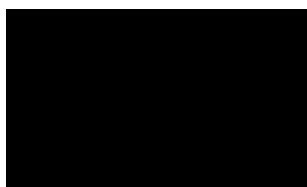





**KANUMA® (SEBELIPAZA ALFA) DO STOSOWANIA W
DŁUGOOKRESOWEJ ENZYMATYCZNEJ TERAPII
ZASTĘPCZEJ U PACJENTÓW Z NIEDOBREM
LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY, W RAMACH
PROGRAMU LEKOWEGO**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, październik 2023 (uzupełnienie: maj 2024)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego 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 problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza problemu decyzyjnego 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 PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	14
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY	15
2.3. OBJAWY I PRZEBIEG NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY	17
2.4. DIAGNOSTYKA NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY	21
2.5. EPIDEMIOLOGIA I ROKOWANIE W NIEDOBORZE LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY	25
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA	29
2.7. METODY LECZENIA I MONITOROWANIA NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY	33
2.8. WYTTCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. <i>PRACTICE GUIDELINES</i>)	38
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NIEDOBOREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY	42
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	44
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	53
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	53
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	56
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROBY FABRY’EGO	57
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	57
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	58
7. BIBLIOGRAFIA	63
8. SPIS TABEL	68
9. SPIS WYKRESÓW	68
10. SPIS RYCIN	68
11. ANEKS	69
11.1. RÓŻNICOWANIE NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY	69
11.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO KANUMA®	69
11.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTTCZNYMI AOTMIT	73

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ADA	ang. <i>Anti-Drug Antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwko lekowi
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	Aminotransferaza alaninowa
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginowa
ApoB	ang. <i>Apolipoprotein B</i> ; Apolipoproteina B
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BMT	ang. <i>Bone Marrow Transplant</i> ; Przeszczep szpiku kostnego
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza terapia wspomagająca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CESD	ang. <i>Cholesteryl Ester Storage Disease</i> ; Choroba spichrzania estrów cholesterolu
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLDQ	ang. <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i> ; Kwestionariusz przewlekłej choroby wątroby
DBS	ang. <i>Dried Blood Spot Testing</i> ; Badanie suchej plamki krwi
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Reports</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ERT	ang. <i>Enzyme Replacement Therapy</i> ; Enzymatyczna terapia zastępcza
FACIT-F	ang. <i>The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue</i> ; Ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – zmęczenie
FCH	ang. <i>Fibrosing Cholestatic Hepatitis</i> ; Włóknieniowe cholestatyczne zapalenie wątroby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GGN	Górna granica normy
GGTP	ang. <i>Gamma-glutamyl Transpeptidase</i> ; Gamma-glutamylotranspeptydaza
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HCRU	ang. <i>Healthcare Resource Utilization</i> ; Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej
HeFH	ang. <i>Heterozygous Familial Hypercholesterolemia</i> ; Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
HDL	ang. <i>High Density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny wysokiej gęstości

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HFA	ang. <i>Height for age</i> ; Wskaźnik wzrostu w stosunku do wieku
HMG-CoA	ang. <i>Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A</i> ; 3-hydrokso-3-metyloglutarylokoenzym A
HSCT	ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> ; Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
LAL	ang. <i>Lysosomal Acid Lipase</i> ; Lizosomalna kwaśna lipaza
LAL-D	ang. <i>Lysosomal Acid Lipase Deficiency</i> ; Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej
LDL	ang. <i>Low Density Lipoprotein</i> ; Frakcja lipoprotein niskiej gęstości
LSDP	ang. <i>Life Saving Drugs Program</i> ; Program Leków Ratujących Życie
MUACFA	ang. <i>Mid upper arm circumference for age</i> ; Średni obwód ramienia w stosunku do wieku
NAFLD	ang. <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i> ; Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby
NASH	ang. <i>Non-alcoholic Steatohepatitis</i> ; Niealkoholowe stłuszczenie wątroby
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAS	ang. <i>Periodic Acid Schiff</i> ; Kwas nadjodowy - Schiffa
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PedsQI	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> ; Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
RCT	ang. <i>Randomised Clinical Trial</i> ; Randomizowane badania kliniczne
RhLAL	ang. <i>Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase</i> ; Rekombinowana ludzka lizosomalna kwaśna lipaza
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SREBP-2	ang. <i>Sterol Regulatory Element Binding Proteins</i> ; Białko wiążące elementy regulatorowe steroli
VLDL-C	ang. <i>Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i> ; Cholesterol frakcji lipoprotein bardzo niskiej gęstości
WFA	ang. <i>Weight for age</i> ; Wskaźnik masy ciała w stosunku do wieku
WD	ang. <i>Wolman Disease</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Choroba Wolmana
WFH	ang. <i>Weight For Height</i> ; Stosunek masy ciała do wzrostu
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 [1]
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.
Refundowana technologia opcjonalna	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 28 ustawy lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 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.

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do leku zawierającego sebelipazę alfa (produkt leczniczy Kanuma®, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (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);

(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® [5];

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które obejmują podawanie najlepszej terapii wspomagającej (ang. *Best Supportive Care, BSC*);

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena przeżycia całkowitego;
 - zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, gamma-glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny całkowitej i albumin;
 - zmiana stężenia lipidów: cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej i wysokiej gęstości, triglicerydów;
 - 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 organizmu 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 przeciwekowych);
 - wystąpienie reakcji związanych z infuzją;
 - wystąpienie zgonu.

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Problem zdrowotny

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 chorobowość 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. miesiący 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 [7].

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) [7].

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane odnoszące się do częstości występowania niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy są ograniczone, jednak uważa się, że waha się od 1:40 000 w populacji niemieckiej do 1:9 090 909 urodzeń w populacji brazylijskiej [7]. 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 [22]. W przypadku niemowląt z LAL-D częstość występowania szacuje się na 1 na 704 000 urodzeń [19]. Biorąc pod uwagę, że nieleczone niemowlęta nie przeżywają dłużej niż 12. miesiący, przyjmuje się, że częstość występowania wśród pacjentów z objawami w wieku 0–1 lat wynosi 1 na 704 000, czyli 1,42 na milion. Opierając się na założeniu, że 50–70% dzieci i dorosłych chorych na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy ma mutację E85JM oszacowano, że częstość występowania choroby może wynosić od 1:40 000 do 1:300 000, w zależności od pochodzenia etnicznego i położenia geograficznego [11], [16], [17]. W populacji pochodzenia europejskiego za najbardziej wiarygodną częstość występowania urodzeń osób z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy uważa się przedział: 3,45–5,97 przypadków na milion urodzeń [93]. Częstość występowania klinicznego niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy może być niższa niż szacowana częstość genetyczna, ponieważ duży odsetek pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (do 18,4% w jednym badaniu) może pozostać niezdiagnozowanych [7].

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 [20], [24]. W publikacji Jurecka i wsp. 2013 wykazano, że do 2013 roku w Polsce zdiagnozowano 19 chorych z chorobą spichrzania estrów cholesterolu [20]. Dane te potwierdziło obserwacyjne i jednoosrodkowe badanie Lipiński i wsp. z 2018 roku, obejmujące 19 pacjentów cierpiących na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy o późnym początku [85]. Z kolei eksperci kliniczni, których poproszono o oszacowanie liczebności populacji wnioskowanej w Polsce, ocenili ją na około 15–25 osób z pojedynczymi nowymi przypadkami pojawiającymi się w ciągu roku [52].

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy do **chorób rzadkich, zgodnie z definicją Komisji Europejskiej, według której choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób [86], a nawet ultraradkich tj. występujących z częstością ≤ 1 na 50 000 osób, zgodnie z definicją przedstawioną przez Parlament Europejski.** Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [87].**

Metody leczenia

Zasadniczym celem leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy jest wpływ na podstawową przyczynę choroby poprzez przywrócenie wystarczającej aktywności enzymatycznej dla fizjologicznego metabolizmu lipidów. Obecnie nie są refundowane ze

środków publicznych w Polsce żadne metody leczenia specyficzne dla pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Aby zmniejszyć obciążenie objawami i powikłaniami, postępowanie terapeutyczne we wczesnej postaci niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy obejmowało dotychczas jedynie leczenie paliatywne, takie jak transfuzje krwi czy próby przeszczepu szpiku, a leczenie późnej postaci choroby skupiało się na obniżeniu stężenia cholesterolu i lipidów we krwi przez zahamowanie syntezy endogennego cholesterolu za pomocą inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (ang. *Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A*, HMG-CoA). Aktualna praktyka kliniczna obejmuje terapie wspomagające (ang. *Best Supportive Care*, BSC), które nie leczą choroby podstawowej i chociaż opisano pewną tymczasową stabilizację stanu klinicznego, nie wpływają w istotny sposób na ostateczny wynik leczenia i nie pozwalają uniknąć progresji choroby. W skład najlepszego leczenia wspomagającego wchodzi stosowanie niskotłuszczowej diety, leków obniżających stężenie cholesterolu i lipidów w krwi (w tym statyny i cholestyramina), przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT), antybiotyki, beta-blokery, terapia sterydowa czy wykonanie przeszczepu wątroby, w sytuacji znacznego pogorszenia czynności wątroby. Należy zaznaczyć, że przeszczep szpiku czy wątroby to zabiegi bardzo inwazyjne i obciążone wysokim ryzykiem powikłań, a ponadto nie jest w stanie zapobiec nawrotom chorób wątroby i powikłaniom sercowo-naczyniowym [52], [63]. Wytyczne wydane przez australijski rząd w 2023 roku **zalecają sebelipazę alfa (produkt leczniczy Kanuma®) do leczenia pacjentów w wieku poniżej 12. miesięcy, z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o wczesnym początku z potwierdzonym brakiem lub poważnym niedoborem enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy oraz ze stwierdzoną mutacją w genie LIPA** [54]. **Podobnie wytyczne włoskie [63] wskazują na przełom w leczeniu CESD dzięki wprowadzeniu sebelipazy alfa** która, jak udowodniono, powoduje znaczne zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie, przy jednoczesnym obniżeniu poziomu enzymów wątrobowych w surowicy i poziomu lipidów u pacjentów z CESD. Chociaż obecnie głównym celem leczenia pacjentów z chorobą Wolmana jest poprawa parametrów przeżycia i wzrostu, sebelipaza alfa jest długoterminową opcją terapeutyczną u pacjentów z LAL-D we wszystkich grupach wiekowych.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r. [4], aktualnie brak jest substancji czynnych finansowanych bezpośrednio we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest niezwykle progresywną chorobą, w której niewystarczająca aktywność enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy skutkuje zaburzeniem wewnątrzkomórkowej hydrolizy estrów cholesterolu i triglicerydów i co za tym idzie - zakłóceniem komórkowej homeostazy. To z kolei może doprowadzić do zagrażających życiu powikłań. Obecnie nie jest refundowana w Polsce żadna enzymatyczna terapia zastępcza w celu przyczynowego leczenia pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Co istotne, w przypadku innych dziedzicznych chorób spichrzeniowych, tj. w chorobie Fabry'ego czy w chorobie Gauchera typu I, taka terapia jest refundowana. W związku z tym **istnieje pilna i niezaspokojona potrzeba umożliwienia pacjentom z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy dostępu do skutecznej terapii przyczynowej, która przywróci prawidłowy rozwój fizyczny, poprawi funkcjonowanie wątroby i wpłynie na podwyższenie jakości życia chorych.**

Interwencja wnioskowana

Wnioskowaną interwencję stanowi podawanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji). Substancja czynna, 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. Uzupełnienie niedoboru enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy prowadzi do zmniejszenia zawartości tłuszczu w wątrobie i obniżenia aktywności aminotransferaz oraz umożliwia bardziej wydajny metabolizm estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach, prowadząc do zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów, a zwiększenia stężenia cholesterolu HDL. W wyniku zmniejszenia zawartości substratów w jelitach dochodzi do wyrównania zaburzeń odnośnie wzrostu pacjentów [5].

Efektywność sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy

Produkt leczniczy Kanuma® (sebelipaza alfa) jest pierwszą i aktualnie jedyną ukierunkowaną i zatwierdzoną rekombinowaną ludzką lipazą kwasu lizosomalnego wskazaną do leczenia niemowląt, dzieci i dorosłych, u których zdiagnozowano niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. Jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu LAL-D o początku w wieku niemowlęcym oraz u pacjentów z LAL-D o późnym początku, u których występuje co najmniej jeden z poniższych objawów: brak prawidłowego rozwoju, uszkodzenie wątroby, niewydolność wątroby lub podwyższony poziom cholesterolu. Sebelipaza alfa stanowi enzymatyczną terapię zastępczą, działając przyczynowo na poprawę metabolizmu estrów cholesterolu i triglicerydów poprzez uzupełnienie brakującego enzymu.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sebelipazy alfa w szerokiej populacji niemowląt, dzieci i dorosłych oceniano w kilku badaniach klinicznych. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy o akronimie ARISE porównywano zastosowanie sebelipazy alfa z placebo u dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Natomiast w populacji niemowląt (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym, tzn. chorobą Wolmana) ze względów etycznych nie przeprowadzono badań randomizowanych kontrolowanych placebo. 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. W związku z powyższym, w grupie niemowląt przeprowadzono zestawienie wyników z badań jednoramiennych dla sebelipazy alfa względem historycznej grupy kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby [23].

Przeprowadzone badania kliniczne dostarczają dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania interwencji wnioskowanej w ramach enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *Enzyme Replacement Therapy, ERT*) u niemowląt, dzieci i dorosłych, u których zdiagnozowano niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. Na podstawie badania VITAL u niemowląt leczonych sebelipazą alfa wykazano zwiększone prawdopodobieństwo przeżycia do wieku 12. (67%) i 48. miesięcy (56%) w porównaniu z kohortą niemowląt z LAL-D z naturalnym przebiegiem choroby, w której żaden z pacjentów (0%) nie dożył 12. miesiąca życia. Wyniki badania LAL-CL08 wykazały, że oszacowanie Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia do 12. miesiąca życia wyniosło 90%, a do 36. miesięcy życia - 80%. W połączonej populacji szacunki dotyczące przeżycia do 12. miesiąca życia wyniosły 79%, a do 5 lat - 68%. U dzieci i dorosłych leczonych sebelipazą alfa, niezależnie od dawki, w ramach badań klinicznych zaobserwowano znacznie większy spadek zawartości tłuszczu w wątrobie i redukcję objętości wątroby w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, a długotrwałe leczenie wykazało potencjał do zatrzymania lub odwrócenia zwłóknienia wątroby u 62,5% pacjentów, co oceniono na podstawie biopsji. U wszystkich pacjentów leczenie spowodowało utrzymującą się poprawę i normalizację aktywności aminotransferaz oraz poprawę profilu lipidowego w surowicy. Wykazano także, że poprawa była długoterminowa i utrzymywała się do 5 lat. Leczenie powodowało także poprawę jakości życia u dzieci i niemowląt, jednak dorośli z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy zgłaszali podobną jakość życia w porównaniu z populacją ogólną, co podkreśla potrzebę stosowania bardziej specyficznych skal, zwalidowanych w grupie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [5].

Sebelipaza alfa była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów, a większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i została oceniona przez badaczy jako niezwiązane ze stosowaniem ocenianego leczenia. Najcięższe działania niepożądane, występujące u 4% pacjentów, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej [5].

Tym samym, sebelipaza alfa wydaje się być złotym standardem terapeutycznym w leczeniu przyczynowym niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u pacjentów w każdym wieku.

Komparatory dla sebelipazy alfa

Podstawowym celem leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy jest przywrócenie wystarczającej aktywności enzymatycznej, niezbędnej dla fizjologicznego metabolizmu lipidów. Terapie wspomagające, w tym leki obniżające poziom lipidów, przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, przeszczep wątroby, wsparcie żywieniowe i suplementacja witamin, nie eliminują

niedoboru enzymu i nie są w stanie znacząco zmienić wyników leczenia pacjentów. Z uwagi na fakt, że w analizowanej populacji chorych nie istnieje inna zarejestrowana terapia w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy uznano, że w rozpatrywanej populacji, składającej się z niemowląt, dzieci i dorosłych najbardziej odpowiednim komparatorem dla sebelipazy alfa będzie najlepsza terapia wspomagająca (ang. *Best Supportive Care*, BSC).

Rekomendacje finansowe Agencji HTA w Polsce i na świecie dla sebelipazy alfa

Jak dotychczas interwencja wnioskowana w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy była oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji jednokrotnie w 2021 roku. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji była negatywna i nie rekomendowała objęcia refundacją produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa).

Odnaleziono pozytywne rekomendacje wydane przez: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) w 2018 roku [77] i 2020 roku [94], Haute Autorité de Santé (HAS) w 2017 roku [81] i Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) w 2018/2021 roku [82]. Pozytywne opinie CADTH były wydawane dla interwencji wnioskowanej stosowanej w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z początkiem choroby przed 6. miesiącem życia, natomiast opinie HAS i G-BA dotyczyły pacjentów w każdym wieku, u których wystąpił niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy, zwracając głównie uwagę na brak alternatywnych metod leczenia i niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną.

Negatywne opinie odnośnie refundacji sebelipazy alfa wydały *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w 2017 roku [78] oraz *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) w 2018 roku [83]. Agencje nie wydały zgody na refundację interwencji wnioskowanej ze względu na zbyt wysoki koszt, aby uznać terapię za opłacalną w kontekście niepewności co do potencjalnych długoterminowych korzyści leczenia. **Niemniej jednak agencja NICE w 2024 roku zarekomendowała sebelipazę alfa jako opcję w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Wolmana (szybko postępujący niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy) wyłącznie u pacjentów w wieku do 2 lat w chwili rozpoczęcia leczenia** [90]. Podobnie *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) w 2022 roku [76] nie zalecił umieszczenia w Programie Leków Wysokospecjalistycznych sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku w wieku dziecięcym. **Panel ekspertów rozpatrzył wniosek o refundację złożony przez firmę Alexion w dniach 24 czerwca 2022 r. i 14 października 2022 r.; zalecono umieszczenie sebelipazy alfa w wykazie LSDP (Programu Leków Ratujących Życie) w grudniu 2022 r. w leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej o początku w wieku niemowlęcym (LAL-D)** [95].

PODSUMOWANIE

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest postępującą i wyniszczającą chorobą, która wiąże się z przedwczesnym zgonem w pierwszych miesiącach po urodzeniu w przypadku wczesnej postaci choroby, rozwojem obciążających objawów i pogorszeniem jakości życia; nieleczona choroba prowadzi do zagrażających życiu powikłań i w konsekwencji do zgonu. Aktualnie, żadna enzymatyczna terapia zastępcza stosowana w celu przyczynowego leczenia pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy nie jest refundowana w Polsce. Stosowany obecnie schemat leczenia opiera się na podawaniu terapii wspierających, mających na celu jedynie złagodzenie objawów. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych wskazują, że sebelipaza alfa wykazuje wysoką efektywność kliniczną w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u pacjentów w każdym wieku. W związku z powyższym istnieje pilna i wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna umożliwienia pacjentom z powyższym schorzeniem dostępu do skutecznej terapii przyczynowej, która przywróci prawidłowy rozwój fizyczny, poprawne funkcjonowanie wątroby i wpłynie na poprawę jakości ich życia.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanej w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10: E75.5 E75.6)” [6].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kanuma®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Kanuma®, sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących terapii sebelipazy alfa w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Oceniana interwencja wnioskowana tj. sebelipaza alfa (produkt leczniczy Kanuma®), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w Unii Europejskiej, jest przeznaczona do stosowania w długookresowej

enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [5].

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10: E75.5 E75.6)” [6], do terapii sebelipazą alfa będą kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem wczesnej (tj. ujawniającej się w wieku niemowlęcym) lub późnej (tj. ujawniającej się w późniejszym wieku; dziecięcym lub dorosłym) postaci niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, co oznacza, że nie ma ograniczeń wiekowych co do stosowania wnioskowanej interwencji. Pewnym doprecyzowaniem wnioskowanego wskazania względem zarejestrowanego, jest wymagane stwierdzenie występowania objawów choroby lub charakterystycznych zmian w badaniach laboratoryjnych oraz adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca bezpieczne rozpoczęcie terapii, niemniej jednak obecność objawów/charakterystycznych zmian w badaniach laboratoryjnych stanowi podstawę do rozpoczęcia diagnostyki pod kątem rozpoznania LAL-D (oceny aktywności enzymu LAL w teście suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej, badania molekularne genu LIPA), zatem można uznać, że wnioskowane wskazanie dla sebelipaza alfa odpowiada zarejestrowanemu wskazaniu dla produktu leczniczego Kanuma®. Szczegółowe omówienie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia do wnioskowanego programu lekowego [6] zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10: E75.5 E75.6)” [6].

Program lekowy „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10: E75.5 E75.6)”
1. Kryteria kwalifikacji do leczenia
Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 3 miesiące w postaci wczesnej choroby lub co 6 miesięcy w postaci późnej choroby, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. W programie finansuje się leczenie sebelipazą alfa zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.
1. Kryteria kwalifikacji:
1) potwierdzenie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D) na podstawie udokumentowanego braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu LAL w teście suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej (aktywność enzymu określona jako poniżej 30% normy), potwierdzona badaniem molekularnym genu <i>LIPA</i> ; 2) rozpoznanie wczesnej lub późnej postaci LAL-D; 3) stwierdzenie występowania objawów choroby lub charakterystycznych zmian w badaniach laboratoryjnych; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca bezpieczne rozpoczęcie terapii; 5) brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 7) wykluczenie ciąży i karmienia piersią w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii , za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Decyzją Zespołu Koordynacyjnego o programie włączane są również pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.
2. Określenie czasu leczenia w programie

Program lekowy „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10: E75.5 E75.6)”

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt. 4 lub w przypadku niespełnienia kryteriów oceny skuteczności leczenia o których mowa w pkt. 3.

