 (e30-)
- [121] Shen JJ, Davis JL, Hong X i wsp. A Case of Lysosomal Acid Lipase Deficiency Confirmed by Response to Sebelipase Alfa Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(6):726-730.
- [122] Schmidt B, Scaglione S, Ding X i wsp. Elevated Liver Enzymes in a Young Man with Hyperlipidemia. *Gastroenterology.* 2019;157(6):e6-e8.
- [123] Manka P, Baba HA, Wedemeyer H, A Kahraman. Diet-refractory NASH in an elderly woman. *Gut.* 2021;70(10):1924-1945.

- [124] Aigner E, Feldman A, Neureiter D i wsp. Benefit of Treatment With Sebelipase-Alfa in a 63-Year-Old Patient With Advanced Liver and Atherosclerotic Disease Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LAL-D). *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):443-445.
- [125] Kulhas Celik I, Kucukcongar Yavas A, Unal Uzun O i wsp. Successful sebelipase alfa desensitization in a pediatric patient. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):732-733.
- [126] Astigarraga I, De-las-Heras J, Perez-Estevéz E i wsp. Long term survival after early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis and benefit of enzymatic replacement treatment with sebelipase alfa in 2 patients. *Pediatric Blood and Cancer* 2020 67:SUPPL 1.
- [127] Patel K, Hodock K. Wolman disease and HLH, a case of overlapping clinical features. *Pediatric Blood and Cancer* 2018 65 Supplement 1 (S19-S20).
- [128] Filo J, Bartlett JMA, Mittal N i wsp. Lysosomal acid lipase deficiency: A missed diagnosis spanning all ages. *American Journal of Gastroenterology* 2019 114 Supplement (S1349-S1350)
- [129] Mishnev O, Talalaev A, Leonova L, Semina Y. Infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency. *Virchows Archiv* 2019 475 Supplement 1 (S162-).
- [130] Baronio F, Conti F, Miniaci A i wsp. Diagnosis, treatment, and follow-up of a case of Wolman disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;30:100833.
- [131] Kyosen SO, Curiati MA, Martins AM. Rapid disease progression after enzyme replacement therapy interruption in a patient with cholesteryl ester storage disorder. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023 138:2 Article Number 107190
- [132] Roslavtseva E, Anoushenko A, Bushueva T i wsp. A case of wolman disease with two novel lipa gene mutations. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2019 68 Supplement 1 (882-).
- [133] Kassner U, Soll D, Hollstein T i wsp. Short Report Of A Longterm Outcome Of A Patient With Lysosomal Acid Lipase Deficiency And First Results After Initiation Of Treatment With Sebelipase Alfa. *Atherosclerosis* 2019 287 (e202-).

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [134] Wytyczne AOTMiT; https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (sierpień 2023)
- [135] Wytyczne Cochrane Collaboration, <https://www.cochrane.org/>. (sierpień 2023).
- [136] Uzgodniony program lekowy „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)“.
- [137] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [138] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analzy-uwzględnione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (maj 2024)
- [139] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla sebelipazy alfa opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [140] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008.
- [141] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- [142] Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD i wsp.; HALT-C Trial Group. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology.* 2010 Feb;51(2):585-94.
- [143] <https://www.mdcalc.com/calc/10147/united-kingdom-model-end-stage-liver-disease-ukel>
- [144] Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG i wsp. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013, 58, 1230-1243.
- [145] Saito S, Ohno K, Suzuki Y i wsp. Structural bases of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab* 2012, 105: 244-248.

- [146] Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M i wsp. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27: 1866-1868.
- [147] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE. Prevalence of lysosomal storage disorders. *J Am Med Assoc* 1999, 281: 249-254.
- [148] EMA. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation, EMA/COMP/470354/2015, 1-2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-kanuma-sebelipase-alfa_en.pdf
- [149] Jurecka A, Opoka-Winarska V, Ługowska A i wsp. Choroba Wolmana. *Pediatrics Polska* 2013, 64-68.
- [150] Tyłki-Szymańska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesterol ester storage disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2014;35(1):99-106.
- [151] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (maj 2024)
- [152] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (wrzesień 2023)
- [153] Witeck CR, Schmitz AC, de Oliveira JM i wsp. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a scoping review. *J Pediatr (Rio J)*. 2022 Jan-Feb; 98(1): 4–14.
- [154] Strebinger G, Muller E, Feldman A i wsp. Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2019;11 79–88.
- [155] Guardamagna O, Guaraldi F. Lysosomal acid lipase deficiency: Could dyslipidemia drive the diagnosis? *Current Pediatric Reviews*. 2017;13(4):232-42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29332587/>
- [156] Konno T, Fujii M, Watanuki T, Koizumi K. Wolman's disease: the first case in Japan. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 1966;90(4):375-89.
- [157] Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolman's disease. A rare lipodosis with adrenal calcification. *Archives of disease in childhood*. 1969;44(235):331-41.
- [158] Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *JPGN*. 2015;61(6):619-25.
- [159] ChPL Fabrazyme® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabrazyme-epar-product-information_pl.pdf
- [160] ChPL Myozyme https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_pl.pdf
- [161] ChPL Elaprase https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elaprase-epar-product-information_pl.pdf
- [162] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7321-zlecenie-43-2021>
- [163] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=446>
- [164] Burton BK i wsp. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Dec;61(6):619-25.
- [165] Burton BK, Silliman N, Marulkar S (2017): Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency, *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2017.1309371
- [166] Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, i wsp. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013; 58:1230–1243.
- [167] Rong S, Li B, Chen L i wsp. Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels with More than 20-Year Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population. *Journal of the American Heart Association*, 22, 11, 15. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.121.023690>
- [168] <https://ncez.pzh.gov.pl/choroba-a-dieta/czy-warto-obnizac-poziom-cholesterolu/>
- [169] https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[170] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>

14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®) w leczeniu niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.	50
Tabela 2. Opis metodyki badania o akronimie VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76].	54
Tabela 3. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza przeżycia [1], [14], [9], [10].....	56
Tabela 4. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza mediany przeżycia pacjentów, którzy zmarli [9], [10].	58
Tabela 5. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza masy ciała zależnej od wieku (WFA) [1], [21], [22], [76].	59
Tabela 6. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza zmiany masy ciała zależnej od wieku (WFA) [9], [10].	59
Tabela 7. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza wskaźnika <i>z-score</i> [14].	60
Tabela 8. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – odsetek pacjentów spełniających kryteria niedożywienia w pierwotnej analizie skuteczności (pacjenci, którzy przeżyli do 12. miesiąca życia) [1], [9], [10].	62
Tabela 9. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – zmiana parametrów biochemicznych, związanych z funkcją wątroby [1], [15], [14], [16], [17], [9], [10], [21].	63
Tabela 10. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – zmiana parametrów biochemicznych, związanych z funkcją wątroby u 5 pacjentów, którzy dożyli do co najmniej 24 miesiąca życia) - dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1].	66
Tabela 11. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza objętości śledziony i wątroby [14], [21], [22].	67
Tabela 12. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – ocena parametrów hematologicznych [1], [14], [9], [10].	68
Tabela 13. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – ocena profilu lipidowego – finalna analiza [14].	70
Tabela 14. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1] i finalna analiza [14], [9], [10].	72
Tabela 15. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) w podziale na interwały czasowe – dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1].	72
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – poszczególne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły u co najmniej dwóch pacjentów - dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1] (spójne z danymi z 260 tygodnia badania [9], [10]).	73
Tabela 17. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – najczęściej notowane ciężkie zdarzenie niepożądane, notowane u co najmniej 2 pacjentów – finalna analiza (dane zbierane do 260 tygodnia badania) [9], [10].	75

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – reakcje związane z infuzją – dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku [1].	76
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – immunogenność i zmiana dawkowania – finalna analiza# [14].....	77
Tabela 20. Opis metodyki badania o akronimie LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76].....	78
Tabela 21. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza przeżycia w okresie obserwacji do 36 miesięcy [14], [16], [13], [12]. ...	80
Tabela 22. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza przeżycia z uwzględnieniem populacji pacjentów z badań VITAL i LAL-CL08 [14].....	81
Tabela 23. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza wskaźnika <i>z-score</i> [14].....	82
Tabela 24. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – częstość występowania poprawy masy ciała zależnej od wieku na siatce centylowej względem wartości początkowej – ostatnia obserwacja w badaniu# [22].....	83
Tabela 25. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza zmiany względem wartości wyjściowych percentyli dla masy ciała zależnej od wieku (WFA) i długości ciała zależnej od wieku (LFA) [13], [12], [22].	83
Tabela 26. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) –finalna analiza parametrów funkcji wątroby [14], [13], [12], [21].	84
Tabela 27. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – normalizacja parametrów funkcjonowania wątroby [22].	86
Tabela 28. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza objętości śledziony i wątroby [14].....	86
Tabela 29. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – finalna analiza parametrów hematologicznych [14], [13], [12].....	87
Tabela 30. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – pacjenci z normalizacją parametrów hematologicznych/laboratoryjnych, podczas ostatniej oceny# [22].	88
Tabela 31. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – ocena profilu lipidowego – finalna analiza [14].....	88
Tabela 32. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – normalizacja stężenia lipidów – ostatnia ocena# [14].....	90
Tabela 33. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – odsetek pacjentów spełniających kryteria niedożywienia w pierwotnej analizie skuteczności [13], [12].	90
Tabela 34. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) - finalna analiza (do 156 tygodni - 39 miesięcy) [14], [13].....	91
Tabela 35. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – działania niepożądane w czasie ostatniej dostępnej oceny\$ [22]. .	92
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – reakcje związane z infuzją, końcowa analiza danych (do 156 tygodni – 39 miesięcy) [14], [18].....	94
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – zgony; końcowa analiza (do 156 tygodni – 39 miesięcy) [14].....	95

Tabela 38. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – immunogenność i zmiana dawkowania – finalna analiza (do 156 tygodni – 39 miesięcy) [14].	95
Tabela 39. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza przeżycia [1], [5].	97
Tabela 40. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza parametrów związanych z funkcją wątroby [21].	100
Tabela 41. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza parametrów antropometrycznych [76].	100
Tabela 42. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym) – analiza parametrów hematologicznych [76].	101
Tabela 43. Opis metodyki badania Demaret i wsp. 2021 [19].	102
Tabela 44. Ocena przeżycia w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].	103
Tabela 45. Ocena punktów końcowych związanych z czynnością wątroby w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].	104
Tabela 46. Ocena punktów końcowych związanych z profilem lipidowym i poziomem witamin w populacji pacjentów z chorobą Wolmana, leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].	105
Tabela 47. Ocena punktów końcowych związanych ze wzrostem w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].	106
Tabela 48. Jakość życia związana ze stanem zdrowia w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].	107
Tabela 49. Ocena zdarzeń niepożądanych i objawów choroby w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].	108
Tabela 50. Ocena reakcji związanych z infuzją w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat) [19].	108
Tabela 51. Opis metod badania o akronimie ARISE [23]-[46].	110
Tabela 52. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); okres obserwacji – 20 tygodni [23], [29], [30], [31], [37], [39], [45], [46].	112
Tabela 53. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – zmiana aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); okres obserwacji – 20 tygodni [23], [37].	112
Tabela 54. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), w zależności od definicji normalizacji; okres obserwacji – 20 tygodni [23].	113
Tabela 55. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane z czynnością wątroby; okres obserwacji – 20 tygodni [23], [37], [45], [46].	114
Tabela 56. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry dychotomiczne związane z czynnością wątroby; okres obserwacji – 20 tygodni [23], [28], [37], [45], [46].	115
Tabela 57. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane z profilem lipidowym; okres obserwacji – 20 tygodni [23], [29], [37], [42], [45], [46].	116

Tabela 58. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – normalizacja poziomu LDL; okres obserwacji – 20 tygodni [22].	117
Tabela 59. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane z profilem lipidowym (markery aterogenności), w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stosowanie leków obniżających poziom lipidów; okres obserwacji – 20 tygodni [24], [42].	118
Tabela 60. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane ze śledzioną; okres obserwacji – 20 tygodni [23].	119
Tabela 61. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena jakości życia w Kwestionariuszu Przewlekłej Choroby Wątroby (ang. Chronic Liver Disease Questionnaire; CLDQ) po 20 tygodniach fazy podwójnie zaślepionej [21].	120
Tabela 62. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena jakości życia –zmęczenia; okres obserwacji – 20 tygodni [21].	121
Tabela 63. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena jakości życia w populacji pediatrycznej w kwestionariuszu PedsQL; okres obserwacji – 20 tygodni [21].	122
Tabela 64. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – w zależności od wyjściowej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (okres obserwacji: 20 tygodni) [25].	123
Tabela 65. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena ryzyka zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) [27], [44].	125
Tabela 66. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ogólny profil bezpieczeństwa i poszczególne zdarzenia niepożądane, odnotowane u co najmniej 3 pacjentów w którejkolwiek z grup; okres obserwacji – 20 tygodni [23], [30], [31], [37], [39], [41], [45], [46].	125
Tabela 67. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) [28], [33], [34], [35], [38], [43], [45], [46].	128
Tabela 68. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena aktywności enzymów wątrobowych w finalnej analizie [28].	129
Tabela 69. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane z wątrobą [35], [45], [46].	130
Tabela 70. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry ciągle związane z profilem lipidowym [23], [28], [33], [34], [35], [38], [43], [45], [46].	131
Tabela 71. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z.....	133
Tabela 73. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – stopień nasilenia zwłóknienia wątroby w skali Ishaka [26], [28], [36].	134
Tabela 74. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena parametrów związanych z wątrobą i śledzioną w finalnej analizie [28].	135
Tabela 75. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena parametrów hematologicznych w finalnej analizie [28].	135
Tabela 76. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – finalna analiza# w zależności od wyjściowego wieku pacjentów [28].	137
Tabela 77. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie otwartej fazy przedłużonej (do 256 tygodnia), w populacjach wyodrębnionych ze względu na stosowanie sebelipazy alfa w fazie randomizowanej [45], [46].	138

Tabela 78. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), odnotowane w czasie otwartej fazy przedłużonej (do 256 tygodnia) w populacji ogólnej pacjentów, występujące z częstością $\geq 20\%$ [28].	139
Tabela 79. Opis metodyki badania LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56], [21], [22], [76].	143
Tabela 80. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia (ALT) [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53].	145
Tabela 81. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – normalizacja aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [47], [48], [49], [50].	146
Tabela 82. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena parametrów hematologicznych i biomarkerów wątrobowych od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [47], [48], [53].	147
Tabela 83. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry związane z profilem lipidowym od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [47], [48], [53].	149
Tabela 84. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – procentowa zmiana parametrów związanych z profilem lipidowym od wartości początkowej do wartości ocenianej w 144. tygodniu leczenia w zależności od grupy wiekowej pacjentów [55].	149
Tabela 85. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry związane z czynnością wątroby i śledziony od wartości początkowej do wartości ocenianej w 144. tygodniu leczenia [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53].	150
Tabela 86. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena stopnia zwłóknienia wątroby w skali Ishaka [47].	151
Tabela 87. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – parametry związane ze wzrostem i masą ciała, od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [47].	152
Tabela 88. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – wynik w Kwestionariuszu Przewlekłej Choroby Wątroby (ang. Chronic Liver Disease Questionnaire; CLDQ) [21].	153
Tabela 89. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena nasilenia zmęczenia w Kwestionariuszu FACIT-F [21].	154
Tabela 90. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – ocena jakości życia w kwestionariuszu PedsQL 4.0 [21].	154
Tabela 91. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – wynik Childa-Pugha od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [55].	155
Tabela 92. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – wynik Childa-Pugha i UK-MELD od wartości początkowej do 144. tygodnia leczenia [47], [52].	155
Tabela 93. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – wyniki biopsji wątroby z badania ARISE i LAL-CL06 [74].	158
Tabela 94. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (czas trwania badania do 144 tygodni; mediana okresu ekspozycji na sebelipazę alfa: 129,9 [zakres: 61-145] tygodnia)# [47].	159
Tabela 95. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy – poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (czas trwania badania do 144 tygodni; mediana okresu ekspozycji na sebelipazę alfa: 129,9 [zakres: 61-145] tygodnia)# [47].	160
Tabela 96. Kluczowe informacje o metodach przeprowadzenia badań uzupełniających, dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu populacji niemowląt, dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.	162

Tabela 97. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności klinicznej z badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (choroba o wczesnym początku, w wieku niemowlęcym).....	165
Tabela 98. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności klinicznej z badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (choroba o późnym początku).	166
Tabela 99. Podsumowanie wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa z badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu niemowląt, dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.....	168
Tabela 100. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w analizowanym wskazaniu.	215
Tabela 101. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2023 roku).	216
Tabela 102. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2023 roku).	217
Tabela 103. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	223
Tabela 104. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania sebelipazy alfa u pacjentów z niedoborem kwaśnej lizosomalnej lipazy.....	225
Tabela 105. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie ARISE [23]-[46], na podstawie danych z referencji [23] - faza randomizowana.	245
Tabela 106. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56], na podstawie danych z referencji [47]......	248
Tabela 107. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie VITAL (LAL-CL03) [14]-[18], [21], [22], [76], na podstawie danych z referencji [1] i [14].	249
Tabela 108. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76], na podstawie danych z referencji [14]......	250
Tabela 109. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania LAL-1-NH01 [20], [21], [22].....	251
Tabela 110. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Demaret i wsp. 2021 [19].	253
Tabela 111. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Gosh i wsp. 2018 [57]/Slae i wsp. 2018 [58] na podstawie danych z referencji [58].	255
Tabela 112. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Payen i wsp. 2022 [60].	255
Tabela 113. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Lyons i wsp. 2020 [61]/Maciejko i wsp. 2017 [62] na podstawie danych z referencji [61]......	256
Tabela 114. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Santos Silva i wsp. 2018 [63].	256
Tabela 115. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Murakami i wsp. 2016 [66].....	257
Tabela 116. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Zharkova i wsp. 2019 [68].	258
Tabela 117. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Soll i wsp. 2019 [70].....	258
Tabela 118. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu sebelipazy alfa w leczeniu populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.....	259
Tabela 119. Charakterystyka badania klinicznego będącego w toku, dotyczącego zastosowania sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [89].	270
Tabela 120. Działania niepożądane zgłoszone u niemowląt otrzymujących sebelipazę alfa (n=19) [74].....	273
Tabela 121. Działania niepożądane zgłoszone u dzieci i dorosłych otrzymujących sebelipazę alfa (n=106) [74].....	273
Tabela 122. Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy leczonych sebelipazą alfa w badaniu LAL-EA01 [75].....	282

Tabela 123. Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w populacji dzieci i dorosłych pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy leczonych sebelipazą alfa [75].....	283
Tabela 124. Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy leczonych sebelipazą alfa [75].....	284
Tabela 125. Zidentyfikowana lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji związana ze stosowaniem produktu leczniczego Kanuma® [79].	290
Tabela 126. Zidentyfikowane ważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Kanuma® [79].....	290
Tabela 127. Zidentyfikowane ważne potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Kanuma® - rozwój przeciwciał przeciwlękowych wpływający na reakcję na lek [79].....	290
Tabela 128. Zidentyfikowane ważne potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Kanuma® - stosowanie u pacjentów z alergią na jaja [79].	291
Tabela 129. Brakujące informacje: bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa u pacjentów w wieku powyżej 65. lat [79]..	291
Tabela 130. Brakujące informacje: bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa u pacjentów pediatrycznych w wieku od 2. do 4. lat [79].	291
Tabela 131. Brakujące informacje: stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią [79].	292
Tabela 132. Brakujące informacje: długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności [79].....	292
Tabela 133. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sebelipazy alfa, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>VigiBase</i> [80].....	293
Tabela 134. Działania niepożądane występujące u $\geq 30\%$ niemowląt z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, występujące w ciągu pierwszych 6. miesięcy życia, związane ze stosowaniem sebelipazy alfa [81].....	294
Tabela 135. Działania niepożądane występujące u $\geq 8\%$ dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, związane ze stosowaniem sebelipazy alfa [81].	294
Tabela 136. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych i raportów HTA), uwzględniających dane dotyczące zastosowania sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.	297
Tabela 137. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ARISE [23]-[46].....	308
Tabela 138. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	309
Tabela 139. Ocena metodologii przeeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....	310
Tabela 140. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	315
Tabela 141. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	319
Tabela 142. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [137].....	319
Tabela 143. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [144].	320
Tabela 144. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	320
Tabela 145. Formularz do oceny metodologii przeeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [141].....	321
Tabela 146. Formularz ekstrakcji danych z badań.	324

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®) stosowanej w leczeniu pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.....	219
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®) stosowanej w leczeniu pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.....	221

Spis rysunków

Rysunek 1. Wiek pacjentów w momencie ostatniej dostępnej obserwacji w badaniu VITAL [14].....	58
Rysunek 2. Mediana wskaźnika <i>z-score</i> dla masy ciała w stosunku do wieku - finalna analiza wyników badań VITAL i LAL-CL08. Dane zgłaszano co tydzień do 16. tygodnia terapii, następnie co 4 tygodnie do 156. tygodnia w obu badaniach, a następnie w 192. tygodniu (48. miesiąc) i 240. tygodniu (60. miesiąc) wyłącznie w badaniu VITAL. Linia pozioma wskazuje próg niedowagi [14].....	61
Rysunek 3. Mediana wskaźnika <i>z-score</i> dla obwodu ramienia w stosunku do wieku - finalna analiza wyników badań VITAL i LAL-CL08. Dane zgłaszane w 0., 4., 8., 12., 16. tygodniu w badaniach VITAL i LAL-CL08, w 20. i 24. tygodniu wyłącznie w badaniu VITAL, a następnie co 12 tygodni od 36. do 96. tygodnia w obu badaniach; wartości przedstawiono tylko dla tygodni, dla których dostępne są dane z obu badań [14].	61
Rysunek 5. Mediana poziomów aminotransferazy alaninowej (ALT) podczas terapii sebelipazą alfa u pacjentów z badań VITAL i LAL-CL08 – finalne analizy danych. Aby przeliczyć na jednostki SI ($\mu\text{kat/L}$), wartości należy pomnożyć przez 0,0167. A) liczba pacjentów z 32. i 40. tygodnia [14].	65
Rysunek 6. Wiek pacjentów w momencie ostatniej dostępnej obserwacji w badaniu LAL-CL08 [14].....	81
Rysunek 7. Wykres przedstawiający przeżycie od urodzenia do 12 miesiąca życia. Krzywe Kaplana-Meiera dla (a) historycznej grupy kontrolnej nieleczonych pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (chorobą Wolmana) z wczesnymi zaburzeniami wzrostu (N = 21) z badania dotyczącego naturalnego przebiegu niedoboru lizosomalnej kwasnej lipazy u niemowląt (badanie LAL-1-NH01) i (b) pacjentów z badania fazy II-III fazy o akronimie VITAL (LAL-CL03), leczonych sebelipazą alfa (N = 9). Pacjentów z historycznej grupy kontrolnej uznawano za nieleczonych, jeśli nie otrzymali przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, przeszczepu wątroby lub enzymatycznej terapii zastępczej. Niedobór wzrostu definiowano jako 1) zmniejszenie masy ciała o ≥ 2 z 11 głównych centyli w standardowym wykresie WHO dotyczącym masy ciała odpowiedniej do wieku lub 2) masę ciała w kilogramach poniżej 10 centyla w standardowym wykresie WHO dotyczącym masy ciała w odpowiedniej do wieku i brak przyrostu masy ciała w ciągu ostatnich 2 tygodni lub 3) utrata $\geq 5\%$ masy urodzeniowej u dzieci w wieku > 2 tygodni [1].	98
Rysunek 8. Krzywe przeżycia oszacowane metodą Kaplana-Meiera, od urodzenia do 60 miesięcy, dla pacjentów z początkiem objawów niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym z badań VITAL i LAL-CL08 (połączona populacja) w porównaniu z nieleczonymi niemowlętami z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi szybko postępującą chorobą (badanie historii naturalnej LAL-1-NH01) [14].	99
Rysunek 9. Wykres przedstawiający czasowe średnie zmiany aktywności aminotransferazy alaninowej w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w czasie randomizowanej fazy badania ARISE, w grupie badanej leczonej sebelipazą alfa (niebieska linia) i w grupie kontrolnej stosującej placebo (pomarańczowa linia) oraz w czasie otwartej fazy przedłużonej, w czasie której wszyscy pacjenci stosowali sebelipazę alfa [23].	129
Rysunek 10. Wykres przedstawiający czasowe średnie zmiany procentowe poziomu cholesterolu LDL (rysunek A) i cholesterolu HDL (rysunek B) w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w czasie randomizowanej fazy badania ARISE, w grupie badanej leczonej sebelipazą alfa (niebieska linia) i w grupie kontrolnej stosującej placebo (pomarańczowa linia) oraz w czasie otwartej fazy przedłużonej, w czasie której wszyscy pacjenci stosowali sebelipazę alfa [23].	133

15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku, z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [134] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań [138]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [REDACTED], ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23 sierpnia 2023 roku, a przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony.

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących sebelipazy alfa (produkt

lecniczy Kanuma®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania, ze względu na niewielką liczbę wyników podczas przeszukania baz danych, ograniczono się do zastosowania słów kluczowych dla wnioskowanej interwencji - badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas szerokiego wyszukiwania badań dla sebelipazy alfa zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem komparatora i punktów końcowych.

Tabela 99. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w analizowanym wskazaniu.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Nie stosowano ograniczeń do słów kluczowych dla populacji - badania uwzględniające wnioskowaną populację wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>
AND	
Interwencja wnioskowana: – sebelipaza alfa (produkt leczniczy Kanuma®)	<i>Kanuma OR sebelipase alfa OR sebelipase alpha OR sbc 102 OR sbc102 OR sbc-102</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) – najlepsza terapia wspomagająca (BSC)	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metody badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>baza Pubmed: Humans, Systematic review, meta-analysis, review; baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, systematic reviews, meta-analysis; baza Cochrane: Cochrane reviews, Word variations have been searched</i>
Metody badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>baza Pubmed: Humans, Randomized Controlled trial, Clinical Controlled trial, Comparative study; Clinical Study, observational study, clinical trial; case reports; baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane: trials, Word variations have been searched.</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 100. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2023 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana				
#7	<i>Kanuma OR sebelipase alfa OR sebelipase alpha kanuma OR (sebelipase AND alfa) OR (sebelipase AND alpha)²</i>	176	423	33
#8	<i>sbc'102 OR sbc102 OR sbc-102 sbc AND 102 OR sbc102 OR 'sbc 102'²</i>	63	73	4
#9	#7 OR #8	176	488	35
Opracowania wtórne				
#10	#9**	20	2	0
#11	#10[^]	17	2	-
Badania pierwotne				
#12	#9*	49	186	35
#13	#12[^]	44	183	-

baza Cochrane: Word variations have been searched.

*zastosowane filtry dla badań pierwotnych - baza Pubmed: Humans, Randomized Controlled trial, Clinical Controlled trial, Comparative study; Clinical Study, observational study, clinical trial; case reports; baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane: trials, Word variations have been searched.

** zastosowane filtry dla opracowań wtórnych: baza Pubmed; Humans, Systematic review, meta-analysis, review; baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, systematic reviews, meta-analysis; baza Cochrane: Cochrane reviews, Word variations have been searched;

[^]język: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa sebelipazy alfa w porównaniu do placebo (ARISE [23]-[46]) a także badania o niższej wiarygodności.

15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż Medline, Embase i Cochrane) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania pegunigalzydazy alfa. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych następujących organizacji: *American Liver Foundation* i *British Society of Gastroenterology*. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 101. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2023 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania wtórne			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	3
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Sebelipase</i>	57
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	20
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	11
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	5
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	3
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	1
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#1	<i>Sebelipaza alfa</i>	0
	#2	<i>Sebelipase alfa</i>	0
	#3	<i>Kanuma</i>	0
Badania pierwotne			
Trip database https://www.tripdatabase.com/	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	67
Clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	9
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu/	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	5
American Liver Foundation https://liverfoundation.org/	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	1
British Society of Gastroenterology https://www.bsg.org.uk/	#1	<i>Sebelipase alfa</i>	0

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

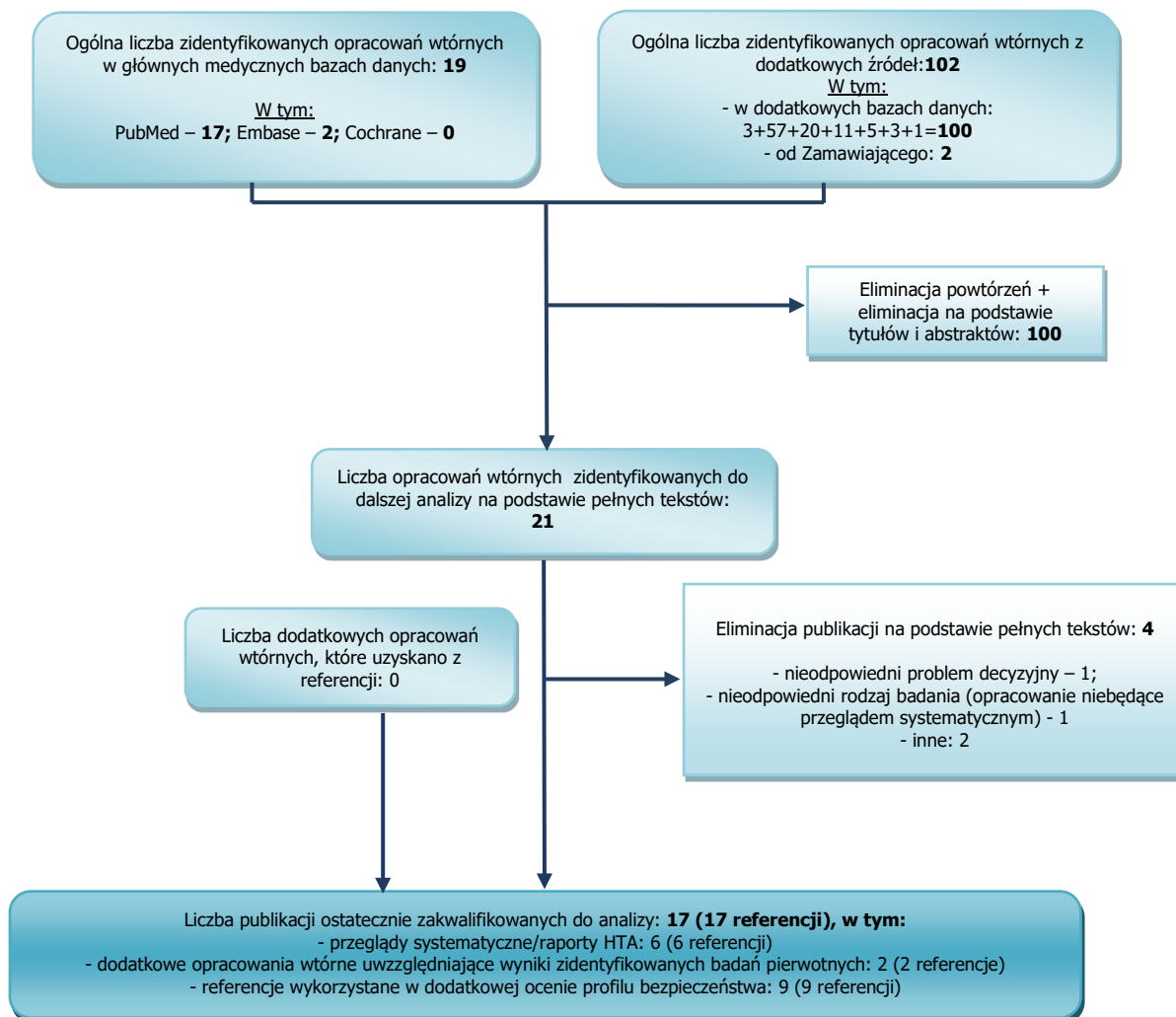
W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) przeanalizowanych pod kątem zawarcia danych dotyczących efektywności klinicznej sebelipazy alfa, w rozpatrywanej populacji pacjentów z niedoborem kwaśnej lizosomalnej lipazy. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – sebelipaza alfa



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®) stosowanej w leczeniu pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

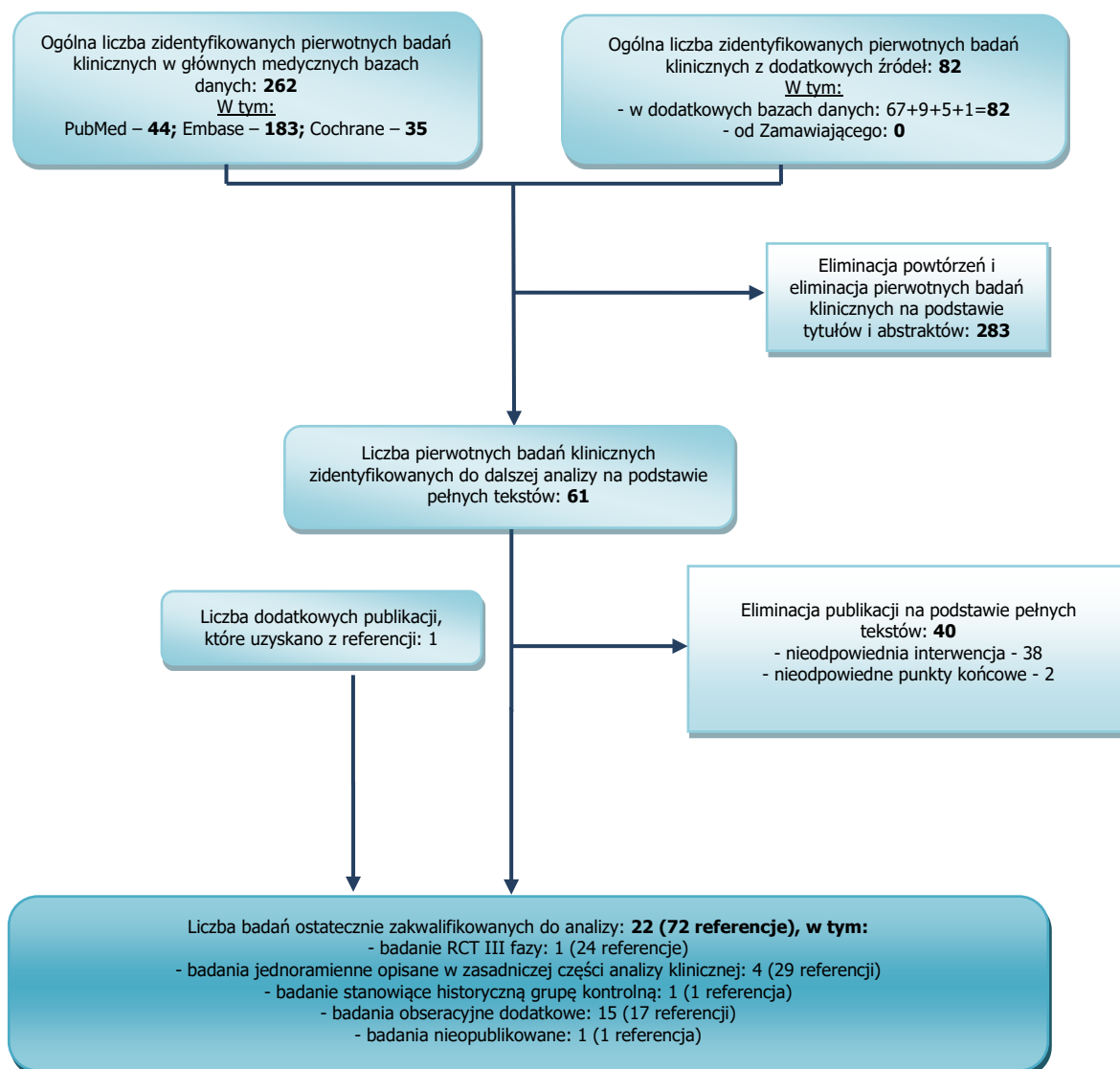
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 9 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa sebelipazy alfa: charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Kanuma® [74], sprawozdanie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) z oceny (ang. *Assessment Report*) sebelipazy alfa z 2015 [76] i 2020 roku [75], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*) [78], Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*) [79] dla produktu Kanuma®, *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)* dla produktu leczniczego Kanuma® [77],

dane ze zgłoszeń o działaniach niepożądanych zgłaszane do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [80], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Kanuma® wydaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [81] oraz analizę zbiorczą Furuya i wsp. 2020 [82];

- 2 opracowania wtórne będące źródłem dodatkowych wyników do badań pierwotnych uwzględnionych w analizie: Global Value Dossier (GVD) z 2023 roku [21] oraz analizę weryfikacyjną dla produktu leczniczego Kanuma® z 2021 roku [22];
- 6 przeglądów systematycznych/raportów HTA: Bashir i wsp. 2021 [85], Ezgu 2022 [88], Frampton 2016 [84], raport CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) z 2018 roku [83] oraz 2 raporty NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [86], [87].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – sebelipaza alfa



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®) stosowanej w leczeniu pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie ARISE [23]-[46] (wraz z fazami przedłużonymi), oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy;

- jednoramienne, prospektywne badanie otwarte badanie kliniczne, LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56] w którym oceniano długoterminowe efekty stosowania sebelipazy alfa w leczeniu dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy;
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym oraz porównanie wyników badania VITAL z historyczną grupą kontrolną z badania LAL-1-NH01 [20] (tj. pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby);
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18] oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym;
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret i wsp. 2021 [19] oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym;
- 15 badań obserwacyjnych o niższej wiarygodności – opisów serii przypadków lub pojedynczych przypadków dotyczących zastosowanie sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy: Ghosh i wsp. 2018 [57]/Slae i wsp. 2018 [58], Huffaker i wsp. 2019 [59], Payen i wsp. 2022 [60], Lyons i wsp. 2020 [61]/Maciejko i wsp. 2017 [62], Santos Silva i wsp. 2018 [63], Cossette i wsp. 2022 [64], Tummolo i wsp. 2016 [65], Murakami i wsp. 2016 [66], Hart i wsp. 2019 [67], Zharkova i wsp. 2019 [68], AlSayed i wsp. 2017 [69], Soll i wsp. 2019 [70], Garikipati i wsp. 2022 [71], Grant i wsp. 2020 [72] oraz Ashok i wsp. 2018 [73];
- 1 badanie nieopublikowane: NCT02376751 [89].