3. Kryteria oceny skuteczności leczenia

Weryfikacji skuteczności leczenia i dokonuje:
co 3 miesiące – w postaci wczesnej choroby lub
co 6 miesięcy - w postaci późnej choroby
Zespół Koordynacyjny, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii biorąc pod uwagę m. in.:

1. poziom aktywności ALT;
2. poziom aktywności AST;
3. stężenie bilirubiny całkowitej;
4. czas protrombinowy INR;
5. stężenie cholesterolu LDL;
6. stężenie cholesterolu HDL;
7. stężenie cholesterolu całkowitego;
8. stężenie triglicerydów.

4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) brak stabilizacji lub poprawy stanu pacjenta, określony przez Zespół Koordynujący na podstawie karty monitorowania terapii, w okresie:
 - a) 3 miesiące terapii - w postaci wczesnej choroby,
 - b) 6 miesięcy terapii - w postaci późnej choroby;
 - 2) znaczna progresja choroby definiowana jako:
podwyższenie aktywności ALT lub AST do $>5x$ GGN i co najmniej dwukrotność najwyższej wartości przed leczeniem jednocześnie z wystąpieniem przynajmniej jednego z poniższych:
 - a) wzrost stężenia bilirubiny całkowitej do $>3x$ GGN i co najmniej dwukrotności najwyższej wartości przed leczeniem;
 - b) wydłużenie PT ≥ 4 sekundy powyżej wartości wyjściowych;
 - c) rozwój lub nasilenie wodobrzusza;
 - d) rozwój encefalopatii.
 - 3) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
 - 4) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy;
 - 5) okres ciąży lub karmienia piersią;
 - 6) wystąpienie nadwrażliwości na lek, jaja lub jakąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiającej kontynuację leczenia;
- brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

5. Dawkowanie

Dawkowanie i sposób podawania sebelipazy alfa prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *Lysosomal Acid Lipase Deficiency*, LAL-D) to bardzo rzadka choroba metaboliczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Lizosomalna kwaśna lipaza jest kodowana przez gen *LIPA*, zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 10 w pozycji 10q23.31. Mutacja tego genu prowadzi do deficytu lizosomalnej kwaśnej lipazy i w konsekwencji do ciągłej akumulacji estrów cholesterolu i triglicerydów w hepatocytach wątrobowych, śledzionie czy w makrofagach [8]. 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. Najczęściej występującą mutacją jest c.894G>A, raportowana u ponad 50% chorych na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy [10].

Wyróżnia się dwa fenotypy choroby:

- postać wczesną (historycznie zwaną chorobą Wolmana, ang. *Wolman Disease*; WD), która związana jest z brakiem lub ze śladową aktywnością lizosomalnej kwaśnej lipazy już w okresie niemowlęcym, ma ostry przebieg i nieleczone prowadzi do śmierci w pierwszych miesiącach życia;
- postać późną (choroba spichrzania estrów cholesterolu, ang. *Cholesteryl Ester Storage Disease*; CESD), związaną z obniżoną w różnym stopniu aktywnością lizosomalnej kwaśnej lipazy i mającą przebieg przewlekły, prowadzący do marskości i niewydolności wątroby [8], [11].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy pod kodem ICD-10 E75.52 i E75.6 [8].

Tabela 2. Klasyfikacja niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [8].

Kod	Opis
E75.5	Inne zaburzenia spichrzania lipidów: E75.51: Cholesteroz mózgowo-ścięgniasta (van Bogaert-Scherer-Epstein); E75.52: Choroba Wolmana.
E75.6	Zaburzenia spichrzania lipidów, nieokreślone

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

Po raz pierwszy chorobę opisano po w 1956 roku po rozpoznaniu u niemowlęcia powiększonego obwodu brzucha, masywnej hepatosplenomegalii i zwapnienia nadnerczy. Chorobę o wczesnym początku i agresywnym przebiegu nazwano chorobą Wolmana [12]. Z kolei kilka lat później Fredrickson opisał przypadek 12-letniego chłopca ze znaczną hipercholesterolemią, hepatomegalią i akumulacją estrów cholesterolu w wątrobie, nazywając ją chorobą spichrzania estrów cholesterolu (ang. *Cholesteryl Ester Storage Disease*, CESD) lub chorobą o późniejszym początku, z uwagi na fakt, że pierwsze objawy wystąpiły później niż w wieku niemowlęcym [13]. Odkryto, że obie jednostki chorobowe mają tę samą podstawową patologię molekularną, wynikającą z mutacji w genie *LIPA*, który koduje lizosomalną kwaśną lipazę, odpowiedzialną za hydrolizę estrów cholesterolu i triglicerydów o charakterze lipoprotein niskiej gęstości na wolny cholesterol i wolne kwasy tłuszczowe [14], [19].

Gen *LIPA* mapuje się na chromosomie 10q23.2, składa się z 10 eksonów i ma długość około 45 kb. Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest chorobą autosomalną recesywną, w której u pacjenta występują defekty w obu kopiach genu: albo ten sam defekt w obu genach, albo unikalne defekty w każdym. Osoby dotknięte chorobą są zazwyczaj albo homozygotami, albo złożonymi heterozygotami pod względem mutacji w genie *LIPA*, chociaż u niektórych pacjentów mogą występować mutacje utajone. Z definicji każdy rodzic pacjenta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy musi być nosicielem co najmniej jednego wadliwego genu. Rodzice dziecka dotkniętego niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy mają więc 25% szans na urodzenie kolejnego dziecka z podobną chorobą [10], [11]. Najpoważniejsze zmiany, takie jak mutacje nonsensowne, defekty przesunięcia ramki odczytu czy mutacje punktowe skutkujące kodonami stop, są zazwyczaj wykrywane u chorych niemowląt. Uważa się, że mniej poważne mutacje występują u dzieci i dorosłych [15]. Opisano co najmniej 47 mutacji powodujących deficyt lizosomalnej kwaśnej lipazy, z czego 18 mutacji warunkuje wystąpienie fenotypu o wczesnym początku (choroby Wolmana), a pozostałe – choroby o późnym początku (choroby spichrzania estrów cholesterolu) [20].

Najczęściej dziedziczną wadą jest mutacja miejsca splicingowego w eksonie 8, c.894G>A, którą stwierdza się u ponad połowy wszystkich dzieci i dorosłych [16]. Mutacja wprowadza alternatywne miejsce splicingu akceptorowego, powodując delecję eksonu 8 w mRNA. Niewielka ilość mRNA jest składana prawidłowo, co może skutkować ekspresją pewnej resztkowej aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Lizosomalna kwaśna lipaza odgrywa kluczową rolę w metabolizmie lipidów poprzez hydrolizę estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach. Ponieważ estry cholesterolu i triglicerydy są rozkładane przez lizosomalną kwaśną lipazę, powstający wolny cholesterol i kwasy tłuszczowe działają jako krytyczne mediatory w homeostazie cholesterolu w komórce [19]. Lipidy te lub ich utlenione pochodne oddziałują z czynnikami transkrypcyjnymi, które bezpośrednio modulują ekspresję genów zaangażowanych w syntezę i wychwyt cholesterolu oraz lipogenezę. Zwykle wewnątrzkomórkowa obfitość wolnego cholesterolu prowadzi do zależnej od SREBP-2 (białka wiążącego elementy regulatorowe steroli; ang. *Sterol Regulatory Element Binding Proteins*) regulacji w dół receptorów frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (co skutkuje zmniejszonym napływem cholesterolu do komórki), hamowania przez sprzężenie zwrotne reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) (co skutkuje zmniejszoną syntezą cholesterolu) i stymulacji acylotransferazy acylo-cholesterolowej (co powoduje zwiększoną estryfikację cholesterolu) [10]. Jednocześnie wzbogacenie wewnątrzkomórkowych kwasów tłuszczowych prowadzi do zaburzenia wytwarzania fosfolipidów i triglicerydów poprzez regulację w dół syntezę kwasów tłuszczowych za pośrednictwem SREBP-1c [26].

Kiedy brakuje aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy lub jej aktywność jest zmniejszona, estry cholesterolu i triglicerydy nie ulegają rozkładowi i gromadzą się w lizosomach w konsekwencji czego

niedobór wewnątrzkomórkowego wolnego cholesterolu powoduje regulację w górę produkcji endogennego cholesterolu, zwiększoną syntezę apolipoproteiny B (ang. *Apolipoprotein B*, ApoB) i produkcję cholesterolu, frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (ang. *Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol*, VLDL-C) [28]. Wpływ jakiegokolwiek wzrostu poziomu wolnego cholesterolu wynikającego ze zwiększonej regulacji reduktazy HMG-CoA nie jest do końca poznany, ale uważa się, że może powodować hamowanie zwrotne aktywności receptora i zmniejszone usuwanie frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości z krążenia. W hepatocytach pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy zwiększająca się synteza cholesterolu prowadzić może do znacznego wzrostu produkcji i wydzielania VLDL-C, naturalnego sposobu eksportowania cholesterolu z wątroby a to z kolei prowadzi do zwiększonej produkcji cholesterolu, frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości i dlatego może być ważną przyczyną rozwoju hipercholesterolemii [27].

2.3. OBJAWY I PRZEBIEG NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

Wiek, w którym pojawiają się pierwsze objawy kliniczne niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, może wahać się od wieku noworodkowego do dorosłości, co prawdopodobnie wynika ze specyficznego charakteru mutacji genu u każdego pacjenta.

Obraz kliniczny choroby zależy od fenotypu choroby:

- w przebiegu wczesnej postaci (wcześniej nazywanej chorobą Wolmana lub postacią niemowlęcą) dochodzi do szybkiego postępu choroby i rozwoju gwałtownych objawów już w wieku noworodkowym [8]. Najbardziej charakterystyczne objawy dotyczą wystąpienia wymiotów, wzdęć brzucha, biegunki tłuszczowej, znacznego powiększenia wątroby i śledziony czy zahamowania przyrostu masy ciała, chociaż może zdarzyć się, że noworodek w pierwszych tygodniach życia nie będzie prezentował żadnych objawów klinicznych. U pacjentów z wczesną postacią choroby dochodzi do zgonu w pierwszych miesiącach życia;
- objawy późnej postaci zależą od stopnia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy: znaczny niedobór u niemowląt może powodować objawy podobne do tych występujących przy wczesnej postaci choroby, natomiast niewielki niedobór enzymu może objawiać się łagodnym wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej, podwyższonym stężeniem cholesterolu w osoczu krwi oraz powiększającą się wątrobą i śledzioną (hepatosplenomegalią) [7], [8].

Objawy choroby mogą pojawić się już w czasie ciąży, a w prenatalnym badaniu ultrasonograficznym wykrywano dotychczas wodobrzusze i wielowodzie [37]. Często pierwszymi objawami choroby Wolmana, które można zaobserwować są objawy ze strony układu żołądkowo-jelitowego (wymioty, biegunka ze stolcem tłuszczowym), zaburzenia wchłaniania, zaburzenia rozwoju fizycznego (w tym zahamowanie wzrostu) czy intensywna utrata masy ciała. Uderzającym objawem jest wzdęcie brzucha, występujące głównie na skutek masywnej hepatosplenomegalii, prowadzącej do dysfunkcji wątroby, a

następnie jej zwłóknienia i marskości [10]. Nieprawidłową akumulację lipidów opisano także w śledzionie, nadnerczach, węzłach chłonnych, błonie śluzowej jelit, śródbłonku naczyń i mięśniach szkieletowych [38]. Około 50% niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy doświadcza zwapnienia nadnerczy [41]. Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy jest rzadki, a zgłaszane przypadki wydają się być związane z niedożywieniem i/lub określonymi niedoborami żywieniowymi lub powikłaniami po przeszczepieniu szpiku kostnego, a nie bezpośrednio z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [42].

U pacjentów zgłaszających objawy w dzieciństwie lub w wieku dorosłym objawy choroby rozwija się wolniej a przebieg choroby jest łagodniejszy. U dzieci i dorosłych choroba jest słabiej poznana, ma bardziej zmienny przebieg i różnorodny obraz kliniczny niż u niemowląt, bardzo często wykrywana jest przypadkowo. Choroba spichrzania estrów cholesterolu zazwyczaj rozpoczyna się w pierwszej dekadzie życia i objawia się zaburzeniami gospodarki lipidowej z powiększeniem wątroby i podwyższeniem poziomu aktywności transaminaz wątrobowych w surowicy. Szacuje się, że średni wiek w chwili wystąpienia objawów wynosi między 2. a 5. rokiem, chociaż udokumentowano pojawienie się obrazu klinicznego choroby dopiero w wieku 44 lat u mężczyzn i 68 lat u kobiet [11]. Około jedna trzecia dzieci doświadcza ciężkich objawów żołądkowo-jelitowych, w tym częstej biegunki, wymiotów, bólu brzucha, zaburzeń wchłaniania i stolca tłuszczowego. Zgłaszano także powiększenie śledziony, cholestazę, nawracające bóle brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, opóźnienie pokwitania, zaburzenia wzrostu, zwapnienie nadnerczy, udar i dysfunkcję pęcherzyka żółciowego [10], [21], [43]. U części chorych odnotowano także nagromadzenie złogów tłuszczowych na ściankach tętnic, powodujących miażdżycę, które zwężając światło tętnic mogą prowadzić do niedrożności naczyń i zwiększyć ryzyko rozwoju poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca i udaru mózgu [20].

Tabela 3. Charakterystyka niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby - porównanie choroby Wolmana i choroby spichrzania estrów cholesterolu [21].

	Choroba Wolmana (o wczesnym początku)	Choroba spichrzania estrów cholesterolu (o późnym początku)
Długość życia chorego	Od 3. do 14. miesięcy	Do okresu dorosłości
Początek objawów choroby	- ostry, występujący w okresie noworodkowym lub niemowlęcym	- łagodny, pierwsze objawy pojawiają się w okresie dziecięcym lub mogą zostać odkryte przypadkowo w wieku dorosłym
Hepatomegalia, w większości przypadków występująca wspólnie ze splenomegalią	- zawsze, początek objawów w pierwszych tygodniach życia	- często jest jedynym objawem choroby, - początek objawów w I/II dekadzie życia
Powiększenie i zwapnienie nadnerczy	- często, początek objawów w pierwszych tygodniach życia, - związana z niewielką niewydolnością nadnerczy	- niezwykle rzadko, opisanych dotychczas jedynie kilka przypadków
Objawy gastrologiczne (stolce tłuszczowe,	- często, początek objawów w pierwszych tygodniach życia	- nie muszą występować

	Choroba Wolmana (o wczesnym początku)	Choroba spichrzania estrów cholesterolu (o późnym początku)
wzdęcia brzucha, wymioty, biegunka)		
Przedwczesna miażdżyca	- nie występuje	- pacjenci z podwyższonym ryzykiem
Aktywność lizosomalnej kwaśnej lipazy	- brak aktywności lub minimalna aktywność	- resztkowa aktywność na poziomie około 50%
Hipercholesterolemia	- rzadko	- zawsze
Hipertriglicydemia	- rzadko	- często
Podwyższony poziom transaminaz	- rzadko	- zawsze
Zmiany w morfologii krwi (anemia, trombocytopenia)	- często	- nie występuje

W przebiegu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy nagromadzenie nierozłożonego substratu następuje głównie w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego: w komórkach Kupffera w wątrobie, w histiocytach w obrębie śledziony i na blaszce właściwej jelita cienkiego.

Najbardziej charakterystyczne objawy obejmują:

- **zaburzenia funkcjonowania wątroby:** u niemowląt bardzo często stwierdza się powiększenie wątroby oraz zwiększenie zawartości tłuszczu w wątrobie z szybką progresją do przewlekłego uszkodzenia wątroby, zwłóknienia, marskości i niewydolności [38]. Powiększenie wątroby obserwuje się odpowiednio u około 99% dzieci i dorosłych [11], [46]. Stopień zwłóknienia wątroby ocenia się na podstawie stopni zaawansowania choroby według Ishaka w sześciu stadiach: od stadium „0” oznaczającego „brak zwłóknienia” do stadium „6”, oznaczającego „marskość wątroby”. Opublikowane opisy przypadków wyraźnie wskazują na istotną chorobę wątroby w całym spektrum wiekowym pacjentów, 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 [7]. Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej w surowicy (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) są wczesnymi wskaźnikami uszkodzenia wątroby, chociaż wartości mogą być tylko nieznacznie podwyższone. Objawy kliniczne obejmują ciężką chorobę wątroby (tj. żylaki przełyku, niewydolność wątroby), która może występować we wczesnym dzieciństwie, aż do bezobjawowego uszkodzenia wątroby o niskim stopniu nasilenia (tj. podwyższonej aktywności aminotransferaz), z cichą progresją do marskości wątroby w późnej dorosłości [10];
- **zaburzenia funkcjonowania śledziony:** niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy prowadzi do powiększenia śledziony do ponad 20-krotności normalnego rozmiaru w wieku od 2. do 3. miesięcy. Z ostatniego przeglądu literatury wynika, że u 21% pacjentów zaobserwowano aż 4-krotny wzrost objętości śledziony [7], [64]. Zwiększenie rozmiaru bardzo często wiąże się z nieprawidłowościami w parametrach biochemicznych, prowadzących do niedokrwistości i małopłytkowości a także

zwiększa ryzyko urazowego pęknięcia śledziony, stanowiącego nagły przypadek medyczny i wymagający splenektomii. Powiększenie śledziony obserwuje się odpowiednio u około 74% dzieci i dorosłych [11], [46];

- zaburzenia funkcjonowania jelita cienkiego: objawy żołądkowo-jelitowe występujące u pacjentów mogą obejmować wymioty i biegunkę (18%), brak prawidłowego rozwoju (16%), ból i wzdęcia brzucha (10%), krwawienie z przewodu pokarmowego (8%) i chorobę pęcherzyka żółciowego (4%) [65];
- dyslipidemie: u niemowląt całkowite stężenie triglicerydów i cholesterolu w osoczu jest często prawidłowe, ale oprócz niskiego poziomu cholesterolu, frakcji lipoprotein dużej gęstości zgłaszano podwyższone poziomy cholesterolu, frakcji lipoprotein bardzo niskiej gęstości [44]. U starszych dzieci i dorosłych często występuje hiperlipidemia typu IIa lub IIb, czego przykładem jest podwyższony poziom cholesterolu całkowitego, podwyższony poziom cholesterolu, frakcji lipoprotein niskiej gęstości, podwyższony poziom apolipoproteiny B i obniżony poziom cholesterolu, frakcji lipoprotein wysokiej gęstości [11]. Dyslipidemia jest powiązana z ryzykiem wystąpienia miażdżycy, przedwczesną chorobą układu krążenia, chorobą wieńcową, zawałem mięśnia sercowego czy choroby naczyń mózgowych o czym świadczy wykrycie blaszki aortalnej u dziecka z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, które zmarło w wieku 9 lat [45];
- zahamowanie rozwoju/wzrostu: u niemowląt i dzieci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy zgłaszano zaburzenia rozwoju, zdefiniowane przez Światową Organizację Zdrowia jako >2 odchylenia standardowe od prawidłowych pomiarów masy i wzrostu dla danego wieku [35]. Parametry związane ze wzrostem ocenia się na podstawie wskaźnika masy ciała w stosunku do wieku (ang. *Weight for age*, WFA), wzrostu w stosunku do wieku (ang. *Height for age*, HFA), średniego obwodu ramienia w stosunku do wieku (ang. *Mid upper arm circumference for age*, MUACFA) i wskaźnika BMI (ang. *Body Mass Index*). Szacuje się, że u 30% wszystkich pacjentów występuje brak prawidłowego rozwoju. Większość niemowląt z okołoporodowym niedoborem wykazuje zaburzenia rozwoju w ciągu pierwszych 6. miesięcy życia, a także doświadcza takich objawów, jak wymioty i biegunka, wynikające z gromadzenia się substratów lipidowych, co prowadzi do ciężkiego zespołu złego wchłaniania. W najwcześniejszych opisach przypadków niemowląt odnotowano także niedożywienie objawiające się utratą podskórnej tkanki tłuszczowej i mięśni [66]

Z kolei objawy późnej postaci zależą od stopnia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy: znaczny niedobór enzymu może powodować objawy podobne do tych występujących przy wczesnej postaci choroby, natomiast niewielki niedobór może objawiać się łagodnym wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej, podwyższonym stężeniem cholesterolu w osoczu krwi oraz powiększającą się wątrobą i śledzioną (hepatosplenomegalią) [10].

Tabela 4. Zakres cech klinicznych i markerów występujących w surowicy świadczących o niedoborze lizosomalnej kwaśnej lipazy u dzieci i dorosłych [10].

	Objawy
Obraz kliniczny i objawy	<ul style="list-style-type: none"> - hepatomegalia i/lub hepatosplenomegalia, - biegunka i/lub biegunka tłuszczowa, - ból brzucha, - wymioty, - nudności, - niedokrwistość, - zespół złego wchłaniania, - cholestaza, - zahamowanie wzrostu, - dysfunkcja pęcherzyka żółciowego, - choroba wieńcowa serca, - tętniak, - udar mózgu, - zwężenie nadnerczy, - żylaki przełyku
Markery występujące w surowicy	<ul style="list-style-type: none"> - podwyższony poziom cholesterolu całkowitego, - podwyższony poziom cholesterolu, frakcji lipoprotein małej gęstości, - obniżony poziom cholesterolu, frakcji lipoprotein dużej gęstości, - podwyższony poziom transaminazy w surowicy

Tabela 5. Podsumowanie objawów systemowych i związanych z nimi konsekwencji, u pacjentów cierpiących na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy [7].