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 102. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
Wykluczone opracowania wtórne		
P (populacja)		-
I (interwencja)	Nieodpowiedni problem decyzyjny, brak omawiania wyników badań dla sebelipazy alfa	Carter i wsp. 2019 [91]
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)		-
S (rodzaj badania)	Opracowanie wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym	Pastores i wsp. 2020 [90]
Inne przyczyny	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji	NIHR 2012 [92], HAYES 2016 [93]
Wykluczone badania pierwotne		
P (populacja)		-
I (interwencja)	Brak wyników dla sebelipazy alfa	Halabi i wsp. 2022 [94], Ikari i wsp. 2018 [95], Di Rocco i wsp. 2018 [96]
	Badanie LAL-CL01 i jego faza przedłużona LAL-CL04 – nieodpowiednie dawkowanie sebelipazy alfa. Badanie LAL-CL01 to otwarte badanie eskalacji dawki fazy 1/2. Chorzy którzy ukończyli badanie LAL-CL01 mogli zostać włączeni do fazy przedłużonej w badaniu LAL-CL04. W badaniu LAL-CL01 uczestniczyli wyłącznie chorzy dorośli. Chorzy stosowali sebelipazę alfa w dawce 0,35, 1,0 lub 3,0 mg/kg raz w tygodniu. W fazie przedłużonej chorzy stosowali SEB przez 4 tygodnie w takich samych dawkach jak w badaniu LAL-CL01 a następnie w dawce 1,0 lub 3,0 mg/kg co 2 tygodnie. Badanie LAL-CL01 nie spełnia kryteriów włączenia do analizy gdyż dawkowanie sebelipazy alfa w badaniu nie było zgodne z dawkowaniem z ChPL (zalecana dawka początkowa dla dzieci i dorosłych bez szybko postępującej postaci niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, który wystąpił przed 6. miesiącem życia, wynosi 1 mg/kg masy ciała w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na dwa tygodnie.). Badanie w fazie przedłużonej także nie spełnia kryteriów włączenia do analizy gdyż początkowa dawka sebelipazy alfa jest niezgodna z ChPL	Balwani i wsp. 2013 [97], Valayannopoulos i wsp. 2014 [98], Valayannopoulos i wsp. 2014 [99], Malinova i wsp. 2018 [100], Valayannopoulos i wsp. 2013 [101], Whitley i wsp. 2014 [102], Malinova i wsp. 2020 [103], Jonse i wsp. 2012 [104], Rojas i wsp. 2015 [105], Abel i wsp. 2014 [106], Jones i wsp. 2012 [107], Tripuraneni i wsp. 2013 [108], Enns i wsp. 2012 [109], NCT01488097 [110], NCT01307098 [111], 2011-001513-13 [112]
	Za wysoka dawka początkowa sebelipazy alfa u jednego pacjenta i końcowa u obu pacjentów	Lopez i wsp. 2023 [113]
	Za niska początkowa dawka sebelipazy alfa – opis pojedynczego przypadku	Long i wsp. 2020 [114]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
	Przez większość czasu nieodpowiednia (za wysoka dawka) sebelipazy alfa – opis pojedynczego przypadku	Camelo i wsp. 2017 [116]
	Brak danych na temat dawkowania sebelipazy alfa	Ghosh i wsp. 2017 [118], Rashu i wsp. 2020 [119], David i wsp. 2022 [120], Shen i wsp. 2020 [121]
	Brak danych na temat dawkowania sebelipazy alfa – opis pojedynczych przypadków	Schmidt i wsp. 2019 [122], Manka i wsp. 2021 [123], Aigner i wsp. 2018 [124], Kulhas i wsp. 2019 [125], Astigarraga i wsp. 2020 [126], Patel i wsp. 2018 [127], Filo i wsp. 2019 [128], Mishnev i wsp. 2019 [129]
	Opisy pojedynczych przypadków -dawka sebelipazy prawidłowa, ale brak danych na temat częstotliwości stosowania sebelipazy (odstępów pomiędzy dawkami)	Baronio i wsp. 2021 [130], Kyosen i wsp. 2023 [131], Roslavitseva i wsp. 2019 [132]
	Lek podawany co 2 tygodnie, w dawce dostosowywanej do masy ciała, ale brak danych na temat konkretnej wartości liczbowej dawki	Krassner i wsp. 2019 [133]
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)	Brak konkretnych wyników dla sebelipazy, opis przypadku	Manka i wsp. 2020 [115]
	Brak danych na temat dawkowania sebelipazy alfa, nieodpowiednie punkty końcowe	Ghosh i wsp. 2017 [117]
S (rodzaj badania)		-

15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Kanuma® (sebelipaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [139].

15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 103. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania sebelipazy alfa u pacjentów z niedoborem kwaśnej lizosomalnej lipazy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie ARISE [23]-[46]	<p>Badanie III fazy, wieloośrodkowe (55 ośrodków w 17 krajach, w tym w Polsce), randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p>Dodatkowo, po fazie randomizowanej pacjenci mogli uczestniczyć w fazach przedłużonych.</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, danych z abstraktów konferencyjnych, rejestrów oraz dokumentów od Zamawiającego.</p>	<p>Dzieci (≥4 roku życia) i dorośli, z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, N=66.</p> <p><u>Grupa badana:</u> sebelipaza alfa, podawana dożylnie w dawce 1 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, N=36.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo podawane dożylnie co 2 tygodnie, N=30.</p> <p>W obu grupach pacjenci mogli jednocześnie stosować leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>; BSC).</p> <p>Po randomizowanej fazie badania, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej, w której wszyscy stosowali sebelipazę alfa dawce 1 mg/kg masy ciała co 2</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 20 tygodni w fazie randomizowanej + 130 tygodniowa otwarta faza przedłużona + 104 tygodniowa otwarta faza rozszerzona.</p>	<p><u>Faza randomizowana:</u> - 1 pacjent z grupy badanej czasowo przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych; na podstawie danych z EMA EPAR z 2015 [76] roku chory ten otrzymał jedynie 2 z 11 wymaganych infuzji i został wykluczony z fazy podwójnie zaślepionej z powodu wystąpienia nietypowej reakcji związanej z infuzją o ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Faza otwarta:</u> Na podstawie danych ze strony rejestru badań klinicznych utracono łącznie 7 (10,6%) z 66 chorych, w tym 4 (11,1%) z 36 chorych w grupie kontynuującej stosowanie sebelipazy alfa (2 (5,6%) chorych utracono z okresu obserwacji i po 1 (2,8%) chorym z powodu wycofania zgody na udział i wykluczenia chorego przez sponsora badania) oraz 3 (10,0%) chorych w grupie</p>	<p><u>Główny punkt końcowy</u> - normalizacja poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT).</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - ocena parametrów związanych z lipidami zmiana poziomu LDL-c, nie-HDL, triglicerydów, HDL, - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby, w tym: zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej, stłuszczenia wątroby, objętości wątroby; - ocena śledziony; - ocena parametrów związanych ze wzrostem i masą ciała; - ocena parametrów hematologicznych; - ocena jakości życia; - ocena ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych; - reakcje związane z infuzją;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z wieku co najmniej 4 lat, z potwierdzoną diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu, z poziomem ALT wynoszącym co najmniej 1,5 x górnej granicy normy (górną granicę normy definiowano jako 34 U na litr u pacjentek płci żeńskiej w wieku od 4 do 69 lat i dla pacjentów płci męskiej w wieku od 4 do 10 lat, oraz 43 U/l dla pacjentów płci męskiej w wieku od 10 do 69 lat; - pacjenci stosujący leki obniżające poziom lipidów powinni stosować ich stabilną dawkę przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym i kontynuować terapię tymi lekami w stabilnej dawce w trakcie uczestnictwa w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci poddani transplantacji lub z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Child-Pugh).</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Czas trwania badania:</u> Randomizacja od stycznia do grudnia 2013 roku, ostatni pacjent ukoczył badania w grudniu 2018 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Synageva BioPharma.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie.</p>	<p>tygodnie. W tym okresie zezwolono na zwiększenie dawki do 3 mg/kg co 2 tygodnie, w przypadku którejkolwiek poniższych sytuacji: i) poziomy ALT, AST, lipoprotein małej gęstości (LDL) lub triglicerydów pozostały nieprawidłowe i nie poprawiły się w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu poprzednich 8 wlewów; ii) pacjent w wieku <18 lat w chwili niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, miał wskaźnik masy ciała w stosunku do wieku o 2 odchylenia standardowe poniżej średniej i nie nastąpiła poprawa w ciągu poprzednich 6 miesięcy, pomimo że nie opuścił >20% wlewów. Dopuszczalne było również zmniejszenie dawek sebelipazy do 0,35 mg/kg raz na dobę, a w przypadku złej tolerancji.</p>		<p>która rozpoczęła stosowanie sebelipazy alfa po stosowaniu w fazie RCT placebo (w tym 1 (3,3%) chory wycofał zgodę na udział w badaniu i 2 (6,6%) chorych zostało wykluczonych przez sponsora badania).</p> <p>W referencji [28] zawierającej finalne wyniki, podano, że spośród 66 pacjentów 65 ukończyło 20- tygodniową fazę zaślepioną i rozpoczęli udział w fazie przedłużonej; 1 pacjent który w grupie otrzymującej sebelipazę alfa przerwał leczenie w fazie RCT po wystąpieniu ciężkiej, atypowej reakcji związanej z infuzją został włączony do fazy przedłużonej po przejściu protokołu odczulania. Spośród 63 pacjentów, którzy ukończyli 130-tygodniową fazę przedłużoną, 47 przystąpiło do trwającego 104 tygodnie rozszerzonego okresu badania; 43 pacjentów ukończyło okres rozszerzony, a 59 ukończyło badanie (11 pacjentów, którzy przeszli na produkt komercyjny i 5,</p>	<p>- profil bezpieczeństwa, w tym immunogenność; - farmakokinetyka i farmakodynamika.</p>	

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				którzy zapisali się do ośrodka, który nie brał udziału w 104-tygodniowym rozszerzonym okresie otwartym, uznano za osoby, które ukończyły badanie). Nie imputowano brakujących danych.		
Badanie LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56], [21], [22]	<p>Badanie II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe (21 ośrodków w 15 krajach), otwarte, typu IID[^]</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, danych z abstraktów konferencyjnych, rejestrów i danych od Zamawiającego.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Od kwietnia 2014 roku do stycznia 2019 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 8. miesięcy z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, N=31.</p> <p><u>Grupa badana:</u> sebelipaza alfa, podawana dożylnie w dawce 1 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie.</p> <p>Zgodnie z protokołem dozwolone było zwiększanie dawki do 3,0 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, a następnie do 3,0 mg/kg raz na tydzień. Zezwolono także na zmniejszenie dawki ze względu na tolerancję do 0,35 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie.</p> <p>Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymywali ≥1 lek towarzyszący w trakcie</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> ≤45 dni w okresie przesiewowym + 52-96 tygodni w okresie leczenia + ≤48 tygodniowa otwarta faza przedłużona.</p>	<p><u>Okres przesiewowy:</u> - 4 pacjentów uznano za niekwalifikujących się do włączenia, a trzech pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> - 3 pacjentów nie ukończyło 96-tygodniowego okresu leczenia z powodu przejścia na produkt komercyjny (n=1, 76. tydzień), ciąży (n=1, 64. tydzień) i wycofania zgody na udział w badaniu (n=1, 61. tydzień).</p> <p><u>Otwarta faza przedłużona:</u> - 3 osoby nie kontynuowały otwartej fazy przedłużonej z powodu ciąży (n=1), postępu choroby (n=1) i przejścia na produkt komercyjny (n=1); - spośród 25 pacjentów, którzy rozpoczęli otwartą fazę przedłużoną, 6</p>	<p><u>Główny punkt końcowy</u> - odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - ocena parametrów związanych z profilem lipidowym: zmiana poziomu cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, cholesterolu nie-HDL, triglicerydów; - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby, w tym: ocena aktywności ALT i AST, ocena histopatologiczna wątroby, objętości wątroby, zawartości kwasów tłuszczowych w wątrobie; - ocena parametrów związanych ze wzrostem i masą ciała;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - w momencie rozpoczęcia terapii sebelipazą alfa pacjenci powinni być w wieku >8 miesięcy; - pacjent lub rodzic lub opiekun prawny pacjenta (jeśli dotyczy) wyraził zgodę na udział w badaniu; - potwierdzenie diagnozy niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy określonej przez laboratorium centralne lub, w przypadku uczestników, którzy przeszli przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych lub wątroby, historyczną aktywność enzymatyczną lub molekularne badania genetyczne potwierdzające diagnozę; - pacjenci w wieku >8 miesięcy, ale <4 lat w chwili badania przesiewowego mieli co najmniej jeden z następujących udokumentowanych objawów klinicznych niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy: dyslipidemię, podwyższone poziomy aminotransferazy, zahamowany wzrost, podejrzenie zespołu złego wchłaniania lub inny objaw kliniczny niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy; - pacjenci w trakcie badania przesiewowego w wieku ≥4 lat mieli co najmniej jeden z następujących</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		badania a 17 (55%) z nich przyjmowało leki modyfikujące stężenie lipidów.		<p>pacjentów nie ukończyło całego 144. tygodniowego okresu leczenia z powodu przejścia na produkt komercyjny (n=4), wycofania zgody (n=1, 140. tydzień) i przeszczepu wątroby (n=1, 136. tydzień);</p> <p>- 2 pacjentów, którzy rozpoczęli przedłużony okres leczenia, przerwało leczenie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena wyniku Child-Pugha i UK-MELD; - ocena objętości śledziony; - ocena parametrów hematologicznych; - ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia; - profil bezpieczeństwa; - darzenia związane z infuzją; - obecność przeciwciał przeciwlękowych. 	<p>udokumentowanych objawów klinicznych niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy: udowodnioną zaawansowaną chorobę wątroby, histologicznie potwierdzony nawrót choroby u pacjentów, którzy przebyli przeszczep wątroby lub hematopoetycznych komórek macierzystych, trwałą dyslipidemię, podejrzenie zespołu złego wchłaniania lub inny objaw kliniczny niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku rozrodczym mieli wyrazić zgodę na stosowanie wysoce niezawodnej metody antykoncepcji (spodziewany odsetek niepowodzeń <5% rocznie) od wizyty przesiewowej do 4. tygodni po przyjęciu ostatniej dawki sebelipazy alfa; - przed przystąpieniem do badania kobiety w wieku rozrodczym miały uzyskać ujemny wynik testu ciążowego w surowicy; - pacjenci otrzymujący terapię modyfikującą stężenie lipidów musieli przyjmować stałą dawkę leku lub stały schemat aferezy przez co najmniej 4. tygodnie przed leczeniem i wyrażać chęć pozostania na stałej dawce przez co najmniej pierwsze 12. tygodni leczenia; - pacjenci otrzymujący leki stosowane w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (np. glitazony, duże dawki witaminy E, metforminę, kwas ursodeoksycholowy) powinni przyjmować stałą dawkę przez co najmniej 4. tygodnie przed leczeniem i wyrażać chęć kontynuowania leczenia stałą dawką przez co najmniej pierwsze 12. tygodni leczenia.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przyczyny aktywnej choroby wątroby innej niż niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy, które nie były odpowiednio leczone (np. przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby); - pacjenci którzy nie są w stanie lub nie chcą zastosować się do procedur badania; <ul style="list-style-type: none"> - otrzymanie przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych lub wątroby w okresie <2 lat od momentu podania leczenia; - pacjentki karmiące piersią lub w ciąży; - pacjenci ze współistniejącymi chorobami innymi niż powikłania związane z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, które są nieodwracalne lub wiążą się z wysokim ryzykiem śmiertelności w ciągu 6. miesięcy lub mogą zakłócać przestrzeganie zasad badania lub interpretację danych; - narażenie na jakikolwiek badany produkt małocząsteczkowy w ciągu 30 dni od badania przesiewowego i w ciągu 60 dni od badania przesiewowego w przypadku substancji biologicznej; - znana nadwrażliwość na jaja.
Badanie VITAL (LAL-CL03) [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76]	Badanie II/III fazy, wieloośrodkowe (12 ośrodków w 9 krajach), prospektywne, otwarte, typu IID [^] .	<p>Niemowlęta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, N=9.</p> <p><u>Grupa badana:</u> sebelipaza alfa, której początkowa dawka</p>	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Do 5 lat.	5/9 pacjentów ukończyło ≥24 miesiące uczestnictwa w badaniu; 4 pacjentów zmarło.	<p><u>Główny punkt końcowy</u> - przeżycie całkowite w 12 miesiącu życia.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - ocena przeżycia po 12 miesiącach życia,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z wieku <8 miesięcy w momencie podania pierwszej dawki sebelipazy alfa, z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu i/lub mutacją genu <i>LIPA</i>, z zaburzeniami wzrostu/rozwoju i innymi

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, danych z abstraktów konferencyjnych, rejestrów oraz dokumentów od Zamawiającego.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Od kwietnia 2011 roku do stycznia 2016 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 7 punktów.</p>	<p>wynosiła 0,35 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień.</p> <p>Dozwolone były modyfikacje stosowanej dawki (do maksymalnie 5 mg/kg).</p> <p>Pacjenci mogli jednocześnie stosować leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>; BSC) - dietę niskotłuszczową/ niskocholesterolową, suplementy diety (w tym średnio-łańcuchową formułę triglicerydów, żywienie pozajelitowe, chelaty kwasów żółciowych, takie jak cholestyramina oraz mogli mieć wykonywane transfuzje).</p>			<p>przeprowadzana co 6 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena wzrostu/rozwoju na podstawie siatek centylowych WHO, dostosowana do wieku, ocena masy ciała; - ocena parametrów związanych z lipidami: zmiana poziomu LDL-cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL, - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby, w tym: zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny całkowitej; - ocena objętości wątroby i śledziony; - normalizacja poziomu hemoglobiny bez transfuzji; - test rozwoju Denver II (oparty na wynikach i zgłaszanych przez rodziców); - reakcje związane z infuzją; - profil bezpieczeństwa, w tym immunogenność. 	<p>cechami szybkiej progresji choroby, widocznymi przed 6. miesiącem życia;</p> <ul style="list-style-type: none"> - kryteriami zaburzenia wzrostu/rozwoju było zmniejszenie masy ciała o dwa lub więcej z 11 głównych centyli (99, 97, 95, 90, 75, 50, 25, 10, 5, 3, 1) według standardowego wskaźnika masy ciała (WFA) w zależności od wieku Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) lub masa ciała poniżej 10 centyla na standardowym wykresie WHO-WFA i brak przyrostu masy ciała w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym lub utrata więcej niż 5% masy urodzeniowej po 2 tygodniach życia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci podawani mieloablacji lub innemu leczeniu kondycjonującemu do przeszczepu oraz przebyty przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych lub przeszczep wątroby.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Badanie LAL-CLO8 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76]</p>	<p>Badanie II fazy, wieloośrodkowe (5 ośrodków w 4 krajach), prospektywne, otwarte, typu IID[^]</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, danych z abstraktów konferencyjnych, rejestrów oraz dokumentów od Zamawiającego.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Rekrutacja pacjentów od czerwca 2014 roku do maja 2016 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 7 punktów.</p>	<p>Niemowlęta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, N=10.</p> <p><u>Grupa badana:</u> sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg mc. raz na tydzień.</p> <p>Dawka była zwiększana do 3,0 mg/kg u pacjentów, którzy spełniali kryteria zwiększania dawki określone w protokole. U pacjentów, którzy w dalszym ciągu spełniali kryteria do zwiększania dawki, rozważano zwiększenie dawki do 5,0 mg/kg na tydzień. Zgodnie z poprawką do protokołu dla danego kraju, u pacjentów w Wielkiej Brytanii można było rozważyć dalsze zwiększenie dawki do 7,5 mg/kg raz na tydzień, jeśli dokładna analiza przypadku wykaże, że u pacjenta w dalszym ciągu występują oznaki progresji choroby po dawce 5,0 mg/kg raz w tygodniu. W przypadku pacjentów, którzy byli</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Do 3 lat.</p>	<p>2/10 pacjentów zmarło, żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu.</p>	<p><u>Główny punkt końcowy</u> - profil bezpieczeństwa i tolerancji leku.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - ocena przeżycia; - ocena wzrostu/rozwoju na podstawie siatek centylowych WHO, dostosowana do wieku, ocena masy ciała; - ocena parametrów związanych z lipidami zmiana poziomu LDL-cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL, - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby, w tym: zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny całkowitej; ocena objętości wątroby i śledziony oraz stłuszczenia i zwłóknienia wątroby; - ocena pacjentów niewymagających transfuzji krwi; - test rozwoju Denver II (oparty na wynikach</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - niemowlęta z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu i/lub mutacją genu <i>LIPA</i>, objawami przedmiotowymi i podmiotowymi szybkiej progresji choroby, wymagającymi pilnej interwencji medycznej, w tym (ale nie tylko ograniczone do poniższych punktów): (1) znaczne wzdęcie brzucha i hepatomegalia; (2) zhamowanie rozwoju, o czym świadczy stosunek masy ciała do wzrostu co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej średniej dla płci i wieku; krzywa masy ciała przecięta w dół o więcej niż 2 główne linie percentyla na krzywych wzrostu WHO po wcześniejszym stabilnym wzroście; (3) zaburzenia krzepnięcia; (4) ciężka niedokrwistość; (5) rodzeństwo z szybko postępującym przebiegiem niedoboru kwaśnej lizosomalnej lipazy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z klinicznie istotną chorobą współistniejącą lub po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych lub wątroby; - pacjenci w wieku powyżej 8 miesięcy w momencie przyjęcia pierwszej dawki sebelipazy alfa.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		leczeni przez co najmniej 96 tygodni i otrzymywali stałą dawkę sebelipazy alfa przez co najmniej 24 tygodnie można było rozważyć zmianę schematu dawkowania na wlewy sebelipazy alfa podawane na co drugi tydzień.			i zgłaszanych przez rodziców); - reakcje związane z infekcją; - ocena stanu odżywienia.	
LAL-1-NH01 [20], [21], [22], [76]	<p>Badanie jednoramienne, wielośrodkowe, retrospektywne, otwarte, typu IVC[^]</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie danych z EPAR, danych oz Zamawiającego oraz rejestru – część pacjentów z tego badania stanowiło historyczną grupę kontrolną do zestawienia wyników z badaniem VITAL i LAL-CL08.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Badanie obejmowało pacjentów zdiagnozowanych od</p>	<p>Pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, zdiagnozowanym do 2 roku życia, N=36.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Pacjenci nieleczeni sebelipazą alfa, z naturalnym przebiegiem choroby, stosujący jedynie leczenie wspomagające w postaci odpowiedniego żywienia, transfuzji krwi itp.</p> <p>Do porównania z danymi z badania VITAL i LAL-CL08 wykorzystano dane 21 pacjentów, po dopasowaniu charakterystyk populacji.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Kwestionariusz został wysłany do około 500 lekarzy, zidentyfikowanych na podstawie przeglądu literatury medycznej i skierowań od innych lekarzy otrzymujących kwestionariusz, w 44 krajach. Pobrano określone dane demograficzne i kliniczne od kwalifikujących się pacjentów przeglądu karty klinicznej i wprowadzono do formularzy opisów przypadków (CRF) w celu dalszej</p>	<p>Jeden chory okazał się być częścią jednego z badań przeprowadzonych dla wnioskowanej interwencji. Ostatecznie do analizy włączono 35 kwalifikujących się chorych</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> - ocena naturalnego przebiegu choroby; w tym: - ocena metod diagnozy choroby; - analiza cech demograficznych i rodzinnej historii choroby; - pomiary antropometryczne; - wyniki badań fizykalnych i biochemicznych (w tym ocena czynności nadnerczy, badania hematologiczne i stosunek CD4 do CD8); - analiza danych z biopsji wątroby i badań obrazowych; - ocena parametrów antropometrycznych i profilu lipidowego;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie kliniczne niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w ciągu pierwszych 2 lat życia, potwierdzone analizą aktywności enzymu lub analizą mutacji genu <i>LIPA</i> między 1 stycznia 1985 r. a 30 września 2011 r.; Ważne: chorobę zdiagnozowano na podstawie badania aktywności enzymatycznej u 34 pacjentów (97%); - dostępność dokumentacji medycznej w tym: daty urodzenia, płci, daty śmierci lub wieku w momencie zgonu, masy ciała w momencie urodzenia (lub pierwszego dostępnego pomiaru masy ciała), i co najmniej jednego zarejestrowanego pomiaru masy ciała uzyskanego ≥ 4 tygodnie później (ale przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia mającego na celu wyleczenie), data przeprowadzenia testu, wynik i nazwa ośrodka badawczego pod kątem aktywności enzymu lub analizy mutacji LIPA; data rozpoczęcia procedury przeszczepu hematopoetycznych komórek</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	1 stycznia 1985 r. do 30 września 2011 r . Sponsor: Alexion Pharmaceuticals Ocena w skali NICE: 6 punktów.		analizy. W przypadku każdego pacjenta żyjącego według ostatniego przeglądanego zapisu w karcie kontaktowano się z jego lekarzem przed zablokowaniem bazy danych w celu określenia statusu przeżycia pacjenta.		- szczegóły wszelkich interwencji wspierających (np. wsparcie żywieniowe, w tym stosowanie żywienia pozajelitowego, transfuzje krwi); - wyniki sekcji zwłok. W analizie klinicznej uwzględniono wyniki z badania LAL-1-NH01 dla punktów końcowych zbieżne z punktami końcowymi raportowanymi w badaniu VITAL, dla chorych o zbliżonej charakterystyce klinicznej	macierzystych lub przeszczepu wątroby, jeśli takie zabiegi miały miejsce. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak potwierdzonej diagnozy, brak odpowiednich danych medycznych; - żyjący chorzy z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.
Demaret i wsp. 2021 [19]	Badanie ogólnokrajowe, retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, typu IVB^ Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. Sponsor:	Pacjenci z chorobą Wolmana (z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o wczesnym początku), N=5. <u>Grupa badana:</u> sebelipaza alfa, podawana dożylnie w dawce 3 mg/kg masy ciała raz w tygodniu. U jednego z pacjentów przeprowadzono próbę wlewów co dwa tygodnie, z dawką w przybliżeniu dwukrotnie	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> mediana czasu leczenia 7 lat (zakres: 1-10 lat) i obserwacji 10 lat.	Brak osób utraconych z okresu leczenia u obserwacji. W momencie publikacji wszyscy pacjenci żyli (przeżycie 100%).	<u>Punkty końcowe:</u> - ocena parametrów związanych z profilem lipidowym; - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby; - ocena parametrów związanych ze wzrostem; - ocena przeżycia całkowitego; - ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia; - poziom witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z potwierdzoną chorobą Wolmana (niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy o wczesnym początku) za pomocą badania aktywności enzymatycznej lizosomalnej kwaśnej lipazy i analizy mutacji w genie <i>LIPA</i> ; - pacjenci, którzy otrzymywali długoterminowe leczenie sebelipazą alfa we Francji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy przeszli przeszczep wątroby lub hematopoetycznych komórek macierzystych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	brak sponsora. <u>Ocena w skali NICE:</u> 4 punkty.	większą od tygodniowej (5 mg/kg/co 2 tygodnie). Podczas leczenia pacjentom zalecono cholestyraminę, suplementy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i specjalną dietę (bogatą w średniołańcuchowe triglicerydy a ubogą w długołańcuchowe kwasy tłuszczowe).				
Badania o niższej wiarygodności – opisy przypadków						
Ghosh i wsp. 2018 [57]/Slae i wsp. 2018 [58]	Opis serii przypadków z dwóch badań, pewna forma opracowania zbiorczego (uwzględnione dane pacjentów z badania VITAL i LAL-CL08 oraz prawdopodobnie jeszcze dodatkowych dwóch pacjentów). Badanie opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych. <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> brak danych.	Niemowlęta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, zdiagnozowanej w 6. miesiącu życia, N=21. <u>Schemat leczenia:</u> enzymatyczna terapia zastępcza, z użyciem sebelipazy alfa (w badaniu VITAL i LAL-CL08 stosowano wnioskowaną interwencję w większości przypadków zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem).	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 60 miesięcy.	Brak danych.	- ocena parametrów odnoszących się do zaburzeń wzrostu (masa ciała, długość ciała, średni obwód ramienia)	Nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Huffaker i wsp. 2019 [59]	<p>Opis przypadku, typu IVD[^].</p> <p>Badanie opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na sebelipazę alfa i których poddano odczulaniu, N=3.</p> <p>Pacjent 1: 47-letni mężczyzna z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i porażeniem mózgowym. Po 12. tygodniu leczenia wystąpiła reakcja nadwrażliwości.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg co dwa tygodnie aż do 12. tygodnia leczenia; - po pierwszej reakcji nadwrażliwości: dekschlorfeniramina w dawce 5 mg dożylnie i hydrokortyzon w dawce 100 mg dożylnie; - przed kolejnym podaniem sebelipazy alfa: dekschlorfeniramina w dawce 5 mg dożylnie i paracetamolem w dawce 1000 mg dożylnie;</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brak danych.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- ocena objawów świadczących o reakcji nadwrażliwości na sebelipazę alfa; - ocena przebiegu odczulania</p>	<p>Nie dotyczy.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>- odczulanie: pięć prób odczulania na dawkę 1 mg/kg sebelipazy alfa w 9-15 etapach, zaczynając od 0,001% pełnej dawki oraz dekschlorofeniramina w dawce 5 mg dożylnie na 1 godzinę wcześniej; pierwsze dwie próby obejmowały także metyloprednizolon w dawce 60 mg dożylnie;</p> <p>- docelową dawkę sebelipazy alfa zmniejszono do 0,35 mg/kg co drugi tydzień, co pacjent tolerował poprzez odczulanie.</p> <p>Pacjent 2: 6-tygodniowa kobieta. Po zwiększeniu dawki sebelipazy alfa do 3 mg/kg wystąpiła reakcja nadwrażliwości.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg co drugi tydzień. Dawkę zwiększono do 3 mg/kg; - po pierwszej reakcji nadwrażliwości: chlorfenamina w dawce 1,25 mg [250 µg/kg i hydrokortyzon w dawce 25 mg domięśniowo;</p>				

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>- po kolejnej reakcji nadwrażliwości: epinefryna domięśniowo (150 µg roztworu 1:1000), epinefryna w nebulizacji (1 ml roztworu 1:10000), hydrokortyzon w dawce 25 mg i chlorfenaminę w dawce 1,25 mg domięśniowo;</p> <p>- odczulanie: 8 etapów z 3-godzinnymi przerwami do dawki docelowej 0,35 mg/kg sebelipazy alfa;</p> <p>- docelową dawkę sebelipazy alfa zmniejszono do 2 następnie 3 mg/kg co drugi tydzień.</p> <p>Pacjent 3: 13-letni mężczyzna. Po 5–7,5 godziny po zakończeniu pierwszego 2-godzinnego wlewu sebelipazy alfa, który wykonano bez leczenia wstępnego, nastąpiła reakcja nadwrażliwości.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg; - difenhydramina w dawce 25 mg doustnie; - po pierwszej reakcji nadwrażliwości: 				

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		prednizon w dawce 25 mg i cetyryzyna w dawce 10 mg doustnie; - odczulanie: 10 etapów z 2-godzinnyimi przerwami do docelowej dawki 0,35 mg/kg; - dawkę docelową zwiększano do 1 mg/kg.				
Payen i wsp. 2022 [60]	Opis przypadku, typu IVC^. Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego. <u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy. <u>Sponsor:</u> brak danych.	Dzieci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy: pięciu pacjentów z chorobą Wolmana i ośmiu z chorobą spichrzania estrów cholesterolu, N=13. <u>Schemat leczenia:</u> pacjenci z chorobą Wolmana otrzymywali sebelipazę alfa w dawce 3 mg/kg/raz na tydzień, ze zwiększeniem dawki do 5 mg/kg/raz na tydzień. Pacjenci z chorobą spichrzania estrów cholesterolu otrzymywali 1 mg/kg sebelipazy alfa co drugi tydzień.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> okres leczenia wynosił 7,5 roku w przypadku pacjentów z chorobą spichrzania estrów cholesterolu (zakres: od 2 do 8) i 8 lat w przypadku choroby Wolmana (zakres: od 2 do 10). Okres obserwacji wynosił co najmniej 2 lata.	Nie dotyczy.	- zmiana profilu lipidowego; - ocena czynności wątroby; - profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z wątrobą)	Nie dotyczy.
Lyon i wsp. 2020 [61]/ Maciejko i wsp. 2017 [62]	Opis przypadku, typu IVC^. Badanie opublikowane w postaci pełnotekstowej	Rodzeństwo z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o późnym początku, N=4. <u>Schemat leczenia:</u>	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> okres leczenia wynosił 104 tygodnie.	Nie dotyczy.	- zmiana stężenia lipidów, lipoprotein i transaminaz wątrobowych w surowicy; - ocena obrazu histopatologicznego	Nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	publikacji i abstraktu konferencyjnego. <u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy. <u>Sponsor:</u> brak danych.	sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na 2 tygodnie. Dawkę zwiększono do 2 mg/kg/raz na 2 tygodnie po 56. tygodniach leczenia u dwóch pacjentów ze względu na niewystarczającą poprawę dyslipidemii. Po 8. tygodniach terapii wyższą dawką nie zaobserwowano dodatkowej poprawy w poziomie lipidów i enzymów wątrobowych, w związku z czym dawkę powrócono do 1 mg/kg/raz na 2 tygodnie.			wątroby (stłuszczenie i zwłóknienie wątroby)	
Santos Silva i wsp. 2018 [63]	Opis przypadku, typu IVD [^] . Badanie opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji. <u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy. <u>Sponsor:</u> brak danych.	<p>Niemowlęta z opóźnionym rozpoznaniem wczesnej postaci niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, którą początkowo błędnie zdiagnozowano jako rodzinną limfocystozę hemofagocytarną, N=2.</p> <p>Pacjent 1: portugalskie niemowlę płci męskiej.</p> <p>Schemat leczenia:</p>	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brak danych.	Nie dotyczy.	- ocena parametrów związanych z wystąpieniem limfocystozy hemofagocytarnej; - ocena prawidłowego rozwoju; - aktywność lizosomalnej kwaśnej lipazy	Nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>- leczenie ze względu na podejrzenie limfocytozy hemofagocytarnej: cyklosporyna i deksametazon dożylnie dwa razy dziennie, etopozyd dożylnie raz w tygodniu i gamma-globulina dożylnie raz w miesiącu;</p> <p>- suplementy zawierające maltodekstrynę, triglicerydy średniołańcuchowe oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach;</p> <p>- sebelipaza alfa w jednorazowej dawce 1 mg/kg.</p> <p>Pacjent 2: polskie niemowlę płci żeńskiej.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- leczenie ze względu na podejrzenie limfocytozy hemofagocytarnej: cyklosporyną A i deksametazonem dożylnie;</p> <p>- 20% albumina;</p> <p>- sebelipaza alfa w początkowej dawce 1 mg/kg/raz w tygodniu (dwa tygodnie) a</p>				

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		następnie 3 mg/kg (dwa tygodnie) i 5 mg/kg (dwa tygodnie).				
Cossette i wsp. 2022 [64]	<p>Opis przypadku, typu IVD[^].</p> <p>Badanie opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Niemowlę, u którego w wieku trzech miesięcy zdiagnozowano ciężki, szybko postępujący niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej, N=1.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - lansoprazol w celu złagodzenia refluksu żołądkowo-przełykowego; - hydrokortyzon; - sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na tydzień. Ze względu na niewystarczającą poprawę, dawkę zwiększono do 4 mg/kg/raz na tydzień.</p>	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brak danych.	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - ocena wyników biochemicznych krwi; - ocena rozmiaru wątroby i śledziony; - ocena progresji masy ciała, wzrostu i wskaźnika masy ciała w czasie 	Nie dotyczy.
Tummolo i wsp. 2016 [65]	<p>Opis przypadku, typu IVD[^].</p> <p>Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u></p>	<p>Dwójka rodzeństwa z zachowaną funkcją wątroby, u którego rozpoczęto leczenie enzymatyczną terapią zastępczą w odpowiedzi na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy, N=2.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - symwastatyna;</p>	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> okres leczenia wyniósł co najmniej 9 miesięcy.	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - ocena aktywności aminotransferaz wątrobowych, stężenia cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein i triglicerydów 	Nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	brak danych.	- sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie.				
Murakami i wsp. 2016 [66]	Opis przypadku, typu IVD [^] . Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego. <u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy. <u>Sponsor:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Dwa przypadki japońskich pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej sebelipazę alfa w badaniu III fazy (ARISE), N=2. <u>Schemat leczenia:</u> - sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> okres leczenia wynosił co najmniej 52. tygodnie.	Nie dotyczy.	- ocena aktywności aminotransferaz wątrobowych, stężenia cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein i triglicerydów; - ocena rozmiaru wątroby i śledziony	Nie dotyczy.
Hart i wsp. 2019 [67]	Opis przypadku, typu IVD [^] . Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego. <u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy. <u>Sponsor:</u> brak danych.	Pacjent z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, któremu wstępnie zdiagnozowano limfohistiocytozę hemofagocytarną, N=1. <u>Schemat leczenia:</u> - obalizumab; - sebelipaza alfa w dawce 3 mg/kg/raz na tydzień, ze zwiększeniem dawki do 5 mg/kg/raz na tydzień.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brak danych.	Nie dotyczy.	- ocena prawidłowego rozwoju; - ocena wskaźników stanu zapalnego	Nie dotyczy.
Zharkova i wsp. 2019 [68]	Opis przypadku, typu IVD [^] .	Pacjentka w wieku 17-lat, u której	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u>	Nie dotyczy.	- ocena aktywności aminotransferaz	Nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Badanie opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>stwierdzono powiększenie wątroby i śledziony, podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ciężką dyslipidemię i ogólnoustrojową miażdżycę, N=1.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - sebelipaza alfa w dawce 3 mg/kg/raz na tydzień.</p>	brak danych.		<p>wątrobowych, profilu lipidowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena parametrów biochemicznych krwi; - ocena wielkości i czynności wątroby i śledziony; - ocena wielkości żył wrotnych i śledzionowych; - ocena gęstości wątroby, żył wrotnych i śledzionowych oraz węzłów chłonnych; - ocena zwapnienia blaszek miażdżycowych 	
AlSayed i wsp. 2017 [69]	<p>Opis przypadku, typu IVD[^].</p> <p>Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p>	<p>Pacjentka w wieku 2 lat, z ciężką postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku niemowlęcym, N=1.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - leczenie limfocytozy hemofagocytarnej za pomocą cyklosporyny i deksametazonu; - sebelipaza alfa w dawce 3 mg/kg/raz na tydzień, którą zwiększono do 3 mg/kg/raz na tydzień przez 10 tygodni oraz do 5 mg/kg/raz na tydzień a następnie do 5 mg/kg/dwa razy w tygodniu od 20. do 36.</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> okres leczenia wynosił 69. tygodni.</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - ocena stężenia ferrytyny w surowicy; - ocena objętości wątroby i śledziony; - zdarzenia niepożądane w odpowiedzi na leczenie sebelipazą alfa 	Nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		tygodnia i od 37. do 68. tygodnia				
Soll i wsp. 2019 [70]	<p>Opis przypadku, typu IVD[^].</p> <p>Badanie opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u> German Research Foundation i Open Access Publication Funds of Charité - Universitätsmedizin Berlin.</p>	<p>Pacjent z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, N=1.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - symwastatyna w dawce 10 mg; - atorwastatyna; - sebelipaza alfa w dawce dostosowanej do masy ciała, rozcieńczona w 0,9% chlorku sodu w odstępach dwutygodniowych</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> okres leczenia wynosił co najmniej 24. miesiące.</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - ocena stężenia aminotransferaz wątrobowych i profilu lipidowego; - ocena objętości i czynności wątroby i śledziony; - ocena rozwoju fizycznego i psychicznego; - zdarzenia niepożądane w odpowiedzi na leczenie sebelipazą alfa 	Nie dotyczy.
Garikipati i wsp. 2022 [71]	<p>Opis przypadku, typu IVD[^].</p> <p>Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p>	<p>Pacjent cierpiący na lizosomalną chorobę spichrzeniową powodującą uszkodzenie wątroby, N=1.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brak danych.</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - ocena stężenia aminotransferaz wątrobowych; - ocena aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy; - ocena objętości i czynności wątroby 	Nie dotyczy.
Grant i wsp. 2020 [72]	<p>Opis przypadku, typu IVD[^].</p>	<p>Rodzeństwo z niedoborem lizosomalnej kwaśnej</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brak danych.</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - ocena stężenia aminotransferaz 	Nie dotyczy.

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego. <u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy. <u>Sponsor:</u> brak danych.	lipazy i długotrwałą wiremą Epsteina-Barr, N=2. <u>Schemat leczenia:</u> - sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie, zwiększaną do 3 mg/kg/raz na dwa tygodnie			wątrobowych i profilu lipidowego	
Ashok i wsp. 2018 [73]	Opis przypadku, typu IVD [^] . Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego. <u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy. <u>Sponsor:</u> brak danych.	Dziewczynka pochodzenia francusko-walijskiego z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, N=1. <u>Schemat leczenia:</u> - sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brak danych.	Nie dotyczy.	- ocena stężenia aminotransferaz wątrobowych i profilu lipidowego; - ocena aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy; - ocena sztywności wątroby; - zdarzenia niepożądane w odpowiedzi na leczenie sebelipazą alfa	Nie dotyczy.

[^] Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa, GGN-górna granica normy; ULN – dolna granica normy, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia, LDL – lipoproteiny niskiej gęstości, HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości, m.c. – masa ciała.

Tabela 104. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie ARISE [23]-[46], na podstawie danych z referencji [23] - faza randomizowana.

Cecha	Grupa badana: sebelipaza alfa 1 mg/kg co 2 tygodnie, N=36	Grupa badana: placebo, N=30
Wiek podczas badania przesiewowego, średnia (SD), mediana (zakres) [lata]	17 (12), mediana: 13,5 (zakres: 4-54)	15 (10), mediana: 13,0 (zakres: 4-58)
Kategoria wiekowa badania przesiewowego, n (%)	<12 lat	10 (33%)
	≥12 lat do <18 lat	14 (47%)
	≥18 lat	6 (20%)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana: sebelipaza alfa 1 mg/kg co 2 tygodnie, N=36	Grupa badana: placebo, N=30
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby, średnia (SD), mediana (zakres) [lata]		8 (8), mediana: 5,0 (zakres: 0-42)	5 (5), mediana: 4,0 (0-20)
Płeć, n (%)	Męska	18 (50%)	15 (50%)
	Żeńska	18 (50%)	15 (50%)
Rasa, n (%) ^a	Biała	27 (75%)	28 (93%)
	Inna	9 (25%)	2 (7%)
Wzrost <5 centyla w populacji chorych ≤18 roku życia, n (%)		3/26 (12%)	3/24 (12%)
Mutacja genu <i>LIPA</i> , n (%)	Homozygotyczna c894 G>A	11 (31%)	10 (33%)
	Heterozygota złożona c974 G>A	17 (47%)	18 (60%)
	Inna mutacja	8 (22%)	2 (7%)
Poziom aminotransferazy alaninowej	Średnia (SD); U/l	105 (45)	99 (42)
	Mediana (zakres), U/l	90,0 (52-212)	86,5 (50-237)
	≥3x GGN ^b	10 (28%)	8 (27%)
Poziom aminotransferazy asparaginianowej	Średnia (SD); U/l	87 (34)	78 (35)
	Mediana (zakres), U/l	74,5 (41-173)	71,0 (39-220)
	≥3x GGN ^c	7 (19%)	2 (7%)
Poziom gamma glutamylotransferazy	Średnia (SD); U/l	52 (46)	52 (60)
	Mediana (zakres), U/l	37,5 (14-239)	34,0 (13-333)
	Przekroczona granica normy ^d	13 (36%)	12 (40%)
Bilirubina całkowita, średnia (SD), mediana (zakres) [μmol/l]		18 (16), mediana: 13,5 (zakres: 6-76)	19 (16), mediana: 13,0 (zakres: 5-80)
Zawartość tłuszczu w wątrobie ^e , średnia (SD), mediana (zakres) [%]		8,7 (4,0), mediana: 7,7 (zakres: 3,3-25,4)	8,2 (2,8), mediana: 7,9 (zakres: 2,2-13,1)
Wyniki biopsji wątroby ^f , n/N (%)	Zwłóknienie	19/19 (100%)	13/13 (100%)
	Włóknienie mostkowe	10/19 (53%)	5/13 (38%)
	Marskość	5/19 (26%)	5/13 (38%)
Objętość wątroby – wielokrotność prawidłowej wartości ^g , średnia (SD), mediana (zakres)		1,4 (0,4), mediana: 1,4 (zakres: 0,8-2,9)	1,4 (0,3), mediana: 1,4 (zakres: 1,1-2,2)
Cholesterol całkowity, średnia (SD), mediana (zakres) [mg/dl]		252,5 (60,7), mediana: 253,0 (zakres: 121-355)	296,7 (75,4), mediana: 278,0 (zakres: 191-440)
Cholesterol LDL, średnia (SD), mediana (zakres) [mg/dl]		189,9 (57,2), mediana: 193 (zakres: 70-280)	229,5 (70,0), mediana: 213 (zakres: 135-378)
Pacjenci z cholesterolem LDL ≥190 mg/dl, n (%)		18 (50%)	20 (67%)
Cholesterol nie-HDL, średnia (SD), mediana (zakres) [mg/dl]		220,5 (61,4), mediana: 223,5 (zakres: 93-332)	263,8 (75,4), mediana: 241,5 (zakres: 155-408)
Cholesterol HDL, średnia (SD), mediana (zakres) [mg/dl]		32,4 (7,1), mediana: 32,0 (zakres: 18-48)	33,4 (7,4), mediana: 33,5 (zakres: 16-47)
Triglicerydy, średnia (SD), mediana (zakres) [mg/dl]		152,8 (54,4), mediana: 138,0 (65-307)	174,4 (65,9), mediana: 170,0 (zakres: 66-361)
Pacjenci z triglicerydami ≥200 do <500 mg/dl, n (%)		6 (17%)	8 (27%)
Stosowane leki obniżające poziom lipidów, n (%)	Statyny	14 (39%)	9 (30,0%)
	Inne	3 (8%)	1 (3%)
	≥1 lek	15 (42%)	11 (37%)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego.
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana: sebelipaza alfa 1 mg/kg co 2 tygodnie, N=36	Grupa badana: placebo, N=30
Apolipoproteina A1, średnia (SD), mediana (zakres) [mg/dl]	N=34 102,5 (17,9) mediana: 101,0 (zakres: 60–146)	N =28 102,1 (17,6) mediana: 102,0 (zakres: 58–133)
Apolipoproteina B, średnia (SD), mediana (zakres) [mg/dl]	N =34 148,0 (36,3) mediana: 146,5 (zakres: 65–200)	N =28 168,9 (32,2) mediana: 172,5 (zakres: 104–200)
Czas protrombinowy, średnia (SD), mediana (zakres) [sek.]	N =27 13,5 (3,2) mediana: 12,3 (zakres: 9,7–26,0)	N =23 13,8 (2,8) mediana: 12,9 (zakres: 11,1–20,0)
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, średnia (SD), mediana (zakres) [sekundy]	N =32 31,5 (5,4) mediana: 31,2 (zakres: 21,0–48,8)	N =29 31,7 (4,9) mediana: 30,8 (zakres: 24,5–42,3)
Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), średnia (SD), mediana (zakres)	N =35 1,2 (0,2) mediana: 1,1 (zakres: 0,9–2,2)	N =30 1,1 (0,1) mediana: 1,1 (zakres: 0,9–1,3)
Liczba płytek krwi, średnia (SD), mediana (zakres) [/mm³]	N =33 226 800 (76 520) mediana: 235 000 (zakres: 37 000–414 000)	N =29 242 900 (83 030) mediana: 228 000 (zakres: 80 000–442 000)
Albumina, średnia (SD), mediana (zakres) [g/l]	42,1 (2,8) mediana: 42,0 (zakres: 33–47)	43,3 (3,0) mediana: 43,5 (zakres: 32–47)
Fosfataza alkaliczna, średnia (SD), mediana (zakres) [U/l]	255,7 (139,8) mediana: 273,5 (zakres: 62–519)	268,5 (129,1) mediana: 303,0 (zakres: 59–490)
Komentarz	W ocenie autorów głównej publikacji do badania ARISE, grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.	

GGN – górna granica normy; LDL – lipoproteiny niskiej gęstości; HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości; U – jednostka.

^arasa była raportowana przez samych chorych

^bgórna granica normy dla aktywności ALT, którą zastosowano w centralnym laboratorium, wynosiła 34 U/l w przypadku chorych płci żeńskiej w wieku od 4 do 69 lat i chorych płci męskiej w wieku od 4 do 10 lat oraz 43 U/l dla chorych płci męskiej w wieku od 10 do 69 lat. Informacje dostarczone przez centralne laboratorium obejmowały nakładające się przedziały wiekowe.

^cprawidłowy zakres wartości AST, stosowany przez centralne laboratorium wynosił, w przypadku chorych płci żeńskiej: 10–48 U/l dla wieku od 4 do 7 lat, 10–40 U/l dla wieku od 7 do 18 lat oraz 9–34 U/l dla wieku od 18 do 59 lat, natomiast w przypadku chorych płci męskiej: 10–59 U/l dla wieku od 4 do 7 lat, 10–40 U/l dla wieku od 7 do 18 lat oraz 11–36 U/l dla wieku od 18 do 59 lat. Informacje dostarczone przez centralne laboratorium obejmowały nakładające się przedziały wiekowe

^dGGN dla aktywności gamma-glutamylotransferazy, którą zastosowano w centralnym laboratorium wynosiła, w przypadku chorych płci żeńskiej: 24 U/l dla wieku od 4 do 10 lat, 33 U/l dla wieku od 10 do 18 lat oraz 49 U/l dla wieku od 18 do 59 lat, natomiast w przypadku chorych płci męskiej: 24 U/l dla wieku od 4 do 10 lat, 51 U/l dla wieku od 10 do 18 lat oraz 61 U/l dla wieku od 18 do 59 lat. Informacje dostarczone przez centralne laboratorium obejmowały nakładające się przedziały wiekowe

^ebrak danych dla 1 chorego z grupy badanej oraz 4 chorych z grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do średniego odsetka zawartości tłuszczu w wątrobie na początku badania pomiędzy chorymi, którzy stosowali leki obniżające stężenie lipidów, a tymi, którzy tego nie robili (odpowiednio 9% i 8%).

^fzwłóknienie zdefiniowano jako wynik w skali Ishaka ≥ 1 , mieszczący się w zakresie od 0 do 6, przy czym wyższe wyniki wskazywały na wyższy stopień zwłóknienia. Włóknienie mostkowe zdefiniowano jako uzyskanie wartości 3 lub 4 w skali Ishaka, natomiast marskość wątroby jako wynik w skali Ishaka wynoszący 5 lub 6

^gbrak danych dla 3 chorych z grupy badanej oraz 2 chorych z grupy kontrolnej.

Tabela 105. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56], na podstawie danych z referencji [47].

Cecha		Grupa badana: sebelipaza alfa, N=31
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii [lata]	Średnia (SD)	16,9 (14,7)
	Mediana (zakres)	11,7 (3-55)
Rozkład wieku osób, które wyraziły świadomą zgodę, n (%)	2 do <4 lat	6 (19%)
	4 do 18 lat	16 (52%)
	>18 lat	9 (29%)
Płeć, n (%)	Męska	19 (61%)
	Żeńska	12 (39%)
Rasa, n (%) ^a	Biała	27 (87%)
	Inna	4 (13%)
Czas od postawienia diagnozy [lata]	Średnia (SD)	6,6 (10,4)
	Mediana (zakres)	1,31 (0,1-44,3)
Mutacja w genie <i>LIPA</i> , n (%)	Homozygota pod względem c894 G → A	7 (23%)
	Heterozygota dla c894 G → A	13 (43%)
	Inne mutacje	9 (30%)
	Nie znaleziono wariantów	1 (3%)
Jednoczesne stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów, n (%) ^b	Dowolny	16 (52%)
	Statyna	12 (39%)
	Inne ^c	6 (19%)
Etap według Ishaka, n (%) ^d	Etap 0: Brak zwłóknienia (normalny)	2 (7%)
	Etap 1: Zwłóknienie wrotne (łagodne)	4 (13%)
	Etap 2: Zwłóknienie wrotne (umiarkowane do ciężkiego)	3 (10%)
	Etap 3: Zwłóknienie pomostowe (kilka mostów)	12 (40%)
	Etap 4: Zwłóknienie mostkowe (wiele mostów)	1 (3%)
	Etap 5: Wczesna marskość wątroby	0 (0%)
	Etap 6: Ustalona lub zaawansowana marskość wątroby	8 (27%)

^a wartości procentowe podano w oparciu o liczbę pacjentów z wynikami sekwencjonowania genetycznego *LIPA*. Nie przeprowadzono badania u 1 osoby w grupie wiekowej od 4 do 18 lat; ^b pacjenci mogli otrzymywać więcej niż jeden lek modyfikujący stężenie lipidów; ^c Kolestypol (n=2), kolestyramina (n=2), ezetymib (n=1) lub kwas nikotynowy (n=1); ^d n=30.

Tabela 106. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie VITAL (LAL-CL03) [14]-[18], [21], [22], [76], na podstawie danych z referencji [1] i [14].

Cecha		Grupa badana: sebelipaza alfa, N=9*
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii, mediana (zakres) [lata]		3,0 (1,1-5,8)
Płeć, n (%)	Męska	5 (56%)
	Żeńska	4 (44%)
Rasa, n (%) ^a	Biała	4 (44%)
	Czarna	1 (11%)
	Azjatycka	1 (11%)
	Nieznana	3 (33%)
Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, zakres [miesiące]		0-5,0
Wiek w momencie diagnozy choroby, zakres [miesiące]		0-5,8
Objawy niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, n (%)	Hepatosplenomegalia	9 (100%)
	Wzdęcie brzucha	9 (100%)
	Wymioty	9 (100%)
	Biegunka	9 (100%)
	Zwapnienia nadnerczy	9 (100%)
	Zaburzenia prawidłowego rozwoju	9 (100%)
	Anemia	6 (57%)
	Wodobrzusze	4 (44%)
Parametry hematologiczne, mediana (zakres)	Trombocytopenia (<150 x 10 ⁹ /l)	3 (33%)
	Hemoglobina [g/l]	93 (1,4-103,0)
	Płytki krwi, x10 ⁹ /l	173 (2,6-56,3)
Ferrytyna w surowicy, µg/l		586 (253-48 740)
Zespół dysfunkcji wielonarządowej, n (%)		3 (33%)
Zaburzenia rozwoju/wzrostu/spełnienia kryteriów włączenia*, n (%)	Zmniejszenie masy ciała w ≥2 z 11 głównych centyli	7 (78%)
	Masa ciała <10 centyla i brak przyrostu masy ciała w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym	1 (11%)
	Utrata >5% masy urodzeniowej po 2 tygodniu życia	0 (0%)
	Szybko postępujący przebieg niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy bez spełnienia kryteriów zaburzeń wzrostu	1 (11%)
ALT, mediana (zakres)	U/l	145,0 (16-297)
	µkat/l	2,42 (0,3-5,0)
AST, mediana (zakres)	U/l	125,0 (71-716)
	µkat/l	2,09 (1,2-12,0)
Bilirubina całkowita	mg/dl	1,7 (0,2-27)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana: sebelipaza alfa, N=9*
	29,0 (3-464)

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa; GGN – górna granica normy; LDL – lipoproteiny niskiej gęstości; HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości, U – jednostka. * w celu rekrutacji do badania, pacjenci musieli spełniać co najmniej jedno z wymienionych kryteriów.

Tabela 107. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76], na podstawie danych z referencji [14].

Cecha	Grupa badana: sebelipaza alfa, N=10	
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii, mediana (zakres) [miesiące]	2,8 (0,5-4)	
Płeć, n (%)	Męska	5 (50%)
	Żeńska	5 (50%)
Rasa, n (%)	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (10%)
	Azjatycka	6 (60%)
	Czarna	0 (0%)
	Biała	1 (10%)
	Inna	2 (20%)
	Nieznana	0 (0%)
Parametry antropometryczna, mediana (IQR)		
Masa ciała w zależności od wieku, percentyle WHO^a	1,1 (0,0-8)	
Długość ciała/wzrost w zależności od wieku, percentyle WHO^a	2,9 (0,6-50), N=9	
Obwód w połowie ramienia według wieku, percentyle WHO	0,001 (0,0-0,9), N=5	
Parametry związane z funkcją wątroby, mediana (zakres)		
ALT	U/l	37,0 (28-248), N=9
	μkat/l	0,62 (0,5-4,1), N=9
AST	U/l	99,5 (56-441), N=9
	μkat/l	1,66 (0,9-7,4), N=8
Ferrytyna	μg/l (ng/ml)	1750,5 (481-3020), N=2
Albumina	g/l	20,0 (18-29), N=9
Bilirubina całkowita	mg/dl	0,7 (0,2-3)
	μmol/l	12,0 (4-52), N=9
Parametry hematologiczne, mediana (zakres)		
Hemoglobina [g/l]	90,0 (81-131), N=7	
Płytki krwi, x10⁹/l	146,0 (56-235), N=7	
Objawy niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, n (%)		
Hepatomegalia i/lub hepatosplenomegalia	9 (90%)	

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana: sebelipaza alfa, N=10
Biegunka i/lub wymioty	9 (90%)
Zwapnienia nadnerczy	5 (50%)
Zaburzenia rozwoju/niedożywienie	5 (50%)
Pozostałe	
Objętość wątroby, wielokrotność normy, mediana (zakres)	3,2 (0,1-4), N=7
Objętość śledziony, wielokrotność normy, mediana (zakres)	5,8 (0,7-15), N=8

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa; U – jednostka. A) Na podstawie wielośrodkowej grupy referencyjnej WHO ds. wzrostu, standardy WHO dotyczące wzrostu dziecka z 2006 i 2007 r.. Po ukończeniu 2. roku życia standaryzacja opiera się na tabeli wzrostu CDC z 2000 roku.

Tabela 108. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania LAL-1-NH01 [20], [21], [22].

	Pacjenci z wczesnymi zaburzeniami wzrostu/rozwoju (N=26)	Pacjenci bez wczesnych zaburzeń wzrostu/rozwoju (N=9)	Populacja ogólna		
			Pacjenci nieleczeni (n=25)	Leczeni ^a (N=10)	Wszyscy (N=35)
Płeć, n (%)					
Męska	13 (50%)	6 (67%)	13 (52%)	6 (60%)	19 (54%)
Żeńska	13 (50%)	3 (33%)	12 (48%)	4 (40%)	16 (46%)
Rasa, n (%)					
Azjatycka	8 (31%)	0	8 (32%)	0	8 (23%)
Biała	10 (38%)	7 (78%)	9 (36%)	9 (80%)	17 (49%)
Inna	4 (15%)	1 (11%)	4 (16%)	1 (10%)	5 (14%)
Nieznana	4 (15%)	1 (11%)	4 (16%)	1 (10%)	5 (14%)
Pochodzenie etniczne, n (%)					
Hiszpańskie/Latynoskie	2 (8%)	1 (11%)	2 (8%)	1 (10%)	3 (9%)
Niehiszpańskie/Nielatynoskie	19 (73%)	7 (78%)	18 (72%)	8 (80%)	26 (74%)
Nieznane	5 (19%)	1 (11%)	5 (20%)	1 (10%)	6 (17%)
Pokrewieństwo^b, n (%)					
Tak	15 (58%)	2 (22%)	14 (56%)	3 (30%)	17 (49%)
Nie	8 (31%)	4 (44)	8 (32%)	4 (40%)	12 (34%)
Brak danych	3 (12%)	3 (33)	3 (12%)	3 (30%)	6 (17%)
Rodzeństwo z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, n (%)					

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Pacjenci z wczesnymi zaburzeniami wzrostu/rozwoju (M=26)	Pacjenci bez wczesnych zaburzeń wzrostu/rozwoju (N=9)	Populacja ogólna		
			Pacjenci nieleczeni (n=25)	Leczeni ^a (N=10)	Wszyscy (N=35)
Tak	11 (42%)	1 (11%)	11 (44%)	1 (10%)	12 (34%)
Nie	14 (54%)	4 (44%)	12 (48%)	6 (60%)	18 (51%)
Brak danych	1 (4%)	4 (44%)	2 (8%)	3 (30%)	5 (14%)
Wiek wystąpienia objawów choroby, n (%)					
Do 1 miesiąca życia	-	-	-	-	15 (42,9%)
Do 3 miesiąca życia	-	-	-	-	5 (5,7%)
Leczenie wspomagające, n (%)					
Ogółem	-	-	-	-	33 (94,3%)
Wsparcie żywieniowe	-	-	-	-	25 (71,4%)
Transfuzje krwi	-	-	-	-	22 (62,9%)
Steroidy	-	-	-	-	5 (14,3%)
Pozostałe					
Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, n (%)	-	-	-	-	10 (28,6%)
Stężenie cholesterolu całkowitego w chwili rozpoznania [mg/dl]	-	-	-	-	115,4/ N=18
Stężenie triglicerydów w chwili rozpoznania [mg/dl]	-	-	-	-	213,3/N=16
Stężenie cholesterolu HDL w chwili rozpoznania [mg/dl]	-	-	-	-	13,9/N=7
Stężenie cholesterolu LDL w chwili rozpoznania [mg/dl]	-	-	-	-	26,8/N=2
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej, n(%)	-	-	-	-	61,5 %
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej, (%)	-	-	-	-	90,4%
Nieprawidłowa aktywność gamma-glutamylotransferazy, (%)	-	-	-	-	83,3 %

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Pacjenci z wczesnymi zaburzeniami wzrostu/rozwoju (M=26)	Pacjenci bez wczesnych zaburzeń wzrostu/rozwoju (N=9)	Populacja ogólna		
			Pacjenci nieleczeni (n=25)	Leczeni ^a (N=10)	Wszyscy (N=35)
Nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej, (%)	-	-	-	-	52,4%
Dane demograficzne dla N=21 chorych z dokumentu EMA EPAR 2015					
Mężczyźni, n (%)	10 (47,6%)				
Rasa biała, n (%)	6 (28,6%)				
Wiek w chwili wystąpienia objawów, średnia (SD) [lata]	0,12 (0,09)				
Wiek w chwili rozpoznania, średnia (SD) [lata]	0,23 (0,08)				

a) Leczeni odnosi się do pacjentów, którzy otrzymali przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych i/lub przeszczep wątroby. B) Rodzice pacjentów byli spokrewnieni.

Tabela 109. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Demaret i wsp. 2021 [19].

Cecha	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5	Mediana (min – max) lub proporcja	
Wiek w momencie diagnozy [miesiące]	2	0	0	0	2	0 (0-2)	
Okres obserwacji [miesiące]	120	83	37	84	14	83 (14-120)	
Płeć	Mężczyzna	Mężczyzna	Kobieta	Kobieta	Kobieta	-	
Objawy kliniczne w momencie diagnozy, +/-	Biegunka	+	+	-	+	4/5	
	Wymioty	+	+	+	-	4/5	
	Brak prawidłowego rozwoju	+	+	+	-	4/5	
	Hepatomegalia	+	+	+	+	5/5	
	Splenomegalia	+	-	-	+	+	3/5
Parametry biochemiczne w momencie diagnozy, +/-	Cytopenia	+	-	-	-	+	2/5
	Podwyższone enzymy wątrobowe	+	+	-	-	+	3/5
	Hipertriglicydemia	+	-	-	-	+	2/5
	Hipercholesterolemia	-	-	-	-	-	0/5
Stan radiologiczny w	Przedporodowe anomalie w USG	-	+	-	+	-	2/5

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5	Mediana (min – max) lub proporcja
momencie diagnozy, +/-	Obustronne zwapnienia nadnerczy	+	+	+	+	+	5/5
	Limfadenopatia piersiowa	+					1/1
	Limfadenopatia brzuszna	+	+	+	+	+	5/5
Dieta, +/-	Niska zawartość LCFA	+	+	+	+	+	5/5
	Niska zawartość cholesterolu	-	-	-	-	-	0/5
	Wzbogacona w MCT (w momencie diagnozy)	+	+	+	+	+	5/5
	Wzbogacona w MCT (na końcu okresu obserwacji)	-	-	+	+	+	3/5
	Rurka nosowo-żołądkowa (w momencie diagnozy)	-	+	-	+	+	3/5
	Rurka nosowo-żołądkowa (na końcu okresu obserwacji)	-	-	-	-	+	1/5
Leczenie, +/-	Cholestyramina	+	+	+	+	+	5/5
	Ezetymib	-	-	-	-	-	0/5
	Statyna	-	-	-	-	-	0/5
	Fibrat	-	-	-	-	-	0/5
	Witamina A	+	+	+	-	-	3/5
	Witamina D	+	+	+	+	+	5/5
	Witamina E	+	+	+	+	+	5/5
Witamina K	+	-	-	-	+	2/5	
Leczenie sebelipazą alfa	Wiek, w którym podano pierwszą dawkę [miesiące]	4	1	0	1	2	1 (0-4)
	Dawka podtrzymująca [mg/kg masy ciała]	5	3	3	3	5	3 (3-5)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5	Mediana (min – max) lub proporcja
	Częstotliwość [/x tygodni] ²	1	1	1	1	1	1 (1-2)
	Czas trwania leczenia [miesiące]	116	82	37	83	12	82 (12–116)
Dostęp żylny	CVAD [numer]	2	6	4	2	3	3 (2–6)
	Ostatnie użycie CVAD [miesiąc]	65	66	26	-	-	65 (26–66)
	Urządzenie używane na końcu okresu obserwacji	PCV	PCV	PCV	CVAD	CVAD	

LCFA - długłańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *Long-chain fatty acids*); MCT – średniłańcuchowe triglicerydy (ang. *Medium-chain triglycerides*); CVAD - urządzenie do centralnego dostępu żylnego (ang. *Central venous access device*); PCV – cewnik do żył obwodowych (ang. *Peripheral venous catheter*).

Tabela 110. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Gosh i wsp. 2018 [57]/Slae i wsp. 2018 [58] na podstawie danych z referencji [58].

Cecha		Grupa badana: sebelipaza alfa, N=21
Płeć, n (%)	Mężczyźni	12/21 (57%)
	Kobiety	9/21 (43%)
Wiek w momencie rozpoznania, mediana (zakres) [lata]		3 (0,25 – 5,5)
Wartość parametrów w momencie rozpoznania, mediana	Masa ciała w stosunku do wieku (WFA)	-2,1
	Długość ciała w stosunku do wieku (LFA)	-2,32
	Średni obwód ramienia	-5

WFA - masa ciała w stosunku do wieku (ang. *Weight for age*); LFA - długość ciała w stosunku do wieku (ang. *Length for age*); MUACFA - obwód środka ramienia w stosunku do wieku (ang. *Mid upper arm circumference for age*).

Tabela 111. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Payen i wsp. 2022 [60].

Cecha	Grupa badana I: sebelipaza alfa w leczeniu pacjentów z wczesnym początkiem choroby (chorobą Wolmana), N=5	Grupa badana II: sebelipaza alfa w leczeniu pacjentów z późnym początkiem choroby (chorobą spichrzania estrów cholesterolu), N=8
Wiek w momencie rozpoznania, mediana (zakres)	15 dni (urodzenie – 72 dni)	6,6 roku (1 – 16 lat)
Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [lata]	8 (2 – 10)	7,5 (2 – 8)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 112. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Lyons i wsp. 2020 [61]/Maciejko i wsp. 2017 [62] na podstawie danych z referencji [61].

Cecha	Pacjent 1, 9 lat	Pacjent 2, 11 lat	Pacjent 3, 14 lat	Pacjent 4, 17 lat
Wysokość w calach, %	54 (41)	49 (1)	62 (14)	68 (27)
BMI w kg/m ² , %	17,4 (63)	19,6 (79)	20,8 (68)	19,0 (19)
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dL]	348	336	329	263
Stężenie triglicerydów [mg/dL]	114	239	318	162
Stężenie cholesterolu LDL [mg/dL]	304	272	243	215
Stężenie cholesterolu HDL [mg/dL]	21	16	12	16
Stężenie cholesterolu nie-HDL [mg/dL]	327	320	317	247
Stężenie apolipoproteiny B [mg/dL]	207	215	214	184
Poziom ALT [U/L]	161	120	90	97
Poziom AST [U/L]	86	77	59	52
Stężenie bilirubiny całkowitej [mg/dL]	0,4	0,7	0,7	3,0*
Stężenie bilirubiny bezpośredniej [mg/dL]	0,1	0,1	0,1	0,3

BMI – Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); LDL - frakcja lipoprotein niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); HDL - frakcja lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); ALT - aminotransferaza alaninowa; ASP - aminotransferaza asparaginianowa.

Tabela 113. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Santos Silva i wsp. 2018 [63].

Cecha	Pacjent 1	Wartość referencyjna	Pacjent 3	Wartość referencyjna	
Oznaki i objawy choroby Wolmana	Wiek na początku wystąpienia objawów	2 miesiące	4 miesiące		
	Splenomegalia	TAK	TAK		
	Hepatomegalia	TAK	TAK		
	Zahamowany rozwój	TAK	TAK		
Wiek w momencie	Diagnozy HLH	2 miesiące	4 miesiące		
	Diagnozy LAL-D	4 miesiące	5 miesięcy		
	Zgonu	5 miesięcy	6 miesięcy		
Wyniki kliniczne	Niedokrwistość	6,3	9,5 – 13,5 g/dL	10,0 – 13,0 g/dL	
	Hipersplenizm	NIE		TAK	
	Hipertriglicydemia	785	44 – 150 mg/dL	539	<150 mg/dL
	Limfocyty z wakuolami	TAK		NIE	
	Hipoalbuminemia	29,0	38 – 53 g/L	19,0	38,0 – 54,0 g/L

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Pacjent 1	Wartość referencyjna	Pacjent 3	Wartość referencyjna	
Kryteria diagnostyczne HLH	Gorączka trwająca >7 dni	TAK		NIE		
	Splenomegalia	TAK		TAK		
	Cytopenie	Hemoglobina <9 g/dL ^a	6,3	9,5 – 13,5 g/dL	8,4	10,0 – 13,0 g/dL
		Płytki krwi <1000 x 10 ⁹	318 x 10 ⁹	150-400 x 10 ⁹	117 x 10 ⁹	150-250 x 10 ⁹
		Neutrofile <1000 x 10 ⁹	6120 x 10 ⁹	1000-10000 x 10 ⁹	8500 x 10 ⁹	1000-10000 x 10 ⁹
	Triglicerydy na czczo >265 mg/dL lub niski fibrynogen <1,5 g/L	785	44 -150 mg/dL	539	<150 mg/dL	
	Niska zawartość fibrynogenu <1,5 g/L	2,5	2,0 – 4,0 g/L	3,18	1,90 – 3,60 g/L	
	Hemofagocytoza stwierdzana w szpiku kostnym, węzłach chłonnych lub śledzionie	TAK		TAK		
	Wysoka ferrytyna ≥ 500 µg/L	19867	6 – 320 µg/L	21577	4,63 – 204 mg/dL	
	Rozpuszczalny CD25 ≥ 2400 U/ml	2879	158 – 623 UI/L	2538	<500 UI/L	
Niska lub brak aktywności komórek NK	Niezbadane		NIE			
Inne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych często spotykane w HLH	Hipoalbuminemia (g/L)	29,0	38 – 53 g/L	19,0	38,0 – 54,0 g/L	
	Wysoki poziom LDH (UI/L)	3140	67 – 248 UI/L	3300	<451 UI/L	
	Podwyższona aktywność AST i ALT (UI/L)	299/68	39/42 UI/L	540/130	84/60 UI/L	

^a u noworodków <10 g/dL. BMI – Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); LAL-D – niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *Lysosomal acid lipase deficiency*); ALT – aminotransferaza alaninowa; ASP – aminotransferaza asparaginianowa; HLH – limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*); LDH – dehydrogenaza mlekowa (ang. *Lactic Dehydrogenase*).