	Objawy systemowe	Konsekwencje
Wątroba	<ul style="list-style-type: none"> - powiększenie wątroby, - uszkodzenie wątroby, - podwyższony poziom ALT i AST 	<ul style="list-style-type: none"> - stłuszczenie mikropęcherzykowe lub mieszane, - zwłóknienie, - marskość wątroby, - nadciśnienie wrotne, - niewydolność wątroby
Śledziona	<ul style="list-style-type: none"> - splenomegalia, - hipersplenizm 	<ul style="list-style-type: none"> - niedokrwistość, - trombocytopenia - ryzyko urazowego pęknięcia śledziony, - splenektomia
Układ pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> - złe wchłanianie 	<ul style="list-style-type: none"> - biegunka, - wymioty, - brak prawidłowego rozwoju

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

2.4. DIAGNOSTYKA NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy należy podejrzewać u dzieci i dorosłych, u których zdiagnozowano patologię wątroby (stłuszczenie drobnokropelkowe, hepatomegalie, marskość wątroby o niewyjaśnionej etiologii, niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby lub niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby z utrzymującą się podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej pomimo redukcji masy ciała) oraz u pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej i jednocześnie stwierdzonymi zaburzeniami profilu lipidowego [11], [31].

Obecnie diagnostyka opiera się na teście enzymatycznym, przeprowadzanym z suchej kropli krwi bądź alternatywnie w leukocytach krwi obwodowej lub hodowli fibroblastów skóry, który pozwala potwierdzić

zmniejszoną aktywność enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy. Ostateczne rozpoznanie stwierdza się po identyfikacji patologicznego wariantu genu *LIPA* podczas badań genetycznych [30], [32], [40], [63].

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi [40] z 2020 roku, enzymatyczne oznaczanie aktywności LAL w suchej kropli krwi, po raz pierwszy opisano w 2012 roku. W skrócie, rozpoznanie niedoboru LAL można potwierdzić za pomocą testu enzymatycznego, który identyfikuje niedoborową aktywność LAL w leukocytach krwi, fibroblastach lub wysuszonych plamach krwi. Jeżeli na rozpoznanie niedoboru LAL początkowo wskazuje pozytywny wynik testu suchej plamy krwi, wynik należy potwierdzić pobraniem drugiej próbki, pomiarem LAL w leukocytach lub fibroblastach lub, w idealnym przypadku, poprzez identyfikację mutacji chorobotwórczych genu *LIPA* metodą sekwencjonowania genów. U pacjentów, u których w dzieciństwie lub w wieku dorosłym zdiagnozowano niedobór LAL, zwykle występują mutacje zmiany sensu w genie *LIPA*, które kodują resztkową aktywność enzymatyczną LAL. Zdecydowanie zaleca się wykonanie badań genetycznych po postawieniu diagnozy biochemicznej, chociaż ważne jest, aby pamiętać, że resztkowa aktywność enzymatyczna lub genotyp ma ograniczoną zdolność do dostarczania informacji na temat rokowania i przebiegu naturalnego w niedoborze LAL. Mutacja E8SJM (c.894G > A) jest stosunkowo powszechna w przypadku niedoboru LAL występującego w dzieciństwie/w wieku dorosłym i występuje u około 50% do 60% pacjentów pochodzenia europejskiego [40]; analogiczne postępowanie rekomendowane jest w wytycznych włoskich z 2020 roku [63].

Wyniki biopsji wątroby i wyniki badań radiologicznych nie są uważane za diagnostyczne, ale są pomocne przy potwierdzeniu diagnozy [10].

Międzynarodowy rejestr obejmujący ponad 100 pacjentów wykazał różnorodne objawy kliniczne choroby i wykazał, że często występuje znaczne opóźnienie w rozpoznaniu choroby, szczególnie u dorosłych [62]. Badania diagnostyczne powinny obejmować kompleksową i ukierunkowaną ocenę. Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest niedostatecznie poznany, prawdopodobnie ze względu na rzadkość występowania, ograniczoną świadomość choroby oraz duże zróżnicowanie w obrazie klinicznym, który może przypominać różne częściowo diagnozowane schorzenia [63].

Tabela 6. Dodatkowe kryteria kliniczne, które należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i gospodarki lipidowej, skłaniające do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy [7].

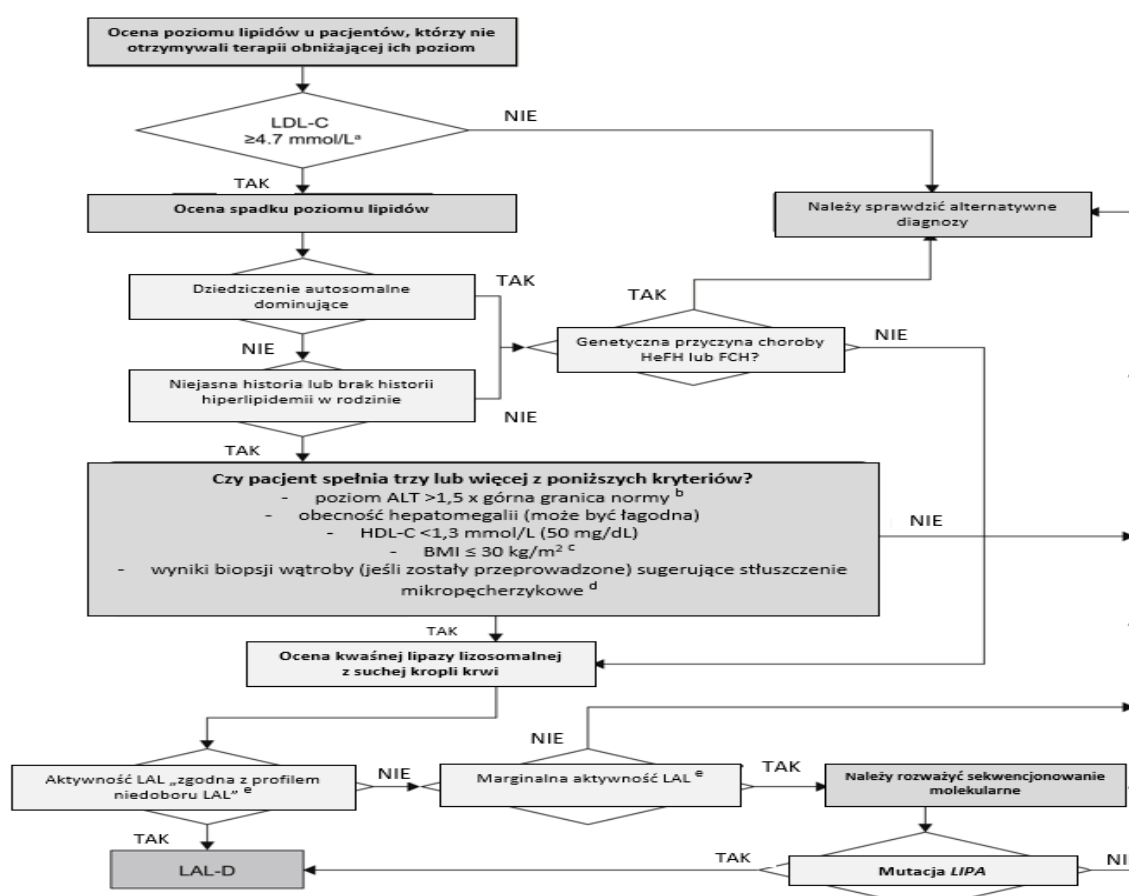
	Objawy kliniczne
Nieprawidłowości wątrobowe	<ul style="list-style-type: none"> - niewyjaśniona hepatomegalia, - marskość kryptogenna, - stłuszczenie mikropęcherzykowe lub mieszane - trwale podwyższony poziom ALT, - szybko postępujące zwłóknienie/marskość wątroby, - podejrzenie NAFLD/NASH z którymkolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • trwale podwyższony poziom ALT, • BMI \leq 95 percentyli, • podwyższony poziom ALT pomimo utraty wagi
Nieprawidłowości w gospodarce lipidów	<ul style="list-style-type: none"> - trwale podwyższony poziom ALT oraz: <ul style="list-style-type: none"> • LDL-c (mmol/L): \geq 3,4 (u pacjentów dorosłych \geq 4,1) lub • HDL-c (mmol/l): \leq 1,2 (u mężczyzn \leq 1,0 a u kobiet \leq 1,3), - podejrzenie FCH oraz którymkolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • trwale podwyższony poziom ALT, • brak historii choroby w rodzinie, - podejrzenie HeFH oraz którymkolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • brak potwierdzonej mutacji, • trwale podwyższony poziom ALT, • brak historii choroby w rodzinie, - podejrzenie zespołu metabolicznego oraz którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • trwale podwyższony poziom transaminaz (AST i ALT) oraz <ul style="list-style-type: none"> • LDL-c (mmol/L): \geq 3,4^b lub • HDL-c (mmol/l): \leq 1,2^c • BMI \leq 95 percentyl, - normalny poziom glukozy/ciśnienia krwi na czczo.

NAFLD - niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (ang. *Non-alcoholic Fatty Liver Disease*); NASH – niealkoholowe stłuszczenie wątroby (ang. *Non-alcoholic Steatohepatitis*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; LDL - frakcji lipoprotein niskiej gęstości (ang. *Low Density Lipoprotein*); HDL - frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *High Density Lipoprotein*); FCH – włóknieniowe cholestatyczne zapalenie wątroby (ang. *Fibrosing Cholestatic Hepatitis*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*).

Kiedy u niemowląt pojawią się niepokojące objawy, uporczywe biegunki i wymioty, trudności z karmieniem, niewytłumaczone innymi schorzeniami zahamowanie wzrostu lub braku prawidłowego rozwoju, są poddawane hospitalizacji w ciągu pierwszych dwóch miesięcy życia. Rozpoznanie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o wczesnym początku stwierdza się na podstawie wyników badań fizykalnych oraz wyników badań biochemicznych. Wyniki badań fizykalnych przeprowadza się w celu oceny przestrzeni brzusznej pod kątem hepatomegalii i splenomegalii a badania radiograficzne są w stanie wykazać zwapnienie nadnerczy. W wynikach badań laboratoryjnych pacjentów stwierdza się:

- podwyższoną aktywność aminotransferaz w surowicy;
- brak lub znaczne zmniejszenie aktywności endogennego enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy;
- zaburzenia profilu lipidowego w postaci podwyższonego całkowitego stężenia cholesterolu, cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości i triacylogliceroli oraz obniżonego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości;
- podwyższony poziom bilirubiny we krwi;
- wzrost poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy (ang. *Gamma-glutamyl Transpeptidase*, GGTP);
- cechy hipersplenizmu (zespołu dużej śledziony) [8].

Postać o późnym początku jest dużo trudniejsza to zdiagnozowania, ze względu na znaczną zmienność i różnorodność fenotypu klinicznego. Często zdarza się, że chorzy długo nie wykazują żadnych objawów a sama choroba wykrywana jest przypadkowo w wieku dorosłym. W ten postaci bardzo ważna dla rozpoznania choroby jest pełna historia i szczegółowy wywiad rodzinny, z uwagi na fakt, że choroba dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny) [20]. Reiner i wsp. 2014 [10] zaproponowali algorytm diagnostyczny oparty na doświadczeniu klinicznym, aby ułatwić szybkie rozpoznanie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy. W świetle heterogennego fenotypu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy nie jest konieczne, aby pacjent spełniał wszystkie wymienione kryteria. Kryteria zostały raczej zaprojektowane tak, aby były wystarczająco szerokie, aby pacjent spełniający dowolne trzy lub więcej z wymienionych kryteriów był przebadany pod kątem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy.



Rycina 1. Zalecane kryteria przesiewowe w kierunku niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D) u pacjentów w ocenie początkowej lub nieotrzymujących terapii obniżających poziom lipidów. ALT - aminotransferaza alaninowa; BMI - wskaźnik masy ciała; FCH – rodzinna hiperlipidemia złożona; HeFH - heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein wysokiej gęstości; LAL, lizosomalna kwaśna lipaza; LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości.

^a lub poniżej 95. percentyla dla wieku i płci u dzieci i dorosłych. U niektórych pacjentów z LAL-D, szczególnie u pacjentów otrzymujących statyny, stężenie LDL-C może być niższe; ^b górna granica normy dla wieku i płci u osób zdrowych. Ze względu na okresowe wahania poziomu ALT objaw ten nie zawsze może zostać wykryty; ^c lub powyżej 95. percentyla dla wieku i płci u dzieci i dorosłych. U niektórych pacjentów z LAL-D, BMI może przekraczać 30, w zależności od diety; ^d należy pamiętać, że biopsja wątroby nie jest zalecana jako metoda diagnostyczna LAL-D; ^e zmierzona za pomocą testu w suchej kropli krwi, średnia aktywność LAL wynosi około 1,00 nmol/strzał/godzinę u zdrowych osób. Aktywność LAL mniejsza lub równa 0,03 nmol/strzał/godzinę (3% średniej normalnej) uważa się za zgodną z LAL-D. Krańcową aktywność LAL definiuje się jako pomiar pomiędzy 0,03 nmol/strzał/godzinę a 0,15 nmol/strzał/godzinę (tj. 3–15% średniej normalnej).

Obecnie diagnostyka opiera się na teście enzymatycznym, przeprowadzanym z suchej kropli krwi bądź alternatywnie w leukocytach krwi obwodowej lub hodowli fibroblastów skóry, który pozwala potwierdzić zmniejszoną aktywność enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy. Ostateczne rozpoznanie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy stwierdza się po identyfikacji patologicznego wariantu genu *LIPA* podczas badań genetycznych [30], [32]. Chociaż najczęstsza mutacja, E8SJM, występuje w 50–70% zmutowanych alleli u dzieci i dorosłych pacjentów cierpiących na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy, niska częstotliwość mutacji E8SJM w niektórych populacjach (np. pochodzenia afroamerykańskiego i azjatyckiego) oznacza, że badanie przesiewowe pod kątem typowej mutacji za pomocą testu reakcji łańcuchowej polimerazy może nie być odpowiednie [17]. Chociaż większość pacjentów dotkniętych chorobą to homozygota lub złożona heterozygota pod względem mutacji *LIPA*, u niektórych pacjentów mogą występować mutacje intronowe, które pozostają niewykryte w rutynowych badaniach genetycznych.

Wyniki biopsji wątroby i wyniki badań radiologicznych nie są uważane za diagnostyczne, ale pomagają potwierdzić diagnozę [10]. Badania radiologiczne za pomocą ultrasonografii, tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego mogą ujawniać obecność zwapnień w nadnerczach [8], [11]. Z kolei podczas biopsji, wątroba uwidacznia się jako narząd o jasnożółto-pomarańczowym kolorze, a analiza histologiczna wykazuje różny stopień zwłóknienia wrotnego i okołozrazikowego oraz intensywne stłuszczenie mikropęcherzykowe [47]. Cechą charakterystyczną zajęcia wątroby jest obecność wyraźnie przerośniętych komórek Kupffera i makrofagów wrotnych, z pienistą, brązową cytoplazmą, która silnie barwi się kwasem nadjodowym – Schiffa (ang. *Periodic Acid Schiff*, PAS). Zarówno w komórkach mięsaszowych, jak i komórkach Kupffera, w większości otoczonych pojedynczą błoną, można zauważyć estry cholesterolu i kropelki triglicerydów o różnej wielkości, co jest dodatkową wskazówką diagnostyczną w kierunku niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy [10].

2.5. EPIDEMIOLOGIA I ROKOWANIE W NIEDOBORZE LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

2.5.1. EPIDEMIOLOGIA NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY NA ŚWIECIE

Zgłaszana częstość występowania niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy różni się znacznie w poszczególnych badaniach i waha się od 1:40 000 urodzeń w populacji niemieckiej do 1:9 090 909 urodzeń w populacji brazylijskiej [7]. Według danych przedstawionych w zaleceniach dotyczących utrzymania statusu leku sierocego dla sebelipazy alfa, wydanego przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w 2015 roku, częstość występowania deficytu lizosomalnej kwaśnej lipazy wynosiła 0,2 na 10 000 osób. Oznacza to, że ogółem w krajach Unii Europejskiej choroba występuje u nie więcej niż 10 000 osób [22]. Odkrycia te sugerują, że częstość występowania klinicznego niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy może być niższa niż szacowana częstość genetyczna, ponieważ

duży odsetek pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (do 18,4% w jednym badaniu) może pozostać niezdiagnozowany [7].

Dokładna częstość występowania niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku wczesnodziecięcym jest nieznana i trudna do ustalenia ze względu na możliwość błędnego lub niedostatecznego rozpoznania, a także dodatkową złożoność związaną z wczesną śmiertelnością powszechną w tej populacji pacjentów. Częstość występowania wczesnej postaci niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (choroby Wolmana) oszacowano od 1:350 000 do 1:500 000 żywych urodzeń, chociaż inne dane mówią o częstości występowania mniejszej niż 1:100 000 żywych urodzeń [20], [24] lub o 1:704 000 urodzeń [19]. Biorąc pod uwagę, że nielezione niemowlęta nie przeżywają dłużej niż 12. miesięcy, przyjmuje się, że częstość występowania choroby wśród pacjentów z objawami w wieku od 0. do 1. roku wynosi 1:704 000, czyli 1,42 na milion [7].

Najczęściej dziedziczną mutacją prowadzącą do rozwoju niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy jest mutacja miejsca splicingowego w eksonie 8, E8SJM (c.894G>A) [16]. Badania wykazały, że częstość występowania allelu E8SJM jest następująca: 0,0013 u osób rasy kaukaskiej (Stanu Zjednoczone: 0,0017; Niemcy: 0,0025; Unia Europejska: 0,0012), 0,0017 u Latynosów i 0,0010 u Żydów aszkenazyjskich w Stanach Zjednoczonych, 0,0005 u Azjatów i 0,0000 u Afroamerykanów [17], [18]. Opierając się na założeniu, że 50–70% dzieci i dorosłych chorych na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy ma mutację E8SJM oszacowano, że ogólna częstość występowania choroby może wynosić od 1:40 000 do 1:300 000, w zależności od pochodzenia etnicznego i położenia geograficznego [11], [16], [17]. Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących częstości występowania niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w Europie. W Australii odnotowano częstość mniejszą niż 1:700 000 [19]. Szacunki te stoją w sprzeczności z niewielką liczbą przypadków opisaną w literaturze, co wskazuje, że choroba ta może być w znacznym stopniu niediagnostowana, zwłaszcza u pacjentów pochodzenia europejskiego [11], [30].

2.5.2. EPIDEMIOLOGIA NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY W POLSCE

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 (chorobą spichrzania estrów cholesterolu) oraz 2 chorych z chorobą o wczesnym początku (chorobą Wolmana) [20], [24]. W publikacji Jurecka i wsp. 2013 wykazano, że do 2013 roku w Polsce zdiagnozowano 19 chorych z chorobą spichrzania estrów cholesterolu [20]. Dane te potwierdziło obserwacyjne i jednośrodkowe badanie Lipiński i wsp. z 2018 roku, obejmujące 19 pacjentów cierpiących na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy o późnym początku [85]. Średni wiek, w którym lekarz podczas hospitalizacji ambulatoryjnej zgłosił pierwsze objawy choroby wynosił 4 lata i 6 miesięcy a średni wiek w momencie rozpoznania oszacowano na 7 lat i 2 miesiące. Tym samym, od czasu

wystąpienia początkowych objawów do ostatecznej diagnozy minęły około 3 lata. Rozpoznanie opierało się głównie na stwierdzonym niedoborze aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy w leukocytach i obecności mutacji w genie *LIPA*. Wszyscy pacjenci byli nosicielami mutacji c.894 G>A. Najczęstszą początkową nieprawidłowością obserwowaną u wszystkich pacjentów (19/19, 100%) była łagodna hepatomegalia oraz łagodne powiększenie wątroby (9/19, 47%). U siedmiu pacjentów (7/19, 37%) stwierdzono łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. W chwili pierwszej hospitalizacji u wszystkich pacjentów stwierdzono także dyslipidemię w postaci podwyższonego cholesterolu całkowitego i frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, wysokiego poziomu triglicerydów i niskiego poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości [85].

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie weryfikacyjnej leku Kanuma® (OT.4231.7.2021), przeprowadzonej w 2021 roku, zwróciła się do sześciu ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie danych epidemiologicznych lub oszacowanie na podstawie własnych doświadczeń i wiedzy liczebności populacji wnioskowanej [52]. Dane uzyskano od dwóch ekspertów.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej według ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT [52].

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w Polsce w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana w momencie objęcia jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska – Pediatra (Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”)		
Ok. 25 osób	0 – 1	I rok: 70% II rok: 75% III: 75%
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej		
Ok. 15 osób	Pojedyncze przypadki	I, II, III rok: 100%

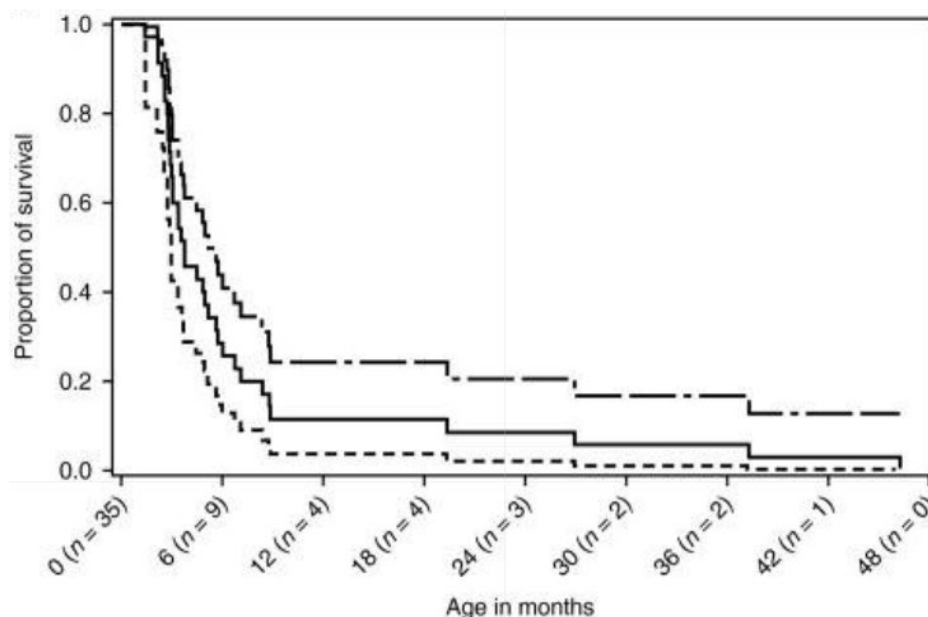
Populacja wnioskowana wynosi od około 15 osób, według dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, do około 25 osób zgodnie z szacunkami prof. dr hab. n. med. Anny Tyłki-Szymańskiej. W ciągu roku w Polsce diagnozuje się pojedyncze nowe przypadki a odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana w momencie objęcia jej refundacją wynosi od 70% do 100% [52].

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy do **chorób rzadkich, zgodnie z definicją Komisji Europejskiej, według której choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób [86]**, a nawet ultrarzadkich tj. występujących z częstością ≤ 1 na 50 000 osób. Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [87].**

2.5.3. ROKOWANIE W NIEDOBORZE LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

Postęp choroby i wpływ objawów klinicznych na rokowanie różnią się w zależności od pacjenta i wieku wystąpienia pierwszych objawów. Pacjenci, u których choroba zaczyna się w wieku niemowlęcym doświadczają objawów już od pierwszych tygodni życia, które często prowadzą do nieuniknionego zgonu przed 12. miesiącem życia [10]. Kluczowymi czynnikami przyczyniającymi się do przedwczesnej śmiertelności wśród niemowląt z deficytem lizosomalnej kwaśnej lipazy są ciężkie zaburzenia wchłaniania i niedożywienie prowadzące do wyniszczenia organizmu, niewydolności wątroby, zahamowania rozwoju i śmierci [7]. Z kolei długość życia osób z chorobą o późnym początku zależy od nasilenia powikłań a zgon występuje zazwyczaj przed ukończeniem 30. – 40. roku życia [39]. Rokowanie w niedoborze lizosomalnej kwaśnej lipazy jest ściśle związane z wczesnym rozwojem miażdżycy i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, obejmujących chorobę wieńcową, pojawienie się tętniaków czy udaru mózgu; choroba prowadzi do włóknienia i marskości wątroby oraz jej niewydolności [8]. Osoby z mniej jednoznacznymi objawami mogą pozostać niezdiagnozowane lub błędnie zdiagnozowane aż do przedwczesnego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub nagłej śmierci z powodu niewydolności wątroby.

Jones i wsp. w 2016 roku przeprowadzili badanie, którego celem była ocena przeżycia wśród niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Ogółem u 43% pacjentów pierwsze objawy wystąpiły przed ukończeniem 1. miesiąca życia. Do najważniejszych objawów zaliczały się wymioty, biegunka i stolce tłuszczowe, którym towarzyszyły nieprawidłowości biochemiczne wątroby. Mediana czasu pomiędzy wystąpieniem objawów a rozpoznaniem wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 0,05–17,0 miesięcy). Mediana wieku w chwili śmierci niemowląt wyniosła 3,7 miesiąca (zakres: 1,4–46,3 miesiąca), a oszacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa przeżycia powyżej 6. miesiąca wyniosło 0,257. Tylko czterech pacjentów przeżyło ponad 12 miesięcy, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa przeżycia powyżej 12. miesięcy wyniosło zaledwie 0,114. Wyniki testu log-rank sugerują, że chociaż wszyscy pacjenci zmarli przedwcześnie, pacjenci poddani przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych i przeszczepowi wątroby przeżyli istotnie dłużej ($p < 0,001$; mediana wieku w chwili zgonu: 8,6 miesiąca; zakres: 2,6 – 46,3 miesiąca) niż pacjenci niepoddani żadnemu leczeniu (mediana wieku w chwili zgonu: 3,0 miesięcy; zakres: 1,4 – 19,3 miesięcy) [34]. Analiza Jones i wsp. z 2017 roku wykazała, że 67% (95% CI: 30%–93%) niemowląt leczonych sebelipazą alfa przeżyło do 12. miesiąca życia w porównaniu z 0% (95% CI: 0%–16%) niemowląt pochodzących z historycznej grupy kontrolnej, niepoddanej leczeniu. Ponadto stwierdzono, że dzięki kontynuacji leczenia sebelipazą alfa pięciu pacjentów, którzy przeżyli, dożyło wieku ≥ 24 miesięcy [35].



Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas od urodzenia do śmierci w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Górna linia to „górna 95% granica ufności”, środkowa ciągła linia to „oszacowana funkcja przeżycia”, a dolna linia to „dolna 95% granica ufności” [34].

2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.6.1. JAKOŚĆ ŻYCIA

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest zagrażającą życiu chorobą, obarczoną bardzo wysokim ryzykiem zgonu przed 12. miesiącem życia, jeśli wystąpi w wieku niemowlęcym. Rozwój choroby u niemowląt charakteryzuje się trudnościami we wchłanianiu składników odżywczych z pożywienia, utrzymującymi się wymiotami i biegunką, powiększonym obwodem brzucha i zaburzeniami wzrostu [10].

Nie ulega wątpliwości, że pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy doświadczają wielu trudności w życiu codziennym, co odbija się na ich zdrowiu fizycznym, życiu codziennym, nauce i zdobywaniu wykształcenia, karierze zawodowej a także na ich stanie psychicznym i dobrym samopoczuciu. Specyficzne objawy choroby obejmują ciągłe bóle, odczuwalne powiększenie wątroby i śledziona, napady skrajnego zmęczenia, łatwą i długotrwałą podatność na infekcje, swędzenie i zmiany skórne z bliznami, co znacznie wpływa na obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *Health Related Quality of Life*, HRQoL). Bardzo dużego wpływu choroby doświadczają także rodzice i opiekunowie dzieci, które chorują na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. Choroba dziecka, zwłaszcza wrodzona, przewlekła i postępująca stanowi dla nich wyzwanie, co wiąże się z tym, że często są wyczerpani emocjonalnie i fizycznie. W badaniu jakościowym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, zebrano wywiady z rodzicami dzieci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy na temat ich doświadczeń życiowych w roli opiekunów. W badaniu opisano trudny i przygnębiający emocjonalnie wpływ na życie

rodziców. Do najważniejszych czynników wpływających na samopoczucie należała niepewność i obawa o przyszłość, poczucie bezsilności wobec choroby oraz trudność w akceptacji życia z chorobą [67]. Należy pamiętać, że choroba wpływa destrukcyjnie na całą rodzinę w przypadku zgonu niemowlęcia z powodu ciężkiej postaci choroby o wczesnym początku. Ciągłe wizyty w szpitalu i stała opieka nad chorym dzieckiem negatywnie wpływa na pracę zawodową i sytuację finansową gospodarstwa domowego. Ponadto, ze względu na fakt, że niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy należy do chorób rzadkich, rodzicom, opiekunom i chorym częściej brakuje systemowej opieki i wsparcia, które są bardziej dostępne dla osób zmagających się z chorobą częściej obserwowaną lub osób opiekujących się chorymi [57].

W artykule przeglądowym Witalis i wsp. 2018 opisano postawę dzieci i rodziców wobec otrzymania diagnozy, proponowanej terapii a przede wszystkim problemów i emocji odbijających się na codziennym życiu i jakości życia osób z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu i ich opiekunów. Dane literaturowe, wyniki przeprowadzonych obserwacji i zebrane wywiady potwierdzają, że dla rodziców i opiekunów chorych dzieci priorytetem jest wczesne zdiagnozowanie choroby i możliwość rozpoczęcia skutecznego leczenia. Badania wykazują, że reakcja rodziców na diagnozę postawioną we wczesnym dzieciństwie a często w okresie niemowlęcym, mimo że zmniejsza uczucie niepokoju i lęku, jest bardzo silna, emocjonalna i stała w czasie, z uwagi na fakt, że diagnoza choroby rzadkiej, postępującej i o agresywnym przebiegu jest czynnikiem traumatyzującym [58], [59]. W rodzinach dzieci chorych przewlekłe, zwłaszcza na choroby metaboliczne, zespół Downa, cukrzycę czy dystrofię mięśniową Duchenne'a, wykazano gorsze wyniki radzenia sobie w czynnościach codziennych, funkcjonowaniu społecznym, problemy ze snem i odczuwaniem pozytywnych emocji, zarówno u chorych, jak i ich rodziców i rodzeństwa chorego. Szczególnie niską jakość życia zależną od zdrowia na niemal wszystkich płaszczyznach odnotowano u rodziców dzieci z lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi, kwasicami organicznymi i cytopatiami mitochondrialnymi [60]. Wykazano, że w rodzinach chorych dzieci na jakość życia głównie wpływa postępujący charakter schorzenia, ograniczona przewidywalność agresywnego przebiegu choroby oraz niepomyślne rokowanie [58]. Co ważne, w wielu badaniach stwierdzono także ścisły związek pomiędzy jakością życia chorych i ich rodziców: rodzice doświadczają obniżenia własnej jakości życia w sytuacji, kiedy pogarsza się jakość życia ich dziecka [61].

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest chorobą rzadką. Choroby rzadkie, zgodnie ze swoją definicją, nie stanowią odrębnej grupy w obowiązującym aktualnie systemie klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych, co powoduje, że ocena jakości życia zależnej od zdrowia wśród pacjentów jest trudna, ale jest cennym źródłem informacji medycznych i stanowi uzupełnienie danych pochodzących z badań klinicznych [58].

Do oceny jakości życia chorych na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy służy:

- kwestionariusz przewlekłej choroby wątroby (ang. *Chronic Liver Disease Questionnaire, CLDQ*): instrument mierzący jakość życia zależną od zdrowia u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Obejmuje 29 pozycji w sześciu następujących obszarach: zmęczenie, aktywność, funkcje emocjonalne, objawy brzuszne, objawy ogólnoustrojowe i zmartwienie. Do oceny odpowiedzi na każdą pozycję stosuje się 7-punktową skalę Likerta, w której wynik „1 punkt” oznacza najgorszą funkcję, a wynik „7 punktów” - najlepszą możliwą funkcję. Każdy wynik jest obliczany poprzez podzielenie sumy wyników dla każdego elementu w domenie przez liczbę elementów w domenie [57];
- Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL*): to miara jakości życia związanej ze zdrowiem, wykorzystująca podejście modułowe i obejmująca zarówno pozycje ogólne, jak i specyficzne dla choroby/objawu, odpowiednie do oceny chorób przewlekłych u dzieci. W raportach dzieci (w wieku od 8. do 18. lat) i w odpowiadających im raportach rodziców zastosowano 5-punktową skalę odpowiedzi Likerta, gdzie „0” oznacza „nigdy nie stanowi problemu”, a „4” oznacza „prawie zawsze stanowi problem”. Ponadto w celu uproszczenia i ułatwienia stosowania kwestionariusza dla dzieci w wieku od 5. do 7. lat zastosowano 3-punktową skalę, z punktacją 0 („w ogóle nie stanowi problemu”), 2 („czasami stanowi problem”) i 4 („duży problem”), przy czym każda z odpowiedzi jest zakotwiczona w skali twarzy od szczęśliwej do smutnej. Wyniki są przekształcane liniowo do skali od 0 do 100, gdzie 0=100, 1=75, 2=50, 3=25 i 4=0, przy czym wyższe wyniki wskazują na wyższą jakość życia związaną ze zdrowiem [57];
- ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – zmęczenie (ang. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue, FACIT-F*): kwestionariusz oceniający zmęczenie zgłaszane przez pacjenta, w tym uczucie zmęczenia, apatii i energii, a także wpływ zmęczenia na codzienne czynności i funkcjonowanie. Podskala zmęczenia obejmuje 13 pozycji ocenianych w 4-punktowej skali Likerta (zakres wyników podskali od 0 do 52). Domeny dobrego samopoczucia fizycznego, emocjonalnego, społecznego i funkcjonalnego, a także podskala zmęczenia (w sumie 40 pozycji) składają się na całkowity wynik w zakresie od „0-najgorszy” do „160-najlepszy” [57].

2.6.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

W przypadku chorób rzadkich dane odnoszące się do kosztów badań diagnostycznych są ograniczone, a informacje dotyczące całkowitego kosztu leczenia są dostępne jedynie w przypadku kilku chorób. W systematycznym przeglądzie danych dotyczących obciążeń ekonomicznych związanych z rzadkimi chorobami stwierdzono, że większość z nich jest związana z wysokimi bezpośrednimi oraz pośrednimi konsekwencjami kosztowymi [68].

Nie odnaleziono danych dotyczących kosztów leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w populacji polskiej, jednak wyniki retrospektywnego przeglądu danych dotyczących pacjentów z analizowanej

grupy leczonych w ośrodkach w Wielkiej Brytanii wykazały, że średni szacowany skumulowany koszt dla krajowej służby zdrowia wynosi 61 454 funtów na pacjenta w ciągu 50 lat. W ocenianej grupie pacjentów (n=19; 58% mężczyzn) objawy wystąpiły średnio w wieku 15,5 roku, a rozpoznanie potwierdzono w wieku 18. lat. Większość rozpoznań postawili lekarze zajmujący się schorzeniami metabolicznymi (32%), hepatolodzy dziecięcy (26%) lub pediatri (16%) [69].

Tabela 8. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej przez pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy na podstawie retrospektywnego przeglądu w Wielkiej Brytanii [69].

Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej	Przed diagnozą	Po diagnozie				
		1-10 lat	11-20 lat	21-30 lat	31-40 lat	41-50 lat
Wizyty klinicystów	8	8	16	4	8	13
Przyjęcia do ośrodka	0,5	0,5	0,2	0,3	1,0	1,4
Testy diagnostyczne	2	3	6	1	1	10
Testy laboratoryjne	96	60	100	10	30	355
Zabiegi chirurgiczne	0,3	0,3	0,1	0,3	0,6	1,5
Prawdopodobieństwo ożywienia	0,4	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Całkowity szacowany koszt	£4 962,19 (\$6 811,38)	£5 990,85 (\$8 223,38)	£8 708,49 (\$11 953,76)	£4 008,72 (\$5 502,59)	£5 276,82 (\$7 243,26)	£25 736,2 (\$35 326,96)

Na podstawie standardowych kosztów referencyjnych Narodowej Służby Zdrowia i cenach z roku 2014/2015, przeliczonych na USD na rok 2018 (31 grudnia), z uwzględnieniem inflacji od 1/2015 do 12/2018¹.

W ciągu 50 lat każdy pacjent odbył średnio 48,5 wizyt u lekarza i 3,4 hospitalizacji. Zwiększenie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (ang. *Healthcare Resource Utilization*, HCRU) wystąpiło u pacjentów w wieku od 11. do 20. lat, co najprawdopodobniej odzwierciedlało początek choroby, oraz ponownie w wieku od 41. do 50. lat, kiedy zaczęły się kumulować skutki chorób wątroby. Ogółem odsetek pacjentów otrzymujących jakąkolwiek receptę wzrósł z 42% przed rozpoznaniem do 95% po rozpoznaniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy [69]. Leki hipolipemizujące (statyny) przepisano 16% pacjentów przed rozpoznaniem, a odsetek ten wzrósł znacząco do 84% po rozpoznaniu. Pacjenci generują znacznie wyższe koszty związane z wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej niż ogół społeczeństwa (szacowane na 520–1400 funtów; ~714–1922 USD). Warto zauważyć, że badanie to ograniczało się do pacjentów skierowanych na leczenie w wyspecjalizowanym ośrodku leczenia trzeciego stopnia, dlatego też koszty te nie odzwierciedlają kosztów zużycia zasobów szpitalnych związanych z leczeniem ambulatoryjnym i ośrodkiem opieki specjalistycznej [69].

Ekonomiczne obciążenie chorobami współistniejącymi związanymi z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy można oszacować, porównując koszty podobnych schorzeń sercowo-naczyniowych i wątrobowych. Koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi wykorzystano do oszacowania

¹ Przelicznik walut: 1,00 USD (dolar amerykański) w przeliczeniu wynosi 4,37 PLN a 1,00 GBP (funt brytyjski) w przeliczeniu wynosi 5,45 PLN, według średniego kursu NBP z 12.09.2023 roku [88].

rocznego kosztu zdarzeń, które mogą wystąpić w przypadku dyslipidemii, natomiast koszty różnych stanów chorobowych dotyczących wątroby wykorzystano do oszacowania konsekwencji kosztowych związanych ze zużyciem zasobów szpitalnych w przypadku schorzeń hepatologicznych. W badaniu przeprowadzonym przez Warda i wsp. w 2007 roku, przewidywane koszty leczenia chorób sercowo-naczyniowych wahały się od 3 243 EUR (5 140 USD w 2018 r.) w przypadku niestabilnej dławicy piersiowej do 5 942 EUR (9 417 USD w 2018 r.) w przypadku zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem [70]. Tsochatzis i wsp. oszacował, że roczny koszt leczenia przewlekłej choroby wątroby waha się od 412 EUR (565 USD w 2018 r.) do 71 595 EUR (98 188 USD w 2018 r.) odpowiednio w przypadku zwłóknienia i przeszczepu wątroby [71]. Aby zminimalizować obciążenie ekonomiczne związane z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy i chorobami współistniejącymi, leczenie powinno być ukierunkowane na wyeliminowanie podstawowej przyczyny choroby, jednocześnie zapobiegając postępowi choroby i związanym z nią chorobom współistniejącym.

2.7. METODY LECZENIA I MONITOROWANIA NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

Obecnie nie są refundowane ze środków publicznych w Polsce żadne metody leczenia specyficzne dla pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Aby zmniejszyć obciążenie objawami i powikłaniami związanymi z chorobą, postępowanie terapeutyczne we wczesnej postaci niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy ma charakter paliatywny, i obejmuje transfuzję krwi w celu łagodzenia niedokrwistości, wyrównywanie niedoczynności nadnerczy czy próby przeszczepu szpiku kostnego. Leczenie późnej postaci choroby skupia się na obniżeniu stężenia cholesterolu i lipidów we krwi poprzez niskotłuszczową dietę oraz zahamowanie syntezy endogennego cholesterolu za pomocą inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Aktualna praktyka kliniczna obejmuje terapie wspomagające (ang. *Best Supportive Care*, BSC). Stosowane obecnie opcje terapeutyczne nie leczą choroby podstawowej i chociaż opisano pewną tymczasową stabilizację stanu klinicznego, wydaje się, że interwencje te nie modyfikują w istotny sposób ostatecznego wyniku leczenia i nie pozwalają uniknąć progresji choroby [9], [20], [21], [89].

2.7.1. METODY LECZENIA NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

W skład najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) wchodzi stosowanie odpowiedniej diety, leki obniżające stężenie cholesterolu i lipidów w krwi, przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT), antybiotyki, beta-blokery, terapia sterydowa, transfuzje krwi czy wykonanie przeszczepu wątroby, w sytuacji znacznego pogorszenia czynności wątroby [52].

Stosowanie odpowiedniej diety

W przypadku dzieci i dorosłych pacjentów, u których potwierdzono niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy zaleca się przejście na odpowiednią dietę, która minimalizowałaby spożycie lub całkowicie wykluczałaby produkty bogate w cholesterol i triglicerydy niepodlegające transportowi i katabolizmowi [77]. Dotychczas u niemowląt z wczesnym fenotypem choroby stosowano żywienie dojelitowe i pozajelitowe w celu ograniczenia niedożywienia, ale nie wykazano korzyści takiego postępowania w zakresie zachorowalności i śmiertelności [52].

Leki obniżające stężenie cholesterolu i lipidów

Obecne możliwości leczenia choroby o późnym fenotypie obejmują zahamowanie syntezy cholesterolu i produkcji apolipoproteiny B przez stosowanie leków obniżających stężenie cholesterolu i lipidów w osoczu krwi (np. statyn i cholestyraminy). Statyny (inhibitory reduktazy HMG-CoA) są środkami obniżającymi stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, o których wiadomo, że zmniejszają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [49]. Stwierdzono, że u dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, statyny stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi poziom lipidów, w wielu przypadkach zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, choć u niektórych pacjentów nadal zgłaszano jego podwyższenie [27], [50]. U innych pacjentów leczenie statynami wiązało się ze znacznym zmniejszeniem syntezy endogennego cholesterolu w fibroblastach. Chociaż terapia statynami może obniżyć poziom cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości w osoczu i zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w wielu populacjach pacjentów, istnieją dowody na to, że uszkodzenie wątroby u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy postępowało pomimo leczenia [11], [51]. Przegląd przeprowadzony przez Bernstein i wsp. 2013 wykazał, że u 12 pacjentów leczonych statynami ocena stanu wątroby na podstawie badania histopatologicznego nie uległa poprawie, a wyniki kolejnych biopsji u wszystkich pacjentów wykazały postępującą i coraz bardziej zaawansowaną chorobę wątroby. W rzeczywistości sześciu pacjentów leczonych statynami wymagało przeszczepienia lub zmarło z powodu niewydolności wątroby [11].