Tabela 114. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Murakami i wsp. 2016 [66].

Cecha		Pacjent 1	Pacjent 2
Wiek [lata]		11	21
Wyjściowy poziom	ALT (UI/L)	91	116
	Triglicerydów (mg/dL)	207	109
	Cholesterolu LDL (mg/dL)	239	222

ALT – aminotransferaza alaninowa; LDL – frakcja lipoprotein niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*).

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego.
Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 115. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Zharkova i wsp. 2019 [68].

Cecha	Pacjentka
Wiek [lata]	17
BMI w kg/m ²	18
Ciśnienie krwi [mm Hg]	120/80

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Tabela 116. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Soll i wsp. 2019 [70].

Cecha	Pacjent
Wiek w momencie zgłoszenia do poradni [lata]	20
Wzrost [cm]	184
Masa ciała [kg]	68

Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu Huffaker i wsp. 2019 [59], Cossette i wsp. 2022 [64], Tummolo i wsp. 2016 [65], Hart i wsp. 2019 [67], AlSayed i wsp. 2017 [69], Garikipati i wsp. 2022 [71], Grant i wsp. 2020 [72], Ashok i wsp. 2018 [73].

15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z UZUPEŁNIAJĄCYCH BADAŃ DLA SEBELIPAZY ALFA

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski z dodatkowych badań, uwzględniających zastosowanie sebelipazy alfa w rozpatrywanym wskazaniu. Podsumowanie analizy wyników i wniosków poniższych badań zostało omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

Tabela 117. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu sebelipazy alfa w leczeniu populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
Ghosh i wsp. 2018 [57]/Slae i wsp. 2018 [58]	
<p>Celem badania była ocena wyników postępowania żywieniowego, wprowadzonego przed leczeniem za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem sebelipazy alfa, u 21 niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy zdiagnozowanej w 6. miesiącu życia. Pacjenci uczestniczyli w badaniu LAL-CL03 i LAL-CL08 i pochodzili z 10 ośrodków: Egiptu (n=1), Finlandii (n=1), Izraela (n=1), Włoch (n=1), Hiszpanii (n=1), Holandii (n=1), Wielkiej Brytanii (n=14) i Stanów Zjednoczonych (n=2). Dane z każdego ośrodka zebrano przed pierwszym światowym spotkaniem Rady Doradczej w sprawie niemowląt cierpiących na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. Od każdego pacjenta zebrano informacje na temat wzrostu, odżywiania i drogi podawania żywienia w czasie od postawienia diagnozy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Charakterystyka pacjentów i schemat leczenia</u></p> <p>W chwili rozpoznania u wszystkich niemowląt występowały poważne zaburzenia wzrostu, z medianą wskaźnika <i>Zz-score</i> dla masy ciała -2,6 (ang. <i>Weight for age</i>, WFA), wskaźnikiem <i>z-score</i> dla długości ciała -2,33 (ang. <i>Length for age</i>, LFA) i wskaźnikiem <i>z-score</i> dla średniego obwodu ramienia dla wieku większym niż -5 (ang. <i>Mid upper arm circumference for age</i>, MUACFA). Wszyscy pacjenci mieli obwód środka ramienia na poziomie <11,5 cm, a zatem spełniali kryteria Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące ciężkiego niedożywienia. Po rozpoznaniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u niemowląt włączono enzymatyczną terapię zastępczą i leczenie dietetyczne polegające na znacznym ograniczeniu spożycia tłuszczów.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Spożycie tłuszczów w diecie zostało ograniczone w 19 z 21 przypadków. Większość niemowląt wymagała początkowo zmodyfikowanego żywienia pozajelitowego o ograniczonej zawartości tłuszczu w celu złagodzenia niewydolności żołądkowo-jelitowej przed przejściem na żywienie dojelitowe, przy czym większość niemowląt wymagała przedłużonego czasu na żywieniu pozajelitowym opartym na aminokwasach, o ograniczonej zawartości tłuszczu i o wysokiej zawartości węglowodanów, zanim zaczęły tolerować dietę opartą na białku i o niskiej zawartości tłuszczu. U wszystkich spośród 16 niemowląt, żyjących w momencie zbierania danych, z medianą wieku 26 miesięcy (zakres: 9,75 - 63,75 miesięcy) stwierdzono znacząco lepsze parametry wzrostu z medianą wskaźnika <i>z-score</i> dla masy ciała wnoszącym 0,06, wskaźnikiem <i>z-score</i> dla długości ciała wynoszącym -0,65 i wskaźnikiem <i>z-score</i> dla średniego obwodu ramienia dla wieku wynoszącym 0,19.</p> <p>Spośród 16 niemowląt, które początkowo wymagały żywienia pozajelitowego (n=12), 75% (n=9) całkowicie rozwinęło się na diecie dojelitowej o niskiej zawartości tłuszczu (na bazie aminokwasów n=7, na bazie peptydów n=1, na białku n=1) po 6. miesiącach leczenia enzymatyczną terapią zastępczą z użyciem sebelipazy alfa.</p>	<p>U niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy można osiągnąć prawidłowy wzrost, stosując kombinację enzymatycznej terapii zastępczej i diety służącej redukcji substratu (tłuszczu). Konieczne są dalsze modyfikacje diety, aby zaradzić niewydolności jelit skutkującej ciężką biegunką, wymiotami i zaburzeniami wzrostu.</p>

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
Huffaker i wsp. 2019 [59]	
<p>Celem badania było przedstawienie serii trzech pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na sebelipazę alfa i których poddano szybkiemu i skutecznemu odczulaniu.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 1:</p> <p>47-letni mężczyzna rasy kaukaskiej z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i porażeniem mózgowym tolerował sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg co drugi tydzień bez reakcji alergicznej aż do 12. tygodnia leczenia, kiedy to po 90 minutach od wlewu wystąpiła rozlana pokrzywka, wyciek z nosa, tachykardia i przyspieszony oddech. Wlew przerwano i podano mu dożylnie dekschlorfeniraminę w dawce 5 mg i hydrokortyzon w dawce 100 mg. Objawy ustąpiły w ciągu godziny. Dwa tygodnie później, po wstępnym leczeniu dekschlorfeniraminą w dawce 5 mg i paracetamolem 1000 mg dożylnie 15 minut wcześniej, po 88 minutach od wlewu ponownie wystąpiły u niego te same objawy. Zastosowano to samo leczenie doraźne z podobnymi wynikami jak w przypadku wcześniejszej infuzji. Poziom tryptazy w surowicy wynosił 4,7 ng/ml (odniesienie <13,0 ng/ml). Punktowe testy skórne (ang. <i>Skin prick testing</i>, SPT) i testy śródskórne (ang. <i>Intradermal testing</i>, IDT) na obecność sebelipazy alfa przeprowadzono zgodnie z protokołem badania, przy czym SPT w stężeniach 1:1000 (0,002 mg/ml) i 1:100 (0,02 mg/ml) oraz IDT w stężeniu 1:1000. Wynik SPT był ujemny, a IDT dodatni, z pojawieniem się bąbla o średnicy 6 mm. Nie wykryto specyficznych dla leku przeciwciał IgG. Test aktywacji bazofilów dał wynik pozytywny.</p> <p>Na podstawie klinicznej anafilaksji i dodatnich wyników testów skórnych zalecono odczulanie na sebelipazę alfa. Podjęto pięć prób odczulania pacjenta na pełną dawkę 1 mg/kg sebelipazy alfa, stosując protokół składający się z 9 do 15 etapów, przy początkowych stężeniach wynoszących zaledwie 0,001% dawki docelowej. Przed każdym odczulaniem pacjent otrzymywał dożylnie dekschlorfeniraminę w dawce 5 mg na 1 godzinę wcześniej; pierwsze dwie próby obejmowały także dożylny metyloprednizolon w dawce 60 mg. W ciągu 3-6 godzin od rozpoczęcia każdego odczulania u pacjenta wystąpiła rozlana, swędząca wysypka, reagująca na dekschlorfeniraminę w dawce 5 mg dożylnie i metyloprednizolon w dawce 40-60 mg dożylnie. W przypadku pierwszych trzech odczulań protokół odczulania został następnie ukończony bez nawrotu objawów. W czwartej próbie u pacjenta wystąpiła rozlana swędząca wysypka i 70 minut po początkowym ustąpieniu, wlew przerwano i podano metyloprednizolon. Objawy ustąpiły w ciągu godziny. Podczas piątej próby wystąpiły liczne nawroty rozlanej, swędzącej wysypki uniemożliwiające ukończenie leczenia, pomimo podawania dekschlorfeniraminy. Docelową dawkę sebelipazy alfa dla tego pacjenta zmniejszono do 0,35 mg/kg co drugi tydzień. W ciągu kolejnych tygodni protokół odczulania został skrócony i uproszczony, bez reakcji i bez zwiększania dawki.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 2:</p> <p>Sześciotygodniowa Azjatka z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy tolerowała pierwsze trzy infuzje sebelipazy alfa w dawce 1 mg/kg co drugi tydzień. W przypadku czwartej infuzji dawkę zwiększono do 3 mg/kg ze względu na słaby przyrost masy ciała. Godzinę po zakończeniu wlewu wystąpiła tachykardia i przyspieszony oddech, a także pacjentka raz z wymiotowała. Objawy przeszły bez dodatkowej interwencji. Jednak podczas piątego wlewu, po podaniu 1,6 ml z dawki 20 ml, wystąpiło zaczerwienienie twarzy i tachykardia. Wlew przerwano i podano domięśniowo chlorfenaminę w dawce 1,25 mg i hydrokortyzon w dawce 25 mg, co spowodowało ustąpienie objawów. W szóstym wlewie pacjentka otrzymała premedykację domięśniową chlorfenaminą w dawce 1,25 mg i hydrokortyzonem w dawce 25 mg a prędkość wlewu zmniejszono, rozpoczynając od 0,5 ml/h i zwiększając o 0,5 ml/h co 30 minut. Po podaniu 6,1 ml wystąpiło zaczerwienienie twarzy, tachykardia, niedotlenienie, niewydolność oddechowa i stridor. Pacjentka otrzymała domięśniowo epinefrynę (150 µg roztworu 1:1000), epinefrynę w nebulizacji (1 ml roztworu 1:10000), domięśniowo hydrokortyzon w dawce 25 mg i chlorfenaminę w dawce 1,25 mg, po czym objawy ustąpiły. Punktowe testy skórne 2 tygodnie później dały wynik negatywny przy stężeniu 1:1000 i 1:100. Po piątym wlewie wykryto przeciwciała przeciwlekowe w mianie 1:96, wcześniej ujemne. Dodatkowo pacjentka uzyskała wynik pozytywny na obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko sebelipazie alfa i hamowaniu wychwyty komórkowego przy mianie 1:500. Poprzednie wyjściowe poziomy tryptazy w surowicy mieściły się w granicach normy. Na podstawie klinicznego rozpoznania anafilaksji zalecono odczulanie.</p>	<p>W tej serii przypadków odczulanie okazało się skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów, u których wystąpiły zarówno natychmiastowe, jak i opóźnione reakcje sugerujące anafilaksję i umożliwiło tym pacjentom kontynuację leczenia enzymatyczną terapią zastępczą z użyciem sebelipazy alfa.</p>

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>Pacjentka tolerowała odczulanie według 8-etapowego protokołu z 3-godziennymi przerwami do dawki docelowej 0,35 mg/kg, bez premedykacji. Po odczuleniu do dawki 1 mg/kg wystąpił obrzęk naczynioruchowy warg i rumień języka, które samoistnie ustąpiły. Pacjentka tolerowała odczulanie do dawki 2 mg/kg bez reakcji ale cztery godziny po kolejnym odczuleniu dawką docelową 3 mg/kg wystąpił u niej obrzęk naczynioruchowy warg, drażliwość i tachykardia, które ustąpiły po przerwaniu wlewu. Odczulanie do 2 mg/kg powtórzono bez reakcji. Następnie pacjentka przeszła pomyślnie desensytyzację do dawki 3 mg/kg, bez reakcji. Podczas kolejnych odczulań zwiększano szybkość infuzji i odczulanie zakończyło się w ciągu 4 godzin.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 3:</p> <p>13-letni mężczyzna rasy kaukaskiej z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy rozpoczął leczenie sebelipazą alfa w dawce 1 mg/kg. Wystąpiła u niego swędząca wysypka na tułowi w czasie 5–7,5 godzin po zakończeniu pierwszego 2-godzinowego wlewu, który wykonano bez leczenia wstępnego. Wysypka ustąpiła po podaniu difenhydraminy. W drugiej infuzji otrzymał prednizon w dawce 25 mg doustnie i cetyryzynę w dawce 10 mg, ale 8,5 godziny po infuzji wystąpił u niego obrzęk naczynioruchowy jamy ustnej i gardła, duszność, trudności z mówieniem i rozlana swędząca wysypka. Objawy ustąpiły w ciągu godziny po zastosowaniu difenhydraminy w dawce 25 mg doustnie. Przeprowadzono punktowe testy skórne (SPT) i testy śródskórne (IDT) na sebelipazę alfa, odpowiednio przy stężeniu 1:1000 i 1:100 oraz przy 1:1000, 1:100 i 1:10 (0,2 mg/ml). Wszystkie dały wynik negatywny w standardowym czasie odczytu wynoszącym 15 minut. Następnie, kilka godzin później, w miejscu przeprowadzania testów, wystąpiła u niego reakcja. Nie miał wykrywalnych przeciwciał przeciwleukowych. Ponieważ reakcje i konwersja w wyniku testów skórnych nastąpiły u pacjenta kilka godzin po opuszczeniu szpitala, nie zaobserwowano u niego reakcji klinicznej. Występowanie reakcji o późnym początku z cechami przypominającymi anafilaksję, nasilających się po ponownym narażeniu pomimo zastosowania premedykacji oraz możliwe opóźnione dodatnie wyniki testów skórnych sugerowały nadwrażliwość o podłożu immunologicznym, dlatego zalecono odczulanie.</p> <p>Początkowe odczulanie przeprowadzono bez premedykacji do docelowej dawki 0,35 mg/kg, stosując 10-etapowy protokół, który był dobrze tolerowany. Ze względu na nieznaną stabilność leku w niskich stężeniach, na każdym etapie stosowano oddzielne rozcieńczenie. Dawkę docelową zwiększono do 1 mg/kg, począwszy od trzeciego odczulania. W przypadku każdej kolejnej infuzji, czas trwania i liczbę etapów stopniowo zmniejszono do protokołu końcowego, w którym jedno rozcieńczenie podawane było w sześciu etapach, po 12 minut na etap w pierwszych czterech etapach. Ostateczny protokół odczulania wymagał 138 minut, czyli wciąż dłużej niż standardowy czas infuzji dla dawki 68 mg (93,75 minuty).</p>	
Payen i wsp. 2022 [60]	
<p>Celem badania była ocena działania układu pokarmowego, stopnia odżywienia organizmu oraz stanu wątroby u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy podczas leczenia sebelipazą alfa, obserwowanych co najmniej 2 lata.</p> <p style="text-align: center;"><u>Charakterystyka pacjentów i schemat leczenia</u></p> <p>Od 2011 roku sebelipazą alfa leczono 5 pacjentów z chorobą Wolmana i 8 z chorobą spichrzania estrów cholesterolu. Mediana wieku w chwili rozpoznania wyniosła odpowiednio 15 dni i 6,6 roku. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 8 lat w przypadku choroby Wolmana (zakres: 2 - 10) i 7,5 roku w przypadku choroby spichrzania estrów cholesterolu (zakres: 2 - 8). Pacjenci z chorobą Wolmana otrzymywali sebelipazę alfa w dawce 3 mg/kg/tydzień, ze zwiększeniem dawki do 5 mg/kg/tydzień. Pacjenci z chorobą spichrzania estrów cholesterolu otrzymywali sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg co drugi tydzień.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>U pacjentów z chorobą Wolmana w chwili rozpoznania stwierdzono powiększenie wątroby i obustronne zwapnienia nadnerczy (n=5), wymioty, biegunkę i brak przyrostu masy ciała (n=4). Pacjenci z chorobą spichrzania estrów cholesterolu mieli hepatomegalię (n=6), podwyższony poziom enzymów wątrobowych i cholesterolu (n=8). Czterech pacjentów miało już marskość wątroby. Pacjenci z chorobą Wolmana otrzymywali dietę niskotłuszczową i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, ale obserwowano niedobory witamin i pierwiastków śladowych. Dwóch pacjentów wymagało żywienia dojelitowego od 4. miesięcy do 2. lat. Jeden pacjent wymagał żywienia pozajelitowego przez kilka miesięcy z powodu ciężkiej biegunki. Pacjenci z chorobą spichrzania estrów cholesterolu otrzymywali dietę niskotłuszczową i leki hipolipemizujące (cholestyramina, ezetymib lub statyna). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej profil lipidowy i</p>	<p>Leczenie sebelipazą alfa ratuje życie, jednak wsparcie żywieniowe jest niezbędne w pierwszych miesiącach życia pacjentów.</p>

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>wątrobowy poprawił się, a czynność wątroby ustabilizowała się. Nie wystąpiły żadne zdarzenia związane z wątrobą (wodobrzusze, krwawienie, przeszczep). Czterech pacjentów z chorobą Wolmana przeszło endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego po co najmniej 2. latach stosowania sebelipazy alfa. U wszystkich chorych obserwowano białe kosmki dwunastnicy. Analiza patologiczna wykazała intensywny naciek dwunastnicy z pianistych makrofagów i mniejsze, masywne wakuole w enterocytach. Biopsja wątroby u 3 pacjentów wykazała ciężkie stłuszczenie z licznymi pianistymi makrofagami wrotnymi i komórkami Kupffera, zmiennym zwłóknieniem wrotnym i łagodnym stanem zapalnym. U jednego pacjenta z chorobą spichrzania estrów cholesterolu wykonano endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego, która wykazała wynik prawidłowy.</p>	
Lyons i wsp. 2020 [61]/Maciejko i wsp. 2017 [62]	
<p>Celem badania była ocena wpływu długotrwałego leczenia sebelipazą alfa (104 tygodnie) na stężenie lipidów i transaminaz wątrobowych w surowicy oraz histopatologię wątroby u czwórki rodzeństwa, u których zdiagnozowano niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Charakterystyka pacjentów i schemat leczenia</u></p> <p>U czwórki rodzeństwa płci męskiej zdiagnozowano fenotyp niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o późnym początku. Rozpoznanie potwierdzono przez sekwencjonowanie DNA genu <i>LIPA</i>, wskazujące na heterozygotyczność (mutacje c.894G>A i c.428+1G>A). Próbki wątroby pobrano w drodze biopsji na początku badania i po 104. tygodniach podawania sebelipazy alfa w dawce 1 mg/kg co 2 tygodnie. Dawkę zwiększono do 2 mg/kg co 2 tygodnie po 56. tygodniach leczenia u dwójki z rodzeństwa (9 i 14 lat) ze względu na niewystarczającą poprawę dyslipidemii w porównaniu z pozostałą dwójką. Po 8. tygodniach terapii (cztery zabiegi) wyższą dawkę nie zaobserwowano dodatkowej poprawy w poziomie lipidów i enzymów wątrobowych, w związku z czym dawkę powrócono do 1 mg/kg co 2 tygodnie. Poziom transaminaz wątrobowych, lipidów i lipoprotein oceniano na początku badania i kolejno co 16 tygodni przez 104 tygodnie. Stłuszczenie wątroby oceniano na podstawie próbek barwionych hematoksyliną i eozyną, a zwłóknienie na podstawie próbek barwionych trichromem uzyskanych na początku badania i po 104. tygodniach leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>U całej czwórki rodzeństwa po leczeniu sebelipazą alfa nastąpiła poprawa poziomu lipidów i transaminaz wątrobowych w surowicy. Poziomy aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) zmniejszyły się w stosunku do wartości wyjściowych średnio o odpowiednio 56% i 47%. Stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów na czczo i cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein zmniejszyło się w stosunku do wartości wyjściowych średnio o odpowiednio 48%, 43% i 60%. U trzech braci poziom cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein wzrósł średnio o 52%, natomiast u najstarszego brata spadł o 20%. Stłuszczenie wątroby zmniejszyło się od stopnia 3. na początku leczenia do stopnia 1. po leczeniu. Zwłóknienie wątroby nie postępowało po 104. tygodniach leczenia i uległo regresji u jednego z braci. Poprawa poziomu lipidów i enzymów wątrobowych utrzymywała się przez 104 tygodnie leczenia. U żadnego z rodzeństwa nie wystąpiły działania niepożądane ani powikłania terapii.</p>	<p>Leczenie sebelipazą alfa przez 104. tygodnie u czwórki rodzeństwa chorego na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy wykazało poprawę poziomu transaminaz wątrobowych i poziomu lipidów w surowicy, czemu towarzyszyło zmniejszenie stłuszczenia wątroby i brak postępu zwłóknienia.</p>
Santos Silva i wsp. 2018 [63]	
<p>Celem badania był opis dwóch niemowląt leczonych sebelipazą alfa po opóźnionym rozpoznaniu wczesnej postaci niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, objawiającym się wtórną limfohistiocytozą hemofagocytarną (ang. <i>Hemophagocytic Lymphohistiocytosis</i>, HLH), którą początkowo błędnie zdiagnozowano jako rodzinną limfohistiocytozę hemofagocytarną (ang. <i>Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis</i>, FHL).</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 1:</p> <p>Portugalskie niemowlę płci męskiej, karmione wyłącznie piersią, miało prawidłowy wzrost, bez żółtaczkę noworodkowej.</p> <p>Po dwóch miesiącach zdiagnozowano u niego zapalenie oskrzelików i wirusa syncytialnego układu oddechowego. W siódmym dniu objawów został hospitalizowany z powodu hipoksemii. Nawróciła się gorączka, stwierdzono powiększenie wątroby i śledziony, anemię oraz podwyższone stężenie ferrytyny i triglicerydów w surowicy. Poziomy aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), dehydrogenazy mlekowej (LDH), białka C-reaktywnego i prokalcytoniny były podwyższone, podczas gdy hemostaza i poziom fibrynogenu były prawidłowe. Rozmaz szpiku kostnego wykazał hemofagocytozę. Ze względu na podejrzenie HLH pacjent otrzymał leczenie, w ramach którego stosowano cyklosporynę i deksametazon dożylnie dwa razy</p>	<p>Z powodu początkowej złej diagnozy i późnego rozpoczęcia leczenia, obaj pacjenci zmarli. Wydaje się, że gdyby diagnozę niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy postawiono wcześniej, można byłoby rozpocząć terapię sebelipazą alfa wcześniej i być może pacjenci uzyskaliby lepsze wyniki.</p>

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>dziennie, etopozyd dożylnie raz w tygodniu i gamma globulinę dożylnie raz w miesiącu. U niemowlęcia wykazano okresową poprawę parametrów HLH, w tym ustąpienie gorączki. Po sześciu tygodniach rozwinęła się u niego żółtaczka cholestatyczna; miesiąc później miał obszerną hepatosplenomegalię i koagulopatię. Tymczasem analiza molekularna wykluczyła FHL spowodowaną znanymi mutacjami genów. W rozmazie krwi obwodowej wykazano obecność limfocytów z wakuolizacją cytoplazmatyczną. Zdjęcie rentgenowskie jamy brzusznej wykazało zwapnienia nadnerczy. Aktywność lizosomalnej kwaśnej lipazy mierzona na podstawie analizy suchej kropli krwi była znacznie poniżej zakresu referencyjnego. Postawiono diagnozę niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o wczesnym początku. Analiza molekularna metodą bezpośredniego sekwencjonowania ujawniła wariant c.966 + 2T > G9 genu <i>LIPA</i>, wówczas nieopisany.</p> <p>Pojedynczą dawkę 1 mg/kg dożylnie sebelipazy alfa podano w wieku pięciu miesięcy i ośmiu dni, bez żadnych skutków ubocznych. Stwierdzono niewielką poprawę w nasileniu cholestazy i koagulopatii, jednak w ciągu kolejnych dni stan niemowlęcia uległ pogorszeniu. Niemowlę zmarło siedem dni później z powodu niewydolności wielonarządowej.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 2:</p> <p>Polskie niemowlę płci żeńskiej, u którego rozwinęła się hepatosplenomegalia, wystąpiły wymioty i brak prawidłowego rozwoju do 4. miesiąca życia. Wczesne objawy choroby, takie jak zwiększony rozmiar brzucha i postępująca przepuklina pępkowa, pojawiły się po 2. miesiącach. Pacjentkę zgłoszono do szpitala z powodu anemii, hiperbilirubinemii sprzężonej, podwyższonej aktywności aminotransferaz, glutamylotransferazy i LDH, ciężkiej koagulopatii, hiperferrytnemii, hipertriglicydemii i hipercholesterolemii. W rozmazie szpiku kostnego stwierdzono hemofagocytozę i podwyższone sCD25. W tym momencie pacjentka spełniła pięć z ośmiu kryteriów diagnostycznych HLH, chociaż nie występowała gorączka. Dziecko otrzymało dożylnie deksametazon i cyklosporynę A ale nie wykazało poprawy. Ze względu na postępującą chorobę wątroby i głęboką koagulopatię, przeprowadzone badania immunologiczne wykazały prawidłową aktywność cytotoksyczną komórek NK i ekspresję perforyny. Wykluczono FHL i inne pierwotne niedobory odporności objawiające się jako HLH. Ultrasonografia jamy brzusznej wykazała zwapnienie nadnerczy. Aktywność lizosomalnej kwaśnej lipazy mierzona w teście suchej kropli krwi w lokalnym laboratorium była bardzo niska. W związku z podejrzeniem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o wczesnym początku odstawiono cyklosporynę A, w leczeniu niedożywienia podano częściowe żywienie pozajelitowe i 20% albuminę oraz włączono sebelipazę alfa jako leczenie pomostowe w przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>, HSCT).</p> <p>Po początkowej poprawie uzyskanej po podaniu dwóch dawek sebelipazy alfa (1 mg/kg/raz w tygodniu) wystąpiła progresja koagulopatii i cholestazy, a stan ogólny dziecka w dalszym ciągu się pogarszał. Uznano to za przeciwwskazanie do HSCT. Pomimo podawania dożylnie sześciu dawek sebelipazy alfa raz w tygodniu w następujących dawkach: 1 mg/kg (dwa tygodnie), 3 mg/kg (dwa tygodnie) i 5 mg/kg (dwa tygodnie), pacjentka zmarła w wieku 6. miesięcy z powodu niewydolności wielonarządowej.</p>	
Cossette i wsp. 2022 [64]	
<p>Celem badania była ocena długotrwałego przeżycia niemowlęcia, u którego w wieku trzech miesięcy zdiagnozowano ciężki, szybko postępujący niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej i rozpoczęto leczenie w wieku czterech miesięcy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Charakterystyka pacjenta i schemat leczenia</u></p> <p>Dziewczynka urodziła się po niepowikłanej ciąży, z wyjątkiem wykrycia hiperechogenicznych stref nad oboma nerkami w badaniu ultrasonograficznym płodu w 34. tygodniu ciąży oraz wysoce echogenicznych obrazów nad nerkami w 37. tygodniu ciąży. Po powrocie do domu rozwinęła się u niej ciężka biegunka na mleku modyfikowanym i zaczęła wymiotować po pierwszym miesiącu. Lansoprazol złagodził podejrzenie refluksu żołądkowo-przełykowego, ale biegunka utrzymywała się i w wieku jednego miesiąca i trzech tygodni trafiła do szpitala. W wieku dwóch miesięcy wystąpiła hematochezja i została przeniesiona na oddział intensywnej terapii pediatrycznej z powodu ciężkiego niedożywienia i wyczuwalnej wątroby. Otrzymała transfuzję krwi i płytek krwi oraz rozpoczęła żywienie pozajelitowe. Rozpoczęto badania genetyczne w kierunku podejrzenia choroby Wolmana i mukowiscydozy. Wypisano ją do domu w wieku dwóch miesięcy i trzech tygodni, karmiąc przez sondę nosowo-żołądkową. Ponowna hospitalizacja nastąpiła z powodu braku przyrostu masy ciała, wymiotów i umiarkowanej biegunki. W USG jamy brzusznej stwierdzono zwapnienie nadnerczy z efektem masy na górnym biegunie lewej nerki i łagodną</p>	<p>Przypadek ten podkreśla znaczenie sekwencjonowania nowej generacji w celu potwierdzenia diagnozy niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy oraz potwierdza skuteczność leczenia za pomocą sebelipazy alfa, dzięki której pacjentka rozwijała się prawidłowo w wieku ponad 5,5 roku, co jest niezwykle, biorąc pod uwagę, że śmierć następuje</p>

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>hepatosplenomegalię. Chorobę Wolmana potwierdzono po zidentyfikowaniu homozygotycznego, niezwykle rzadkiego patogenego wariantu genu <i>LIPA</i> (c.193C >T [p.Arg65Ter]). Rozpoczęto leczenie sebelipazą alfa w dawce 1 mg/kg/raz na tydzień, z biegiem czasu zwiększając dawkę ze względu na niewystarczającą poprawę w zakresie albuminemii, wyglądu stolca i wzdęcia brzucha do 4 mg/kg/raz na tydzień.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>W badaniu endoskopowym górnego odcinka z krótką kolonoskopią stwierdzono nieprawidłową błonę śluzową dwunastnicy i odbytnicy z żółtawym naciekiem i obrzękiem. Patologia wykazała nacieki błony śluzowej histiocytami. Następnie u pacjentki zdiagnozowano niedoczynność kory nadnerczy i rozpoczęto leczenie hydrokortyzonem a kilka miesięcy później pacjentka przeszła na ścisłą dietę niskotłuszczową, łączącą żywienie pozajelitowe z 0–5 g/d długołańcuchowych triglicerydów i dodatkiem średniołańcuchowych triglicerydów. Żywienie pozajelitowe zmniejszono stopniowo z 7 do 3 dni/tydzień, ale zwiększono do 5 dni/tydzień, gdy hipoalbuminemia spadła do 12 g/l. Po zwiększeniu dawki sebelipazy alfa do 4 mg/kg/raz w tygodniu poziom albuminy wzrósł do 24 g/l, co umożliwiło redukcję żywienia pozajelitowego do 3 dni/tydzień. Badania kontrolne w wieku ponad 5,5 roku życia wykazały, że pacjentka nie jest karmiona przez gastrostomię, nie ma nudności ani wymiotów, ma znamiona choroby na twarzy i wzdęty brzuch ale nie stwierdza się hepatosplenomegalii i rozwija się prawidłowo.</p>	<p>zwykle w ciągu 6.–12. miesięcy bez leczenia.</p>
Tummolo i wsp. 2016 [65]	
<p>Celem badania była ocena wyników leczenia dwójki rodzeństwa z zachowaną funkcją wątroby, u których rozpoczęto leczenie enzymatyczną terapią zastępczą z użyciem sebelipazy alfa.</p> <p style="text-align: center;"><u>Charakterystyka pacjentów i schemat leczenia</u></p> <p>U starszego pacjenta w wieku 14 lat zdiagnozowano złożoną hiperlipidemię, łagodne podwyższenie poziomu transaminaz i łagodną hepatomegalię. Leczenie symwastatiną spowodowało częściowe zmniejszenie stężenia cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein. Biopsja wątroby wykazała zwłóknienie wrotne i okołowrotne. U jego brata w wieku 7 lat wykryto ciężką hipercholesterolemię, hipertriglicerydemię, hipertransaminazemię i stłuszczenie wątroby. Genetyczna analiza molekularna ujawniła heterozygotyczność związku dla c.1033G >A (p.D345N)/c.894G >A(p.S275_Q298del). Pacjenci rozpoczęli enzymatyczną terapię zastępczą sebelipazą alfa w wieku odpowiednio 21 i 10 lat, w dawce 1 mg/kg co dwa tygodnie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Po pierwszych 9. tygodniach leczenia terapia była dobrze tolerowana i spowodowała spadek aktywności aminotransferaz wątrobowych u obu pacjentów (ALT: –38%/–47%, AST –55%/–49%, wzrost stężenia cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein +54%/+. U starszego pacjenta stężenie triglicerydów zmniejszyło się (–25%), a u młodszego pacjenta pozostało na prawie stałym poziomie (+3%).</p>	<p>Pierwsze dane dotyczące leczenia potwierdziły szybką redukcję aminotransferaz, wzrost stężenia cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein i przedwczesny wpływ na poziom triglicerydów, bez znaczących działań niepożądanych.</p>
Murakami i wsp. 2016 [66]	
<p>Celem badania była ocena wyników leczenia dwóch japońskich pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej sebelipazę alfa w badaniu III fazy (NCT01757184, badanie ARISE LAL-CL02).</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 1:</p> <p>11-letni mężczyzna z mutacją c.607 G>C i nową mutacją, c.791 T>C, którego głównym objawem było masywne powiększenie wątroby na początku badania. Wątroba pacjenta sięgała do miednicy, a śledziona znajdowała się 2 cm poniżej brzoju żebrowego. Sebelipazę alfa podawano dożylnie w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie.</p> <p>Wyjściowy poziom ALT (91 U/L) i triglicerydów (207 mg/dL) uległ zmniejszeniu w 20. tygodniu leczenia do odpowiednio 48 U/L i 149 mg/dL oraz w 50. tygodniu leczenia do odpowiednio 68 U/L i 115 mg/dl. Poziom cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, który na początku badania wynosił 239 mg/dl,</p>	<p>Leczenie sebelipazą alfa spowodowało klinicznie istotne zmniejszenie zaburzeń wątroby i stężenia lipidów u pacjentów z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej do 1. roku po rozpoczęciu leczenia.</p>

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>wzrósł w 20. tygodniu leczenia do 348 mg/dl i spadł w 50. tygodniu leczenia do 212 mg/dl. Zaobserwowano zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie (-26,7%), objętości wątroby (-21,3%) i objętości śledziony (-26,6%) od wartości wyjściowych do 52. tygodnia leczenia.</p> <p>Przypadek 2: 21-letnia kobieta, również z mutacją c.607 G>C i nową mutacją, c.153 C>A, na początku badania miała hipercholesterolemię i wysoki poziom aminotransferazy alaninowej. Sebelipazę alfa podawano dożylnie w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie.</p> <p>Wyjściowy poziom ALT (116 U/l), cholesterolu z frakcją lipoprotein o niskiej gęstości (222 mg/dl) i triglicerydów (109 mg/dl) również uległ zmianie w 20. tygodniu leczenia do odpowiednio 51 U/l, 114 mg/dl i 119 mg/dl oraz w 50. tygodniu leczenia do odpowiednio 47 U/l, 156 mg/dl i 105 mg/dl. Zaobserwowano zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie (-28,1%), objętości wątroby (-9,6%) i śledziony (-17,1%) od wartości początkowej do 52. tygodnia leczenia. Żaden z pacjentów nie zgłosił poważnych zdarzeń niepożądanych, mimo że 21-letnia kobieta miała dodatnie przeciwciała przeciw lekowi.</p>	
Hart i wsp. 2019 [67]	
<p>Celem badania była ocena wyników leczenia pacjenta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p><u>Charakterystyka pacjenta i schemat leczenia</u> U pacjenta w wieku 12. tygodni wystąpiła gorączka, drażliwość, zaburzenia oddychania i powiększenie wątroby i śledziony. Początkowo zdiagnozowano u niego limfocytopenię hemofagocytarną oraz wykluczono infekcję i nowotwór złośliwy. Następnie przeprowadzono badania biochemiczne, które potwierdziły niedobór aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy w leukocytach. Rozpoczęto leczenie enzymatyczną terapią zastępczą z zastosowaniem sebelipazy alfa wraz z protokołem leczenia limfocytopenii hemofagocytarnej i postępowaniem dietetycznym. Uzyskano początkową poprawę, jednakże ciężkie reakcje anafilaktyczne wystąpiły podczas piątej i kolejnych dawek sebelipazy alfa i pomimo wdrożenia protokołu odczulania pacjent nie był w stanie tolerować odpowiedniej dawki, co spowodowało późniejsze pogorszenie stanu klinicznego. Dodano premedykację obalizumabem, co umożliwiło zwiększenie tolerancji, jednakże wydłużało to wlew do 72 godzin i zdecydowano o kontynuacji przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>, HSCT) w wieku 8. miesięcy. Procedura była niepowikłana, a leczenie sebelipazą alfa w dawce 3 mg/kg kontynuowano przez cały czas, ze stopniowym skracaniem czasu wlewu do 7 godzin i jedynie sporadyczną łagodną, samoustępującą pokrzywką. Niestety, 3 miesiące po HSCT z powodu chimerizmu nastąpiło odrzucenie przeszczepu. Po rozmowie z rodziną zdecydowano o przełożeniu kolejnej próby HSCT i zwiększeniu dawki sebelipazy alfa do 5 mg/kg, którą pacjent dobrze tolerował.</p> <p><u>Wyniki</u> W chwili opublikowania opisu przypadku, pacjent był prawidłowo rozwijającym się 16-miesięcznym dzieckiem, z prawidłowym rozwojem i ciągłą poprawą wskaźników stanu zapalnego. Tolerował zwiększoną szybkość wlewu sebelipazy alfa w dawce 5 mg/kg/raz w tygodniu w szpitalu z myślą o rozpoczęciu terapii w domu w najbliższej przyszłości.</p>	<p>Pomimo niepowodzenia przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych, leczenie enzymatyczną terapią zastępczą z użyciem sebelipazy alfa miało wyraźny wpływ na poprawę stanu klinicznego pacjenta.</p>
Zharkova i wsp. 2019 [68]	
<p>Celem badania była ocena przebiegu diagnostyki i leczenia młodej 17-letniej pacjentki, u której stwierdzono powiększenie wątroby i śledziony, podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ciężką dyslipidemię i ogólnoustrojową miażdżycę.</p> <p><u>Charakterystyka pacjenta i schemat leczenia</u> Kobieta w wieku 17 lat została hospitalizowana na oddziale zakaźnym z powodu zakażenia ospą wietrzną. Wcześniej czuła się dobrze i nie była poddawana żadnym badaniom lekarskim. Badanie wykazało trzykrotne zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (ALT) i dwukrotne zwiększenie aktywności aminotransferaz asparaginianowej (AST). Testy na wirusowe zapalenie wątroby dały wynik negatywny. Rok później wyniki wykazały utrzymujący się wzrost</p>	<p>Pozytywny wpływ leczenia sebelipazą alfa potwierdziła normalizacja aktywności aminotransferaz w surowicy, zmniejszenie stężenia tłuszczu w wątrobie oraz zmniejszenie liczby kryształów estrów cholesterolu w</p>