Okazuje się, że statyny mogą nasilać przebieg choroby przez wpływ na jej mechanizm, ponieważ hamowanie reduktazy HMG-CoA może powodować zmniejszoną syntezę wolnego cholesterolu i zwiększyć wychwyty lizosomalnej kwaśnej lipazy w wątrobie zapewniając więcej lipidów lizosomom i potencjalnie przyspieszając postęp choroby. Ponadto skutki uboczne wywoływane przez podawanie omawianych leków mogą obejmować wymioty, bóle i zawroty głowy, ból i uszkodzenie mięśni, senność, trudności ze snem, utratę pamięci, splątanie, wysokie stężenie cukru we krwi, a w ciężkich przypadkach nawet uszkodzenie lub niewydolność nerek [77].

Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych

Leczenie za pomocą przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT) zastępuje komórki krwiotwórcze poprzez przeszczep autologiczny lub allogeniczny i dlatego nie może rozwiązać podstawowych problemów związanych z niedoborem enzymów, nieodłącznie związanych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. U kilku niemowląt ze stwierdzonym niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych [37], [53]. W niektórych przypadkach wczesnej postaci choroby przeszczep okazał się skuteczny, jednak w zdecydowanej większości przypadków podejście to wiązało się z ograniczeniami z uwagi na wieloukładowy charakter choroby oraz z wysoką toksycznością [30], [34]. Retrospektywne badanie obejmujące 24 dzieci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, które przeszły HSCT w latach 1999–2019, wykazało 5-letnie przeżycie całkowite na poziomie 38% a zgony wynikały głównie z powikłań związanych z przeszczepem (62%) [72]. W badaniu naturalnego przebiegu choroby u 36 niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, u 10 chorych przeprowadzono HSCT. Dziewięciu pacjentów otrzymało sam HSCT, a jeden pacjent otrzymał HSCT i przeszczep wątroby [34]. Wszystkich 10 niemowląt poddanych HSCT zmarło przed 4. rokiem życia, a 70% pacjentów zmarło w ciągu pierwszych 9. miesięcy życia. Mediana wieku w chwili śmierci w tej grupie wyniosła 8,6 miesiąca w porównaniu do mediany wieku w chwili śmierci wynoszącej 3,7 miesiąca w całej kohorcie (n=36) [34]. Co istotne, duża część chorych nie kwalifikuje się w ogóle do przeprowadzenia przeszczepu, ponieważ ich stan zdrowia nie pozwala na przeżycie zabiegów przygotowujących do transplantacji [77]. Ponadto, w przypadku pacjentów, u których zaobserwowano nasiloną niedokrwistość, przeprowadza się transfuzje krwi jako leczenie paliatywne [20].

Przczep wątroby

U pacjentów, u których czynność wątroby ulega postępującemu pogorszeniu, jedną z opcji terapeutycznych jest przeszczepienie wątroby. Obecnie dane na temat długoterminowych konsekwencji wykonanego przeszczepu wątroby u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy są ograniczone a co gorsza, w przeszczepionym narządzie nadal występuje ryzyko rozwoju choroby [52]. W przeglądzie literatury opisano wyniki leczenia 18 pacjentów po przeszczepieniu wątroby i stwierdzono, że u 61% doszło do wieloukładowej progresji niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, a 33% pacjentów zmarło [73]. Przczep wiąże się z wieloma poważnymi działaniami niepożądanymi, do których należą: odrzucenie narządu, niewydolność wątroby, niewydolność nerek, zaburzenia pracy przewodu żółciowego, zakrzepy krwi, zastoinowa niewydolność serca, splątanie psychiczne lub drgawki. Ponadto przeszczep wątroby wymaga jednoczesnej immunosupresji [22], [77].

Pozostałe leki

W przypadku zakażeń, zwłaszcza u niemowląt z gorączką lub objawami infekcji, stosuje się antybiotyki. U osób z żylakami przełyku skuteczne mogą być beta-blokery w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia a w przypadku niewydolności nadnerczy - terapia sterydowa [52].

2.7.2. MONITOROWANIE NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

Biorąc pod uwagę postępujący charakter niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy pacjentów należy poddawać badaniom w celu monitorowania postępu choroby. W przypadku dzieci należy monitorować wzrost i stan odżywienia, poziom lipidów, liczbę płytek krwi i enzymy wątrobowe co 6 miesięcy natomiast w przypadku osób dorosłych monitorowanie choroby należy wykonywać co 6. – 12. miesięcy w zależności od stopnia nasilenia choroby. Zalecane procedury laboratoryjne obejmują badania czynności wątroby, pełną morfologię krwi, profil lipidowy i pomiar poziomu chitotriozydazy w osoczu (chitynazy, której stężenie jest znacznie zwiększone w wielu lizosomalnych chorobach spichrzeniowych) [10], [11]. Dyslipidemię i czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych należy monitorować zgodnie z aktualnymi wytycznymi dla pacjentów wysokiego ryzyka. Ważne jest także, aby okresowo wykonywać badania obrazowe w celu oceny objętości wątroby i śledziona oraz zawartości tłuszczu w wątrobie. Zgodnie z oceną kliniczną należy rozważyć badania obrazowe w celu monitorowania zwłóknienia wątroby, nadciśnienia wrotnego i ryzyka krwawienia z żyłaków [10].

Tabela 9. Monitorowanie przebiegu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy [40].

Badanie	Zalecana częstość wykonywania
Kompleksowa ocena kliniczna	Co 3 miesiące do osiągnięcia 1. roku życia, następnie raz do roku. W ramach badania należy przeprowadzić ocenę: progresji choroby, nasilenia objawów, wyników terapeutycznych, rozwój i wzrost dziecka.
Badania biochemiczne wątroby	Zaleca się wykonanie w pierwszym miesiącu po zdiagnozowaniu choroby, co 3 miesiące do osiągnięcia 1. roku życia, następnie raz do dwóch razy w roku. W zakresie oceny wątroby powinien się znaleźć poziom aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy alkalicznej.
Nieinwazyjna ocena funkcjonalna wątroby	Raz do roku. W zakresie nieinwazyjnej oceny funkcjonowania wątroby zaleca się przeprowadzenie przejściowej elastografii lub użycia innych metod obrazowania oceniających stan wątroby, obrazowania za pomocą impulsu siły promieniowania akustycznego lub przejściowej elastografii fali ścinającej.
Ocena profilu lipidowego	Co 3 miesiące do osiągnięcia 1. roku życia, następnie raz do dwóch razy w roku. W zakresie oceny profilu lipidowego powinna się znaleźć ocena poziomu cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej i wysokiej gęstości, triglicerydów, apolipoprotein, lipoprotein.
Ocena układu sercowo-naczyniowego	Co rok lub dwa lata u chorych z potwierdzoną chorobą miażdżycową. U pozostałych osób ocena co 2 -5 lat.
Ocena funkcjonalna nerek	Co 3 miesiące do osiągnięcia 1. roku życia, następnie raz do dwóch razy w roku.
Badania krwi	Raz do roku. W zakresie badania krwi zaleca się ocenę liczby krwinek czerwonych i białych, poziomu hemoglobiny, hematokrytu, całkowitą liczbę krwinek, liczbę płytek krwi.

2.7.3. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE REFUNDOWANE W POLSCE W LECZENIU NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r. [4], aktualnie brak jest substancji czynnych finansowanych bezpośrednio we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Tabela 10. Sposób finansowania w Polsce różnych terapii stosowanych wspomagająco w leczeniu pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku (stan na maj 2024) [4].

Rodzaj terapii	Sposób finansowania w Polsce
Leczenie z użyciem enzymatycznej terapii zastępczej	Sebelipaza alfa, wchodząca w skład enzymatycznej terapii zastępczej, obecnie nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce
Leki obniżające stężenie cholesterolu i lipidów, w skład których wchodzi statyny i cholestyraminy	<p>Przykład: lowastatyna, należąca do grupy statyn pomagających normalizować stężenie lipidów we krwi;</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa limitowa: 46.0: leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA; - finansowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. spowolnienie rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową w kompleksowym leczeniu zmierzającym do zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu i cholesterolu-LDL), pozarejestryjnie w ciężkiej wtórnej hipercholesterolemii u dzieci w wieku od 10. do 18. roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczykowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub u pacjentów otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów; - poziom odpłatności: 30%. <p>Przykład: ezetymib będący lekiem hamującym wchłanianie cholesterolu oraz steroli roślinnych w jelitach;</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa limitowa: 48.0: leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego; - finansowany w hipercholesterolemii cholesterolu-LDL powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej; - poziom odpłatności: 30%. <p>Przykład: cholestyramina, należąca do żywic jonowymiennych, wiążąca kwasy żółciowe w przewodzie pokarmowym i powodująca ich zwiększone wydalanie z kałem;</p> <ul style="list-style-type: none"> - dostępna w ramach importu docelowego.
<u>Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych i przeszczep szpiku kostnego</u>	Finansowanie w ramach katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ]
<u>Przeszczep wątroby</u>	Finansowanie w ramach katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ]
<u>Transfuzje krwi</u>	Finansowanie w ramach katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ]
<u>Antybiotyki</u>	<p>Przykład: amoksycylina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa limitowa: 88.1: penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postaci farmaceutyczne; - finansowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in.

Rodzaj terapii	Sposób finansowania w Polsce
	zaostrenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, ostre bakteryjne zapalenie zatok, ostre zapalenie ucha środkowego) i pozarejestryjnie w zakażeniach u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka; - poziom odpłatności: ryczałt.
Beta-blokery	Przykład: propranolol , należący do grupy niewybiórczych beta-adrenolityków, a jego działanie polega na blokowaniu receptorów beta1 i beta2; - grupa limitowa: 39.0: leki beta- adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego; - finansowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. profilaktyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i żylakami przełyku) oraz pozarejestryjnie w napadach anoksemicznych u dzieci do 18. roku życia – profilaktyka, w niewydolności serca u dzieci do 18. roku życia, naczyniakach wczesnoniemowlęcych u dzieci do 18. roku życia, naczyniakach płaskich, naczyniakach jamistych; - poziom odpłatności: ryczałt.
Terapia sterydowa	Przykład: prednizon , będący hormonem kortykosteroidowym, syntetyczną pochodną kortyzonu; - grupa limitowa: 82.5: kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizon; - finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. niewydolność kory nadnerczy pierwotna i wtórna), nowotworach złośliwych i pozarejestryjnie w eozynofilowym zapaleniu jelit u dzieci do 18. roku życia; miastonii, w zespole miastenicznym, miopatii zapalnej, neuropatii zapalnej (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego), obturacyjnych chorobach płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL, chorobach autoimmunizacyjnych – w przypadkach innych niż określone w ChPL, u pacjentów po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku, miopatii wrodzonej u dzieci do 18. roku życia; - poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu.

HMG-CoA - 3-hydrokso-3-metyloglutarylokoenzym A (ang. *Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A*); LDL – frakcja lipoprotein niskiej gęstości (ang. *Low Density Lipoprotein*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe następujących organizacji i towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę i Choroby Rzadkie (<https://chorobyrazdkie.pl/>);
- Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases (<http://www.mpsociety.ca/>);
- The UK Lysosomal Storage Disorder Patient Collaborative (<https://www.gaucher.org.uk/>);
- Metabolic Support UK (<https://www.metabolicsupportuk.org/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (<https://www.ahrq.gov/gam/index.html>);

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.nzgg.org.nz/search>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- TRIP database (<https://www.tripdatabase.com/>).

W wyniku przeszukiwania odnaleziono jeden dokument wydany przez australijski rząd w 2023 roku [54], dotyczący diagnozowania i leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o wczesnym początku w ramach Programu Leków Ratujących Życie (ang. *Life Saving Drugs Program*, LSDP) oraz wytyczne włoskie z 2020 roku [63], odnoszące się do diagnostyki i leczenia pacjentów z lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi, w tym postacią późną niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (chorobą spichrzenia estrów cholesterolu; CESD). Pozostałe zidentyfikowane dokumenty [40] dotyczyły jedynie oceny, diagnostyki i monitorowania pacjentów.

Z odnalezionej referencji wynika [54], że do leczenia w ramach Programu Leków Ratujących Życie (ang. *Life Saving Drugs Program*, LSDP) kwalifikują się pacjenci w wieku poniżej 12. miesięcy, z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o wczesnym początku z potwierdzonym brakiem lub poważnym niedoborem enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy oraz ze stwierdzoną mutacją w genie *LIPA*. Wytyczne zalecają stosowanie sebelipazy alfa (produktu leczniczego Kanuma®) w dawce wynoszącej do 5 mg/kg/raz na tydzień [54]. Wytyczne włoskie [63] wskazują na przełom w leczeniu CESD dzięki wprowadzeniu sebelipazy alfa, która, jak udowodniono, powoduje znaczne zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie, przy jednoczesnej poprawie poziomu enzymów wątrobowych w surowicy i poziomu lipidów u pacjentów z CESD. Chociaż obecnie głównym celem leczenia pacjentów z chorobą Wolmana jest poprawa parametrów przeżycia i wzrostu, sebelipaza alfa jest długoterminową opcją terapeutyczną u pacjentów z LAL-D we wszystkich grupach wiekowych.

W tabeli poniżej omówiono jedyne wytyczne praktyki klinicznej na świecie dotyczące leczenia pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, z wyszczególnieniem interwencji wnioskowanej (sierpień 2023, uzupełnienie: maj 2024).

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
Australia	Program Leków Ratujących Życie [54]	2023	<p><u>Diagnoza</u> Rozpoznanie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o wczesnym początku należy potwierdzić jeśli pacjent ma mniej niż 12 miesięcy oraz na podstawie dowodów wykazujących:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brak wykrywalnego lub poważnego niedoboru aktywności enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy podczas badania w Krajowym Laboratorium Referencyjnym; 2. mutacje w genie <i>LIPA</i> w testach genetycznych (należy zauważyć, że leczenie można rozpocząć przed udostępnieniem wyników testu genetycznego, jeśli to konieczne). <p><u>Leczenie</u> Leczenie wstępne można rozpocząć na podstawie wyników testu aktywności enzymatycznej lizosomalnej kwaśnej lipazy. W ciągu 8. tygodni od rozpoczęcia leczenia wyniki zaległego testu genetycznego dotyczącego niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u niemowląt muszą zostać przesłane do Programu Leków Ratujących Życie (ang. <i>Life Saving Drugs Program</i>), aby pacjent mógł kontynuować leczenie subsydiowane.</p> <p>Obecnie w ramach Programu Leków Ratujących Życie dofinansowany jest jeden lek do leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku wczesnodziecięcym - sebelipaza alfa (produkt leczniczy Kanuma®). Maksymalna dawka sebelipazy alfa zalecana w ramach Programu Leków Ratujących Życie wynosi do 5 mg/kg/raz na tydzień.</p> <p>Leczenie subsydiowane może być kontynuowane, chyba że zachodzi jedna lub więcej z poniższych sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezastosowanie się odpowiednio do schematu leczenia; • brak danych, kopii wyników badań dla pacjentów, potwierdzających skuteczność terapii; • terapia nie zapobiega znaczącym objawom związanym z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku wczesnodziecięcym. <p>Znaczące objawy choroby mogą obejmować (ale nie wyłącznie) brak prawidłowego rozwoju, niewydolność wątroby, niewydolność nadnerczy i poważne niedobory żywieniowe;</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjenta występują nierozwiązane, ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia lub ciężkie reakcje nadwrażliwości; • przedstawienie warunków wymienionych w kryteriach wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • obecność innej zagrażającej życiu lub ciężkiej choroby, w przypadku której leczenie nie ma wpływu na długoterminowe rokowanie; • obecność innego schorzenia, co do którego można zasadnie oczekiwać, że zakłóci odpowiedź na leczenie; • konieczność przeszczepienia wątroby.
Włochy	AISF Rare Diseases Committee [63]	2020	<p><u>Wytyczne odnoszą się do diagnostyki i leczenia</u> lizosomalnych chorób spichrzeniowych o początku w wieku dorosłym, przebiegających z zajęciem wątroby.</p> <p><u>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono wytyczne odnoszące się do postaci późnej niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy</u> (choroby spichrzenia estrów cholesterolu, ang. <i>Cholesteryl Ester Storage Disease</i>, CESD).</p> <p style="text-align: center;">Diagnoza</p>

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
			<p>Podobnie jak w przypadku innych lizosomalnych chorób spichrzeniowych, złotym standardem w diagnostyce LAL-D jest wykazanie zmniejszonej aktywności LAL w suchej kropli krwi, leukocytach krwi obwodowej lub hodowlach fibroblastów, a następnie sekwencjonowanie genu LIPA. Znanych jest kilka patogennych mutacji o zróżnicowanym wpływie na aktywność enzymatyczną. Jeśli chodzi o inne geny, najcięższe są mutacje związane z przesunięciem ramki odczytu i mutacje nonsensowne, najczęściej decydujące o całkowitej utracie lub poważnym upośledzeniu aktywności enzymatycznej i związane z ciężką chorobą Wolmana o wczesnym początku. Mniej poważne mutacje są związane z CESD; najczęstszym (obserwowanym u 50-70% pacjentów) jest zdecydowanie wariant E8SJM (ok. 894 G > A) określający zmieniony splicing eksonu 8 i powiązany z resztkową aktywnością enzymu.</p> <p style="text-align: center;">Leczenie</p> <p>Leczenie CESD opierało się dotychczas na leczeniu głównych objawów, tj. kontroli profilu lipidowego i leczeniu powikłań wątrobowych. Statyny mogą łagodzić dyslipidemię, ale nie są korzystne a nawet są szkodliwe dla wątroby. Ezetymib może łagodzić dyslipidemię bez wpływu na chorobę wątroby. Jednak jak dotąd ustalenia te opierają się na kilku niekontrolowanych opisach przypadków. Uważa się, że przeszczepienie wątroby może w krótkim okresie być efektywnym sposobem postępowania jednakże na podstawie nielicznych zgłoszonych do tej pory przypadków wydaje się, że wiąże się to ze złym rokowaniem długoterminowym, ponieważ nie jest w stanie zapobiec nawrotom chorób wątroby i powikłaniom sercowo-naczyniowym, które są głównie spowodowane niedoborem aktywności LAL w monocytach-makrofagach pochodzących ze szpiku kostnego.</p> <p>Najważniejszym przełomem może być dostępność sebelipazy alfa, enzymatycznej terapii zastępczej, która, jak udowodniono, powoduje znaczne zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie, przy jednoczesnej normalizacji poziomu enzymów wątrobowych w surowicy i poziomu lipidów u pacjentów z CESD. Chociaż obecnie głównym celem leczenia pacjentów z chorobą Wolmana jest poprawa parametrów przeżycia i wzrostu, sebelipaza alfa jest długoterminową opcją terapeutyczną u pacjentów z LAL-D we wszystkich grupach wiekowych.</p>

CESD - choroba spichrzenia estrów cholesterolu (ang. *Cholesteryl Ester Storage Disease*); LDL-D - Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (ang. *Lysosomal Acid Lipase Deficiency*)

2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NIEDOBREM LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest niezwykle progresywną i zagrażającą życiu jednostką chorobową spowodowaną defektem genetycznym enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy, której niewystarczająca aktywność skutkuje zaburzeniem wewnątrzkomórkowej hydrolizy estrów cholesterolu i triglicerydów oraz zakłóceniem komórkowej homeostazy. Choroba może wystąpić u osób w każdym wieku, jednak pojawienie się pierwszych objawów w wieku niemowlęcym jest nagłym stanem medycznym, wiąże się z agresywnym i ciężkim przebiegiem mogącym doprowadzić do niewydolności wieloukładowej [20]. Fenotyp choroby o wczesnym początku kończy się śmiercią zwykle do 12. miesiąca życia (zwykle pomiędzy 3. a 6. miesiącem życia). U starszych dzieci i dorosłych, postępujące uszkodzenie wątroby prowadzące do jej zwłóknienia i marskości, w konsekwencji może wiązać się z rozwojem takich powikłań jak zaburzenia metabolizmu lipidów i dyslipidemia, co 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 [39].

Biorąc pod uwagę podobieństwa między profilem lipidowym obserwowanym u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, a profilem lipidowym występującym w przypadku powszechnych hiperlipidemii genetycznych, ważne jest wczesne rozpoznanie i pewna diagnostyka. Następnie, należy jak najszybciej wdrożyć skuteczne leczenie na wczesnym etapie życia, zanim rozpocznie się postępująca niewydolność wielonarządowa. Obecnie nie są dostępne żadne metody przyczynowego leczenia pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Istniejące podejście opiera się głównie na terapiach wspomagających (ang. *Best Supportive Care*, BSC) w celu zmniejszenia nasilenia objawów i ryzyka możliwych powikłań chorobowych, co nie wpływa na zahamowanie progresji choroby. **W związku z tym istnieje pilna i niezaspokojona potrzeba umożliwienia pacjentom z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej dostępu do skutecznej terapii przyczynowej, która przywróci normalny rozwój fizyczny, poprawne funkcjonowanie wątroby i wpłynie na poprawę jakości ich życia.**

Z uwagi na to, że w analizowanym wskazaniu brakuje leku działającego przyczynowo, wydaje się, że enzymatyczna terapia zastępcza (ang. *Enzyme Replacement Therapy*, ERT) mogłaby zostać z powodzeniem zastosowana w leczeniu lizosomalnych chorób spichrzeniowych i stanowić potencjalną przyszłą terapię dla pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. **Substancja czynna produktu leczniczego Kanuma®, sebelipaza alfa, jest substytutem enzymu, którego brakuje u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.** Jej zastosowanie mogłoby przez zastępowanie brakującego enzymu i umożliwienie rozkładu tłuszczów przywrócić niemal fizjologiczny

poziom enzymów, zapobiec gromadzeniu się estrów cholesterolu i triglicerydów, a ostatecznie przywrócić normalne funkcjonowanie narządów.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *The Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) działający przy Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) uznał, że korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego Kanuma® znacznie przewyższają ryzyko i w rezultacie dopuścił go do stosowania w krajach Unii Europejskiej. W związku z tym, **produkt leczniczy Kanuma® jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy**. Komitet zauważył brak jakichkolwiek skutecznych metod leczenia przyczynowego i wysoką śmiertelność niemowląt z wczesnym fenotypem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, charakteryzującym się szybkim postępem i progresją. Komitet uznał, że stosowanie sebelipazy alfa okazało się skuteczne w łagodzeniu nasilenia objawów u pacjentów w każdym wieku a poważne działania niepożądane występowały rzadko lub były możliwe do kontrolowania [23].

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest rzadką, wyniszczającą i zagrażającą życiu chorobą, negatywnie wpływającą na funkcjonowanie chorego i pogarszającą jego jakość życia. Co gorsza, nieleczona choroba mająca swój początek w wieku niemowlęcym, prowadzi do nieuniknionego zgonu przed ukończeniem 12. miesiąca życia. Staje się coraz bardziej oczywiste, że kompleksowe i wczesne włączenie do leczenia enzymatycznej terapii zastępczej daje szansę na normalne funkcjonowanie i jest w stanie zapobiec poważnym powikłaniom choroby. Aktualnie w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy nie jest finansowany w Polsce żaden lek działający przyczynowo. Dostępne na rynku terapie wspomagające nie eliminują niedoboru enzymu, który jest podstawową przyczyną choroby i nie są w stanie znacząco zmienić wyników leczenia pacjentów. W związku z powyższym istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie wdrożenia do terapii i refundacji nowej i jedynej metody leczenia przyczynowego, która zapewniałaby trwałą skuteczność i przedłużałaby przeżycie, przynosząc: normalizację funkcjonowania zajętych organów, zapobieganie dalszej progresji do nieodwracalnego uszkodzenia tkanek oraz poprawiałaby jakość życia pacjentów bez obciążających działań niepożądanych.

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Wnioskowaną interwencję stanowi podawanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji). Każda fiolka zawiera 20 mg sebelipazy alfa w objętości 10 ml przy stężeniu 2 mg/ml.

W 2015 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działający przy Europejskiej Agencji Leków (EMA) przyjął pozytywną opinię, rekomendując przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Kanuma®. Zgodnie z zarejestrowanym w Unii Europejskiej wskazaniem, produkt leczniczy Kanuma®, zawierający sebelipazę alfa (w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml) jest zalecany do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *Enzyme Replacement Therapy*, ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy [5]. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Kanuma® jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Dawkowanie

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 [5].

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

- pacjenci z szybką progresją niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy występującą 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 dożylnej 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 podawanego leku 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 stopnia uzyskania i utrzymania 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 dożyłnej 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 nieprawidłowe lub pogorszenie wyników markerów biochemicznych, parametrów metabolizmu lipidów, utrzymywanie się lub nasilenie powiększenia narządów oraz utrzymujące się nasilenie innych objawów [5].

Mechanizm działania

Substancja czynna, 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. Uzupełnienie niedoboru enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy prowadzi do zmniejszenia zawartości tłuszczu w wątrobie i obniżenia aktywności aminotransferaz oraz umożliwia bardziej wydajny metabolizm estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach, prowadząc do obniżenia stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów, a zwiększenia stężenia cholesterolu HDL. W wyniku zmniejszenia zawartości substratów w jelitach dochodzi do poprawy wzrostu [5].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sebelipazy alfa w szerokiej populacji niemowląt, dzieci i dorosłych oceniano w kilku badaniach klinicznych. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy o akronimie ARISE porównywano zastosowanie sebelipazy alfa z placebo u dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Natomiast w populacji niemowląt (pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym, tzn. chorobą Wolmana) ze względów etycznych nie przeprowadzono badań randomizowanych kontrolowanych placebo. Podejście to zostało uznane za odpowiednie przez Europejską Agencję ds. Leków, 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. W związku z powyższym, w grupie niemowląt przeprowadzono zestawienie wyników z badań jednoramiennych dla sebelipazy alfa względem historycznej grupy kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby [23].

Skuteczność kliniczna wnioskowanej interwencji u niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy

• **Badanie LAL-CL03 (VITAL)**

Badanie LAL-CL03 było wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, którego celem była ocena stosowania sebelipazy alfa u 9 pacjentów w wieku poniżej 24. miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy i zatrzymaniem wzrostu, u których choroba rozpoczęła się przed ukończeniem 6. miesiąca życia. W ocenianej grupie pacjentów stwierdzono szybko postępującą chorobę wątroby, ciężkie powiększenie wątroby i śledziony. Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła 3 miesiące (zakres: od 1. do 6. miesięcy). Pacjenci otrzymywali sebelipazę alfa w dawce 0,35 mg/kg masy ciała/raz na tydzień przez pierwsze dwa tygodnie leczenia, a następnie 1 mg/kg masy ciała/raz na tydzień a całkowita mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 55,6 miesiąca (zakres: od 1. dnia do 60. miesięcy). W zależności od odpowiedzi klinicznej zwiększenie dawki do 3 mg/kg masy ciała/raz na tydzień miało miejsce już w pierwszym miesiącu leczenia lub do 20. miesiąca po rozpoczęciu leczenia w dawce 1 mg/kg masy ciała/raz na tydzień w przypadku 6 pacjentów. U dwóch z tych pacjentów zwiększono dawkę do 5 mg/kg masy ciała/raz na tydzień, na co zezwalał protokół badania [5].

Skuteczność oceniono przez porównanie przeżywalności pacjentów leczonych sebelipazą alfa, którzy ukończyli 12. miesiąc życia, z historyczną kohortą nieleczonych niemowląt o podobnej charakterystyce klinicznej. W badaniu LAL-CL03, 6/9 niemowląt leczonych sebelipazą alfa przeżyło 12. miesiąc (67% 12-miesięcznego przeżycia, 95% CI: 30%; 93%). Przy kontynuacji leczenia do 48. miesiąca życia, jeden pacjent zmarł w wieku 15. miesiąca (prawdopodobieństwo 48-miesięcznego przeżycia wynosiło 56%). W kohorcie historycznej żaden z 21 pacjentów nie przeżył ponad 8. miesiąca (prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy wynosiło 0%; 95% CI: 0%; 16%) [5].

Leczenie sebelipazą alfa unormowało aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) w okresie od rozpoczęcia badania do 240. tygodnia o odpowiednio: -43,5 U/l i -45,25 U/l, co wskazuje na zmniejszenie uszkodzenia wątroby. Poprawę zaobserwowano już w pierwszych tygodniach leczenia i utrzymywała się ona do końca badania. Średnia wartość centyla masy ciała w stosunku do wieku zwiększyła się z 12,74% do 43,17%, a średnie stężenie albumin w surowicy wzrosło z 26,9 g/l do 31,98 g/l. Zwiększenie dawki do 3 mg/kg masy ciała/raz na tydzień związane było z dodatkową poprawą przyrostu masy ciała, zmniejszeniem powiększonych węzłów chłonnych i zwiększeniem stężenia albumin w surowicy [5].

• **Badanie LAL-CL08**

Badanie LAL-CL08 było wieloośrodkowym otwartym badaniem, którego celem była ocena stosowania sebelipazy alfa u 10 niemowląt w wieku ≤ 8 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem szybko postępującego niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, wymagających pilnej interwencji z uwagi na znaczne rozdęcie jamy brzusznej i powiększenie wątroby, zaburzenia rozwojowe, zaburzenia krzepnięcia

krwi, ciężką anemią i/lub u rodzeństwa z szybko postępującym przebiegiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy. Mediana wieku pacjentów w dniu pierwszej infuzji wynosiła 3 miesiące (zakres: od 0,5 do 4 miesięcy); ośmiu (80%) pacjentów ukończyło badanie. Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wynosiła 34 miesiące (zakres: 1–37 miesięcy). W przypadku 2 (20%) pacjentów przyczyną wcześniejszego zakończenia leczenia był zgon. Wszyscy pacjenci otrzymywali sebelipazę alfa w dawce początkowej 1 mg/kg masy ciała/raz na tydzień. U każdego z 9 pacjentów, którzy przeżyli powyżej 4. tygodnia, zwiększono dawkę do 3 mg/kg masy ciała/raz na tydzień, a u 7 z tych pacjentów zwiększono dawkę do 5 mg/kg masy ciała/raz na tydzień, co było zgodne z protokołem badania. U jednego pacjenta kolejny raz zwiększono dawkę do 7,5 mg/kg masy ciała/raz na tydzień. U dwóch pacjentów dokonano następnie zmniejszenia dawki po udanym przeszczepie szpiku kostnego (ang. *Bone Marrow Transplant*, BMT) i po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT) [5].

Odsetek pacjentów, którzy dożyli 12., 18., 24. i 36. miesięcy wynosił odpowiednio: 90%, 80%, 80% i 75%. Dwóch pacjentów w momencie ukończenia badania osiągnęło wiek powyżej 36 miesięcy. W całkowitej populacji badanej obserwowano zmniejszenie aktywności AST, gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) i stężenia bilirubiny całkowitej oraz zwiększenie stężenia albumin w surowicy, przy czym mediana zmiany od punktu początkowego do ostatniej oceny wynosiła odpowiednio: -34,5 U/l, -66,67 IU/l, -63,64 µmol/l i 33,33 g/l. Podczas leczenia obserwowano stopniowe zwiększanie wzrostu i masy ciała [5].

Skuteczność kliniczna wnioskowanej interwencji u dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy

- **Badanie (ARISE) LAL-CL02**

Badanie ARISE było randomizowanym wielośrodkiem, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem, w którym zrekrutowano 66 dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Badanie obejmowało 20-tygodniowy okres podwójnie zaślepionej fazy randomizowanej, 130-tygodniowy, otwarty okres przedłużenia oraz 104-tygodniowy, otwarty, rozszerzony okres leczenia. Pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie (n=36) lub placebo (n=30) w 20-tygodniowym okresie leczenia. Mediana wieku w chwili randomizacji wynosiła 13 lat (zakres: 4,7–59). Spośród 66 pacjentów, 65 ukończyło 20-tygodniowy okres podwójnie zaślepiony i przystąpiło do otwartego okresu, obejmującego kontynuację farmakoterapii. Spośród 63 pacjentów, którzy ukończyli 130-tygodniowy okres kontynuacji leczenia metodą otwartej próby, 47 rozpoczęło 104-tygodniowy rozszerzony okres leczenia metodą otwartej próby, z czego 43 pacjentów ukończyło okres rozszerzony, a 59 ukończyło badanie [55].

Po zakończeniu 20-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej sebelipazę alfa zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do wielu punktów końcowych w porównaniu z grupą

otrzymującą placebo [5]. W ostatniej otwartej ocenie normalizację aktywności ALT uzyskano u 47% pacjentów (wskaźnik normalizacji wyniósł 49% wśród pacjentów z wyjściową aktywnością ALT <3 x górna granica normy (GGN) i 41% wśród pacjentów z wyjściową aktywnością ALT ≥3 x GGN) a normalizację AST u 66% wszystkich pacjentów (wskaźnik normalizacji wynosił 67% wśród pacjentów z wyjściową aktywnością ALT <3 x GGN i 65% wśród pacjentów z wyjściową aktywnością ALT ≥3x GGN). Wyrażna i utrzymująca się poprawa poziomu ALT w okresach badania otwartego u pacjentów, którzy otrzymywali placebo i w przypadku których zmieniono leczenie na sebelipazę alfa, była identyczna z poprawą obserwowaną u pacjentów, którzy otrzymywali sebelipazę alfa w fazie podwójnie zaślepionej [55]. Z biegiem czasu nie wystąpiły żadne klinicznie znaczące zmiany w standardowych parametrach hematologicznych, co sugeruje brak zagrożeń związanych z bezpieczeństwem długotrwałego leczenia sebelipazą alfa [55].

Mediana (IQR) procentowego zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL wyniosła 21% (49%, 6,5%) w grupie otrzymującej sebelipazę alfa/sebelipazę alfa i 30% (37%, 1,5%) w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa w ostatniej ocenie w ramach otwartej fazy badania; odpowiadające wartości na koniec badania wynosiły odpowiednio 21% (49%, 8,3%) i 30% (36%, 1,5%). Mediana (IQR) procentowego wzrostu poziomu cholesterolu HDL wyniosła 23% (15%, 42%) w grupie otrzymującej sebelipazę alfa/sebelipazę alfa i 27% (21%, 48%) w grupie placebo/sebelipazę alfa w ostatniej ocenie w ramach otwartej fazy badania; odpowiadające wartości na koniec badania wynosiły odpowiednio 23% (18%, 42%) i 28% (22%, 48%). Mediana poziomu cholesterolu LDL wzrosła, a mediana poziomu cholesterolu HDL zmniejszyła się w grupie placebo/sebelipazy alfa w 256. tygodniu leczenia. Zmniejszenie mediany całkowitego cholesterolu, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów w stosunku do wartości wyjściowych utrzymywało się w czasie [55].

Tabela 12. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniu LAL-CL02 – populacja dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (choroba o późnym początku) [55].

Parametr	Mediana (IQR)		
	Ocena początkowa, N=66 ^a	Ostatnia ocena w ramach otwartej próby, N=66 ^b	Ocena końcowa, N=61 ^c
Parametry wątrobowe			
ALT [U/L]	87 (72; 119)	39 (30; 53)	38 (28; 51)
AST [U/L]	70 (58; 101)	33 (28; 43)	32 (28; 39)
GGTP [U/L]	33 (24; 51)	20 (15; 36)	20 (15; 36)
Parametry hematologiczne			
Płytki krwi [x10⁹/L]	233 (195; 285) n=63	227 (184; 269)	228 (190; 269)
Poziom ferrytyny [ng/ml]	41 (25; 76) n=65	38 (22; 74)	35 (21; 80) n=56
Chitotriozydaza [U/ml]	4,7 (3,4; 8,3)	3,0 (2,0; 4,0)	2,1 (1,5; 3,1) n=7

Parametr	Mediana (IQR)		
	Ocena początkowa, N=66 ^a	Ostatnia ocena w ramach otwartej próby, N=66 ^b	Ocena końcowa, N=61 ^c
Parametry lipidowe			
Cholesterol całkowity [mg/dl]	258 (217; 306)	212 (179; 254)	214 (187; 254)
Cholesterol LDL [mg/dl]	197 (153; 238)	140 (107; 192)	142 (111; 188)
Cholesterol HDL [mg/dl]	32 (27; 38)	40 (34; 48)	39 (34; 48)
Cholesterol nie-HDL [mg/dl]	225 (180; 279)	170 (124; 216)	172 (133; 213)
Triglicerydy [mg/dl]	142 (110; 191)	116 (78; 152)	125 (78; 156)

a) stan wyjściowy = przed pierwszą dawką sebelipazy alfa (tydzień 0. w grupie otrzymującej sebelipazę alfa/sebelipazę alfa i tydzień 22. w grupie placebo/sebelipazę alfa, przywrócony do wartości wyjściowych z tygodnia 0); n=66, chyba że zaznaczono inaczej; b) ostatnia wizyta w ramach badania otwartego = ostatnia wizyta w okresach leczenia metodą otwartej próby; 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; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza; LDL – frakcja lipoprotein niskiej gęstości (ang. *Low Density Lipoprotein*); HDL – frakcja lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *High Density Lipoprotein*).

Podczas pierwszych 20. tygodni leczenia w otwartej fazie badania, zmniejszenie objętości wątroby i zawartości tłuszczu w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa było porównywalne z obserwowanym w grupie otrzymującej sebelipazę alfa podczas podwójnie zaślepionej fazy randomizowanej (20 tygodni). W obu grupach długotrwałe leczenie wiązało się z dalszym zmniejszeniem objętości wątroby, jednakże wpływ na zawartość tłuszczu w wątrobie z czasem stał się mniej wyraźny [55].

• **Badanie LAL-CL01/LAL-CL04**

W badaniu klinicznym LAL-CL01/LAL-CL04 obejmującym dorosłych pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, korzystne zmiany aktywności aminotransferaz w surowicy i stężeń lipidów utrzymywały się przez cały okres leczenia trwający 260. tygodni. Ośmiu z 9 pacjentów przeszło z badania LAL-CL01 po 4. tygodniach leczenia (0,35 mg/kg masy ciała/raz na tydzień, 1 mg/kg masy ciała/raz na tydzień lub 3 mg/kg masy ciała/raz na tydzień) do badania LAL-CL04 (1 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie lub 3 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie), przy czym 5 pacjentów otrzymywało dawkę 1 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie, a 3 pacjentów dawkę 3 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie. W okresie, w którym pacjenci nie przyjmowali leczenia, zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości [5].

• **Badanie LAL-CL06**

Badanie LAL-CL06 było wielośrodkowym badaniem z udziałem 31 dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, a jego projekt zakładał włączenie pacjentów, którzy mogli się nie kwalifikować do wcześniejszych badań klinicznych. Badanie obejmowało okres przesiewowy trwający do 45. dni, okres leczenia trwający do 96. tygodni oraz okres wydłużonego leczenia trwający do 48. tygodni

(w sumie do 144. tygodni leczenia). Mediana czasu trwania ekspozycji na sebelipazę alfa wynosiła 33 miesiące (zakres: 14– 33,5 miesiąca) [5].

Dwudziestu ośmiu z 31 pacjentów ukończyło 96-tygodniowy okres leczenia (1 pacjent przerwał leczenie w tygodniu 61 z powodu wycofania zgody, 1 pacjentka w tygodniu 64 z powodu ciąży, a 1 pacjent w tygodniu 76 z powodu przejścia na dostępne komercyjnie leczenie). Dwudziestu pięciu z 28 pacjentów, którzy ukończyli 96-tygodniowy okres leczenia, otrzymywało dalej leczenie sebelipazą alfa w okresie wydłużonego leczenia. Wszystkich 31 pacjentów otrzymywało sebelipazę alfa w dawce początkowej 1 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie. U 11 z 13 pacjentów zwiększono dawkę początkową do 3 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie, a u 4 z tych pacjentów kolejny raz zwiększono dawkę do 3 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie [5].

Aktywność aminotransferaz w surowicy była podwyższona w punkcie początkowym u około 75% pacjentów, a w przybliżeniu u połowy pacjentów stwierdzono aktywność $>1,5 \times$ GGN. Zmniejszenie aktywności ALT i AST było widoczne do 4. tygodnia leczenia, co utrzymywało się w czasie długotrwałego leczenia, przy czym średnia zmiana od punktu początkowego do 144. tygodnia leczenia wynosiła odpowiednio -40,3 U/l (-32,0%) i -42,2 U/l (34,2%). Przemijające zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu nie-HDL (frakcji lipoprotein wysokiej gęstości) i cholesterolu LDL (frakcji lipoprotein niskiej gęstości) obserwowano w 4. tygodniu leczenia, po czym stężenie spadało poniżej poziomu początkowego do oceny w 8. tygodniu leczenia. Kontynuacja długotrwałego leczenia skutkowała poprawą profilu stężenia lipidów w surowicy, przy średniej zmianie stężenia cholesterolu LDL (frakcji lipoprotein niskiej gęstości), triglicerydów i cholesterolu nie-HDL (frakcji lipoprotein wysokiej gęstości) od punktu początkowego do 144. tygodnia leczenia, wynoszącej odpowiednio -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl i -63,7 mg/dl (zmiana odpowiednio o -31,2%, -19,1% i -30,3%). Zaobserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości, przy średnim wzroście od punktu początkowego do 144. tygodnia leczenia wynoszącym 10,2 mg/dl (wzrost o 39,7%) [5].

- **Retrospektywne badanie kohortowe Demaret i wsp. 2021 [56]**

Badanie Demaret i wsp. 2021 [56] było retrospektywnym badaniem klinicznym, do którego włączono pięciu pacjentów cierpiących na chorobę Wolmana (szybko postępującym fenotyp niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy), których poddano najdłuższej jak dotąd obserwacji podczas leczenia sebelipazą alfa, trwającą do 10 lat. Leczenie rozpoczynano w średnim wieku wynoszącym 1 miesiąc (zakres: 0–4). Średnia dawka sebelipazy alfa, którą podawano pacjentom wyniosła 3 mg/kg masy ciała/raz na tydzień. Aby zmniejszyć częstotliwość wlewów, u jednego pacjenta przeprowadzono próbę wlewów co dwa tygodnie, z dawką w przybliżeniu dwukrotnie większą od tygodniowej (5 mg/kg masy ciała/raz na dwa tygodnie).

Podczas leczenia sebelipazą alfa poziom ALT, AST, gamma-glutamylotranspeptydazy, bilirubiny całkowitej i albuminy wykazywał tendencję do poprawy u wszystkich pacjentów. Istotność statystyczną

uzyskano dla gamma-glutamylotranspeptydazy i bilirubiny całkowitej. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej żaden z parametrów wątroby nie wrócił do stanu prawidłowego u żadnego z pacjentów. Stężenie cholesterolu HDL znacznie się poprawiło ($p < 0,01$), ale nie uległo normalizacji. Wpływ leczenia na poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów był mniej wyraźny i nie osiągnął istotności statystycznej. Po zastosowaniu leczenia zaburzenia przewodności pokarmowej (takie jak biegunka i wymioty) ustąpiły u wszystkich pacjentów. Pacjenci zgłaszali nawrót biegunki tłuszczowej w przypadku modyfikacji diety. U wszystkich pacjentów występowało obiektywne przewlekłe wzdęcie brzucha (prawdopodobnie związane z gromadzeniem się tłuszczu w ścianie przewodności pokarmowej i krezce), ale nie zgłaszali żadnych dolegliwości z tym związanych. Hepatosplenomegalia ustąpiła w przypadku niemal wszystkich pacjentów, utrzymywała się u jednego pacjenta w okresie 12. miesiąca po rozpoczęciu leczenia; w momencie publikacji wyników badania wszyscy pacjenci żyli [56].