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>aktywności enzymów wątrobowych. Pacjentka była szczupłą, nie stwierdzono wyczuwalnej limfadenopatii obwodowej. Krawędź wątroby była wyczuwalna 4 cm poniżej brzegu żebrowego, a brzeg śledziony sięgał grzebienia biodrowego. Splenomegalii u tej pacjentki nie towarzyszyły charakterystyczne znamiona marskości wątroby, co przemawiało przeciwko wewnątrzwątrobowemu nadciśnieniu wrotnemu. Stężenia bilirubiny całkowitej, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy, kreatyniny, glukozy, białka całkowitego, żelaza, ferrytyny, wapnia, protrombiny mieściły się w zakresach referencyjnych. ALT wynosiła 133 U/l (zakres referencyjny: 0–41), a AST wynosiła 63 U/l (zakres referencyjny: 0–40). W USG jamy brzusznej stwierdzono znaczne powiększenie wątroby z cechami hiperechogenicznego miąższu i powiększenia śledziony. W wynikach nie stwierdzono cech nadciśnienia wrotnego (prawidłowe badania czynności wątroby, prawidłowa wielkość żyły wrotnej i śledzionowej, brak cech żyłaków przelyku i żołądka oraz brak wodobrzusza). Wykonano tomografię komputerową w celu oceny gęstości wątroby, żył wrotnych i śledzionowych oraz węzłów chłonnych. Tomografia komputerowa bez wzmocnienia kontrastowego wykazała znaczną hepatomegalię i splenomegalię. Mając na uwadze możliwość stłuszczenia wątroby oraz objawy przedwczesnej miażdżycy układowej, przeprowadzono badania pod kątem homeostatycznego modelu oceny insulinooporności (HOMA-IR) i profilu lipidowego. HOMA-IR wyniósł 1,22, co nie wskazywało na insulinooporność ale profil lipidowy wykazał dramatyczną dyslipidemię. Cholesterol całkowity wyniósł 9,46 mmol (366 mg; zakres referencyjny: 2,5–5,5 mmol; 97–213 mg), triglicerydy 2,3 mmol (zakres referencyjny: 0–2,26), cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości 7,66 mmol (296 mg; zakres referencyjny: 0–3,34 mmol; 0–129 mg), cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości wyniósł 0,74 mmol (29 mg; zakres referencyjny: 1,15–1,68 mmol; 44–65 mg/dl). W celu oceny morfologicznej choroby wątroby i oceny stopnia zwłóknienia wykonano biopsję wątroby. W mikroskopie świetlnym stwierdzono ciężkie, rozsiane i jednolite stłuszczenie mikropęcherzykowe obejmujące ponad 90% hepatocytów, z minimalnymi różnicami strefowymi w obrębie zrazika wątrobowego i ognisk komórek Kupffera z piankową cytoplazmą, zlokalizowanych wokół triad wrotnych i żył centralnych. Te wyniki badań histopatologicznych, w połączeniu z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych, dyslipidemią i hepatosplenomegalią, pozwoliły podejrzewać niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. Aktywność lipazy kwaśnej lizosomalnej mierzono w wysuszonych płamach krwi. Analiza wykazała istotny spadek aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy (0,001 nM/h/spt przy normalnym zakresie 0,4–3,0). Dalsze badania genetyczne wykazały dwie złożone mutacje heterozygotyczne w genie <i>LIPA</i>: mutację nonsensowną G796T (Gly266Term) i mutację miejsca splicingu G894A (E8SJM). Ze względu na młody wiek, zwłóknienie wątroby, ciężką organomegalię i przedwczesną miażdżycę, u chorej włączono terapię sebelipazą alfa podawaną dożylnie w dawce 1 mg/kg/raz na 2 tygodnie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Przez cały okres leczenia pacjentka czuła się znakomicie. Leczenie spowodowało bardzo szybką normalizację aktywności aminotransferaz w surowicy. Jej poziom cholesterolu powrócił do poziomu wyjściowego. Wyniki tomografii komputerowej jamy brzusznej wykonanej w 24. tygodniu leczenia wykazały zmniejszenie wielkości wątroby i zmianę gęstości wątroby z 25 do 40 HU, co świadczy o zmniejszeniu zawartości tłuszczu w wątrobie. Kolejne badanie po 48. tygodniach leczenia wykazało spadek stężenia całkowitego cholesterolu i cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein. Oprócz kontynuowania leczenia pacjentka powstrzymywała się od spożywania mięsa i produktów mlecznych przez 6 tygodni przed badaniem laboratoryjnym. Podczas badania tętnic szyjnych zaobserwowano redukcję blaszki miażdżycowej w lewej tętnicy szyjnej. Zmniejszenie zmieniło się z 30% na 13%. Biopsja kontrolna wykazała spadek dwójłomności kryształów estrów cholesterolu w komórkach Kupffera. Stadium zwłóknienia wątroby nie postępowało.</p>	<p>komórkach Kupffera. Co więcej, u pacjentki w trakcie terapii uzyskano regresję blaszki miażdżycowej, pomimo utrzymującej się łagodnej hipercholesterolemii. Ten pozytywny wynik pośrednio potwierdza koncepcję, że sebelipaza alfa może bezpośrednio wpływać na obciążone lipidami makrofagi śródłonka naczyniowego, zmniejszając powstawanie płytki.</p>
AlSayed i wsp. 2017 [69]	
<p>Celem badania była retrospektywna ocena odpowiedzi pacjenta z ciężką postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku w wieku niemowlęcym na terapię sebelipazą alfa.</p> <p style="text-align: center;"><u>Charakterystyka pacjenta i schemat leczenia</u></p> <p>Pacjentką była 2-letnia dziewczynka z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, leczona sebelipazą alfa od 54. dnia życia. Wystąpiło u niej zahamowanie rozwoju, ciężkie wzdęcie brzucha, hepatosplenomegalia, nietolerancja mleka, obustronne zwapnienia nadnerczy, sporadyczna biegunka, anemia i hiperferrytynemia. Pomimo poprawy stężenia ferrytyny w surowicy oraz zmniejszenia objętości wątroby i śledziony po 9. tygodniach stosowania sebelipazy alfa w dawce 1 mg/kg/raz na tydzień, nadal występowało poważne opóźnienie wzrostu, wzdęcia brzucha, nietolerancja, niedokrwistość oporna na leczenie i leukopenia sugerujące nabytą limfohistocytozę hemofagocytarną. Dawkę zwiększono do 3 mg/kg/raz na tydzień przez 10 tygodni, jednakże leczenie limfohistocytozy hemofagocytarnej cyklosporyną i deksametazonem kontynuowano przy wzrastającym poziomie ferrytyny w surowicy. Nawracające przyjęcia</p>	<p>Wyniki badania wykazały, że należy rozważyć zwiększenie dawki sebelipazy alfa w przypadku słabo reagującego niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku niemowlęcym lub u osób, u których występują objawy kliniczne z odbicia.</p>

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>były kontynuowane w związku z nietolerancją mleka, wymiotami, biegunką, odwodnieniem, zaburzeniami wzrostu, zwiększeniem objętości wątroby i śledziony, toksycznością cyklosporyny, zakażeniem dróg moczowych i bakteriami salmonelli. Badania immunologiczne i jelitowe bez biopsji jelita cienkiego nie wykazały jasnej etiologii. Sekwencjonowanie całego egzomu dało wynik negatywny. Ze względu na ten burzliwy przebieg dawkę sebelipazy alfa zwiększono do 5 mg/kg/raz na tydzień, a następnie od 20. do 36. tygodnia leczenia oraz od 37. do 68. tygodnia leczenia do dwóch razy na tydzień, z wieloma zmianami w schemacie karmienia, w tym z włączeniem żywienia pozajelitowego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Oprócz łagodnej wysypki skórnej leczenie sebelipazą alfa było dobrze tolerowane. W wieku 17. miesięcy, co odpowiada 69. tygodniom Leczenia, dawkę zmniejszono do 5 mg/kg/raz na tydzień. Od 21. miesiąca życia pacjentka przebywa w domu i otrzymywała sebelipazę alfa raz na tydzień, żywienie pozajelitowe 3 razy w tygodniu oraz intensywne karmienie przez zgłębnik gastrostomijny i doustnie. Wyniki hemoglobiny były w normie, a masa ciała powoli, ale systematycznie wzrastała.</p>	
Soll i wsp. 2019 [70]	
<p>Celem badania była ocena wyników klinicznych pacjenta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy po rozpoczęciu leczenia za pomocą sebelipazy alfa.</p> <p style="text-align: center;"><u>Charakterystyka pacjenta i schemat leczenia</u></p> <p>Przypadek mężczyzny chorego na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy, który po raz pierwszy zgłosił się do poradni, mając 20 lat. W wieku dwóch lat był w dobrym stanie, miał prawidłową masę ciała i prawidłowy wzrost. Jednakże jego przypadek został badany dalej ze względu na obecność ksantogranulomy na brodzie w połączeniu z podwyższoną aktywnością aminotransferaz, podwyższonym cholesterolem całkowitym i wykrytą hepatomegalią. Cztery lata później biopsja wątroby wykazała stłuszczenie mikropęcherzykowe. Pomiar aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy w badaniu suchej kropli krwi wykazał 1,5 U/mg (wartość referencyjna: 32,6 ± 12,2 U/mg) a badanie genetyczne potwierdziło rozpoznanie złożonego heterozygotycznego niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (wykryto mutację c.894G>A i c.980del). Już w wieku dziesięciu lat rozpoczęto podawanie doustne małych dawek symwastatyny, które następnie zwiększono do 10 mg, a następnie zmieniono na atorwastatynę. W kolejnych latach cholesterol całkowity obniżył się z 301 mg/dl do 180 mg/dl. W momencie przyjęcia pacjenta do przychodni, jego stan był dobry, dyslipidemia była dobrze kontrolowana, ale utrzymywał się stale podwyższony poziom transaminaz. Badanie ultrasonograficzne tętnicy szyjnej nie wykazało cech przedwczesnej miażdżycy a w wątrobie i nie stwierdzono cech zwłóknienia ani zmian ogniskowych. Rozwój fizyczny i psychiczny przebiegał prawidłowo, pacjent pozostawał aktywny fizycznie i bez problemów kontynuował karierę akademicką. Rozpoczęto terapię dostosowaną do masy ciała stężeniem sebelipazy alfa w odstępach dwutygodniowych, jako uzupełnienie terapii hipolipemizującej małą dawką atorwastatyny.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Do chwili opublikowania opisu przypadku pacjent otrzymał 46 wlewów i nie wykazywał żadnych objawów nietolerancji leku ani działań niepożądanych. Po rozpoczęciu terapii aktywność ALT i AST uległa zmniejszeniu z 106 U/l i 54 U/l do odpowiednio 55 U/l i 43 U/l (zakresy referencyjne wynosiły <41 U/l i <50 U/l). Podobnie stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein uległo znacznemu obniżeniu, co spowodowało, że można było zakończyć dodatkową terapię statynami obniżającymi stężenie lipidów za pomocą atorwastatyny. Od tego czasu stężenie lipidów pozostawało niskie, a stężenie cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein wynosiło około 100 mg/dl. Porównanie skanów z rezonansu magnetycznego przed leczeniem i po czasie 16. miesięcy leczenia wykazało nieznacznie regresywne powiększenie wątroby ze spadkiem długości czaszkowo-ogonowej z 212 mm do 206 mm w połączeniu z objawami łagodnego stłuszczenia. U pacjenta nie wykazano żadnych objawów upośledzenia odporności ani nawet wtórnej limfocytocytomy hemofagocytarnej. Liczba leukocytów przez cały czas utrzymywała się w granicach fizjologicznych.</p>	<p>Wyniki badania wykazały, że nawet przy łagodnych objawach choroby należy rozpocząć długoterminową enzymatyczną terapię zastępczą z zastosowaniem sebelipazy alfa.</p>
Garikipati i wsp. 2022 [71]	

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>Celem badania była ocena wyników leczenia pacjenta cierpiącego na lizosomalną chorobę spichrzeniową powodującą uszkodzenie wątroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Charakterystyka pacjenta i schemat leczenia</u></p> <p>Pacjentem był 20-letni mężczyzna, u którego stwierdzono przypadkowy wzrost poziomu transaminaz (AST=99 U/L, ALT=99 U/L), trombocytopenię (62 000/ul) i leukocytopenię (2200/ul) bez żadnych objawów klinicznych. Biopsja szpiku kostnego wykazała prawidłową komórkowość w danej grupie wiekowej, bez dowodów na proliferację klonalną. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej ujawniło cechy sugerujące nadciśnienie wrotne, a fibroscan wykazał na stłuszczenie i zwłóknienie wątroby. Następnie biopsja wątroby wykazała glikogenną hepatopatię ze zwłóknieniem mostkowym okołowrotnym i ogniskowym. Badania ujawniły wyraźną, pienistą cytoplazmę, która zawierała barwę kwasową-diastrazą Schiffa. Dodatkowo, poziom enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy wynosił 0,0 nmol/h/ml (norma >21,0) a przeprowadzone sekwencjonowanie genu <i>LIPA</i> potwierdziło u pacjenta niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. Leczenie obejmowało wlewy sebelipazy alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Podawanie rekombinowanego ludzkiego enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy, sebelipazy alfa, wydłużyło oczekiwaną długość życia.</p>	<p>Leczenie sebelipazą alfa wydłużyło oczekiwaną długość życia.</p>
Grant i wsp. 2020 [72]	
<p>Celem badania była ocena rodzeństwa z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i długotrwałą wiramią Epsteina-Barr (ang. <i>Epsteina-Barra Virus</i>, EBV), która ustąpiła tylko u jednego z rodzeństwa po zwiększeniu dawki sebelipazy alfa.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 1:</p> <p>Jednym z rodzeństwa był 16-miesięczny chłopiec, u którego stwierdzono hepatosplenomegalię i zapalenie wątroby. Stwierdzono u niego ostrą infekcję wirusem EBV i ze względu na wakuolizację limfocytów przeprowadzono badanie w kierunku niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy. U dziecka stwierdzono spadek aktywności aminotransferaz, cholesterolu o niskiej i wysokiej gęstości lipoprotein.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 2:</p> <p>Drugi przypadek to pacjent, który w wieku 6. miesięcy został zdiagnozowany molekularnie i miał łagodne podniesienia poziomu transaminaz wątrobowych oraz hepatosplenomegalię. Po rozpoczęciu leczenia w dalszym ciągu występowało zwiększenie aktywności transaminaz a dodatkowa ocena ujawniła utrzymującą się wiramię EBV.</p> <p>Leczenie sebelipaza alfa rozpoczynano od dawki 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie. Dawkę zwiększono do 3 mg/kg/ raz na dwa tygodnie, po czym z czasem poprawiło się zarówno miano wirusa, jak i aktywność aminotransferaz.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Po okresie stabilizacji u starszego dziecka (przypadek 1) stwierdzono podwyższoną aktywność aminotransferaz, co zbiegło się ze zwiększonym mianem wirusa EBV. Te przypadki uzupełniają poprzednie opisy przypadków z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy zdiagnozowanej po błędnej diagnozie lub współistniejącej diagnozie limfocytarnej hemofagocytozy lub EBV jako przyczyny powiększenia wątroby i podniesienia poziomu transaminaz wątrobowych. Można przypuszczać, że u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy może występować zwiększone ryzyko zarówno zakażenia wirusem EBV, jak i innych infekcji wirusowych.</p>	<p>Wyniki sugerują badanie w kierunku wirusa EBV u pacjentów, którzy wcześniej byli stabilni podczas enzymatycznej terapii zastępczej, z niewyjaśnionym zwiększeniem aktywności aminotransferaz.</p>
Ashok i wsp. 2018 [73]	
<p>Celem badania była ocena wstępnego doświadczenia w leczeniu pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej sebelipazą alfa.</p>	<p>Enzymatyczna terapia zastępcza w przypadku niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy</p>

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego.
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p style="text-align: center;"><u>Charakterystyka pacjentów i schemat leczenia</u></p> <p>W ciągu ostatnich 20 lat w ośrodku posiadano zareportowanych trzech pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy. U dwóch dorosłych pacjentów w wieku 11 i 14 lat zdiagnozowano aktywność lizosomalnej kwaśnej lipazy na poziomie około 7% wartości prawidłowej w fibroblastach i leukocytach krwi obwodowej, po stwierdzeniu hepatosplenomegalii. Obu pacjentów utracono z okresu obserwacji. Trzecia pacjentka, dziewięcioletnia dziewczynka pochodzenia francusko-walijskiego z hepatomegalią, podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych i dyslipidemią miała wysoki cholesterol całkowity na poziomie 7,4 mmol/l, wysoki cholesterol o niskiej gęstości lipoprotein (4,7) mmol/l i niski cholesterol o wysokiej gęstości lipoprotein 0,83 mmol/l. Poziom enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy był niski, w zakresie 13 pmol/godzinę (wartość referencyjna: 80–230 pmol/godzinę) w analizie suchej kropli. Biopsja wątroby wykazała ciężkie stłuszczenie mikropęcherzykowe i zwłóknienie mostkowe a badania genetyczne - patogenne mutacje c.684delT i c.894G>A. Dziewczynka otrzymywała sebelipazę alfa dożylnie w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Przez ostatnie dwanaście miesięcy leczenia pacjentka dobrze tolerowała infuzje i nie wystąpiły żadne działania niepożądane. Enzymy wątrobowe i profil lipidowy uległy normalizacji. Sztywność wątroby mierzona metodą elastografii przejściowej na początku badania wynosiła 8,6 kPa; po 10 miesiącach terapii sztywność wątroby poprawiła się do 7,4 kPa.</p>	<p>wykazała zachęcające wyniki dotyczące skuteczności a jej – przyjmowanie wydaje się bezpieczne i dobrze tolerowane.</p>

WFA - wskaźnik masy ciała w stosunku do wieku (ang. *Weight for age*); LFA - wskaźnik długości ciała w stosunku do wieku (ang. *Length for age*); MUACFA - średni obwód ramienia w stosunku do wieku (ang. *Mid upper arm circumference for age*); SPT - punktowe testy skórne (ang. *Skin prick testing*); IDT - testy śródskórne (ang. *Intradermal testing*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparagininowa; HLH - limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*); FHL - rodzinna limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*); LDH – dehydrogenaza mlekowa; HSCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*); EBV - wirus Epsteina-Barra (ang. *Epstein-Barr Virus*).

15.6. BADANIA W TOKU

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono jedno badanie w toku dotyczące zastosowania sebelipazy alfa w rozpatrywanej populacji pacjentów. Badanie to wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Kanuma® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym charakterystykę i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 118. Charakterystyka badania klinicznego będącego w toku, dotyczącego zastosowania sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [89].

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[89]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02376751.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Expanded Access Protocol for Sebelipase Alfa for Patients With Lysosomal Acid Lipase Deficiency.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Alexion.</p>	<p>Badanie otwarte, wieloośrodkowe, będące programem rozszerzonego dostępu.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> brak danych.</p>	<p>Rozszerzony status dostępu - niedostępny</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 8 miesięcy w momencie rozpoczęcia leczenia sebelipazą alfa; - potwierdzone rozpoznanie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy; - pacjent lub rodzic lub opiekun prawny pacjenta (jeśli dotyczy) wyraża zgodę na udział w badaniu. Jeżeli pacjent jest niepełnoletni, jest skłonny wyrazić zgodę, jeżeli jest to wymagane zgodnie z lokalnymi przepisami i jeśli uzna to za możliwe; - pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce niezawodną metodę antykoncepcji (spodziewany odsetek niepowodzeń poniżej 5% rocznie) od chwili rozpoczęcia leczenia do 4. tygodni po przyjęciu ostatniej dawki sebelipazy alfa; - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy 	<p>Brak danych</p>	<p>Sebelipaza alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie, dożylnie</p>	<p>Marzec 2015 – czerwiec 2016</p>

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				na początku leczenia sebelipazą alfa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - kobiety karmiące piersią lub będące w ciąży; - pacjenci, którzy otrzymali badany produkt w ciągu 30 dni (w przypadku leku małowcząsteczkowego) lub 60 dni (w przypadku leku biologicznego) od rozpoczęcia leczenia, co w opinii badacza lub Sponsora może negatywnie wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta; - pacjenci, którzy otrzymywali sebelipazę alfa w ramach obecnie aktywnego badania klinicznego; - pacjenci ze znaną nadwrażliwością na jaja.			

15.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SEBELIPAZY ALFA

Dodatkową analizę bezpieczeństwa sebelipazy alfa przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Kanuma® [74], sprawozdania z oceny produktu Kanuma® z 2015 [76] i 2020 roku [75], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) [78], Planu Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) dla produktu Kanuma® [79], danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [80], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Kanuma® zamieszczonej na stronie agencji FDA [81]. Ponadto, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono dostarczony przez Wnioskodawcę okresowy raport z oceny korzyści i ryzyka dla produktu leczniczego Kanuma® [77] a także analizę zbiorczą Furuya i wsp. 2020 [82].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa przedstawiono w rozdz. 8.1.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), wydana przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) [74]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane przedstawione poniżej dotyczą ekspozycji 125 pacjentów na sebelipazę alfa w dawkach od 0,35 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie do 7,5 mg/kg masy ciała/raz na tydzień w badaniach klinicznych, przy czasie trwania leczenia w zakresie od 1 dnia do 60,5 miesiąca (5 lat).

Spośród 106 dzieci i dorosłych włączonych do badań klinicznych, 102 (96,2%) otrzymywało sebelipazę alfa w schemacie dawkowania 1 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 33 miesiące (zakres: od 6 do 59 miesięcy). Mediana czasu trwania ekspozycji u 19 niemowląt włączonych do badań klinicznych wynosiła 35,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 60 miesięcy). Najcięższe działania niepożądane, występujące u 4% pacjentów w badaniach klinicznych, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej. Podmiotowe i przedmiotowe objawy obejmowały dyskomfort w klatce piersiowej, przekrwienie spojówek, duszność, przekrwienie, obrzęk powiek, wysięk z nosa, ciężkie zaburzenia oddychania, częstoskurcz, przyspieszony oddech, drażliwość, uderzenia gorąca, świąd, pokrzywkę, świst krtaniowy, niedotlenienie, bladość i biegunkę.

Działania niepożądane wymienione są według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



do < 1/100); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 119. Działania niepożądane zgłoszone u niemowląt otrzymujących sebelipazę alfa (n=19) [74].

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Preferowany termin MedDRA	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^a Reakcja anafilaktyczna ^b	Bardzo często
Zaburzenia oka	Obrzęk powiek	Bardzo często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zburzenia oddychania	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Biegunka	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Wysypka plamisto-grudkowa	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Hipertermia	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Obecność przeciwciała przeciwko lewemu Wzrost temperatury ciała Zmniejszenie wysycenia tlenem Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie częstości akcji serca Zwiększenie częstości oddechów	Bardzo często

^a może obejmować: drażliwość, pobudzenie, wymioty, pokrzywkę, wyprysk, świąd, bladeść i nadwrażliwość na lek; ^b wystąpiła u 3 niemowląt leczonych w badaniach klinicznych. Na podstawie preferowanego terminu „reakcja anafilaktyczna” i zastosowania kryteriów Sampsona do rozpoznawania objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających reakcji anafilaktycznej.

Tabela 120. Działania niepożądane zgłoszone u dzieci i dorosłych otrzymujących sebelipazę alfa (n=106) [74].

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Preferowany termin MedDRA	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^b	Bardzo często
	Reakcja anafilaktyczna ^a	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Biegunka	Bardzo często
	Rozdęcie jamy brzusznej	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Wysypka plamisto-grudkowa	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Gorączka	Bardzo często
	Dyskomfort w klatce piersiowej Reakcja w miejscu infuzji ^c	Często
Badania diagnostyczne	Wzrost temperatury ciała	Często

^a wystąpiła u 2 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych. Na podstawie preferowanego terminu „reakcja anafilaktyczna” i zastosowania kryteriów Sampsona do rozpoznawania objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających reakcji anafilaktycznej wystąpiła u 3 niemowląt leczonych w badaniach klinicznych; ^b może obejmować: dreszcze, wyprysk, obrzęk krtani, nudności, świąd, pokrzywkę; ^c obejmuje wynaczynienie w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji i pokrzywkę w miejscu infuzji.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

U 5/125 (4%) pacjentów leczonych sebelipazą alfa, w tym u 3/19 (16%) niemowląt i 2/106 (2%) dzieci i dorosłych, w badaniach klinicznych wystąpiły ciężkie podmiotowe i przedmiotowe objawy odpowiadające reakcji anafilaktycznej na sebelipazę alfa. Reakcja anafilaktyczna wystąpiła podczas infuzji nawet 1 rok po rozpoczęciu leczenia

W badaniach klinicznych u 59/125 (47%) pacjentów leczonych sebelipazą alfa, w tym 13/19 (68%) niemowląt i u 46/106 (43%) dzieci i dorosłych wystąpiła co najmniej jedna reakcja nadwrażliwości, określona na podstawie zatwierdzonego, wcześniej ustalonego terminu zbiorczego w celu rozpoznawania potencjalnych reakcji nadwrażliwości. Objawy podmiotowe i przedmiotowe odpowiadające reakcji anafilaktycznej lub o możliwym związku z taką reakcją, które wystąpiły u dwóch lub więcej pacjentów, obejmowały m.in.: ból brzucha, pobudzenie, skurcz oskrzeli, dreszcze, biegunkę, obrzęk powiek, wyprysk, obrzęk twarzy, nadciśnienie tętnicze, drażliwość, obrzęk krtani, obrzęk warg, nudności, obrzęk, bladość, świąd, gorączkę/wzrost temperatury ciała, wysypkę, częstoskurcz, pokrzywkę i wymioty. Większość z tych działań wystąpiła podczas infuzji lub w ciągu 4 godzin od jej zakończenia.

Przemijająca hiperlipidemia

Zgodnie ze znanym mechanizmem działania, po rozpoczęciu leczenia obserwowano bezobjawowe zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi. Takie zwiększenie generalnie występowało w ciągu pierwszych 2. do 4. tygodni i zmniejszało się w ciągu następnych 8. tygodni leczenia.

Immunogenność

Istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. U pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwko lekowi skierowane przeciwko sebelipazie alfa. W porównaniu z dziećmi i dorosłymi w populacji niemowląt zaobserwowano zwiększoną częstość występowania dodatniego wyniku badania w kierunku przeciwciał przeciwko lekowi (10/19 pacjentów). Spośród 125 pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy włączonych do badań klinicznych u 19 (15,0%) pacjentów stwierdzono dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwko lekowi w pewnym punkcie czasowym po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa (u 9 dzieci i dorosłych oraz u 10 niemowląt). U dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwko lekowi miał charakter przemijający i zwykle stwierdzano niskie miano przeciwciał. Utrzymujący się dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwko lekowi obserwowano u wszystkich 10 niemowląt, a utrzymywanie się wysokiego miana przeciwciał przeciwko lekowi stwierdzono u 3/10 niemowląt. Wśród tych 19 pacjentów u 11 (58%)

także wykazano hamujące działanie przeciwciał (obecność przeciwciał neutralizujących) w pewnym punkcie czasowym po rozpoczęciu badania.

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano stosowanie dawek sebelipazy alfa do 7,5 mg/kg masy ciała/raz na tydzień i nie stwierdzono swoistych objawów przedmiotowych ani podmiotowych występujących po podaniu większych dawek.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna

Zgłoszono występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej, u pacjentów leczonych sebelipazą alfa. W związku z tym w razie podawania sebelipazy alfa należy zapewnić dostępność odpowiedniego zaplecza medycznego. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji przerwać natychmiast podawanie sebelipazy alfa i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po wystąpieniu ciężkiej reakcji należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem sebelipazy alfa. Po pierwszej infuzji sebelipazy alfa, w tym po pierwszej infuzji po zwiększeniu dawki, należy przez 1 godzinę obserwować pacjentów, czy występują u nich jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

Postępowanie w razie reakcji nadwrażliwości może obejmować chwilowe wstrzymanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji i/lub zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i/lub kortykosteroidów. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła reakcja alergiczna podczas infuzji, należy zachować ostrożność przy ponownym podawaniu produktu. W razie przerwania infuzji można ją wznowić z mniejszą szybkością, zwiększając ją w zależności od tolerancji pacjenta. Premedykacja lekami przeciwgorączkowymi i/lub przeciwhistaminowymi może zapobiec wystąpieniu kolejnych reakcji u pacjentów wymagających leczenia objawowego. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje na infuzję oraz u których doszło do utraty działania lub w razie braku efektu działania należy przeprowadzić test na obecność przeciwciał. Ten produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości białek jaja. Pacjenci z rozpoznaną alergią na jaja byli wykluczeni z badań klinicznych.

Immunogenność

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. W programie badań klinicznych sebelipazy alfa pacjentów poddawano rutynowym badaniom w kierunku

przeciwciał przeciwko lekowi (ang. *Anti-drug Antibodies*, ADA), ukierunkowanych przeciw sebelipazie alfa w celu oceny możliwej immunogenności sebelipazy alfa. Pacjentów, którzy uzyskali dodatni wynik badań w kierunku przeciwciał przeciwko lekowi, badano także pod kątem hamującego działania przeciwciał. Hamujące działanie wykryto w badaniach klinicznych w pewnych punktach czasowych po rozpoczęciu badania. Zasadniczo nie można wyciągnąć wniosków na temat związku między wystąpieniem przeciwciał przeciwko lekowi/przeciwciał neutralizujących i powiązаныmi reakcjami nadwrażliwości lub suboptymalną odpowiedzią kliniczną. W badaniach klinicznych u 3 pacjentów będących homozygotami pod kątem delekcji w obu allelach genów lizosomalnej kwaśnej lipazy A (genów *LIPA*) i 25-hydroksylazy cholesterolowej wystąpiło hamujące działanie przeciwciał związane z suboptymalną odpowiedzią kliniczną. Pacjenci ci zostali poddani leczeniu immunomodulującemu w monoterapii lub w skojarzeniu z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplant*, HSCT) bądź przeszczepieniem szpiku kostnego (ang. *Bone Marrow Transplant*, BMT), co poskutkowało poprawą odpowiedzi klinicznej na sebelipazę alfa.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 33 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Podawany jest po rozcieńczeniu w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ jest to rekombinowane białko ludzkie, jest bardzo mało prawdopodobne, aby sebelipaza alfa wchodziła w interakcje z innymi lekami w związku z metabolizmem przez cytochrom P450 lub o innym podłożu.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania sebelipazy alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania sebelipazy alfa w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych z badań obejmujących kobiety karmiące piersią. Nie wiadomo, czy sebelipaza alfa przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie sebelipazy alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Płodność

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu sebelipazy alfa na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego upośledzenia płodności.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Kanuma® może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W czasie stosowania sebelipazy alfa zgłaszano zdarzenia niepożądane w postaci zawrotów głowy, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Sprawozdanie z oceny (ang. *Assessment Report*) dla produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), wydane przez Europejską Agencję Leków w 2015 roku (ang. *European Medicines Agency, EMA*) [76]

Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) w 2015 roku wydała sprawozdanie z oceny produktu leczniczego Kanuma®. Wnioskodawca złożył wniosek o wskazanie: długoterminowa enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy oraz wystąpił z wnioskiem o uznanie substancji czynnej sebelipazy alfa zawartej w powyższym produkcie leczniczym za nową substancję czynną samą w sobie, ponieważ wnioskodawca twierdzi, że nie stanowi ona składnika produktu uprzednio dopuszczonego do obrotu w Unii.

Europejska Agencja Leków przedstawiła rozbudowaną dyskusję naukową, ze szczegółowym opisem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy jako jednostki chorobowej, pochodzenia substancji aktywnej – sebelipazy alfa, walidacji i przeprowadzenia procesu produkcyjnego. Przeprowadzona dyskusja na temat aspektów chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych była zadowalającej jakości. Przedstawiono wystarczające i odpowiednio szczegółowe dowody dotyczące procesu produkcyjnego. Metoda produkcji została w zadowalający sposób opisana, a dane walidacyjne wskazują na konsekwentną produkcję. W kontekście obowiązku podmiotów odpowiedzialnych należytego uwzględnienia postępu technicznego i naukowego Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) zalecił pewne kwestie do dalszego zbadania.

Bezpieczeństwo kliniczne sebelipazy alfa oceniano łącznie w 6 badaniach (LAL-CL01 i LAL-CL04 u dorosłych, LAL-CL02 u dorosłych i dzieci, LAL-CL03 u niemowląt z chorobą Wolmana, LAL-CL06 u dorosłych oraz dzieci i LAL-CL08 u niemowląt z chorobą Wolmana). Przeprowadzono zbiorczą ocenę bezpieczeństwa w celu sprawdzenia sygnałów, które nie byłyby widoczne w poszczególnych badaniach klinicznych. Jednakże podejście to miało ograniczenia ze względu na różnice w tempie postępu choroby w zależności od wieku, projektów badań i populacji, a także ze względu na małą liczbę dostępnych pacjentów, z uwagi na fakt, że rozpatrywane jednostka chorobowa stanowi chorobę sierocą.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

Ogółem 84% (89/106) pacjentów leczonych sebelipazą alfa zgłosiło zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, przy czym większość uznano za niezwiązaną z leczeniem, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W sumie u 31 (29%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (w ocenie badaczy).

Dziewiętnastu pacjentów (17,9%) zgłosiło ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w wyniku leczenia, z których większość, z wyjątkiem czterech, również nie została uznana za związaną z leczeniem sebelipazą alfa. W sumie 16 pacjentów (15,1%) zgłosiło zdarzenia ocenione przez badaczy jako reakcje związane z infuzją. W badaniu LAL-CL03 u 4 niemowląt wystąpiły łagodne objawy reakcji związanych z infuzją. U jednego pacjenta wystąpiły ciężkie reakcje związane z infuzją, które jednak wystąpiły jednocześnie ze znaczącymi zakażeniami niezwiązanymi z leczeniem. Wszystkie reakcje zostały skutecznie opanowane poprzez przerwanie wlewu, zmniejszenie szybkości wlewu, konwencjonalne leczenie lekami przeciwgorączkowymi i przeciwhistaminowymi i/lub inne leczenie wspomagające. Nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu reakcji związanych z infuzją. W badaniu LAL-CL02 u 4 pacjentów leczonych sebelipazą alfa wystąpiły reakcje związane z infuzją, z czego u 3 wystąpiły jedynie łagodne zdarzenia, ale u jednego wystąpiło poważne zdarzenie. W badaniu LAL-CL01/CL04 dwóch pacjentów, będących rodzeństwem, doświadczyło większości reakcji związanych z infuzją, które miały na ogół łagodny charakter. Jedną reakcję u jednego z pacjentów uznano za reakcję typu nadwrażliwości, ale osoba ta mogła kontynuować leczenie po ustąpieniu objawów.

Przeprowadzono analizę wszystkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia niezależnie od związku przyczynowego w celu zidentyfikowania potencjalnych reakcji nadwrażliwości o podłożu immunologicznym, w tym anafilaksji. Reakcje nadwrażliwości, na ogół o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, okazały się częstsze u niemowląt i można je było opanować poprzez zmniejszenie szybkości wlewu, tymczasowe przerwanie wlewu lub podanie leków przeciwhistaminowych i/lub przeciwgorączkowych. Zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe występujące u 2 lub więcej pacjentów obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne (gorączka/podwyższona temperatura ciała/hipertermia, dreszcze) i reakcje skórne, a także tachykardię, bladość i obrzęk krtani. Większość zdarzeń wystąpiła w trakcie lub w ciągu 4 godzin po zakończeniu wlewu i u żadnego pacjenta nie zmniejszono na stałe dawki ze względu na słabą tolerancję.

W aktualizacji dotyczącej bezpieczeństwa w badaniu LAL-CL08 zidentyfikowano jednego pacjenta z czasowo związanymi objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi, które spełniały kryteria anafilaksji NIAID/FAAN z 2006 roku, a objawy wystąpiły w ciągu około 15 minut od rozpoczęcia 6. wlewu sebelipazy alfa w dawce 1 mg/kg masy ciała. Zaktualizowana analiza szacuje liczbę potencjalnych reakcji nadwrażliwości na 119 zdarzeń u 21 pacjentów. W zbiorczym zestawie danych dotyczących

bezpieczeństwa, u 21 pacjentów (19,8%), co stanowi 5 nowych przypadków od momentu zakończenia początkowego raportu o bezpieczeństwie, wystąpiły oznaki i objawy zgodne lub potencjalnie związane z reakcjami nadwrażliwości. Liczba ta rozkłada się na 9 z 14 niemowląt (64,3%) i 12 z 92 dzieci i dorosłych (13,0%). Spośród 5 przypadków, dwa uznano za poważne: jeden to 4-miesięczny niemowlę płci męskiej z badania LAL-CL08, które wyzdrowiało po odpowiednim leczeniu i kontynuacji leczenia produktem Kanuma®. Drugi przypadek dotyczył 44-letniego mężczyzny z badania LAL-CL06, u którego wystąpiła ciężka reakcja anafilaktyczna uznana za związaną z leczeniem, ale kontynuował on stosowanie leku Kanuma® zgodnie z protokołem odczulania.

Zgony

We wszystkich badaniach objętych zbiorczą oceną bezpieczeństwa zgłoszono 3 zgony w programie klinicznym dotyczącym sebelipazy alfa i wszystkie trzy miały miejsce w badaniu LAL-CL03 u niemowląt z chorobą Wolmana. Wszystkie zdarzenia śmiertelne zostały ocenione przez badaczy jako niezwiązane z leczeniem sebelipazą alfa. Ponadto jeden uczestnik badania LAL-CL03 zmarł w wieku 15 miesięcy (ale po zakończeniu zbierania danych), a w momencie składania dokumentacji nie określono jeszcze przyczyny śmierci.

W zaktualizowanym raporcie bezpieczeństwa liczbę zgonów zaktualizowano do 6, aby uwzględnić trzy najnowsze raporty otrzymane po pierwotnym terminie odcięcia danych dotyczących bezpieczeństwa. Wszystkie 6 zgonów wystąpiły u niemowląt (≤ 2 lat) z szybko postępującą chorobą i wszystkie zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem sebelipazą alfa.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane, z których większość uznano za niezwiązane z leczeniem, zgłoszono u 19 (17,9%) ze 106 pacjentów i występowały one najczęściej u niemowląt. U 4 niemowląt zgłoszono zakażenie miejsca założenia cewnika lub urządzenia na początku leczenia (w ciągu 8 miesięcy), prawdopodobnie ze względu na gorszy stan tych niemowląt w momencie włączenia do badania. Dwóch pacjentów (po jednym w badaniach LAL-CL02 i LAL-CL03) zgłosiło ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które uznano również za potencjalne reakcje nadwrażliwości. W badaniu LAL-CL04 u jednego pacjenta występowało wiele ciężkich zdarzeń niepożądanych, z których wszystkie były reakcjami związanymi z infuzją. Wystąpiły one po pojedynczym wlewie w 12. tygodniu (3 mg/kg/raz na tydzień) i ustąpiły tego samego dnia po przerwaniu wlewu i podaniu leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i dożylnego chlorku sodu. W badaniu LAL-CL08 przeprowadzonym na niemowlętach z chorobą Wolmana u 2 pacjentów występowały już ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które uznano również za potencjalne reakcje nadwrażliwości.

W aktualizacji dotyczącej bezpieczeństwa zgłoszono 28 nowych poważnych zdarzeń, z czego 27 wystąpiło u niemowląt. Połowę nowo zgłoszonych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia uznano za umiarkowane, 12 za ciężkie, a 1 za łagodne (w porównaniu do wszystkich uznanych za ciężkie w pierwotnym raporcie bezpieczeństwa).

Zdarzenia immunologiczne

W aktualizacji dotyczącej bezpieczeństwa ogółem u 12 ze 106 pacjentów (a więc o 2 więcej w porównaniu z przedstawionymi pierwotnymi danymi) stwierdzono pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwleukowych podczas co najmniej jednej oceny, przy czym u sześciu z nich wynik pozytywny na obecność przeciwciał przeciwko lekowi występował w więcej niż jednym punkcie czasowym. Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko lekowi w więcej niż jednym punkcie czasowym (N=8, 66,7%) występował częściej wśród niemowląt w porównaniu z dziećmi i dorosłymi, a mediana czasu do pierwszego dodatniego wyniku wzrosła do około 70,5 dnia w porównaniu z 57 w początkowym badaniu. Grupą wiekową z najwyższym odsetkiem pacjentów z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko lekowi były niemowlęta w wieku poniżej 2 lat (35,7% pozytywnych).

Co więcej, u 2 osób z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwleukowych stwierdzono również obecność przeciwciał neutralizujących, które hamują zarówno aktywność enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy, jak i jej wychwyt komórkowy. Poziom tryptazy w surowicy u jednego z tych dwóch pacjentów był poniżej normy. W aktualizacji dotyczącej bezpieczeństwa pięciu pacjentów uzyskało pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał neutralizujących. Dwóch uczestników badania LAL-CL02 uzyskało wynik pozytywny na obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko wychwytowi komórkowemu, ale nie na aktywność enzymu, a 2 uczestników badania LAL-CL03 i 1 uczestnik badania LAL-CL08 uzyskało pozytywny wynik na obecność przeciwciał neutralizujących zarówno wobec aktywności enzymu, jak i wychwyty komórkowego. Nie przewidywano jednak, że obecność przeciwciał neutralizujących będzie miała wpływ na profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa.

Wyniki badań laboratoryjnych

Na podstawie dokładnej oceny klinicznych danych laboratoryjnych nie zaobserwowano żadnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Początkowe leczenie sebelipazą alfa wiązało się z przemijającym i odwracalnym zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi, co jest zgodne z mobilizacją nagromadzonych lipidów lizosomalnych z tkanek w wyniku skorygowania patofizjologii zmniejszonej aktywności kwaśnej lipazy lizosomalnej. Zwiększenie stężenia lipidów nie było związane z żadnymi następstwami klinicznymi. Od wartości początkowej do ostatniej oceny wartości cholesterolu całkowitego, cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein i triglicerydów spadły, a wartości cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein wzrosły.

Ogólnie rzecz biorąc, leczenie sebelipazą alfa wiązało się z poprawą zarówno czynności wątroby, jak i dyslipidemii. Zaobserwowano zmniejszenie poziomu transaminaz w surowicy, a po początkowym przejściowym wzroście zaobserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein, i triglicerydów wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein. Pomimo zgłoszonych dodatkowych zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, zaktualizowane dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione podczas oceny nie zmieniły początkowego profilu bezpieczeństwa.

Sprawozdanie z oceny (ang. *Assessment Report*) dla produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), wydane przez Europejską Agencję Leków w 2020 roku [75]

W 2020 roku Europejska Agencja Leków przeprowadziła ponowną ocenę dotyczącą zmian zaproponowanych przez spółkę Alexion Europe SAS. Ocena ta obejmowała zintegrowaną analizę danych klinicznych z 6 badań po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a także ostateczne dane z programu rozszerzonego dostępu w Stanach Zjednoczonych dla pacjentów niekwalifikujących się do udziału w badaniach klinicznych.

Ogólnie wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z obu analiz nie odbiegały od obserwacji i wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sformułowanych podczas wstępnej oceny przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub analiz poszczególnych badań, które uwzględniono w ramach zintegrowanej analizy. Na podstawie obserwacji zawartych w zintegrowanej analizie podmiot odpowiedzialny zaproponował zmianę zatwierdzonego dawkowania, aby umożliwić zwiększenie dawki z 1 mg/kg/raz na tydzień do 3 mg/kg/raz na tydzień u dzieci i dorosłych w zależności od odpowiedzi klinicznej. Propozycja ta opierała się na fakcie, że w danych zagregowanych istniało narażenie pacjento-rok na poziomie dawki 3 mg/kg/raz na rok, co było równe około 25% całkowitego narażenia pacjentów otrzymujących standardową dawkę 1 mg/kg/raz na tydzień. Oznacza to stosunkowo dużą ekspozycję na poprzednią dawkę, która wynikała głównie z nieoptymalnych reakcji na dawkę podstawową. Analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do poziomu dawki również nie wykazała żadnych różnic w profilu ryzyka, w ramach potwierdzających zastrzeżeń związanych z ograniczoną liczbą pacjentów, w związku z czym ta zmiana w dawkowaniu jest uzasadniona.

Podobnie podmiot odpowiedzialny zaproponował również zmianę dawkowania sebelipazy alfa u niemowląt, aby umożliwić zwiększenie dawki z 1 do 5 mg/kg/raz na tydzień, w zależności od odpowiedzi klinicznej. Zmiana ta opierała się na obserwacjach z zbiorczego zestawu bezpieczeństwa (badania niemowląt, u których wystąpiły zaburzenia wzrostu lub inne dowody szybko postępującego przebiegu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, tj. badania LAL-CL03 i LAL-CL08), gdzie 7 z 19 pacjentów

wymagało eskalacji do 5 mg/kg/raz na tydzień w celu utrzymania odpowiedniej odpowiedzi i w przypadku której nie odnotowano żadnego negatywnego wpływu na bezpieczeństwo. Ta zmiana dawkowania jest jednak trudna do zaakceptowania wyłącznie na podstawie dostępnych danych, biorąc pod uwagę bardzo małą liczbę zaangażowanych pacjentów oraz fakt, że 3 z nich to pacjenci z podwójną delecją całego genu, którzy nie pasują do „normalnego” fenotypu większości pacjentów biorących udział w badaniu i prawdopodobnie mają znacznie poważniejsze nasilenie choroby. Zatem zbiór danych pozwalających na taką zmianę dawkowania jest zbyt mały, aby można było go potwierdzić na podstawie dowodów. Wiadomo jednak również, że rzeczywistość kliniczna niemowląt z wcześniej pojawiającym się niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej jest taka, że są one na ogół bardziej obciążone poważniejszymi konsekwencjami i znacznie wyższą śmiertelnością. Zatem w oparciu o rzeczywistość kliniczną dopuszczalne byłoby zezwolenie na zwiększanie dawki u ciężko chorych niemowląt.

Analiza bezpieczeństwa zakończonego badania LAL-EA01

Sześciu pacjentów otrzymało łącznie 67 wlewów sebelipazy alfa, przy medianie 11 na pacjenta. Wszystkie infuzje dotyczyły sebelipazy alfa o dawce 1 mg/kg. Zarejestrowano także jedną niepełną infuzję, w przypadku której przerwanie infuzji nastąpiło z powodu reakcji związanej z infuzją. Nie wystąpiły żadne zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia ani przypadki przerwania leczenia, a zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia związane z leczeniem zgłoszono u 4 pacjentów, w tym u jednego pacjenta, u którego wystąpiły reakcje związane z infuzją podczas infuzji objętych oceną. Te działania niepożądane ustąpiły samoistnie lub można je było opanować poprzez przerwanie wlewu i podanie leków przeciwhistaminowych, a pacjent kontynuował leczenie w ramach badania.

Tabela 121. Działania niepożądane zaistniały w trakcie leczenia w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy leczonych sebelipazą alfa w badaniu LAL-EA01 [75].

Zdarzenia niepożądane	Grupa leczona sebelipazą alfa, N=6
Odsetek pacjentów z co najmniej jednym TEAE, n (%)	6/6 (100%)
Odsetek pacjentów z co najmniej jednym poważnym TEAE, n (%)	0/6 (0%)
Odsetek pacjentów z co najmniej jednym TEAE związanym z leczeniem, n (%)	4/6 (66,7%)
Odsetek pacjentów z co najmniej jednym TEAE prowadzącym do przerwania leczenia, n (%)	0/6 (0%)
Odsetek pacjentów z co najmniej jednym IAR, n (%)	1/6 (16,7%)
Odsetek pacjentów z co najmniej jednym ciężkim TEAE, n (%)	0/6 (0%)
Odsetek zgonów, n (%)	0/6 (0%)

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. *Treatment-related Adverse Events*); IAR – reakcje związane z infuzją (ang. *Infusion-Associated Reactions*).

Zintegrowana analiza bezpieczeństwa badania LAL-CL01, LAL-CL04, LAL-CL02, LAL-CL06, LAL-CL03 i LAL-CL08

Ta zintegrowana analiza bezpieczeństwa zapewnia pełną charakterystykę profilu bezpieczeństwa sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej, obejmując dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane od 125 pacjentów (19 niemowląt, 69 dzieci i 37 dorosłych), których podzielono na dwie zbiorcze grupy bezpieczeństwa: SS1 (w tym wszystkie dzieci i dorośli) oraz SS2 (w tym wszystkie niemowlęta). Należy zauważyć, że do analizy bezpieczeństwa nie włączono pacjentów korzystających z programu rozszerzonego dostępu LAL-EA01 stosowanego w Stanach Zjednoczonych.

Tabela 122. Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w populacji dzieci i dorosłych pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy leczonych sebelipazą alfa [75].

Zdarzenia niepożądane	Zintegrowana analiza bezpieczeństwa, N=106
TEAE	
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek TEAE, n (%)	105/106 (99%)
TEAE z początkiem podczas infuzji i ≤4 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	57/106 (54%)
TEAE z początkiem >4 i ≤24 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	90/106 (85%)
TEAE z początkiem podczas infuzji i ≤4 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	74/106 (70%)
TEAE związane z leczeniem ^a	
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek TEAE związanym z leczeniem, n (%)	37/106 (35%)
TEAE związane z leczeniem z początkiem podczas infuzji i ≤4 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	19/106 (18%)
TEAE związane z leczeniem z początkiem >4 i ≤24 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	27/106 (25%)
TEAE związane z leczeniem z początkiem podczas infuzji i ≤4 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	13/106 (12%)
Pozostałe	
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek ciężkim TEAE, n (%)	24/106 (23%)
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek ciężkim TEAE związanym z leczeniem, n (%)	3/106 (3%)
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek IAR, n (%) ^b	19/106 (18%)
Odsetek pacjentów z jakąkolwiek nadwrażliwością i reakcją anafilaktyczną, n (%) ^c	67/106 (63%)
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek TEAE prowadzącym do śmierci, n (%)	0/106 (0%)
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek TEAE prowadzącym do przerwania badania, n (%)	0/106 (0%)
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek TEAE prowadzącym do zaprzestania stosowania badanego leku, n (%)	2/106 (2%)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



^a w oparciu o ocenę badacza, czy zdarzenie było przynajmniej prawdopodobnie związane z badanym lekiem; ^b obejmuje nadwrażliwość (wąskie terminy) i reakcje anafilaktyczne (szerokie i wąskie terminy) według standaryzacji MedDRA Querty; ^c w oparciu o ocenę badacza, czy zdarzenie było reakcją związaną z wlewem; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-related Adverse Events*); IAR – reakcje związane z infuzją (ang. *Infusion-Associated Reactions*).

Tabela 123. Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy leczonych sebelipazą alfa [75].

Zdarzenia niepożądane	Zintegrowana analiza bezpieczeństwa, N=19
TEAE	
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek TEAE, n (%)	19/19 (100%)
TEAE z początkiem podczas infuzji i ≤4 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	15/19 (79%)
TEAE z początkiem >4 i ≤24 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	18/19 (95%)
TEAE z początkiem podczas infuzji i ≤4 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	18/19 (95%)
TEAE związane z leczeniem ^a	
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek TEAE związanym z leczeniem, n (%)	14/19 (74%)
TEAE związane z leczeniem z początkiem podczas infuzji i ≤4 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	12/19 (63%)
TEAE związane z leczeniem z początkiem >4 i ≤24 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	13/19 (68%)
TEAE związane z leczeniem z początkiem podczas infuzji i ≤4 godziny po zakończeniu infuzji, n (%)	9/19 (47%)
Pozostałe	
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek ciężkim TEAE, n (%)	19/19 (100%)
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek ciężkim TEAE związanym z leczeniem, n (%)	6/19 (32%)
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek IAR, n (%) ^b	13/19 (68%)
Odsetek pacjentów z jakąkolwiek nadwrażliwością i reakcją anafilaktyczną, n (%) ^c	17/19 (89%)
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek TEAE prowadzącym do śmierci, n (%)	6/19 (32%)
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek TEAE prowadzącym do przerwania badania, n (%)	0/19 (0%)
Odsetek pacjentów z jakimkolwiek TEAE prowadzącym do zaprzestania stosowania badanego leku, n (%) ^d	2/19 (11%)

^a w oparciu o ocenę badacza, czy zdarzenie było przynajmniej prawdopodobnie związane z badanym lekiem; ^b w oparciu o ocenę badacza, czy zdarzenie było reakcją związaną z wlewem; ^c obejmuje nadwrażliwość (wąskie terminy) i reakcje anafilaktyczne (szerokie i wąskie terminy) według standaryzacji MedDRA Querty; ^d z powodu 2 pacjentów, którzy zmarli po ostatnim wlewie sebelipazy alfa; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-related Adverse Events*); IAR – reakcje związane z infuzją (ang. *Infusion-Associated Reactions*).

Dzieci i dorośli: u większości pacjentów (95/106; 90%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w ramach klasy „Zakażenia i infestacje”. Najczęściej zgłaszanymi (>40% pacjentów) zdarzeniami były zapalenie nosogardzieli (52/106 pacjentów; 49%), ból głowy (47/106 pacjentów; 44%) i gorączka (45/106 pacjentów; 42%). U około 54% pacjentów

wystąpiło zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w trakcie infuzji lub w ciągu 4 godzin po infuzji, u 70% pacjentów - w czasie od 4 do 24 godzin po infuzji, przy czym u co najmniej 5 pacjentów wystąpiły bóle głowy (12%); zapalenie nosogardzieli (11%); biegunka (10%); gorączka (8%); krwawienie z nosa, ból brzucha (8%); ból w górnej części brzucha, wymioty (7%); kaszel, nudności, ból jamy ustnej i gardła (6%); zawroty głowy i niedobór witaminy D (5%). U 35% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem. Działaniami zgłaszanymi u 5 lub więcej pacjentów były pokrzywka (7%), ból brzucha (6%) i zmęczenie (5%). U 23% pacjentów wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, ale żadne pojedyncze zdarzenie nie dotyczyło więcej niż 5 indywidualnych pacjentów. Uznano, że łącznie u 3 (3%) pacjentów z wystąpiło związane z leczeniem ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, z których jedno było reakcją rzekom- anafilaktyczną występującą w dwóch różnych punktach czasowych w badaniu LAL-CL06. U 63% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznej a u 18% pacjentów wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją, przy czym jedynie pokrzywka wystąpiła łącznie u ponad 5 pacjentów (7%).

Niemowlęta: u większości pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w ramach klasy „Zaburzenia żołądka i jelit” oraz w badaniach diagnostycznych (18/19 pacjentów; 95%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (>50% pacjentów) były: biegunka, wymioty, gorączka (po 79%), zapalenie żołądka i jelit, kaszel (po 58%), nieżyt nosa, pieluszkowe zapalenie skóry i tachykardia (po 53%). U około 79% niemowląt wystąpiło zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podczas wlewu i w ciągu 4 godzin a u 95% pacjentów w czasie od 4 do 24 godzin po infuzji. Poważne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 84% pacjentów, przy czym u 2 lub więcej pacjentów zgłaszano tachykardię (21%); niedokrwistość, niewydolność oddechowa (po 16%); odwodnienie, infekcje związane z urządzeniem i posocznicę (po 11%). U 74% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem. Działaniami zgłaszanymi u 2 lub więcej pacjentów były gorączka (58%), tachykardia (47%); pokrzywka (37%); wymioty (32%); pobudzenie, drażliwość (26%); biegunka (21%); niewydolność oddechowa, przyspieszony oddech, świąd (16%); obrzęk warg, wysypka, wysypka ze świądem, podwyższona temperatura ciała, obecność przeciwciał swoistych dla leku i bledność (11%). Wszystkie niemowlęta doświadczyły co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia, przy czym u ponad 25% pacjentów była to gorączka (47%), zapalenie żołądka i jelit, wymioty (po 42%), biegunka (37%), tachykardia (32%), zakażenie związane z urządzeniami, posocznica związana z urządzeniami i zakażenia układu moczowego (po 26%). łącznie u 32% pacjentów wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które badacz ocenił jako związane z leczeniem. Zdarzenia zgłoszone przez 2 lub więcej pacjentów to tachykardia (26%), gorączka, niewydolność oddechowa, pokrzywka (16%) i wymioty (11%). U 68%

wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją a u 89% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznej.

W grupie pacjentów obejmującej dzieci i dorosłych nie zgłoszono żadnych zgonów. Natomiast wśród niemowląt, w sumie 6 pacjentów zmarło (czterech w badaniu LAL-CL03 i dwóch w LAL-CL08). Wszystkie zgony uznano za niezwiązane lub mało prawdopodobne, związane leczeniem.

Ogólnie rzecz biorąc, ustalenia dotyczące bezpieczeństwa zawarte w tej zintegrowanej analizie nie wykazały żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Jednak nałożono obowiązkowe dodatkowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, które są warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, takie jak: ocena reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i obecności przeciwciał przeciwko lekowi wpływających na reakcję na lek, ocena bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów powyżej 65. roku życia i w populacji pediatrycznej w wieku od 2 do 4 lat, ocena stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią oraz długoterminowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności.

Okresowy raport dotyczący ocena korzyści i ryzyka ze stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) – dane uzyskane od Wnioskodawcy [77]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

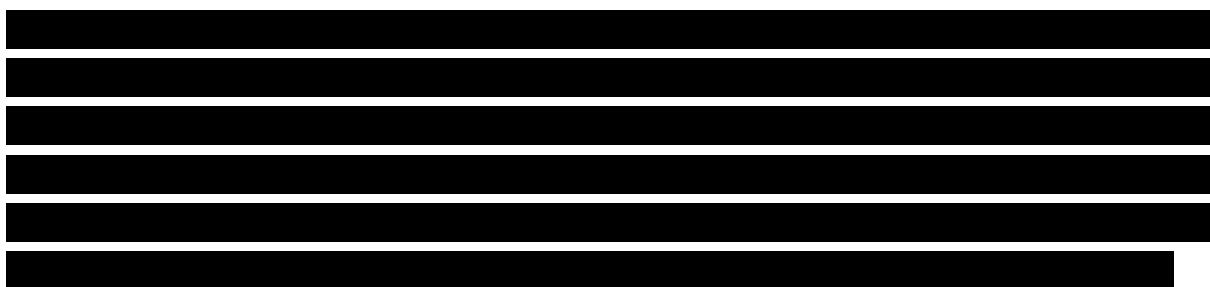


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) [78]

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa), wydane w 2015 roku.

W dokumencie podsumowano ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Kanuma®. Najpoważniejsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Kanuma®, obserwowane u około 3 pacjentów na 100, dotyczą oznak i objawów ciężkich reakcji alergicznych. Należą do nich: dyskomfort w klatce piersiowej, zaczerwienienie oczu, obrzęk powiek, trudności z oddychaniem, swędząca wysypka, pokrzywka, rumienienie się, występowanie wydzieliny z nosa, przyspieszone bicie serca i przyspieszony oddech. Zgłoszono wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi szczególnie u niemowląt, co stwarza ryzyko, że lek Kanuma® może nie być skuteczny. Zaznaczono również, że sebelipazy alfa nie wolno stosować u pacjentów, u których wystąpiła zagrażająca życiu reakcja alergiczna, która nawróciła po zakończeniu i ponownym rozpoczęciu leczenia ani u pacjentów z zagrażającą życiu alergią na jaja lub którykolwiek składnik leku.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) zauważył brak skutecznych metod leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy i wysoką śmiertelność niemowląt z postacią szybko postępującej choroby i uznał, że stosowanie interwencji wnioskowanej prowadzi do istotnego zwiększenia przeżywalności niemowląt, a lek okazał się skuteczny w łagodzeniu objawów choroby u pacjentów w każdym wieku. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania nie stwierdzono żadnych większych problemów, a poważne działania niepożądane występowały rzadko lub były możliwe do kontrolowania. Tym samym, Komitet uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Kanuma® przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w Unii Europejskiej. Jednak potrzeba większej ilości danych dotyczących długoterminowych korzyści i bezpieczeństwa stosowania leku.

W celu zapewnienia możliwie najbezpieczniejszego stosowania produktu leczniczego Kanuma® opracowano plan zarządzania ryzykiem. Ponadto firma wprowadzająca produkt do obrotu przeprowadza badanie u niemowląt z szybko postępującą chorobą i będzie prowadzić rejestr pacjentów w każdym wieku w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących długoterminowych korzyści i bezpieczeństwa stosowania leku Kanuma®, w szczególności w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych i wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi.

Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) dla produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) [79]

W ramach podsumowania aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania sebelipazy alfa, w Programie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) zidentyfikowano, omówiono i przedstawiono istotne zagrożenia związane ze stosowaniem tego leku, jak również sposoby prewencji szeregu działań niepożądanych oraz zidentyfikowano brakujące dane dotyczące aspektów związanych z bezpieczeństwem.

Środki minimalizujące ryzyko zidentyfikowane w przypadku produktów leczniczych mogą obejmować:

- szczegółowe informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i porady dotyczące prawidłowego stosowania, zawarte w ulotce dołączonej do opakowania i ChPL skierowanej do pacjentów i pracowników służby zdrowia;
- ważne wskazówki dotyczące opakowania leku;
- dopuszczalna wielkość opakowania – ilość leku w opakowaniu dobierana jest w taki sposób, aby zapewnić prawidłowe użycie leku;
- status prawny leku – sposób dostarczania leku pacjentowi (np. na receptę lub bez) może pomóc zminimalizować związane z nim ryzyko.

Łącznie środki te stanowią rutynowe środki minimalizacji ryzyka. W przypadku produktu leczniczego Kanuma® środki te uzupełniane są dodatkowymi środkami minimalizującymi ryzyko, wymienionymi poniżej. Oprócz tych działań, informacje o działaniach niepożądanych są gromadzone w sposób ciągły i regularnie analizowane, łącznie z oceną PSUR, aby w razie potrzeby można było podjąć natychmiastowe działania. Środki te stanowią rutynowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Istotne ryzyko związane ze produktem leczniczym Kanuma® to ryzyko wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka, aby można było bezpiecznie podawać produkt leczniczy. Ważne ryzyka można uznać za zidentyfikowane lub potencjalne. Zidentyfikowane ryzyko to obawy, co do których istnieje wystarczający dowód związku ze

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



stosowaniem Kanuma. Potencjalne ryzyko to obawy, w przypadku których na podstawie dostępnych danych możliwe jest powiązanie ze stosowaniem tego leku, ale powiązanie to nie zostało jeszcze ustalone i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje oznaczają informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego, których aktualnie brakuje i które należy zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 124. Zidentyfikowana lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji związana ze stosowaniem produktu leczniczego Kanuma® [79].

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	- Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja
Ważne potencjalne ryzyko	- Rozwój przeciwciał przeciwleukowych wpływających na reakcję na lek; - Stosowanie u pacjentów z alergią na jaja
Brakująca informacja	- Bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów w wieku powyżej 65 lat; - Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci i młodzieży w wieku 2-4 lat; - Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią; - Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności

Tabela 125. Zidentyfikowane ważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Kanuma® [79].

Zidentyfikowane ryzyko: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Ryzyko to określono na podstawie doświadczeń z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, a także znanym potencjale wszystkich produktów leczniczych i działaniu klasy wszystkich białek terapeutycznych, w tym leku Kanuma® (sebelipaza alfa).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Doświadczenia z enzymatyczną terapią zastępczą w leczeniu lizosomalnych zaburzeń spichrzeniowych wykazały, że u pacjentów z przeciwciałami przeciwleukowymi częściej występowała nadwrażliwość, w tym anafilaksja. Jednakże analiza zbiorczych danych dotyczących preparatu Kanuma® z 6 zakończonych badań klinicznych nie potwierdziła związku przeciwciał przeciwko leкови z reakcjami nadwrażliwości, w tym anafilaksją opisaną w literaturze. Ogólne czynniki ryzyka nadwrażliwości na leki związanej z wlewami we wskazaniach innych niż lizosomalne zaburzenia spichrzeniowe obejmują wcześniejszą natychmiastową reakcję nadwrażliwości, atopię, obturacyjną chorobę płuc, dożylne podanie leku i przerwane podawanie antygenu.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - uzupełnienie odpowiednich punktów w Charakterystyce Produktu Leczniczego i programie lekowym; - konieczność zapewnienia odpowiedniego wsparcia medycznego podczas podawania; - obserwacja pacjenta w ciągu jednej godziny po infuzji początkowej/zwiększonej dawce
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: - rejestr pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy; - przegląd planu rozwoju po wydaniu zezwolenia.

Tabela 126. Zidentyfikowane ważne potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Kanuma® - rozwój przeciwciał przeciwleukowych wpływający na reakcję na lek [79].

Ważne potencjalne ryzyko: rozwój przeciwciał przeciwleukowych wpływający na reakcję na lek	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	To potencjalne ryzyko opiera się na znanym potencjale wszystkich produktów leczniczych i działaniu klasy wszystkich białek terapeutycznych, w tym leku Kanuma (sebelipaza alfa).

Ważne potencjalne ryzyko: rozwój przeciwciał przeciwleukowych wpływający na reakcję na lek	
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	<p>Brak lub obecność zmutowanego białka enzymatycznego (tj. odpowiednio ujemnego lub dodatniego materiału immunologicznego reagującego krzyżowo) u pacjentów z lizosomalną chorobą spichrzeniową przede wszystkim determinuje odpowiedź immunologiczną na enzymatyczną terapię zastępczą. Nie zidentyfikowano danych dotyczących dystrybucji materiału immunologicznego reagującego krzyżowo lub innych czynników ryzyka rozwoju przeciwciał przeciwko leкови u pacjentów z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej.</p> <p>W badaniu LAL-CL08 u pacjentów, którym całkowicie brakowało zdolności do wytwarzania obu enzymów, wykazano najwyższy poziom przeciwciał przeciwleukowych i przeciwciał neutralizujących, najprawdopodobniej związany z brakiem enzymu i nietolerancją immunologiczną. Dwóch pacjentów, którzy całkowicie utracili zdolność wytwarzania obu enzymów, przeszło pomyślnie przeszczep szpiku kostnego i krwiotwórczych komórek macierzystych, co spowodowało zmniejszenie liczby przeciwciał przeciwleukowych i przeciwciał neutralizujących przypisywanych obecności enzymu, co z kolei zmniejszyło potrzebę stosowania wyższych dawek sebelipazy alfa.</p>
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzupełnienie odpowiednich punktów w Charakterystyce Produktu Leczniczego i programie lekowym; - zalecenia dotyczące badania przeciwciał przeciwleukowych w przypadku ciężkich reakcji związanych z wlewem; - ograniczona recepta lekarska
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rejestr pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy; - przegląd planu rozwoju po wydaniu zezwolenia.

Tabela 127. Zidentyfikowane ważne potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Kanuma® - stosowanie u pacjentów z alergią na jaja [79].

Ważne potencjalne ryzyko: stosowanie u pacjentów z alergią na jaja	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Sebelipaza alfa (aktywny składnik preparatu Kanuma®) wytwarzana jest w białku jaja transgenicznych kur. Pacjenci ze stwierdzoną alergią na jaja zostali wykluczeni z badań klinicznych, w związku z czym dane dotyczące stosowania preparatu Kanuma® w tej populacji pacjentów oraz potencjalne wyniki są ograniczone.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Badania sugerują, że alergia na jaja występuje częściej u dzieci niż u dorosłych i że u wielu dzieci tolerancja na jajka rozwija się wraz z wiekiem.
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzupełnienie odpowiednich punktów w Charakterystyce Produktu Leczniczego i programie lekowym

Tabela 128. Brakujące informacje: bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa u pacjentów w wieku powyżej 65. lat [79].

Brakujące informacje: bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa u pacjentów w wieku powyżej 65. lat	
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzupełnienie odpowiednich punktów w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rejestr pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy; - przegląd planu rozwoju po wydaniu zezwolenia.

Tabela 129. Brakujące informacje: bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa u pacjentów pediatrycznych w wieku od 2. do 4. lat [79].

Brakujące informacje: bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa u pacjentów w wieku powyżej 65. lat	
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzupełnienie odpowiednich punktów w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad	<p>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rejestr pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Brakujące informacje: bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa u pacjentów w wieku powyżej 65. lat	
bezpieczeństwem farmakoterapii	

Tabela 130. Brakujące informacje: stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią [79].

Brakujące informacje: stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: - uzupełnienie odpowiednich punktów w Charakterystyce Produktu Leczniczego i programie lekowym
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: - rejestr pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy; - przegląd planu rozwoju po wydaniu zezwolenia.

Tabela 131. Brakujące informacje: długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności [79].

Brakujące informacje: długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności	
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: - rejestr pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy; - przegląd planu rozwoju po wydaniu zezwolenia.

Warunkiem dopuszczenia do obrotu jest rejestr niedoborów lizosomalnej kwaśnej lipazy, którego celem jest zastosowanie jednolitej metodologii gromadzenia danych przez dłuższy okres w celu dostarczenia informacji, które można wykorzystać do:

- dalszego zrozumienia choroby, jej postępu i wszelkich związanych z nią powikłań;
- oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa;
- oceny długoterminowej skuteczności innych potencjalnych interwencji terapeutycznych i wspierających;
- oceny informacji dotyczących narażenia na sebelipazę w populacjach pacjentów, dla których dostępne są ograniczone informacje, w tym u dzieci w wieku od 2. do 4. lat, dorosłych w wieku >65 lat oraz pacjentów w ciąży lub karmiących piersią;
- poprawy opieki poprzez zarządzanie pacjentami w oparciu o dowody;
- zrozumienia związku pomiędzy niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej, dostępem do opieki (np. dostępem do odpowiednich specjalistów klinicznych posiadających określone strategie monitorowania choroby i/lub zarządzania) i wynikami klinicznymi.

W przypadku leku Kanuma® nie są wymagane żadne badania.

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [80]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 9 lipca 2023 roku nie zgłoszono bezpośrednio żadnego raportu o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania sebelipazy alfa. Z kolei do bazy *VigiBase*, globalnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) zgłoszono łącznie 576 raportów, z czego 273 raporty (47%) pochodziły od kobiet a 271 raportów (47%) od mężczyzn. Raporty były najczęściej zgłaszane w nieznannej grupie wiekowej

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



(65,3%). Największą liczbę raportów pochodziła z Ameryki (366 raportów, 64%) i Europy (201 raportów, 35%).

Zestawienie zgłoszonych działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 132. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sebelipazy alfa, zgłoszone bezpośrednio do bazy *VigiBase* [80].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	26
Zaburzenia układu sercowego	23
Wady wrodzone i genetyczne	4
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia układu hormonalnego	8
Zaburzenia oka	14
Zaburzenia układu pokarmowego	133
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	210
Zaburzenia układu wątrobowo-żółciowego	35
Zaburzenia układu odpornościowego	35
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	98
Urazy i zatrucia	101
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	169
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	45
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	23
Nowotwory	1
Zaburzenia układu nerwowego	54
Ciąża i stan okołoporodowy	2
Problemy z produktem	20
Zaburzenia psychiatryczne	29
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	10
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4
Zaburzenia układu oddechowego i piersiowego	62
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	59
Warunki społeczne	2
Procedury chirurgiczne i medyczne	11
Zaburzenia układu naczyniowego	39

Podsumowując, do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania sebelipazy alfa należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (210), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (169), zaburzenia układu pokarmowego (133) oraz urazy i zatrucia (101).