Dane uzyskane z biopsji wątroby w populacji dzieci i dorosłych

Biopsja wątroby jest uznanym standardowym badaniem histopatologicznym służącym do oceny aktywności wątroby i jej zwłóknienia. Biopaty wątroby pobrane od 59 pacjentów włączonych do badań o akronimach LAL-CL02 i LAL-CL06 zostały ocenione przez niezależnego histopatologa, przed którym utajniono punkt czasowy oceny i przydzielone leczenie. Wszystkie biopaty poddano ocenie ilościowej w skali punktacji zwłóknienia wątroby Ishaka, zapalenia przestrzeni wrotnych, zapalenia płacikowego, stłuszczenia wielokropelkowego i stłuszczenia drobnokropelkowego. Zastosowano komputerową morfometrię do procentowej oceny ilościowej stłuszczenia oraz występowania komórek fibrogennych, kolagenu i makrofagów [5].

Ocena wątroby według skali zwłóknienia Ishaka możliwa była dla 59 pacjentów w punkcie początkowym i 38 pacjentów w 12. miesiącu ekspozycji na sebelipazę alfa. W przypadku 36 pacjentów wyniki w skali Ishaka były dostępne dla obu punktów czasowych. W punkcie początkowym u 3/59 pacjentów (5%) odnotowano wynik w skali Ishaka równy 0 (brak zwłóknienia), a 15 (25%) pacjentów miało wynik równy 6, wskazujący na rozwiniętą lub zaawansowaną marskość wątroby. Zaobserwowano poprawę wyników do 12. miesiąca leczenia, kiedy u 9/38 pacjentów (24%) odnotowano wynik równy 0, a u 7 pacjentów (18%) wynik równy 6. Ogółem u 31/36 pacjentów (86,1%) zaobserwowano poprawę lub brak pogorszenia wyniku w 12. miesiącu leczenia. U 10 pacjentów (28%) stwierdzono spadek wyniku o ≥ 2 punkty od punktu początkowego do 12. miesiąca leczenia; w przypadku tych pacjentów obserwowano także zmniejszenie aktywności ALT oraz stężenia cholesterolu [5].

Jakość życia

Leczenie sebelipazą alfa wiązało się także z poprawą jakości życia u dzieci i niemowląt. Jednak dorośli z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy zgłaszali podobną jakość życia w porównaniu z populacją ogólną, co podkreśla potrzebę stosowania zatwierdzonych skal służących ocenie jakości życia wśród pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy: kwestionariusza przewlekłej choroby wątroby

(ang. *Chronic Liver Disease Questionnaire*, CLDQ), Pediatricznego Kwestionariusza Jakości Życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*, PedsQL) i skali FACIT-F, oceniającej funkcjonalną terapię chorób przewlekłych w domenie zmęczenia (ang. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*) [5], [57].

Podsumowanie oceny profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa opierają się na 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. Spośród 106 dzieci i dorosłych włączonych do badań, 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 (od 6 do 59 miesięcy). Najcięższe działania niepożądane, występujące u 4% pacjentów, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej: dyskomfort w klatce piersiowej, przekrwienie spojówek, duszności, obrzęk powiek, wysięk z nosa, ciężkie zaburzenia oddychania, częstoskurcz, przyspieszony oddech, drażliwość, uderzenia gorąca, świąd, pokrzywka, świst krtaniowy, niedotlenienie, błądność i biegunkę [5].

Zastosowanie sebelipazy alfa u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy pozwala na istotne zmniejszenie stopnia uszkodzenia wątroby (czego przejawem jest normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej), zmniejszenie stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi oraz stopniowe zwiększanie wzrostu i masy ciała już w pierwszych tygodniach leczenia. Korzystne efekty leczenia (przejawiające się obniżeniem aktywności aminotransferaz i stężeń lipidów w surowicy krwi) utrzymywały się przez cały długoterminowy okres leczenia. Ponadto, sebelipaza alfa niezależnie od dawki, podana u niemowląt do ≤6. miesiąca życia zwiększała prawdopodobieństwo przeżycia do 12. miesiąca życia, w porównaniu do niemowląt z kohorty historycznej. Znamienny jest fakt, że w kohorcie nieleczonych 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. Mediana wieku pacjentów, którzy przeżyli wynosiła 5,2 roku w badaniu VITAL i 3,2 roku w badaniu LAL-CL08 [91]. Uważa się, że stosowanie produktu leczniczego Kanuma® nie jest związane z występowaniem poważnych działań niepożądanych a te, które pojawiają się najczęściej wynikają z reakcji anafilaktycznej na infuzję. Tym samym, sebelipaza alfa wydaje się być złotym standardem w leczeniu przyczynowym niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u pacjentów w każdym wieku.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – produkt leczniczy Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, brano pod uwagę:

- zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej);
- zarejestrowane wskazania;
- populację docelową;
- finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz leków refundowanych);
- opinię analityków oraz Prezesa AOTMiT dotyczącą oceny innych złożonych produktów leczniczych w podobnym wskazaniu.

Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT z 2016 [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [2], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 24 października 2024 roku należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Interwencja wnioskowana, produkt leczniczy Kanuma®, stanowi przełom terapeutyczny i nie istnieje żaden inny lek zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu; w przypadku pierwszej technologii

medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, technologią alternatywną (komparatorem) powinna być najlepsza terapia wspomagająca (ang. *Best Supportive Care*, BSC) lub placebo.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r. [4], aktualnie brak jest substancji czynnych finansowanych bezpośrednio we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Podstawowym celem leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy jest przywrócenie wystarczającej aktywności enzymatycznej dla fizjologicznego metabolizmu lipidów. Przed zarejestrowaniem preparatu leczniczego Kanuma® nie było dostępnych bezpiecznych i skutecznych metod leczenia podstawowej przyczyny niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej. W ramach aktualnej praktyki klinicznej stosowane są jedynie terapie wspomagające (BSC), w tym leki obniżające poziom lipidów, przeszczep szpiku kostnego czy hematopoetycznych komórek macierzystych, przeszczep wątroby, zmiana nawyków żywieniowych czy suplementacja witaminy E. Leki hipolipemizujące stosowane u pacjentów w celu normalizacji podwyższonego poziomu lipidów w surowicy zmniejszają ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym, jednakże, działają na inne części szlaku metabolizmu lipidów niż interwencja wnioskowana i w rezultacie, u pacjentów nadal występuje progresja do schyłkowej niewydolności wątroby. Podawanie statyn, blokujących syntezę cholesterolu poprzez hamowanie HMG-CoA, wiązało się brakiem poprawy stanu wątroby ocenianego w badaniu histopatologicznym a także wykazano, że działanie statyn może zwiększać akumulację lipidów w wątrobie, potencjalnie przyspieszając postępującą chorobę tego narządu. Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych zastępuje komórki krwiotwórcze poprzez przeszczep autologiczny lub allogeniczny więc również nie rozwiązuje podstawowych problemów związanych z niedoborem enzymu. To podejście stosowane jest rzadko i z ograniczonym sukcesem, chociaż wczesna diagnoza i przeszczepienie w rzadkich przypadkach przynoszą korzyści. U niemowląt zastosowanie przeszczepu wiąże się z dużą śmiertelnością ze względu na pogarszający się stan zdrowia, postępujący charakter choroby i powikłania związane z przeszczepem. Biorąc pod uwagę objawy wątrobowe i ewentualny postęp choroby obserwowany u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, przeszczep wątroby wydaje się odpowiednią opcją terapeutyczną. Dane dotyczące skuteczności przeszczepiania wątroby są ograniczone, ocenia się ze taki sposób postępowania wiąże się z niewielką skutecznością kliniczną, z potencjalną śmiertelnością [7], [63]. Co istotne, sebelipaza alfa, będąca enzymatyczną terapią zastępczą, może być stosowana jednocześnie z wymienionymi powyżej sposobami postępowania w ramach terapii wspomagającej.

Podsumowując, terapie wspomagające stosowane w celu zminimalizowania objawów i spowolnienia progresji choroby nie eliminują niedoboru enzymu i chociaż opisano pewną tymczasową stabilizację stanu klinicznego, wydaje się, że interwencje te nie modyfikują w

istotny sposób ostatecznego wyniku leczenia. Z uwagi na fakt, że w analizowanej populacji chorych nie istnieje inna zarejestrowana terapia w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy uznano, że w rozpatrywanej populacji docelowej, obejmującej niemowlęta, starsze dzieci i dorosłych najbardziej odpowiednim komparatorem dla sebelipazy alfa, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, będzie najlepsza terapia wspomagająca (ang. *Best Supportive Care, BSC*). Wybór ten jest zgodny z opinią ekspertów klinicznych oraz został zaakceptowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji we wcześniejszej analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Kanuma® z 2021 roku [52].

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy jest redukcja objawów choroby, przywrócenie niemal fizjologicznego stanu i działania zajętych narządów i wydłużenie przeżycia pacjenta, zatem do istotnych ocenianych punktów końcowych zaliczono:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena przeżycia całkowitego;
 - zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, gamma-glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny całkowitej i albumin;
 - zmiana stężenia lipidów: cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej i wysokiej gęstości, triglicerydów;
 - 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;
 - 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.

Szczegółowe informacje na temat punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej i parametrów wykorzystywanych do ich oceny przedstawiono w rozdz. 2.3 i 2.4.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROBY FABRY'EGO

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanej w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów, z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (sebelipaza alfa) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (maj 2024).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Sebelipaza alfa (produkt leczniczy Kanuma®) - interwencja wnioskowana	Brak opinii [3]	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2021 z dnia 24 maja 2021 roku [74]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kanuma® (sebelipazum alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”.</p> <p>Równocześnie Rada wskazuje, że można rozważyć refundację leku, w populacji pediatrycznej, z szybko postępującą chorobą, brakiem lub ze śladową aktywnością lizosomalnej kwaśnej lipazy, pod warunkiem bardzo znaczącego obniżenia kosztów terapii, tak aby koszty uzyskania efektywności zdrowotnej były porównywalne z innymi lekami refundowanymi w chorobach rzadkich oraz zastosowaniem cappingu, w celu minimalizacji ryzyka niekontrolowanego wzrostu wydatków całkowitych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	<p><u>Rekomendacja nr 56/2021 z dnia 25 maja 2021 roku [75]</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Kanuma®, Sebelipazum alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”, na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest chorobą rzadką. W chwili obecnej nie jest dostępne żadne przyczynowe leczenie tej wady metabolicznej, której konsekwencje mogą być bardzo poważne. Przedstawione dane wskazują, że w wyniku stosowania wnioskowanego leku u pacjentów z niedoborem enzymu dochodzi do poprawy parametrów funkcji wątroby, lipidogramu zarówno w populacji osób dorosłych jak i u dzieci. Jednoramienne badanie z historyczną grupą kontrolną wskazało, że stosowanie leku w populacji niemowląt prowadzi do wydłużenia przeżycia oraz poprawy wskaźników antropometrycznych. Równocześnie brak jest danych dotyczących wpływu leczenia na przeżycie całkowite, w populacji starszych dzieci i dorosłych. Należy także zauważyć, że koszty dla płatnika publicznego kilkudziesięciokrotnie przekraczają przyjęty próg efektywności kosztowej a obciążenia budżetowe są bardzo wysokie.</p>	

Jak dotychczas interwencja wnioskowana, sebelipaza alfa, w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, była oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji jednokrotnie w 2021 roku. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji była negatywna i nie rekomendowała objęcia refundacją produktu leczniczego Kanuma® (sebelipazum alfa).

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do iniekcji) stosowanej w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena interwencji wnioskowana (sebelipaza alfa) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (sierpień 2023; uzupełnienie: maj 2024).

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</p>	<p>Sebelipaza alfa - interwencja wnioskowana</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [77]</p> <p>CADTH rekomenduje warunkowo objęcie finansowaniem sebelipazy alfa w leczeniu chorych, u których zdiagnozowano niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy, jeśli spełnione będą następujące kryteria i warunki:</p> <p><u>Kryteria:</u> Leczenie można rozpocząć, jeśli chory ma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowane dowody biochemiczne potwierdzające niedobór aktywności LAL; • dwie udokumentowane mutacje patogenne w genie LIPA; • objawy kliniczne niedoboru LAL przed szóstym miesiącem życia. <p><u>Warunki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • znacząca obniżka ceny; • chory będzie pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu niedoboru LAL. 	<p>2018</p>
		<p>Na podstawie przeglądu dla sebelipazy alfa (Kanuma®) z 2018 r. w leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej (LAL) przeprowadzonego w ramach przeglądu CADTH Common Drug Review (CDR), Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) wydał następujące zalecenie dotyczące refundacji [94]:</p> <p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) zaleca, aby lek Kanuma® (sebelipaza alfa) był refundowany w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej (LAL), jeśli spełnione są następujące kryteria i warunki:</p> <p><u>Kryterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - terapię można rozpocząć, jeśli u pacjenta: -- są udokumentowane biochemiczne dowody niedoboru aktywności LAL; -- są dwie udokumentowane patogenne mutacje w genie LIPA; -- początek objawów klinicznych niedoboru LAL wystąpił przed szóstym miesiącem życia. <p><u>Warunki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - znacząca obniżka ceny; - pacjent znajduje się pod opieką specjalisty mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu niedoboru LAL. 	<p>2020</p>

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Haute Autorité de Santé (HAS)	Sebelipaza alfa - interwencja wnioskowana	<p>Pozytywna rekomendacja [81]</p> <p>Zdaniem analityków Agencji rzeczywiste korzyści kliniczne wynikające ze stosowania preparatu Kanuma® (sebelipaza alfa) w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej w szybko postępujących postaciach niedoboru LAL rozpoczynających się u niemowląt są znaczne; Agencja wydała pozytywną opinię w zakresie umieszczenia leku na liście leków zatwierdzonych do stosowania w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych w każdym wieku, u których wystąpił niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy.</p> <p>Ponadto Agencja uważa, że Kanuma® (sebelipaza alfa) może przynieść umiarkowane korzyści kliniczne w leczeniu najmłodszych pacjentów z szybko rozwijającym się niedoborem LAL.</p> <p>U starszych dzieci (od 2. lat) w związku z wysoką potrzebą terapeutyczną dane, choć bardzo ograniczone, wskazują na możliwą poprawę w leczeniu pacjentów z uszkodzeniami wątroby.</p>	2017
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	Sebelipaza alfa - interwencja wnioskowana	<p>Pozytywna rekomendacja [82]</p> <p>Agencja wydała pozytywną, okresową decyzję w sprawie zastosowania Kanuma® (sebelipazy alfa) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u wszystkich pacjentów z niedoborem LAL, jako przedłużenie obowiązującej decyzji z 2018 r.</p>	2018/2021
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Sebelipaza alfa - interwencja wnioskowana	<p>Negatywna rekomendacja [76]</p> <p>PBAC nie zalecił umieszczenia w Programie Leków Wysokospecjalistycznych sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku w wieku dziecięcym. Agencja uznała, że sebelipaza alfa jest skuteczną metodą leczenia LAL-D o początku w wieku dziecięcym jednakże współczynnik ICUR (koszt marginalny) dla sebelipazy alfa w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą był wysoki i niepewny.</p>	2022
		<p>Pozytywna rekomendacja [95]</p> <p>Panel ekspertów rozpatrzył wniosek firmy Alexion w dniach 24 czerwca 2022 r. i 14 października 2022 r.; zalecono umieszczenie sebelipazy alfa w wykazie Programu Leków Ratujących Życie (LSDP) w grudniu 2022 r. w leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej o początku w wieku niemowlęcym (LAL-D).</p>	2022

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
<p>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</p>	<p>Sebelipaza alfa - interwencja wnioskowana</p>	<p>Negatywna rekomendacja [78]</p> <p>Agencja nie rekomenduje finansowania do stosowania w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu niedoboru LAL u niemowląt z szybko postępującą chorobą.</p> <p>Agencja uznała, że sebelipaza alfa jest lekiem potencjalnie ratującym życie w tej populacji i istnieje pilna potrzeba kliniczna, ale nawet przy proponowanym przez podmiot odpowiedzialny rabacie i ograniczeniu kosztów, cena sebelipazy alfa jest zbyt wysoka, aby uznać tą terapię za opłacalną w kontekście niepewności co do potencjalnych długoterminowych korzyści leczenia. Finansowanie sebelipazy alfa nie jest rekomendowane w leczeniu niedoboru LAL u dzieci i dorosłych.</p>	<p>2017</p>
		<p>Pozytywna rekomendacja [90]</p> <p>Agencja rekomenduje sebelipazę alfa jako opcję w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Wolmana (szybko postępujący niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy) wyłącznie u pacjentów w wieku do 2 lat w chwili rozpoczęcia leczenia. Zaleca się refundację jedynie w przypadku, gdy firma zapewnia sebelipazę alfa zgodnie z umową handlową.</p> <p>Zalecenie to nie ma wpływu na leczenie sebelipazą alfa rozpoczęte w NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby poddawane leczeniu niezgodnemu z tym zaleceniem mogą kontynuować leczenie bez zmiany zasad finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki oni sami i lekarz NHS nie uznają za stosowne zaprzestania leczenia. Decyzję tę powinni podjąć wspólnie lekarz, dziecko i jego rodzice lub opiekunowie.</p> <p>Sebelipaza alfa (Kanuma®), enzymatyczna terapia zastępcza, stanie się pierwszym lekiem dostępnym w ramach NHS w leczeniu choroby Wolmana, choroby występującej u niemowląt i dzieci poniżej drugiego roku życia. W następstwie umowy handlowej zawartej przez NHS England 27 listopada 2023 w ostatecznym projekcie wytycznych NICE, zalecono sebelipazę alfa do stosowania w NHS [96]</p>	<p>2024</p>
<p>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</p>	<p>Sebelipaza alfa - interwencja wnioskowana</p>	<p>Negatywna rekomendacja [83]</p> <p>Agencja nie zaleca refundacji sebelipazy alfa (Kanuma®) w przypadku pojawienia się objawów choroby u niemowląt, do momentu poprawy efektywności kosztowej w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. W przypadku dzieci i dorosłych nie wykazano solidnych dowodów na dodatkowe korzyści kliniczne ze stosowania sebelipazy alfa, dlatego też agencja nie zaleca refundacji w tych grupach wiekowych.</p>	<p>2018</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC)</p>	<p>Sebelipaza alfa - interwencja wnioskowana</p>	<p>Brak rekomendacji [79]</p> <p>Agencja nie zaleca stosowania sebelipazy alfa (Kanuma®) w NHS Scotland we wskazaniu: długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL) z powodu braku przedłożenia dokumentacji przez Podmiot odpowiedzialny.</p>	<p>-</p>

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Sebelipaza alfa - interwencja wnioskowana	Brak rekomendacji [80] Agencja nie przeprowadziła oceny sebelipazy alfa (Kanuma®) z uwagi na ocenę The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).	-
Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)	Sebelipaza alfa - interwencja wnioskowana	Brak rekomendacji [84]	-

LAL – lizosomalna kwaśna lipaza (ang. *Lysosomal Acid Lipase*); LAL-D – niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *Lysosomal Acid Lipase Deficiency*); ERT - enzymatyczna terapia zastępcza (ang. *Enzyme Replacement Therapy*).

Odnaleziono pozytywne rekomendacje wydane przez: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) w 2018 roku [77] i 2020 roku [94], *Haute Autorité de Santé* (HAS) w 2017 roku [81] i *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA) w 2018/2021 roku [82]. Pozytywne opinie CADTH były wydawane dla interwencji wnioskowanej stosowanej w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z początkiem choroby przed 6. miesiącem życia natomiast opinie HAS i G-BA – w przypadku leczenia pacjentów w każdym wieku, u których wystąpił niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy, zwracając głównie uwagę na brak alternatywnych metod leczenia i niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną.

Panel ekspertów Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) rozpatrzył wniosek firmy Alexion w dniach 24 czerwca 2022 r. i 14 października 2022 r.; zalecono finansowanie sebelipazy alfa ze środków publicznych w grudniu 2022 r. w leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej o początku w wieku niemowlęcym (LAL-D) [95].