Ulotka informacyjna dla pacjentów dotycząca produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) agencji Food and Drug Administration (FDA) [81]

W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Kanuma® zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w listopadzie 2021 roku, podsumowano profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa stosowanej w leczeniu pacjentów z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy.

W badaniach klinicznych preparatem Kanuma® leczono ogółem 106 pacjentów. Dane opisane poniżej odzwierciedlają narażenie na lek u 75 pacjentów, którzy otrzymywali sebelipazę alfa w dawkach do 3 mg/kg raz w tygodniu w badaniach klinicznych. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych w wyniku stosowania sebelipazy alfa należały:

- u niemowląt z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ciągu pierwszych 6. miesięcy życia ($\geq 30\%$): biegunka, wymioty, gorączka, nieżyt nosa, niedokrwistość, kaszel, zapalenie nosogardzieli i pokrzywka;
- u dzieci i pacjentów dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy ($\geq 8\%$): ból głowy, gorączka, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie nosogardzieli, osłabienie, zaparcia i nudności.

Tabela 133. Działania niepożądane występujące u $\geq 30\%$ niemowląt z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, występujące w ciągu pierwszych 6. miesięcy życia, związane ze stosowaniem sebelipazy alfa [81].

Działanie niepożądane	Grupa niemowląt leczona sebelipazą alfa, N=9
Biegunka	6/9 (67%)
Wymioty	6/9 (67%)
Gorączka	5/9 (54%)
Katar	5/9 (54%)
Niedokrwistość	4/9 (44%)
Kaszel	3/9 (33%)
Zapalenie nosogardzieli	3/9 (33%)
Pokrzywka	3/9 (33%)

W przypadku niemowląt w dwóch badaniach (n=19) wystąpiły następujące dodatkowe działania niepożądane zgłoszone u $\geq 30\%$ niemowląt, które otrzymały leczenie od czasu wprowadzenia produktu leczniczego Kanuma® do obrotu, w tym u pacjentów, którzy otrzymywali dawkę zwiększoną do 5 mg/kg/raz na tydzień: nadwrażliwość, niewydolność oddechowa i tachykardia.

Tabela 134. Działania niepożądane występujące u $\geq 8\%$ dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, związane ze stosowaniem sebelipazy alfa [81].

Działanie niepożądane	Grupa niemowląt leczona sebelipazą alfa, N=36	Grupa otrzymująca placebo, N=30
Ból głowy	10/36 (28%)	6/30 (20%)

Działanie niepożądane	Grupa niemowląt leczona sebelipazą alfa, N=36	Grupa otrzymująca placebo, N=30
Gorączka	9/36 (25%)	7/30 (23%)
Ból jamy ustnej i gardła	6/36 (17%)	1/30 (3%)
Zapalenie nosogardzieli	4/36 (11%)	3/30 (10%)
Astenia	3/36 (8%)	1/30 (3%)
Zaparcia	3/36 (8%)	1/30 (3%)
Mdłości	3/36 (8%)	2/30 (7%)

Inne, rzadziej występujące działania niepożądane zgłaszane u dzieci i dorosłych, które otrzymały produkt leczniczy Kanuma®, obejmowały lęk i dyskomfort w klatce piersiowej. U dzieci i dorosłych pacjentów w jednym z badań (n=106) wystąpiły następujące dodatkowe działania niepożądane zgłaszane u $\geq 8\%$ dzieci i dorosłych, którzy otrzymywali leczenie od czasu wprowadzenia produktu leczniczego Kanuma® do obrotu, w tym u pacjentów, którzy otrzymali zwiększoną dawkę do 3 mg/kg/raz na tydzień: nadwrażliwość, biegunka, ból brzucha i zawroty głowy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w publikacji dotyczą:

- reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji: w badaniach klinicznych u 3 niemowląt ze 106 (3%) pacjentów leczonych sebelipazą alfa wystąpiły objawy wskazujące na anafilaksję. U tych pacjentów podczas infuzji wystąpiły reakcje przedmiotowe i podmiotowe, w tym dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, uogólniona i swędząca wysypka, przekrwienie, obrzęk powiek, wyciek z nosa, ciężka niewydolność oddechowa, tachykardia, przyspieszony oddech i pokrzywka. Anafilaksja wystąpiła już po szóstym wlewie i dopiero po roku od rozpoczęcia leczenia. W badaniach klinicznych u 21 ze 106 (20%) pacjentów, w tym 9 z 14 (64%) niemowląt i 12 z 92 (13%) pacjentów pediatrycznych w wieku 4. lat i starszych oraz osób dorosłych, wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe spójne z reakcją nadwrażliwości lub które mogą być z nią związane. Oznaki i objawy reakcji nadwrażliwości, występujące u dwóch lub więcej pacjentów, obejmowały ból brzucha, pobudzenie, gorączkę, dreszcze, biegunkę, egzemę, obrzęk, nadciśnienie, drażliwość, obrzęk krtani, nudności, bledność, świąd, wysypkę i wymioty. Większość reakcji wystąpiła w trakcie lub w ciągu 4. godzin po zakończeniu infuzji. Ze względu na ryzyko wystąpienia anafilaksji, podczas podawania sebelipazy alfa powinna być łatwo dostępna odpowiednia pomoc medyczna. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast przerwać wlew i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy uważnie obserwować pacjentów w trakcie infuzji i po jej zakończeniu. Postępowanie w przypadku reakcji nadwrażliwości powinno opierać się na ciężkości reakcji i może obejmować czasowe przerwanie wlewu, zmniejszenie szybkości wlewu i/lub leczenie lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i/lub kortykosteroidami. W przypadku przerwania, wlew można wznowić z mniejszą szybkością, zwiększając dawkę w miarę tolerancji. W przypadkach, gdy konieczne było leczenie objawowe, wstępne leczenie lekami przeciwgorączkowymi i/lub przeciwhistaminowymi może zapobiec późniejszym reakcjom. W przypadku wystąpienia ciężkiej

reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać wlew i rozpocząć odpowiednie leczenie;

- nadwrażliwość na jaja lub produkty jajeczne: produkt leczniczy Kanuma® jest produkowany z białek jaj kurcząt genetycznie modyfikowanych. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów ze znaną historią alergii na jaja. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów ze znanymi ogólnoustrojowymi reakcjami nadwrażliwości na jaja lub produkty jajeczne.

Analiza Furuya i wsp. 2020 [82]

W analizie Furuya i wsp. 2020 [82] porównano charakterystykę demograficzną i kliniczną przed i po leczeniu sebelipazą alfa pacjentów niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i spowodowaną przez nią marskością wątroby potwierdzoną biopsją i pacjentów bez marskości na początku badania. Zebrano dane z czterech badań klinicznych dotyczących stosowania sebelipazy alfa (CL01, NCT01307098; CL02, NCT01757184; CL04, NCT01488097; CL06, NCT02112994). Profil bezpieczeństwa oceniano na podstawie wyjściowego stanu marskości wątroby [82].

Spośród 62 pacjentów, u których podczas biopsji wątroby stwierdzono zwłóknienie wątroby, ocenione w skali Ishaka, u 18 stwierdzono marskość wątroby. Mediana wieku wystąpienia pierwszych objawów niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u pacjentów z marskością wątroby i bez marskości wątroby wyniosła 3,4 vs 8,1 roku ($p < 0,05$); średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 7,1 vs 10,6 lat; 44% pacjentów z marskością wątroby i 84% bez marskości wątroby miało mutację *LIPA*: c.894G>A lub E8SJM ($p < 0,05$). Mediana czasu od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania wyniosła 3,1 w porównaniu z 1,7 roku w przypadku osób z marskością wątroby lub bez niej.

Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była podobna w obu grupach; jednakże odsetek infekcji górnych dróg oddechowych był wyższy u osób z marskością wątroby w porównaniu z osobami bez marskości wątroby (94% w porównaniu z 70%). U żadnego pacjenta z marskością wątroby i u jednego pacjenta bez marskości wątroby nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (wystąpiły dwie reakcje anafilaktyczne o umiarkowanym nasileniu, które ustąpiły) [82].

15.8. WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe informacje dotyczące metodyki i wyników ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i raportów HTA, uwzględniających zastosowanie sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Do analizy klinicznej włączono wszystkie badania pierwotne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, spełniające predefiniowane kryteria włączenia.

Tabela 135. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych i raportów HTA), uwzględniających dane dotyczące zastosowania sebelipazy alfa w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne			
Bashir i wsp. 2021 [85] (ocena w skali AMSTAR 2: niska)	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia sebelipazą alfa pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PubMed/Medline, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library i Google Scholar do września 2020 roku; - zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses</i>. <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania obejmujące pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w dowolnym wieku i płci; - badania randomizowane, otwarte badania dotyczące zwiększania dawki oraz otwarte badania przedłużone; - badania dotyczące leczenia sebelipazą alfa w dowolnej dawce. <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania, które obejmowały pacjentów z klinicznie istotną 	<p>Wstępne systematyczne wyszukiwanie pozwoliło zidentyfikować 664 rekordy ze wszystkich źródeł danych. Po usunięciu zdublikowanych rekordów sprawdzono 514 rekordów pod kątem tytułów i abstraktów. Spośród nich 454 nie było istotnych. Spośród pozostałych 60 rekordów, które sprawdzono pod kątem kwalifikowalności w wersji pełnotekstowej, 53 zostały wykluczone na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia. Siedem z pięciu badań indywidualnych zakwalifikowano do przeglądu systematycznego i włączono do syntezy jakościowej.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p>W opracowaniu dokonano kumulacji wyników, jednakże nie stwierdzono wprost, że wykonano meta-analizę a przedstawione informacje o metodologii są ograniczone.</p> <p>- w analizie sześciu badań wykazano, że terapia sebelipazą alfa wiązała się z redukcją aktywności ALT i AST o odpowiednio 45,94 (95% CI: 27,77–64,12, p<0,01) i 31,92 (95% CI: 17,29–46,56, p<0,01). Zarówno w przypadku ALT, jak i AST Malinová i wsp. 2020 zgłosiła znaczące minimalne zmniejszenie średnich jako 24,35 (95% CI: 1,07–47,63, p=0,04) i 13,92 (95% CI: 3,25–24,59, p=0,01); jednakże maksymalne zmniejszenie zaobserwowano w badaniu Jones i wsp. 2017 odpowiednio 122,63 (95% CI: 60,63–184,63, p<0,01) i 195,53 (95% CI: 54,41–336,65, p<0,01);</p> <p>- leczenie sebelipazą alfa we wszystkich badaniach wykazało korzystny wpływ na poziom lipidów pomiędzy wartością początkową a końcem badania. Analiza zbiorcza wskazuje na statystycznie istotne zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu, triglicerydów i cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein jako wynoszące kolejno MD [średnia różnica] =78,00 (95% CI: 29,17–126,83; p<0,01), 51,01 (95% CI: 15,83–86,19; p<0,01) i 46,50 (95% CI: 18,73 –74,27; p<0,01); jednakże stwierdzono także istotną poprawę poziomu cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein o –7,77 (95% CI: –14,03 - –1,5; p=0,01). Wśród uwzględnionych badań Vijay i wsp. 2021 podali, że najwyższe osiągnięte MD (95% CI) dla stężenia całkowitego cholesterolu wyniosło 187,16 (95% CI: –21,68–396,00; p=0,08), natomiast dla triglicerydów i cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein największą redukcję wykazano do poziomu odpowiednio 102,00</p>

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
		<p>chorobą współistniejącą, nieprawidłowymi wartościami laboratoryjnych badań przesiewowych innymi niż czynność wątroby lub panel lipidowy oraz jeśli występowały jakiegokolwiek inne powikłania związane z wątrobą;</p> <p>- badania obserwacyjne, opisy przypadków, streszczenia konferencji, listy, artykuły historyczne, artykuły redakcyjne, artykuły przeglądowe;</p> <p>- artykuły w języku innym niż angielski.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Sebelipaza alfa w dowolnej dawce.</p>	<p>(95% CI: 44,73–159,27; $p < 0,01$) i 115,00 (95% CI: 64,39–165,61; $p < 0,01$) (Valayannopoulos i wsp. 2014). Maksymalną poprawę poziomu cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein po leczeniu zaobserwowano w badaniu Burtona i wsp. 2015, z MD na poziomie –19,60 (95% CI: –27,74 - –11,46; $p < 0,01$);</p> <p>- inne mierzone parametry skuteczności obejmowały poziom gamma-glutamylotransferazy i objętość wątroby. W trzech z włączonych badań odnotowano znaczny spadek poziomu gamma-glutamylotransferazy w wyniku terapii sebelipazą alfa, ale wyniki nie były istotne statystycznie ($p = 0,35$). Jones i wsp. 2017 zgłosił większą redukcję poziomu gamma-glutamylotransferazy wynoszącą 168,08 (95% CI: –50,79–386,95; $p = 0,13$) w porównaniu do innych badań;</p> <p>- wyniki analizy zbiorczej dla zmiany objętości wątroby nie były statystycznie istotne, jednak wszystkie trzy indywidualne badania wykazały znaczny spadek po terapii sebelipazą alfa. Jones i wsp. 2017 zgłosił zmniejszenie objętości wątroby o 1,82 (95% CI: 0,68–2,96; $p < 0,01$).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>- ogólnie sebelipaza alfa była dobrze tolerowana, a obserwowane reakcje nie były poważne, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie;</p> <p>- żaden z pacjentów w żadnym badaniu nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;</p> <p>- spośród wszystkich raportów, Vijay i wsp. 2021 zgłosił najwięcej powiązanych lub prawdopodobnie powiązanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych i reakcji związanych z wlewem: współczynnik ryzyka $RR = 0,89$ (95% CI: 0,52–1,00). Jones i wsp. 2017 zgłosili maksymalną liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem lub prawdopodobnie związanych z leczeniem ($RR = 0,78$; 95% CI: 0,40–0,97). W badaniu Burton i wsp. 2015 obejmującym największą liczbę pacjentów ($N = 36$) spośród włączonych badań, zgłosił minimalną liczbę niepożądanych reakcji na lek dowolnego rodzaju u swoich pacjentów. Wszystkie zdarzenia związane z leczeniem, których doświadczyli pacjenci, rozwiązano poprzez modyfikację dawki sebelipazy alfa.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u></p> <p>Stwierdzono kliniczną skuteczność sebelipazy alfa w leczeniu pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, co znalazło odzwierciedlenie w ogólnej poprawie aktywności aminotransferaz, lipidów i innych powiązanych markerów w surowicy, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W dłuższej perspektywie te korzyści kliniczne mogą być pośrednio pomocne w poprawie fizycznego i funkcjonalnego samopoczucia pacjentów, a ostatecznie w zmniejszeniu ogólnej zachorowalności i śmiertelności.</p>
<p>Ezgu i wsp. 2022 [88]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii sebelipazą alfa u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed przy użyciu jedynie słowa kluczowego „sebelipaza alfa” do stycznia 2021 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania, opisy przypadków i recenzje.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p>	<p><u>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</u></p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>- w badaniu LAL-CL01, które obejmowało dorosłych pacjentów, dożylne podanie sebelipazy alfa wiązało się ze znaczącym ($p < 0,05$) średnim zmniejszeniem w porównaniu z wartością wyjściową poziomu ALT (zmniejszenie o 41%) i AST (zmniejszenie o 32%). Ponadto u wszystkich 9 pacjentów obniżyło się stężenie ferrytyny w surowicy pomiędzy wartością wyjściową a 28. dniem leczenia. Prawdopodobnie w wyniku szybkiej mobilizacji lipidów z dotkniętych tkanek, średnie stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów i cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein w surowicy wzrosły odpowiednio o 70%, 69% i 87% od wartości</p>

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
		<p>- nie stosowano żadnych ograniczeń.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Sebelipaza alfa w dowolnej dawce.</p>	<p>początkowej do 28. dnia leczenia. Jednakże wzrost ten był przejściowy, a następnie uległ poprawie. Do 52. dnia, 31 dni po ostatniej dawce sebelipazy alfa, u 5/6 pacjentów otrzymujących początkowo sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg i 3/6 pacjentów, otrzymujących sebelipazę alfa w dawce 3 mg/kg, poziomy każdego parametru lipidowego były poniżej ich wartości wyjściowej;</p> <p>- w przedłużonym badaniu LAL-CL04 u wszystkich siedmiu dorosłych uczestników badania do 52. tygodnia wykazano zmniejszenie stężeń cholesterolu całkowitego (39%, p=0,016), cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein (60%, p=0,016) w porównaniu z pierwotnymi wartościami wyjściowymi w badaniu LAL-CL01 i wzrost stężenia cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein (29%, p=0,016), podczas gdy w sześciu przypadkach stwierdzono spadek stężenia triglicerydów (36%, p=0,047). Poziomy ALT i AST mieściły się w prawidłowym zakresie w 52. tygodniu u wszystkich pacjentów leczonych sebelipazą alfa a poprawa poziomu lipidów w surowicy, bilirubiny i gamma-glutamylotransferazy utrzymywała się przez 5 lat;</p> <p>- w badaniu LAL-CL02, które obejmowało zarówno dzieci, jak i dorosłych, leczenie sebelipazą alfa wiązało się z istotnie większym odsetkiem normalizacji poziomu ALT niż placebo (31% vs. 7%, p=0,03). Ponadto zaobserwowano znaczną poprawę poziomu LDL-C, HDL-C, AST i triglicerydów w porównaniu z placebo. Dalsze zmniejszenie poziomu LDL-C i nie-HDL-C zaobserwowano w okresie próby otwartej. Podwyższone poziomy ALT i LDL-C u pacjentów w grupie placebo w okresie podwójnie ślepej próby znacznie spadły wraz z przejściem na leczenie sebelipazą alfa;</p> <p>- w 144-tygodniowym badaniu LAL-CL06 zaobserwowano wyraźną poprawę w zakresie ALT (-43,2% od wartości wyjściowych), AST (-32,7% od wartości wyjściowych), gamma-glutamylotransferazy (-34,3% od wartości wyjściowych), cholesterolu całkowitego (-24,4% od wartości wyjściowych), LDL-C (-34,3% od wartości wyjściowych), HDL-C (30,3% od wartości wyjściowych), poziomu triglicerydów (-19,4% od wartości wyjściowych), objętości wątroby (-19,7% od wartości wyjściowych) i objętości śledziony (-16,8% od wartości wyjściowych) u dzieci i dorosłych;</p> <p>- w badaniu LAL-CL03 (VITAL) u niemowląt, które przeżyły, zaobserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie aktywności ALT (mediana spadku o 45,6%), AST (mediana spadku o 39,4%), hemoglobiny (mediana wzrostu o 29,8%) i albuminy (mediana wzrostu na poziomie 11,8%). Nastąpiła także poprawa poziomu triglicerydów, HDL-C, LDL-C, hemoglobiny oraz spadek poziomu ferrytyny. Stężenie triglicerydów obniżyło się u czterech pacjentów, początkowo wysokie po rozpoczęciu terapii sebelipazą alfa, a HDL uległo zwiększeniu, a LDL obniżyło się u pięciu pacjentów w trakcie leczenia;</p> <p>- w raporcie dotyczącym długoterminowych wyników badań LAL-CL03 (VITAL) i LAL-CL08 stwierdzono zmniejszenie poziomów ALT, AST i ferrytyny w porównaniu do wartości wyjściowych.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> <u>Bezpieczeństwo w badaniach obejmujących głównie pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku w dzieciństwie/dorosłości</u></p> <p>- u wszystkich dziewięciu pacjentów, którym podano łącznie 36 wlewoń leku w badaniu LAL-CL01, nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane. U żadnego pacjenta nie wykryto przeciwciał przeciwko leкови. U siedmiu pacjentów wystąpiły głównie łagodne działania niepożądane obejmujące nudności, bóle głowy i biegunkę. Uznano, że sześć zdarzeń u dwóch pacjentów może mieć związek z badanym lekiem. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w przypadku dwóch kohort otrzymujących najwyższą dawkę (kohorta otrzymująca sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg i kohorta otrzymująca dawkę 3 mg/kg) i rzadziej w kohorcie 1 obejmującej pacjentów otrzymujących najniższą dawkę</p>

			<p>(0,35 mg/kg). Nie było przypadków trwałego przerwania leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> - podczas badania LAL-CL04 siedmiu pacjentów otrzymało łącznie 56 wlewów w ciągu 12. tygodni leczenia. U dwóch pacjentów wystąpiła jedynie łagodna biegunka. Od 12. do 52. tygodnia leczenia podano 216 wlewów. Podczas badania wszyscy uczestnicy zgłosili jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia zgłoszone przez trzech lub więcej pacjentów obejmowały ból głowy, przeziębienie, ból gardła, ból/skurcze brzucha, nudności, biegunkę i ból pleców. W przedłużonym badaniu trwającym do pięciu lat, ośmiu pacjentom podano 920 wlewów. U wszystkich ośmiu pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane wymagające leczenia. Spośród 271 działań niepożądanych większość miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (98%) i została oceniona jako niezwiązana z sebelipazą alfa (87%); - w badaniu LAL-CL02 (ARISE) podczas 20-tygodniowego leczenia w fazie randomizowanej, częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych były podobne w grupie przyjmującej sebelipazę alfa i placebo (86% vs 93%). Najczęstszymi zdarzeniami były: ból głowy, gorączka, ból jamy ustnej i gardła oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Większość działań niepożądanych uznano za niezwiązane z badanym lekiem i miały one łagodny charakter. Odnotowano trzy ciężkie zdarzenia niepożądane: dwa z nich miały miejsce w grupie stosującej sebelipazę alfa. Profil bezpieczeństwa w fazie przedłużonej był zgodny z profilem w podwójnie zaślepionej fazie randomizowanej i nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. <p><u>Bezpieczeństwo w badaniach klinicznych obejmujących głównie pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku w wieku niemowlęcym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w badaniu LAL-CL03 (VITAL) 94% działań niepożądanych uznano za łagodne do umiarkowanych. Działania/zdarzenia niepożądane obserwowano u wszystkich pacjentów. Spośród 461 działań niepożądanych, 101 zdarzeń było związanych z infekcjami i infestacjami, 93 dotyczyło przewodu pokarmowego a 82 dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów związanych z miejscem podania. U trzech pacjentów wystąpiły umiarkowane do ciężkich reakcje związane z infuzją. Łącznie u pięciu pacjentów (56%) wystąpiły 54 reakcje związane z infuzją. Wszystkie reakcje udało się skutecznie opanowane poprzez modyfikację szybkości wlewu i leczenie lekami przeciwgorączkowymi, przeciwhistaminowymi i przeciwzapalnymi. Żadna z reakcji związanych z wlewem nie była zgodna z anafilaksją i żadna nie powodowała przerwania badanego leczenia; - w sumie podano 1249 wlewów w badaniu LAL-CL03 i 1193 wlewów w LAL-CL08. W obu badaniach u wszystkich 19 pacjentów zgłoszono działania niepożądane związane z leczeniem. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych. Dziewięćdziesiąt pięć procent działań niepożądanych w LAL-CL03 i 98% w LAL-CL08 miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. U 4 pacjentów (44%) w badaniu LAL-CL03 i 7 pacjentów (70%) w badaniu LAL-CL08 wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych; - w badaniu LAL-CL03 w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia wystąpiły trzy zgony, dwóch pacjentów zmarło z powodu zaawansowanej choroby, a trzeci pacjent zmarł w wyniku powikłań związanych z nieokreśloną protokołem paracentezą jamy brzusznej. Czwarty zgon nastąpił w 15. miesiącu życia i był związany z innymi objawami klinicznymi. Zgony uznano za niezwiązane lub mało prawdopodobne, aby były związane z lekiem; - najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) były: wymioty, gorączka i pokrzywka w LAL-CL03 oraz tachykardia, wymioty, gorączka, drażliwość, pobudzenie, płacliwość niepokój, przyspieszony oddech i pokrzywka w LAL-CL08; - ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u wszystkich 19 pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane
--	--	--	--

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
			<p>związane lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem zgłoszono u sześciu pacjentów, jednego (11%) w badaniu LAL-CL03 i pięciu (50%) w badaniu LAL-CL08. Reakcje związane z infuzją zgłoszono u 13/19 pacjentów. Spośród 54 reakcji związanych z infuzją zgłoszonych w badaniu LAL-CL03, 94% miało charakter łagodny lub umiarkowany, a spośród 98 reakcji związanych z infuzją w badaniu LAL-CL08 88% miało charakter łagodny lub umiarkowany. W sumie w trakcie badań zmarło sześciu pacjentów ale żadnego ze zgonów nie uznano za związany z leczeniem.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u></p> <p>Wykazano, że sebelipaza alfa zmienia naturalny przebieg i progresję niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u niemowląt, dzieci i dorosłych. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych enzymatycznych terapii zastępczych, wprowadzenie nowego białka u pacjentów może spowodować reakcje nadwrażliwości. Reakcje te występowałyby częściej i byłyby poważniejsze u pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym, ponieważ mają oni poważniejsze mutacje w porównaniu z pacjentami z początkiem choroby w dzieciństwie/dorosłości. Jednak nawet w przypadku ciężkich reakcji, takich jak anafilaksja, odczulanie zostało skutecznie przeprowadzone bez konieczności przerywania leczenia pacjentów.</p>
<p>Frampton 2016 [84]</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie właściwości farmakologicznych sebelipazy alfa i omówienie danych dotyczących skuteczności terapeutycznej i tolerancji jej stosowania u niemowląt, dzieci i dorosłych, u których zdiagnozowano niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy.</p> <p>W niniejszym raporcie uwzględniono wyniki z badania LAL-CL03, LAL-CL02, LAL-CL04, LAL-CL01, LAL-CL08</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline (od 1946 roku), Pubmed (od 1946 roku) i EMBASE (od 1996 roku); - bibliografia z opublikowanej literatury, rejestry/bazy danych badań klinicznych i stron internetowych; - dodatkowe informacje do firmy opracowującej lek; - uwzględnione Słowa kluczowe: „Sebelipase”, „Kanuma”, „SBC-102”, „LAL-CL01”, „LAL-CL02”, „LAL-CL03”, „LAL-CL04”, „ARISE trial”, „NCT01307098”, „NCT01757184”, „NCT01371825”, „NCT01488097”, „lysosomal lipase”, „dyslipidaemia”, „LAL”, „LALD”, „Wolman”, „cholesterol esters” lub „cholesteryl esters”.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - literatura medyczna (w tym dane opublikowane i nieopublikowane).</p>	<p><u>Ze względu na cel niniejszej analizy przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.</u></p> <p><u>Skuteczność terapeutyczna sebelipazy alfa</u> 1. Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej o wczesnym początku</p> <p>Skuteczność sebelipazy alfa u niemowląt z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej o wczesnym początku oceniano w otwartym, jednoramiennym, międzynarodowym badaniu LAL-CL03 (VITAL). Do badania włączono dziewięć niemowląt z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej potwierdzonym zmniejszoną aktywnością enzymatyczną lub testami genetycznymi i zaburzeniami wzrostu lub innymi objawami szybko postępującej choroby w ciągu pierwszych 6. miesięcy życia. U wszystkich występowała istotna dysfunkcja wątroby a u ośmiu pacjentów wystąpiły wczesne zaburzenia wzrostu. Pacjenci otrzymywali sebelipazę alfa w dawce 0,2 mg/kg (n=1) lub 0,35 mg/kg (n=8) raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg/raz w tygodniu. Ze względu na suboptymalną odpowiedź kliniczną, u wszystkich żyjących pacjentów, dawkę zwiększono do 3 mg/kg/raz na tydzień w okresie od 4. do 88. tygodni po rozpoczęciu leczenia dawką 1 mg/kg/raz na tydzień.</p> <p>Pierwszorządowy punkt końcowy, jakim było przeżycie do 12. miesiąca życia, osiągnęło sześć (67%) z dziewięciu niemowląt w momencie odcięcia zbierania danych. Dla porównania, 12-miesięczny wskaźnik przeżycia wyniósł 0% w historycznej kohorcie 21 nieleczonych niemowląt, które miały podobną charakterystykę kliniczną. Mediana wieku w chwili śmierci trójki niemowląt, które nie osiągnęły pierwszorządowego punktu końcowego, wyniosła 2,9 miesiąca (zakres: 2,8–4,3 miesiąca). Czwarte niemowlę również zmarło po osiągnięciu pierwszorządowego punktu końcowego (w wieku 15 miesięcy). Żadnego z tych zgonów nie uznano za związany z leczeniem. Pozostałych pięciu pacjentów nadal otrzymywało sebelipazę alfa; według stanu na lipiec 2015 roku, cała piątka przeżyła ponad 2 lata (zakres: od 2 lat i 5 miesięcy do 4 lat i 7 miesięcy). Zgodnie z ustaleniami z wcześniejszych dat odcięcia danych, u osób, które przeżyły, zaobserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych parametrów aktywności choroby, w tym ALT (mediana spadku o 45,6%), AST (mediana spadku o 39,4%), hemoglobiny (mediana</p>

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
		<p><u>Kryteria wykluczenia badań do przeglądu:</u> brak danych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Sebelipaza alfa w dowolnej dawce.</p>	<p>wzrost o 29,8%) i albumin (mediana wzrostu o 11,8%). Odnotowano także zmniejszenie objętości wątroby i śledziony oraz poprawę przyrostu masy ciała.</p> <p><u>2. Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej o późnym początku</u></p> <p>Skuteczność sebelipazy alfa u dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o późnym początku oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, międzynarodowym badaniu III fazy kontrolowanym placebo (LAL-CL02, ARISE). W badaniu wzięło udział 66 pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (potwierdzonym obniżoną aktywnością enzymatyczną) i badaniem genetycznym. Pacjenci otrzymywali sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg (n=36) lub placebo (n=30) raz na dwa tygodnie przez 20 tygodni (11 wlewów). Mediana wieku w chwili randomizacji wynosiła 13 lat (zakres: od 4 do 58 lat). Spośród pacjentów, u których na początku badania wykonano biopsję wątroby (n=32), u wszystkich stwierdzono zwłóknienie, a u około jednej trzeciej (31%) marskość wątroby.</p> <p>Terapia sebelipazą alfa spowodowała zmniejszenie wielu związanych z chorobą nieprawidłowości wątrobowych i lipidowych. Na koniec 20-tygodniowego randomizowanego, zaślepionego okresu w badaniu, u pacjentów przyjmujących sebelipazę alfa zaobserwowano znacząco ($p<0,001$) większe średnie zmniejszenie poziomu ALT i AST w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Spadkowi poziomu aminotransferaz towarzyszyło względne zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie o 32% w grupie otrzymującej sebelipazę alfa w porównaniu z 4% w grupie placebo ($p<0,001$). Wśród pacjentów, u których wykonano podwójną biopsję wątroby na początku badania i w 20. tygodniu, u 10 (63%) z 16 pacjentów leczonych sebelipazą alfa w porównaniu z 4 (40%) z 10 pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano poprawę stłuszczenia mikropęcherzykowego; jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zmniejszenie objętości wątroby u pacjentów leczonych sebelipazą alfa było prawie czterokrotnie większe niż u pacjentów otrzymujących placebo (10,3% w porównaniu z 2,7%). Ponieważ jednak ten drugorzędowy punkt końcowy nastąpił bezpośrednio po zmniejszeniu stłuszczenia mikropęcherzykowego według wcześniej określonej hierarchii, różnicy między grupami nie można interpretować jako istotnej statystycznie. Jeśli chodzi o stężenie lipidów w surowicy (wszystkie drugorzędowe punkty końcowe), u pacjentów leczonych sebelipazą alfa zaobserwowano znacząco większe średnie zmniejszenie w porównaniu z wartością wyjściową stężenia cholesterolu i triglicerydów w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz znacząco większy średni wzrost poziomu cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein w stosunku do wartości wyjściowych (20 vs. 0%; $p<0,001$).</p> <p>Sześćdziesięciu pięciu pacjentów rozpoczęło kolejną, otwartą fazę przedłużoną (do 130. tygodni leczenia), podczas której początkowo otrzymywali sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg/raz na dwa tygodnie, z możliwością zwiększania dawki w zależności od odpowiedzi klinicznej. O ile nie zaznaczono inaczej, przedstawione w niniejszym dokumencie wstępne dane dotyczą wszystkich pacjentów po 52. lub 76. tygodniach ekspozycji na lek; wartość wyjściowa odnosi się do ostatniego odczytu przed rozpoczęciem stosowania sebelipazy alfa, tj. na początku i na końcu 20-tygodniowego fazy randomizowanej u pacjentów pierwotnie randomizowanych odpowiednio do grupy otrzymującej sebelipazę alfa i placebo. W fazie otwartej u pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy otrzymującej sebelipazę alfa utrzymała się poprawa w zakresie związanych z chorobą zaburzeń czynności wątroby i lipidów, podczas gdy u pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej placebo zaobserwowano wyraźną i trwałą poprawę, która</p>

			<p>odzwierciedlała tę obserwowaną w badaniu sebelipazy alfa w fazie randomizowanej. Po 52. tygodniach ekspozycji na sebelipazę alfa normalizację ALT i AST osiągnięto odpowiednio u 47 i 56% pacjentów. Wyniki te utrzymywały się co najmniej po 76. tygodniach ekspozycji na sebelipazę alfa, przy czym u 52 i 65% pacjentów osiągnięto normalizację odpowiednio ALT i AST. Średnie poziomy cholesterolu i triglicerydów spadły w stosunku do wartości wyjściowych a średnie stężenie cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein wzrosło w stosunku do wartości wyjściowych o 23%.</p> <p>Po włączeniu do badania LAL-CL04 ośmiu pacjentów w wieku 18–65 lat z potwierdzoną diagnozą i powiększeniem wątroby w badaniu przedmiotowym lub podwyższoną aktywnością aminotransferaz, którzy otrzymywali cztery infuzje sebelipazy alfa w dawce 0,35, 1 lub 3 mg/kg/raz w tygodniu w badaniu LAL-CL01 otrzymali oni cztery kolejne infuzje raz w tygodniu w tej samej dawce przed przejściem na wlewy podawane co drugi tydzień w dawce 1 mg/kg (jeśli otrzymywali dawkę 0,35 lub 1 mg/kg w badaniu LAL-CL01) lub 3 mg/kg (jeśli otrzymali 3 mg/kg w LAL-CL01). Mediana czasu pomiędzy ostatnią dawką sebelipazy alfa w LAL-CL01 a pierwszą dawką w LAL-CL04 wyniosła 18 tygodni (zakres 9–28 tygodni). U pacjentów, którzy ponownie rozpoczęli terapię sebelipazą alfa w badaniu LAL-CL04, zaobserwowano szybkie obniżenie poziomu transaminaz (podobne do obserwowanego w LAL-CL01), które utrzymywało się podczas długotrwałego dawkowania i towarzyszyła im poprawa profilu lipidowego w surowicy. W 52. tygodniu średnie poziomy ALT i AST były prawidłowe, ze średnim zmniejszeniem w stosunku do wartości wyjściowych odpowiednio o 58 i 40% ($p=0,016$). Zmniejszył się także poziom cholesterolu i triglicerydów w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu LAL-CL01 ($p<0,05$), natomiast poziom cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein wzrósł w stosunku do wartości wyjściowych w badaniu LAL-CL01 (o 29%; $p=0,016$). Odpowiednie zmiany tych parametrów aktywności choroby podczas kolejnych wizyt, w tym w 104. tygodniu, były podobnej wielkości i na ogół były istotne statystycznie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Tolerancja sebelipazy alfa</u></p> <p>Dożylna terapia sebelipazą alfa była jak dotąd ogólnie dobrze tolerowana w trwających badaniach klinicznych, z zastrzeżeniem, że liczba pacjentów narażonych na lek, zwłaszcza niemowląt, pozostaje ograniczona. Dwie zbiorcze analizy bezpieczeństwa niemowląt, dzieci i dorosłych uczestniczących w trzech badaniach klinicznych ($n=106$) wykazują, że zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zgłoszone przez 84% i 93% pacjentów przyjmujących sebelipazę alfa w większości miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie uważano ich za związane z badanym lekiem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 29% pacjentów a reakcje związane z infuzją wystąpiły u 15% pacjentów leczonych sebelipazą alfa. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 10 i 18% pacjentów otrzymujących sebelipazę alfa; większość tych zdarzeń nie została uznana za związaną z badanym lekiem. Do chwili opublikowania niniejszego opracowania, żaden pacjent otrzymujący sebelipazę alfa w badaniu klinicznym nie przerwał leczenia z powodu działania niepożądanego związanego z lekiem i nie odnotowano żadnych zgonów związanych z lekiem.</p> <p>Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących sebelipazę alfa były objawy odpowiadające anafilaksji, występujące u 3 (3%) ze 105 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w tym u 1 (7%) z 14 niemowląt i 2 (2%) z 92 dzieci i dorosłych. Ogółem u 21 (20%) pacjentów leczonych sebelipazą alfa, w tym u 9 (64%) z 14 niemowląt i 12 (13%) z 92 dzieci i dorosłych, wystąpiły objawy zgodne z reakcją nadwrażliwości lub mogące z nią być związane.</p>
--	--	--	--

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
			<p>W badaniu VITAL najczęstszymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka i wymioty (n=6); gorączka i nieżyt nosa (n=5); niedokrwistość (n=4); oraz kaszel, zapalenie nosogardła i pokrzywka (n=3). Uznaje się, że cztery zgony, które wystąpiły do tej pory w tym badaniu, są związane z chorobą podstawową (n=3) lub powikłaniami paracentezy jamy brzusznej (n=1).</p> <p>U trzydziestu jeden (86%) z 36 pacjentów leczonych sebelipazą alfa i 28 (93%) z 30 pacjentów przyjmujących placebo doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas 20-tygodniowej zaślepionej fazy randomizowanej w badaniu ARISE. Najczęstsze działania/zdarzenia niepożądane to: ból głowy (n=10); gorączka (n=7); biegunka, ból jamy ustnej i gardła oraz infekcja górnych dróg oddechowych (n=6); krwawienie z nosa i zapalenie nosogardzieli (n=4) oraz ból brzucha, osłabienie, zaparcia, kaszel, nudności i wymioty (n=3). Częstotliwość i ogólny rozkład zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących sebelipazę alfa była podobna jak wśród chorych otrzymujących placebo.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u></p> <p>Dostępne dane pochodzące od ograniczonej liczby pacjentów (odzwierciedlające rzadkość choroby) wskazują, że sebelipaza alfa jest skuteczną terapią specyficzną dla choroby u osób z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, u których w przeszłości stosowano terapie wspomagające.</p>
Opracowania (badania) wtórne - raporty HTA			
<p>CADTH Common Drug Reviews 2018 [83]</p>	<p><u>Cel raportu:</u> Raport z przeglądu farmakoeconomicznego dla sebelipazy alfa (Kanuma®) w leczeniu niemowląt, dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej przeprowadzony przez Kanadyjską Agencję ds. Leków i Technologii w Zdrowiu (CADTH).</p> <p>W niniejszym raporcie uwzględniono wyniki z badania LAL-1-NH01, LAL-CL03, LAL-CL02.</p>		<p><u>Informacje zawarte w dokumencie miały pomóc pracownikom służby zdrowia, liderom systemów opieki zdrowotnej i decydentom w podejmowaniu świadomych decyzji, a tym samym poprawianiu jakości usług opieki zdrowotnej.</u></p> <p>W raporcie uwzględniono wyniki z badań LAL-1-NH01, LAL-CL03, LAL-CL02.</p> <p>Producent produktu leczniczego Kanuma® przedstawił dwie analizy użyteczności pod względem kosztów w oparciu o klasyfikację niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy według objawów u niemowląt oraz dzieci i dorosłych. W przypadku pacjentów w wieku niemowlęcym zastosowano model przeżycia, biorąc pod uwagę wysokie ryzyko śmiertelności w pierwszym roku życia, jak zaobserwowano w badaniu historii naturalnej LAL-1-NH01, przy medianie wieku w chwili śmierci 3,7 miesiący. W przypadku pacjentów pediatrycznych/dorosłych zastosowano model postępu choroby wątroby, który skupiał się na wątrobowym aspekcie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy.</p> <p>Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy z początkiem w wieku niemowlęcym została oparta na zmniejszeniu ryzyka zgonu w okresie niemowlęcym. W badaniu o akronimie VITAL (LAL-CL03), wykazano korzyść w zakresie przeżycia związaną ze stosowaniem sebelipazy alfa u 67% niemowląt, które przeżyły do 12. miesiąca życia. U dzieci i dorosłych pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy skuteczność sebelipazy alfa oparto na danych z biopsji wątroby uzyskanych z badania klinicznego ARISE (LAL-CL02). W obu ocenach ekonomicznych czynnikiem porównawczym był aktualny standard opieki, czyli najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC), która obejmuje terapie hipolipemizujące, witaminę E i przeszczep wątroby. Analizy przeprowadzono z perspektywy systemu opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych w Kanadzie, w horyzoncie całego życia.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
			<p>W analizach bazowych koszty i korzyści zostały zdyskontowane w rocznej stopie 1,5%.</p> <p><u>Ogólne wnioski z raportu</u></p> <p>Istnieje znaczna niepewność związana z szacowaną opłacalnością sebelipazy alfa w rozpatrywanych populacjach ze względu na niepewność co do tego czy: czy skuteczność kliniczna sebelipazy alfa utrzyma się przez całe życie populacji; wpływu leczenia na powikłania wątrobowe; jakości porównawczej skuteczności klinicznej sebelipazy alfa z BSC i podejścia do kalkulacji kosztów sebelipazy alfa u dorosłych pacjentów w całym horyzoncie czasowym w przedstawionych modelach ekonomicznych. W prezentacji niemówiącej przedstawiony model ekonomiczny nie uwzględniał choroby wątroby jako oczekiwanej progresji u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Odzwierciedla to potencjalnie optymistyczny przypadek, w którym pacjenci w dalszym ciągu zdają sobie sprawę z korzystnego działania sebelipazy alfa w zakresie zapobiegania chorobom wątroby, w wyniku czego oczekiwana długość życia jest podobna do średniej długości życia w populacji ogólnej Kanady. W przypadku dzieci i dorosłych przedstawiony model uwzględniał prawdopodobieństwo regresji choroby wątroby wynoszące 67% w pierwszym cyklu w wyniku leczenia sebelipazą alfa. Oczekuje się, że sebelipaza alfa przywróci poprawną pracę wątroby, jeśli nie ma dowodów potwierdzających długoterminową skuteczność i kluczowy kliniczny punkt końcowy, taki jak konieczność przeszczepienia wątroby. Na podstawie analiz eksploracyjnych uwzględniających prawdopodobieństwo progresji choroby wątroby u dzieci i dorosłych; użyteczności pacjenta; wagi pacjenta zmieniającej się w czasie i horyzontów czasowych dla obu przypadków, zespół CDR oszacował, że współczynnik ICUR dla sebelipazy alfa w porównaniu z BSC wynoszą odpowiednio ponad 4,9 miliona dolarów na QALY i ponad 2 miliony dolarów na QALY odpowiednio w przypadku niemowląt i dzieci/dorosłych. Aby obniżyć koszty ICUR producenta i CDR do 50 000 USD i 100 000 USD za QALY, wymagana jest albo obniżka ceny o ponad 96%, albo ograniczenie rocznych kosztów leku na pacjenta do 50 000 USD.</p>
<p>NICE 2022 [86]</p>	<p><u>Cel raportu:</u></p> <p>Podsumowanie dowodów skuteczności i bezpieczeństwa leczenia sebelipazą alfa na poparcie stosowania sebelipazy alfa u pacjentów z szybko postępującą postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy.</p> <p>W niniejszym raporcie uwzględniono wyniki z badania LAL-1-NH01, LAL-CL03, LAL-CL08, Potter i wsp. 2021, Cohen i wsp. 2019, Demaret i wsp. 2021, Cossette i wsp. 2022 oraz dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej dostępne w ramach programu GATM i globalnego rejestru LAL-D (ALX-LALD-501).</p>		<p><u>Zgodnie z poprzednimi ocenami opłacalności przeprowadzonymi przez NICE, podjęto decyzje przeprowadzeniu oceny sebelipazy alfa w ramach wskazań objętych pozwoleniem na dopuszczenie technologii do obrotu, w szczególności dla pacjentów z szybko postępującą postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (historycznie określana jako choroba Wolmana). Decyzję o uwzględnieniu w tej ocenie wyłącznie tej populacji uzasadniono szczególnie dużą liczbą niezaspokojonych potrzeb w tej populacji i wysokim potencjałem gromadzenia korzyści zdrowotnych przez całe życie pacjentów.</u></p> <p><u>Podsumowanie kluczowych punktów dotyczących skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z szybko postępującą postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, którzy otrzymali leczenie sebelipazą alfa, wykazali klinicznie znaczącą poprawę przeżycia; <ul style="list-style-type: none"> – w LAL-CL08, odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12., 18., 24. i 36. miesięcy, wynosił odpowiednio 90%, 80%, 80% i 75%; – w badaniu LAL-CL03 sześciu z dziewięciu (67%) pacjentów przeżyło ponad 12. miesięcy i pięciu (56%) pacjentów, którzy przeżyli ponad 18 miesięcy. Wszystkich pięciu pacjentów przeżyło do ostatniej dostępnej oceny podczas 60-miesięcznej obserwacji; – dla porównania, u żadnego z nieleczonych pacjentów z wczesnym zaburzeniem wzrostu w badaniu historii naturalnej (LAL-1-NH01) przeżycie nie przekraczało 12. miesięcy; • pacjenci doświadczyli poprawy w zakresie zwiększenia masy ciała po leczeniu sebelipazą alfa; mediana wartości <i>z-score</i> i percentyla w odniesieniu do masy ciała i wieku oraz wzrostu w stosunku do wieku wzrosła

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
			<p>od wartości początkowej do końca badania zarówno w LAL-CL08, jak i LAL-CL03;</p> <ul style="list-style-type: none"> – mediana wskaźnika <i>z-score</i> w odniesieniu do masy ciała w stosunku do wieku wzrosła powyżej progu w przypadku niedowagi około 8. i 30. tygodnia odpowiednio w badaniu LAL-CL08 i LAL-CL03 i utrzymywała się powyżej tego progu aż do ostatniej oceny; - dla porównania, mediany percentyli masy ciała w stosunku do wieku w badaniu historii naturalnej (LAL-1-NH01) były niskie przed rozpoznaniem i pogarszały się w miarę postępu choroby; • leczenie sebelipazą alfa doprowadziło do zmniejszenia uszkodzenia wątroby, o czym świadczy poprawa poziomu AST i ALT w surowicy zarówno w LAL-CL08, jak i LAL-CL03. Dla porównania, nieleczeni pacjenci w badaniu historii naturalnej doświadczyli znacznego wzrostu mediany poziomów ALT i AST od wartości początkowej do ostatniej odnotowanej obserwacji (tydzień 32). <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sebelipaza alfa była ogólnie dobrze tolerowana i miała akceptowalny poziom bezpieczeństwa zarówno w badaniach LAL-CL08, jak i LAL-CL03. U wszystkich (100%) pacjentów w badaniu LAL-CL08 i LAL-CL03 wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane; jednakże większość tych zdarzeń niepożądanych była związana z chorobami współistniejącymi i powikłaniami, których można spodziewać się u pacjentów z szybko postępującą postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, z wyjątkiem reakcji związanych z infuzją. <p><u>Ogólne wnioski z raportu</u></p> <p>Dostępne dowody z badań klinicznych wyraźnie wskazują, że sebelipaza alfa wiąże się z klinicznie znaczącą poprawą przeżycia. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12., 18., 24. i 36. miesięcy wynosił odpowiednio 90%, 80%, 80% i 75%. W badaniu LAL-CL03 odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 miesięcy wyniósł 67% (95% CI: 29,9%, 9,5%). Łącznie pięciu (56%) pacjentów przeszło ocenę długoterminowej obserwacji wynoszącej 60 miesięcy w badaniu LAL-CL03. Dla porównania, żaden z nieleczonych pacjentów z wczesnym zaburzeniem wzrostu nie przeżył dłużej niż 12. miesięcy; średni wiek przeżycia wyniósł zaledwie 3,0 miesiące. Biorąc pod uwagę zagrażający życiu obraz choroby u pacjentów, sebelipaza alfa była ogólnie dobrze tolerowana, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p>
<p>NICE 2016 [87]</p>	<p><u>Cel raportu:</u> Ocena wysoce specjalistycznej technologii - sebelipazy alfa do leczenia niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej, opracowanie wytycznych stosowania sebelipazy alfa przez rozpatrzenie dostarczonych dowodów klinicznych na prośbę Departamentu Zdrowia.</p> <p>W niniejszym raporcie uwzględniono wyniki z badania LAL-CL01, LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04, LAL-CL06 i LAL-CL08 oraz 2 retrospektywnych badań kohortowych (LAL-1-NH01 i LAL-2-NH01).</p>		<p><u>W niniejszym dokumencie komisja oceniająca rozpatrzyła dowody przedstawione przez firmę Alexion Pharma UK, przegląd tego przedłożenia przez grupę ds. przeglądu dowodów oraz dowody przedstawione przez ekspertów klinicznych, ekspertów ds. pacjentów i NHS England.</u></p> <p><u>Dowody kliniczne</u></p> <p>We wniosku firmy opisano 6 badań klinicznych oraz 2 retrospektywne badania kohortowe. W zgłoszeniu skupiono się na wynikach badań LAL-1-NH01, LAL-CL03 i LAL-CL02. Firma wyjaśniła, że trwa obserwacja osób otrzymujących sebelipazę alfa w badaniu LAL-CL02 i LAL-CL03 oraz że prowadzone są dwa kolejne badania kliniczne II fazy dotyczące zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-CL06 i LAL-CL08), które miały zakończyć się w 2017 roku.</p> <p><u>Dowody ekonomiczne</u></p> <p>Nie odnaleziono żadnych opublikowanych badań ekonomicznych dotyczących niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy. Firma zaadaptowała model kosztów i użyteczności Markowa dotyczący niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby i niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NAFLD i NASH) w</p>

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
			<p>celu określenia kosztów i konsekwencji leczenia sebelipazą alfa lub najlepszej opieki wspomagającej. Firma stwierdziła, że NAFLD i jej postępująca postać NASH mają podobny wzór progresji choroby wątroby do niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (od zwłóknienia przez marskość wątroby do raka wątrobowokomórkowego lub przeszczepu wątroby). Firma zauważyła jednak, że niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy może postępować szybciej niż NAFLD. Chociaż firma przyznała, że u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy schorzenie to wpływa na układ sercowo-naczyniowy, żołądkowo-jelitowy i inne uznała za właściwe skupienie się na modelowaniu postępu choroby wątroby, ponieważ jest to często najbardziej widoczny efekt choroby. Firma zastosowała stopę dyskontową w wysokości 1,5% w odniesieniu do kosztów i skutków zdrowotnych, ponieważ uznała, że sebelipaza alfa przywraca osobom, które w przeciwnym razie umarłyby lub miały bardzo poważnie upośledzone życie, stan pełnego zdrowia lub bliskiego pełnemu, które można utrzymać przez długi okres.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ogólne wnioski z raportu</u></p> <p>Komisja przyjęła opinię ekspertów, że sebelipaza alfa stanowi ratunek dla dzieci z szybko postępującym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Uwzględniła także opinie ekspertów zajmujących się pacjentami, u których objawy pojawiają się w późniejszym okresie życia dotyczące sytuacji, kiedy sebelipaza alfa złagodziła objawy, umożliwiła pacjentom ponowne wykonywanie codziennych czynności i przywróciła im jakość życia. Komisja usłyszała od ekspertów klinicznych, że sebelipaza alfa jest pierwszą terapią ukierunkowaną specyficznie na podstawową przyczynę niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy i uznała ją za milowy krok w zakresie zmiany sposobu leczenia. Komisja uznała, że sebelipaza alfa ma działanie lecznicze w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, jednak brakuje danych dotyczących tego, czy sebelipaza alfa całkowicie odwraca niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy w dłuższej perspektywie i zapobiega powikłaniom choroby. Komitet uznał, że roczny koszt sebelipazy alfa na osobę jest wyższy niż wartość, którą wcześniej uznał za uzasadnioną w ocenie wysoce specjalistycznej technologii, i nie uznał, że korzyści ze stosowania sebelipazy alfa uzasadniają wyższy koszt. Podsumowując, komitet uznał, że koszty są zbyt wysokie, a długoterminowe korzyści ze stosowania sebelipazy alfa zbyt niepewne, aby zalecić stosowanie sebelipazy alfa.</p>

BSC - najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life-Year*); ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*); CRD - Recenzja Leków Powszechnych (ang. *Common Drug Review*); CADTH – Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Zdrowiu (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; NAFLD - niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby (ang. *Non-alcoholic Fatty Liver Disease*); NASH – niealkoholowe stłuszczenie wątroby (ang. *Nonalcoholic Steatohepatitis*); LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*).

15.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 136. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ARISE [23]-[46].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja blokowa (wielkość bloku: 4) w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej z wykorzystaniem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS) lub interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi (IWRS); randomizacja ze stratyfikacją ze względu na wiek chorego (<12 lat vs ≥12 lat), aktywności ALT (<3x górna granica normy vs. ≥3x górna granica normy) oraz stosowanie lub brak stosowania leków obniżających poziom lipidów na początku badania.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem IVRS (ang. <i>interactive voice response system</i>) lub IWRS (ang. <i>interactive web response system</i>).
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania i przerwania leczenia były raportowane. Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji w czasie randomizowanej fazy badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano

15.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 137. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Badanie LAL-CL06 (NCT02112994) [47]-[56]	VITAL [1]-[10], [14]-[18], [21], [22], [76]	LAL-CL08 [11]-[13], [14]-[18], [21], [22], [76]	LAL-1-NH01 [20], [21], [22], [76]	Demaret i wsp. 2021 [19]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	6 punktów	7 punktów	7 punktów	6 punktów	4 punkty

15.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 138. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Bashir i wsp. 2021 [85]	Frampton 2016 [84]	Ezgu 2022 [88]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	NIE	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizi/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	TAK	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Bashir i wsp. 2021 [85]	Frampton 2016 [84]	Ezgu 2022 [88]
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	TAK	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	Częściowo TAK	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Bashir i wsp. 2021 [85]	Frampton 2016 [84]	Ezgu 2022 [88]
	- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.				
	<p>Dla badań nie-RCT: <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Częściowo TAK	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT: <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczynę jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p>Dla badań nie-RCT: <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednią analizę oceniającą potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku	<p><u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;</p>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Bashir i wsp. 2021 [85]	Frampton 2016 [84]	Ezgu 2022 [88]
interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.				
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	NIE	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Bashir i wsp. 2021 [85]	Frampton 2016 [84]	Ezgu 2022 [88]
	** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:				

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

W przypadku zidentyfikowanych raportów HTA [83], [86], [87] odstąpiono od oceny w skali AMSTAR II.

15.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 139. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza
<p>Zwłóknienie wątroby oceniane na podstawie skali Ishaka</p>	<p>Ocenę zwłóknienia wątroby przeprowadza się w sześciostopniowej skali Ishaka. Etapy zwłóknienia przypisano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> - etap „0”, oznaczający brak zwłóknienia (normalny); - etap „1”, oznaczający zwłóknienie wrotne (łagodne); - etap „2”, oznaczający zwłóknienie wrotne (umiarkowane do ciężkiego); - etap „3”, oznaczający zwłóknienie pomostowe (kilka mostków); - etap „4”, oznaczający zwłóknienie pomostowe (wiele mostów); - etap „5”, oznaczający wczesną marskość wątroby; - etap „6”, oznaczający ustaloną lub zaawansowaną marskość wątroby. <p>Do ilościowego określenia stłuszczenia wykorzystuje się morfometrię wspomaganą komputerowo. Punktacja stłuszczenia wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „0” = brak stłuszczenia makropęcherzykowego lub mikropęcherzykowego; - „1” = wakuole tłuszczowe zastępujące <5% powierzchni hepatocytów; - „2” = wakuole tłuszczowe zastępujące 5–33% powierzchni hepatocytów; - „3” = wakuole tłuszczowe zastępujące 33–66% powierzchni hepatocytów; - „4” = wakuole tłuszczowe zastępujące >66% powierzchni hepatocytów. <p>Ocena zapalenia zrazikowego wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „0” = brak; - „1” = 1 ognisko lub mniej na obiektach 10X; - „2” = 2–4 ogniska na obiektach 10X; - „3” = 5–10 ognisk na obiektach 10X; - „4” = >10 ognisk na obiektach 10X. <p>Wyniki zapalenia wrotnego wynoszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „0” = brak; - „1” = łagodny, niektóre lub wszystkie obszary wrotne; - „2” = umiarkowane, niektóre lub wszystkie obszary portalu; - „3” = umiarkowane/oznaczone, wszystkie obszary portalu; - „4” = zaznaczone, wszystkie obszary portalu. <p>Źródło: [47]</p>
<p>Test przesiewowy Denver (ang. <i>The Denver Developmental Screening Test, DDST</i>)</p>	<p>Test przesiewowy Denver to powszechnie używany test przesiewowy wykorzystywany do wyszukiwania zaburzeń w rozwoju psychoruchowego u dzieci w wieku przedszkolnym. Zrewidowany Test Denver (DENVER II), służy ocenie dzieci od urodzenia do ukończenia 5. roku życia.</p> <p>Skala odzwierciedla jaki odsetek pacjentów z danej grupy wiekowej jest zdolny wykonywać określone zadania. W teście przeprowadzonym przez pediatrę lub inną osobę wykwalifikowaną w służbie zdrowia ocenia się zdolność wykonywania zadań zleconych dziecku w porównaniu z rozkładem wśród populacji rówieśniczej. W teście zakłada się, że dziecko w określonym wieku uzyskuje kolejne kamienie milowe własnego rozwoju psychoruchowego (tj. >75-100% w określonym wieku uzyskuje zdolność wykonywania pewnych zadań). Zadania podzielone są na cztery kategorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - indywidualno-społeczna (np. uśmiech społeczny); - koordynacja wzrokowo-ruchowa (np. rysowanie); - mowa (np. używanie dwóch słów); - lokomocja i kontrola postawy (np. stanie bez podtrzymywania). <p>Źródło: https://pl.wikipedia.org/wiki/Skala_Denver</p>
<p>Kwestionariusz Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0)</p>	<p>PedsQL (Inwentarz Jakości Życia Pediatrycznego) to modułowe narzędzie do pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQOL) u zdrowych dzieci i młodzieży oraz osób z ostrymi i przewlekłymi schorzeniami. Model pomiarowy PedsQL płynnie integruje zarówno ogólne skale podstawowe, jak i moduły specyficzne dla choroby w jeden system pomiarowy.</p> <p>Ogólne skale podstawowe PedsQL są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - krótkie i praktyczne;

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza
	<p>- odpowiednie do rozwoju pacjenta (przeznaczone dla pacjentów w wieku 2–18 lat; samodzielny opis przez dziecko: 5–7, 8–12, 13–18; pełnomocnictwo rodziców: 2–4, 5–7, 8–12, 13–18 lat);</p> <p>- wielowymiarowe (skala oceny stanu fizycznego, emocjonalnego, społecznego i funkcjonowania w szkole);</p> <p>- rzetelne (całkowity wynik w skali: 0,88 samoopis dziecka; 0,90 raport pełnomocnictwa rodzica);</p> <p>- rozróżniające dzieci zdrowe od dzieci z ostrymi i przewlekłymi schorzeniami; rozróżnia ciężkość choroby w ramach przewlekłego stanu zdrowia.</p> <p>Ogólne skale rdzenia PedsQL są łatwe do punktacji. Pozycje czterech skal (funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne i w szkole) są zgrupowane w samym kwestionariuszu, dzięki czemu łatwo jest stworzyć wyniki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W ogólnych skalach podstawowych PedsQL, dla ułatwienia interpretacji, punkty są odwrócone i liniowo przekształcane do skali 0-100, tak że wyższe wyniki wskazują na lepszą HRQOL (jakość życia związaną ze zdrowiem). 2. Aby odwrócić wynik, należy przekształcić elementy skali 0-4 na 0-100 w następujący sposób: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0. 3. Aby utworzyć wyniki skali, średnia jest obliczana jako suma pozycji przez liczbę pozycji, na które udzielono odpowiedzi (uwzględnia to brakujące dane). Jeżeli brakuje więcej niż 50% pozycji na skali, wyniku skali nie należy obliczać. Przepisanie średniej z ukończonych pozycji na skalę, gdy ukończono 50% lub więcej, jest na ogół najbardziej bezstronną i precyzyjną metodą. Aby to zrobić, należy policzyć liczbę brakujących wartości na skali. Następnie zsumować wyniki pozycji i podzielić przez liczbę pozycji na skali pomniejszoną o brakujące wartości. 4. Aby utworzyć sumaryczny Wynik Zdrowia Psychospołecznego, średnią oblicza się jako sumę pozycji przez liczbę pozycji, na które udzielono odpowiedzi w skali emocjonalnej, społecznej i funkcjonowania w szkole. Wynik podsumowujący stan zdrowia fizycznego jest taki sam, jak wynik w skali funkcjonowania fizycznego. 5. Aby utworzyć całkowity wynik w skali, średnia jest obliczana jako suma wszystkich pozycji przez liczbę pozycji, na które udzielono odpowiedzi na wszystkich skalach. <p>Źródło: https://www.pedsqol.org/</p>
<p>Kwestionariusz Przewlekłej Choroby Wątroby (ang. <i>Chronic Liver Disease Questionnaire; CLDQ</i>)</p>	<p>CLDQ jest narzędziem przeznaczonym do oceny jakości życia pacjentów cierpiących na przewlekłą chorobę wątroby. CLDQ składa się z 29 pozycji w sześciu następujących obszarach: zmęczenie, aktywność, funkcje emocjonalne, objawy brzuszne, objawy ogólnoustrojowe i zmartwienia. Dla każdej pozycji określone są możliwości odpowiedzi za pomocą siedmiopunktowej skali, od najgorszej (1 = zawsze) do najlepszej możliwej funkcji (7 = ani razu). Pojedyncze domeny i łączny wynik wahają się od 1-7. Wyższe wartości wskazują na lepszą jakość życia. Minimalna różnica istotna klinicznie (MCID) dla CLDQ wynosi 0,5 punktu lub więcej.</p> <p>Źródło: Younossi Z, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut. 1999;45(2):295-300.</p>
<p>FACIT-F (ang. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)</p>	<p>Skala FACIT-F służy do oceny zmęczenia odczuwanego podczas codziennych aktywności obejmującego czas ubiegłego tygodnia, w populacji osób z chorobą przewlekłą. Zawiera ona 13 pytań, z których każde jest oceniany w skali od 0 („bardzo mocno”) do 4 („ani trochę”), a całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 52. Aby móc obliczyć wartość wyniku całkowitego, konieczne jest uzyskanie odpowiedzi na co najmniej 50% pytań (7 z 13). Wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie, a w związku z tym lepszą jakość życia. Wynik o wartości <30 wskazuje na zmęczenie o ciężkim nasileniu. Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) MCID dla FACIT-F wynosi 3 punkty.</p> <p>Źródło: Acaster S, Dickerhoof R, DeBusk K, Bernard K, Strauss W, Allen L. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. Health and quality of life outcomes. 2015;13(60).</p> <p>Cella D, Lai Js, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer. 2002;94(2):528-38.</p>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza																																									
	<p>Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health and Quality of Life Outcomes. 2003.</p> <p>Yost KJ, Eton DT. Combining distribution-and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. Evaluation & the health professions. 2005;28(2):172-91.</p>																																									
<p>Klasa Child-Turcotte-Pugh</p>	<p>Skala służąca do określenia rokowania w schorzeniach prowadzących do niewydolności wątroby (głównie w marskości wątroby) oraz konieczności przeszczepienia wątroby.</p> <p>Wyższy wynik punktowy, a co za tym idzie wyższa klasa świadczy o większym nasileniu schorzenia wątroby.</p> <table border="1" data-bbox="443 618 1383 1402"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Stopień nieprawidłowości</th> <th>Liczba punktów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Encefalopatia</td> <td>Nie ma</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>stopień 1–2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>stopień 3–4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Wodobrzusze</td> <td>Nie ma</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>umiarkowane</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>napięte</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bilirubina (mg/dl [μmol/l])</td> <td><2 (<35)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2–3 (35–50)</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>>3 (>50)</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Albumina (g/dl)</td> <td>>3,5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2,8–3,5</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td><2,8</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Czas protrombinowy (w s ponad normę/INR)</td> <td><4/<1,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4–6/1,7–2,3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>6/>2,3</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Wynik (klasa) - suma punktów: A: 5-6 punktów B: 7-9 punktów C: 10-15 punktów</td> </tr> </tbody> </table> <p>Interpretacja: Klasa A – marskość wątroby wyrównana; nie ma wskazań do przeszczepienia wątroby Klasa B i C – marskość wątroby niewyrównana; wskazania do przeszczepienia wątroby</p> <p><u>Źródło:</u> [1] https://www.mp.pl/interna/table/B16.7.12-1. [2] http://www.prometeusze.pl/skala_child_pugh/</p>	Parametr	Stopień nieprawidłowości	Liczba punktów	Encefalopatia	Nie ma	1	stopień 1–2	2	stopień 3–4	3	Wodobrzusze	Nie ma	1	umiarkowane	2	napięte	3	Bilirubina (mg/dl [μmol/l])	<2 (<35)	1	2–3 (35–50)	2	>3 (>50)	3	Albumina (g/dl)	>3,5	1	2,8–3,5	2	<2,8	3	Czas protrombinowy (w s ponad normę/INR)	<4/<1,7		4–6/1,7–2,3		>6/>2,3		Wynik (klasa) - suma punktów: A: 5-6 punktów B: 7-9 punktów C: 10-15 punktów		
Parametr	Stopień nieprawidłowości	Liczba punktów																																								
Encefalopatia	Nie ma	1																																								
	stopień 1–2	2																																								
	stopień 3–4	3																																								
Wodobrzusze	Nie ma	1																																								
	umiarkowane	2																																								
	napięte	3																																								
Bilirubina (mg/dl [μmol/l])	<2 (<35)	1																																								
	2–3 (35–50)	2																																								
	>3 (>50)	3																																								
Albumina (g/dl)	>3,5	1																																								
	2,8–3,5	2																																								
	<2,8	3																																								
Czas protrombinowy (w s ponad normę/INR)	<4/<1,7																																									
	4–6/1,7–2,3																																									
	>6/>2,3																																									
Wynik (klasa) - suma punktów: A: 5-6 punktów B: 7-9 punktów C: 10-15 punktów																																										
<p>Skala MELD (ang. Model for End-Stage Liver Disease)</p>	<p>Skala punktowa opracowana w Mayo Clinic w USA, pozwalająca ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby.</p> <p>Wzór pozwalający ocenić ilość punktów w skali MELD: $3,78 \times (\text{Ln bilirubina w osoczu [mg/dl]}) + 11,2 \times (\text{Ln INR}) + 9,57 \times (\text{Ln kreatynina w osoczu [mg/dl]}) + 6,43$.</p> <p>Wyższy wynik oznacza większe zaburzenia czynności wątroby; przyjmuje się, że pacjenci z wynikiem MELD większym niż 24, są kandydatami do przeszczepienia wątroby.</p> <p><u>Źródło:</u> [1] Jankowska I, Wicher D, Teisserye M i wsp. Markery przewlekłej niewydolności wątroby. <i>Pediatria po Dyplomie</i>, 2013(01). https://podyplomie.pl/pediatria/12151,markery-przewleklej-niewydolnosc-watroby [2] https://www.termedia.pl/Kalkulatory/MELD/</p>																																									

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza
<p>Skala Framingham risk score; FRS</p>	<p>Skala Framingham (ang. Framingham risk score; FRS) obejmuje czynniki związane ze zwiększonym odległym (10-letnim) ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej. U osób niechorujących na cukrzycę należą do nich: wiek, płeć, całkowite stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie cholesterolu HDL, palenie tytoniu oraz wartość skurczowego ciśnienia tętniczego. Wymienione czynniki ryzyka mają na skali FRS przypisane określone wartości liczbowe. Łączna suma wartości poszczególnych czynników oznacza procent prawdopodobieństwa rozwinięcia się choroby wieńcowej u danej osoby w ciągu 10 lat. Jeżeli zsumowana wartość wynosi <10%, wówczas ryzyko choroby uważa się za niskie, przy wartościach 10-20% przyjmuje się, że ryzyko jest pośrednie, a wartości >20% oznaczają wysokie ryzyko.</p> <p>Źródło: https://podyplomie.pl/medycyna/10695,bateria-przeciwmiazdzykowa-kto-na-celowniku?page=2</p>
<p>Siatki centylowe WHO</p>	<p>Siatki centylowe są graficznym odwzorowaniem rozkładu danej cechy (np. wzrostu, masy ciała, obwodu ramienia) w populacji, najczęściej w zależności od płci i wieku.</p> <p>Na siatce centylowej wykreślone są linie krzywe, które pokazują, jaki procent dzieci w całej populacji (3%, 10%, 25%, 50%, 75% lub 97%) w danym wieku osiąga taką lub mniejszą wartość pomiaru (masy ciała, długości/wysokości lub obwodu głowy - zależnie od rodzaju siatki).</p> <p>Interpretacja: Jeśli dziecko jest np. na 25. centylu dla wzrostu, to znaczy, że 25% dzieci tej samej płci i w tym samym wieku ma taki sam wzrost lub jest od niego niższe, a tym samym 75% jest od niego wyższe.</p> <p>Im większy przyrost masy ciała i wzrostu, tym wyższa skuteczność zastosowanej interwencji. Im bliższe prawidłowym wartościom są wartości obserwowane dla wskaźników antro-pometrycznych tym większa skuteczność terapii.</p> <p>Źródło: https://maginekolog.pl/dziecko/rozwoj-dziecka/siatki-centylowe/ https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/52272,siatki-centylowe-masa-i-dlugosc-ciala-malego-dziecka</p>

15.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 140. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 141. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [137].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Opis	Komentarz
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 142. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [144].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 143. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana		
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Brak opisu	
	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
		Wiarygodna dokumentacja medyczna
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	
	Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
	Wywiad, bez zamaskowania
	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
	Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Tak
	Nie
	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 144. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [141].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<p>TAK NIE</p>
<p>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencję; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	<p>TAK NIE</p>
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 145. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDACTED]

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

15.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 20.09.2023 <u>Analiza kliniczna:</u> 20.09.2023

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: sierpień 2023) <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 23.08.2023)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się

	w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 9 i 15.8.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2 i 3. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 10 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5 (5.1) oraz 6 (6.3); <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4.
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.3.; 15.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., 6., 7., rozdz. 15.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 15.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., 6., 7., rozdz. 15.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 15.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4 i 15.5; • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4 i 15.5. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5., 6., 7. oraz 15.5 i streszczenie.

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 8., rozdz. 15.7.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>

15.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	Katarzyna Śladowska, Kinga Krawczyk, Paweł Kawalec
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	20.09.2023

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 15.1.; protokół w Aneksie (15.1.2.)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskrytory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 15.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdział 5, 6 i 7.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 15.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.12.; rozdz. 15.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).

<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.10.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.11.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 9, rozdz. 15.8.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i 7.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, dyskusja.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5., 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 15.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6, rozdz. 7 i 15.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy (przeprowadzenie meta-analizy przeciwwskazane)
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, streszczenie
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 7, rozdz. 15.5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie i rozdz. 4.2.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 7., rozdz. 15.5.

<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja)
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 7, rozdz. 15.5.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Przeprowadzono jedynie zestawienie wyników z historyczną grupą kontrolną, rozdz. 6.3..
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Przeprowadzono jedynie zestawienie wyników z historyczną grupą kontrolną, rozdz. 6.3..
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Przeprowadzono jedynie zestawienie wyników z historyczną grupą kontrolną, rozdz. 6.3..
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Przeprowadzono jedynie zestawienie wyników z historyczną grupą kontrolną, rozdz. 6.3..
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. 	Przeprowadzono jedynie zestawienie wyników z historyczną grupą kontrolną, rozdz. 6.3..
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Przeprowadzono jedynie zestawienie wyników z historyczną grupą kontrolną, rozdz. 6.3.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy – nie przeprowadzono analizy statystycznej dla zestawienia wyników z historyczną grupą kontrolną,
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Tak, rozdz. 6.3 i Dyskusja.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, 6,7, 8, 15.5 i 15.7.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, 6,7, 8, 15.5 i 15.7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Tak, rozdz. 2.5 (ale nie zastosowano odmiennej strategii wyszukiwania)
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 8 i 15.7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Uzyskano dane do <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> , PBRER; rozdz. 8 i 15.7.
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Nie.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6., rozdz. 7 oraz 15.5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzono meta-analizy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzono meta-analizy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzono meta-analizy
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzono meta-analizy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i 7.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, o ile podano w badaniu taką informację
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu</i>	Tak, rozdz. 11.

<i>systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12.