Negatywne opinie odnośnie refundacji sebelipazy alfa wydały: *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w 2017 roku [78] oraz *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) w 2018 roku [83]. Agencje nie wydały zgody na refundację interwencji wnioskowanej ze względu na zbyt wysoki koszt, aby uznać terapię za opłacalną w kontekście niepewności co do potencjalnych długoterminowych korzyści leczenia. Niemniej jednak agencja NICE w 2024 roku zarekomendowała sebelipazę alfa jako opcję w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Wolmana (szybko postępujący niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy) wyłącznie u pacjentów w wieku do 2 lat w chwili rozpoczęcia leczenia [90].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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-analazy-uwzględnione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (maj 2024).
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/> (maj 2024).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <https://bipold.aotm.gov.pl/> (maj 2024).
- [4] Obwieszczenie Ministra 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-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (maj 2024)
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kanuma®.
- [6] Uzgodniony program lekowy „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10: E75.5 E75.6)“.
- [7] Dane udostępnione przez Zamawiającego: Kanuma® Global Value Dossier, version 1.0, maj 2023.
- [8] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/E75.5> (maj 2024)
- [9] Lebensztejn DM, Socha P. Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej. *Gastroenterologia Praktyczna* 2016, 4 (33), 65-66. <https://gastroenterologia-praktyczna.pl/a4124/Niedobor-kwasnej-lipazy-lizosomalnej.html/>
- [10] Reiner Z, Guardamagna O, Nair D i wsp. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014, 235, 21-30.
- [11] 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.
- [12] Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *Ama am j dis child*, 1956;91(3): 282–286.
- [13] Fredrickson DS. Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med*, 1963, 58: 718.
- [14] Burke JA, Schubert WK. Deficient activity of hepatic acid lipase in cholesterol ester storage disease. *Science* 1972, 176: 309-310.
- [15] 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.
- [16] Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M i wsp. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27: 1866-1868.
- [17] Scott SA, Liu B, Nazarenko I i wsp. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 2013, 58: 958-965.
- [18] Stitzel NO, Fouchier SW, Sjouke B i wsp. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013, 33: 2909-2914.
- [19] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE. Prevalence of lysosomal storage disorders. *J Am Med Assoc* 1999, 281: 249-254.
- [20] Jurecka A, Opoka-Winarska V, Ługowska A i wsp. Choroba Wolmana. *Pediatrics Polska* 2013, 64-68.
- [21] Jurecka A, Opoka-Winarska V, Ługowska A i wsp. Choroba spichrzania estrów cholesterolu. *Pediatrics Polska* 2013, 88: 69-74.

- [22] EMA. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation, EMA/COMP/470354/2015, 1-2.
- [23] EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, Kanuma, sebelipaza alfa. EMA/446507/2015, 1-3.
- [24] Tylki-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.
- [25] Goldstein JL, Dana SE, Faust JR. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. J Biol Chem 1975, 250: 8487-8495.
- [26] Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. J Clin Invest 2002, 109: 1125-1131.
- [27] Ginsberg HN, Le NA, Short MP i wsp. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. J Clin Invest 1987, 80: 1692-1697.
- [28] Cummings MH, Watts GF. Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in cholesteryl ester storage disease. Clin Chem 1995, 41: 111-114.
- [29] Pagani F, Pariyarath R, Garcia R i wsp. New lysosomal acid lipase gene mutants explain the phenotype of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. J Lipid Res 1998, 39: 1382-1388.
- [30] Porto AF. Lysosomal acid lipase deficiency: diagnosis and treatment of Wolman and cholesteryl ester storage diseases. Pediatr Endocrinol Rev 2014, 12 (suppl. 1), 125-132.
- [31] Himes RW, Barlow SE, Bove K i wsp. Lysosomal acid lipase deficiency unmasked in two children with nonalcoholic fatty liver disease. Pediatrics 2016, 138.
- [32] Hamilton J, Jones I, Srivastava R i wsp. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalostat 2. Clin Chim Acta 2012, 413, 1207-1210.
- [33] Assmann G, Seedorf U. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesterol ester storage disease. W: Scriver CR, red. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw Hill Inc; 1995. 2563-2587.
- [34] Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E i wsp. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genet Med 2016, 18, 452-458.
- [35] 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, 8,12(1): 25.
- [36] Aslanidis C, Ries S, Fehringer P i wsp. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. Genomics 1996, 33: 85-93.
- [37] Stein J, Garty BZ, Dror Y i wsp. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. Eur J Pediatr 2007, 166: 663-666.
- [38] Boldrini R, Devito R, Biselli R i wsp. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. Pathol Res Pract 2004, 200: 231-240.
- [39] 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.
- [40] Kohli R, Ratzu V, Fiel M i wsp. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. Molecular Genetics and Metabolism 2020, Volume 129, Issue 2: 59-66.
- [41] Jones SA, Bernstein DL, Bialer MG i wsp. Severe and rapid disease course in the natural history of infants with lysosomal acid lipase deficiency. Mol Genet Metab 2014, 111: S57-S58.
- [42] Eto Y, Kitagawa T. Wolman's disease with hypolipoproteinemia and acanthocytosis: clinical and biochemical observations. J Pediatr 1970, 77: 862-867.
- [43] Haller W, Sharif K, Millar AJ i wsp. Gallbladder dysfunction in cholesterol ester storage disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010, 50: 555-558.
- [44] Schaub J, Janka GE, Christomanou H. Wolman's disease: clinical, biochemical and ultrastructural studies in an unusual case without striking adrenal calcification. Eur J Pediatr 1980, 135: 45-53.

- [45] Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL i wsp. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr* 1977, 90: 910-914.
- [46] Freudenberg F, Bufler P, Ensenauer R. Cholesteryl ester storage disease: an easily missed diagnosis in oligosymptomatic children. *Z Gastroenterol* 2013, 51: 1184-1187.
- [47] Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012, 60: 1107-1113.
- [48] Decarlis S, Agostoni C, Ferrante F. Combined hyperlipidaemia as a presenting sign of cholesteryl ester storage disease. *J Inherit Metab Dis* 2009, 32 (Suppl. 1): S11-S13.
- [49] Reiner Z. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013, 10: 453-464.
- [50] Gasche C, Aslanidis C, Kain R i wsp. A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. *J Hepatol* 1997, 27: 744-750.
- [51] Levy R, Ostlund Jr RE, Schonfeld G i wsp. Cholesteryl ester storage disease: complex molecular effects of chronic lovastatin therapy. *J Lipid Res* 1992, 33: 1005-1015.
- [52] 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_REOPTR.pdf (sierpień 2023)
- [53] Tolar J, Petryk A, Khan K i wsp. Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant* 2009, 43: 21-27.
- [54] Australian Government, Department of Health and Aged Care. Guidelines for the treatment of infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) through the Life Saving Drugs Program, 2023.
- [55] 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.
- [56] 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 Dec 14;16(1):507.
- [57] CADTH Common Drug Review, Clinical Review Report Sebelipase Alfa (Kanuma), November 2018, 1-97.
- [58] Witalis E, Mikołuc B, Car H i wsp. Jakość życia osób z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu i ich opiekunów. *Pediatr Pol* 2018; 93 (2): 148–152.
- [59] Pianta RC, Marvin RS, Britner PA i wsp. Mothers' resolution of their children's diagnosis: Organized patterns of caregiving representations. *Infant Ment Health J* 1996; 17: 239-256.
- [60] Hatzmann J, Heymans HS, Ferrer-i-Carbonell A i wsp. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health-related quality of life-results from the care project. *Pediatrics* 2008; 122: 1030-1038.
- [61] Fidika A, Salewski C, Goldbeck L. Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 54.
- [62] Balwani M, Balistreri W, D'Antiga i wsp. Clinical manifestations of LAL-D: The international lysosomal acid lipase deficiency registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 2019;126(2): S27.
- [63] Nascimbeni F, Vici CD, Gentilucci UV i wsp. AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement. *Digestive and Liver Disease* 2020;52(4):359-367.
- [64] Burton BK, Balwani M, Feillet F i wsp. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *The New England journal of medicine* 2015;373(11): 1010-1020.
- [65] Wilson DP, Patni N. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. National Institutes of Health, 2020.
- [66] Crocker AC, Vawter GF, Neuhauser EB i wsp. Wolman's disease: three new patients with a recently described lipodosis. *Pediatrics* 1965;35: 627-640.
- [67] Hassall S, Smith DM, Rust S i wsp. "Why them, why me, why us?" The experiences of parents of children with lysosomal acid lipase deficiency: an interpretative phenomenological analysis study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2022;17(1):193.

- [68] Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy* 2015;119(7): 964-979.
- [69] Guest JF, Ingram A, Ayoub N i wsp. Healthcare resource use and costs of managing children and adults with lysosomal acid lipase deficiency at a tertiary referral centre in the United Kingdom. *Plos one* 2018;13(2):e0191945.
- [70] Ward S, Jones ML, Pandor A i wsp. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment-Southampton* 2007;11(14).
- [71] Tsochatzis EA, Crossan C, Longworth L i wsp. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;60(3): 832-843.
- [72] Lum SH, Minkov M, Jones S i wsp. Outcome of Haematopoietic Cell Transplantation in Children with Lysosomal Acid Lipase Deficiency: A Study on Behalf of the Ebmt Inborn Errors Working Party. *Bone Marrow Transplantation* 2021;56: 260-261.
- [73] Bernstein DL, Lobritto S, Iuga A i wsp. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure- clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018;124(1):11-19.
- [74] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2021 z dnia 24 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Kanuma (sebelipazum 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/SRP/U_22_128_24052021_s_56_Kanuma_sebelipazum_alfa_w_ref_zacz_REOPTR.pdf (sierpień 2023)
- [75] Rekomendacja nr 56/2021 z dnia 25 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny 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/REK/BP_RP_56_2021_Kanuma_REOPTR.pdf (sierpień 2023)
- [76] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/sebelipase-alfa-solution-concentrate-for-i-v-infusion-20-mg-in-10-mL-%20Kanuma> (sierpień 2023)
- [77] <https://www.cadth.ca/sebelipase-alfa> (sierpień 2023)
- [78] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-lysosomalacidlipasedeficiencysebelipasealfaid737/documents> (sierpień 2023)
- [79] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sebelipase-alfa-kanuma-nonsub-smc2437/> (sierpień 2023)
- [80] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sebelipase-alfa-kanuma/> (sierpień 2023)
- [81] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2788570/fr/kanuma-sebelipase-alfa (sierpień 2023)
- [82] <https://www.g-ba.de/beschluesse/4860/> (sierpień 2023)
- [83] <https://www.ncpe.ie/sebelipase-alfa-kanuma/> (sierpień 2023)
- [84] <https://www.sbu.se/en/> (sierpień 2023)
- [85] Lipiński P, Ługowska A, Zakharova EY i wsp. Diagnostic Algorithm for Cholesteryl Ester Storage Disease: Clinical Presentation in 19 Polish Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Oct;67(4):452-457.
- [86] https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en
- [87] Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich. *Monitor Polski, Dziennik Urzędowy Rzeczypospolitej Polski.* https://monitorpolski.gov.pl/M2021000088301.pdf#xd_co_f=YzBhYzliODYtY2MxZS00YzdjLWE4ZTgtZDNkODhjOWFiOTZi (wrzesień 2023)
- [88] <https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-176-a-nbp-2023-z-dnia-2023-09-12/> (wrzesień 2023)
- [89] EMA. Assessment Report, Kanuma, international non-proprietary name: sebelipase alfa. EMA/514387/2015.
- [90] <https://www.nice.org.uk/guidance/hst30>
- [91] 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789691/>
- [92] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>

- [93] Del Angel G, Hutchinson AT, Jain NK i wsp. Large-scale functional LIPA variant characterization to improve birth prevalence estimates of lysosomal acid lipase deficiency. *Hum Mutat.* 2019;40(11):2007-2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6852163/>
- [94] CADTH <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/si0003-kanuma-cadth-drug-implementation-advice.pdf> ,
- [95] PBAC <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2023-04/life-saving-drugs-program-sebelipase-alfa-kanuma-outcome-statement.pdf>
- [96] NHS <https://www.england.nhs.uk/2023/11/first-ever-therapy-for-rare-genetic-disease-in-babies-to-save-lives-on-the-nhs/>

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10: E75.5 E75.6)” [6].	13
Tabela 2. Klasyfikacja niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [8].	15
Tabela 3. Charakterystyka niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby - porównanie choroby Wolmana i choroby spichrzania estrów cholesterolu [21].	18
Tabela 4. Zakres cech klinicznych i markerów występujących w surowicy świadczących o niedoborze lizosomalnej kwaśnej lipazy u dzieci i dorosłych [10].	21
Tabela 5. Podsumowanie objawów systemowych i związanych z nimi konsekwencji, u pacjentów cierpiących na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy [7].	21
Tabela 6. Dodatkowe kryteria kliniczne, które należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i gospodarki lipidowej, skłaniające do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy [7].	23
Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej według ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT [52].	27
Tabela 8. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej przez pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy na podstawie retrospektywnego przeglądu w Wielkiej Brytanii [69].	32
Tabela 9. Monitorowanie przebiegu niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy [40].	36
Tabela 10. Sposób finansowania w Polsce różnych terapii stosowanych wspomagająco w leczeniu pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku (stan na maj 2024) [4].	37
Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, z wyszczególnieniem interwencji wnioskowanej (sierpień 2023, uzupełnienie: maj 2024).	40
Tabela 12. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniu LAL-CL02 – populacja dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (choroba o późnym początku) [55].	48
Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (sebelipaza alfa) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (maj 2024).	57
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana (sebelipaza alfa) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (sierpień 2023; uzupełnienie: maj 2024).	59
Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [5].	69

9. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas od urodzenia do śmierci w populacji pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Górna linia to „górną 95% granicą ufności”, środkowa ciągła linia to „oszacowana funkcja przeżycia”, a dolna linia to „dolną 95% granicą ufności” [34].	29
--	----

10. SPIS RYCIN

Rycina 1. Zalecane kryteria przesiewowe w kierunku niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D) u pacjentów w ocenie początkowej lub nieotrzymujących terapii obniżających poziom lipidów. ALT - aminotransferaza alaninowa; BMI - wskaźnik masy ciała; FCH – rodzinna hiperlipidemia złożona; HeFH - heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein wysokiej gęstości; LAL, lizosomalna kwaśna lipaza; LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości.	24
--	----

ANEKS

10.1. RÓŻNICOWANIE NIEDOBORU LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY

Zaburzenia lipidowe mogą występować w każdym wieku, a profil lipidowy jest nie do odróżnienia od profilu występującego w przypadku częstszych hipercholesterolemii genetycznych. Często występujące zaburzenia czynności wątroby, a zwłaszcza powiększenie wątroby jest niemal powszechnym objawem w chwili rozpoznania niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy. Te cechy fenotypowe są niespecyficzne i pokrywają się z innymi chorobami, co może wyjaśniać powszechne niediagnozowanie tego schorzenia [11]. Wczesny fenotyp niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy należy więc różnicować z rodzinną hipercholesterolemią, rodzinną hiperlipidemią, hipercholesterolemią wielogenową, rodzinną wadliwą lipoproteiną B, chorobą Niemann-Picka typu C, chorobą Gauchera, glikogenozami, galaktozemią, neuroblastomą i zespołem hemofagocytarnym, a późny fenotyp z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby (ang. *Non-alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) i hiperlipidemią [31].

Niemniej jednak możliwe jest odróżnienie niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy od wymienionych schorzeń na podstawie kilku prostych zasad. Po pierwsze, szczegółowa analiza wywiadu rodzinnego może odróżnić choroby autosomalne dominujące (np. rodzinną hipercholesterolemię, rodzinną hiperlipidemię i hipercholesterolemię wielogenową) od chorób autosomalnie recesywnych. Po drugie, należy przeprowadzić ocenę pełnego profilu immunologicznego, aby wykluczyć bardziej powszechne zaburzenia, takie jak wirusowe zapalenie wątroby i autoimmunologiczną chorobę wątroby [48]. W przeciwieństwie do osób z zespołem metabolicznym, który wiąże się również z dyslipidemią, stłuszczeniem wątroby i podwyższoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych, pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy mogą nie być otyli [10].

10.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO KANUMA®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [5].

Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [5].

	Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [5]
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB14
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko zabarwionego roztwór.

Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [5]	
Mechanizm działania	<p style="text-align: center;"><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Sebelipaza alfa jest rekombinowaną ludzką lizosomalną kwaśną lipazą (ang. <i>Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase</i>, rHLAL). Sebelipaza alfa wiąże się z receptorami na powierzchni komórek za pośrednictwem glikanów obecnych na powierzchni białka, a następnie przemieszcza się do wnętrza lizosomów. Sebelipaza alfa katalizuje zachodzącą w lizosomach hydrolizę estrów cholesterolu i triglicerydów do wolnego cholesterolu, glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych. Uzupełnienie niedoboru enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy prowadzi do zmniejszenia zawartości tłuszczu w wątrobie i aktywności aminotransferaz oraz umożliwia metabolizm estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach, prowadząc do zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów, a zwiększenia stężenia cholesterolu HDL. W wyniku zmniejszenia zawartości substratów w jelitach dochodzi do poprawy wzrostu.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Kanuma® jest wskazany do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. <i>Enzyme Replacement Therapy</i>, ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. <i>Lysosomal Acid Lipase</i>, LAL).</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Leczenie produktem Kanuma® powinno być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w postępowaniu u pacjentów z niedoborem LAL, innymi zaburzeniami metabolicznymi lub przewlekłymi chorobami wątroby. Produkt KANUMA powinien być podawany przez wyszkolony fachowy personel medyczny ze znajomością postępowania w nagłych sytuacjach medycznych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Ważne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia po rozpoznaniu niedoboru LAL.</p> <p><u>Pacjenci z szybką progresją niedoboru LAL występująca w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia</u> Zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg masy ciała lub 3 mg/kg masy ciała w postaci infuzji dożyłnej podawanej raz na tydzień, zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Zwiększenie dawki początkowej do 3 mg/kg masy ciała należy rozważyć w zależności od ciężkości choroby i szybkości progresji.</p> <p>Należy rozważyć zwiększenie dawki w zależności od suboptymalnej odpowiedzi klinicznej i kryteriów biochemicznych, w tym m.in. niedostatecznego wzrostu, pogorszenia wyników oznaczeń markerów biochemicznych (np. aktywności aminotransferaz wątrobowych, stężenia ferrytyny, stężenia białka C-reaktywnego i parametrów krzepnięcia), utrzymywania się lub nasilenia powiększenia narządu, zwiększenia częstości występowania współistniejących zakażeń oraz utrzymującego się nasilenia innych objawów (np. ze strony układu pokarmowego):</p> <ul style="list-style-type: none"> - należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg masy ciała w przypadku suboptymalnej odpowiedzi klinicznej; - należy rozważyć dodatkowe zwiększenie dawki do 5 mg/kg masy ciała w przypadku utrzymywania się suboptymalnej odpowiedzi klinicznej. <p>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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież oraz pacjenci dorośli z niedoborem LAL</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa dla dzieci i dorosłych bez szybko postępującej postaci niedoboru LAL, który wystąpił przed 6. miesiącem życia, wynosi 1 mg/kg masy ciała w postaci infuzji dożyłnej 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 oznaczeń markerów biochemicznych, utrzymywanie się lub nasilenie powiększenia narządu oraz utrzymujące się nasilenie innych objawów (np. ze strony układu pokarmowego).</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>W oparciu o aktualną znajomość farmakokinetyki i farmakodynamiki sebelipazy alfa nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>W oparciu o aktualną znajomość farmakokinetyki i farmakodynamiki sebelipazy alfa nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p>

	Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [5]
	<p style="text-align: center;"><u>Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sebelipazy alfa u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i nie można zalecić innych schematów dawkowania dla takich pacjentów.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci z nadwagą</u></p> <p>Nie określono dokładnie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sebelipazy alfa u pacjentów z nadwagą, w związku z czym nie można zalecić innych schematów dawkowania dla takich pacjentów.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Decyzję o podawaniu sebelipazy alfa niemowlętom z potwierdzoną niewydolnością wielonarządową należy pozostawić do uznania lekarza prowadzącego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>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. Produkt Kanuma® należy podawać przez filtr 0,2 μm.</p>
<p style="text-align: center;">Przeciwwskazania</p>	<p>Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, jeśli próby ponownego podania okażą się nieskuteczne, na jaja lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p style="text-align: center;">Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p style="text-align: center;"><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna</u></p> <p>Zgłaszano 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.</p> <p>Po pierwszej infuzji sebelipazy alfa, w tym po pierwszej infuzji po zwiększaniu dawki, należy przez 1 godzinę obserwować pacjentów, czy występują u nich jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Postępowanie w razie reakcji nadwrażliwości może obejmować chwilowe wstrzymanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) 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.</p> <p>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.</p> <p>Ten produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości białek jaja. Pacjenci z rozpoznaną alergią na jaja byli wykluczeni z badań klinicznych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Immunogenność</u></p> <p>Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. W programie badań klinicznych sebelipazy alfa pacjentów poddawano rutynowym badaniom w kierunku przeciwciał przeciwko leкови (ang. <i>Anti-Drug Antibodies</i>, ADA), ukierunkowanych przeciw sebelipazie alfa w celu oceny możliwości immunogenności sebelipazy alfa. Pacjentów, którzy uzyskali dodatni wynik badań w kierunku ADA, badano także pod kątem hamującego działania przeciwciał. Hamujące działanie wykryto w badaniach klinicznych w pewnych punktach czasowych po rozpoczęciu badania. Zasadniczo nie można wyciągnąć wniosków na temat związku między wystąpieniem ADA/przeciwciał neutralizujących i powiązаныmi reakcjami nadwrażliwości lub suboptymalną odpowiedzią kliniczną.</p>

	Kanuma® (sebelipaza alfa, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [5]
	<p>W badaniach klinicznych u 3 pacjentów będących homozygotami pod kątem delecji w obu allelach genów lizosomalnej kwaśnej lipazy A (LIPA) i 25-hydroksylazy cholesterolu wystąpiło hamujące działanie przeciwciał związane z suboptymalną odpowiedzią kliniczną. Pacjenci ci zostali poddani leczeniu immunomodulującemu w monoterapii lub w skojarzeniu z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Haematopoietic Stem Cell Transplant</i>, HSCT) bądź przeszczepieniem szpiku kostnego (ang. <i>Bone Marrow Transplant</i>, BMT), co poskutkowało poprawą odpowiedzi klinicznej na sebelipazę alfa.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>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.</p>
Działania niepożądane	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u> 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, świsł krtaniowy, niedotlenienie, bledność i biegunkę.</p>
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Ciąża</u> 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.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> 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.</p> <p><u>Płodność</u> Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu sebelipazy alfa na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego upośledzenia płodności.</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	<p>Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Alexion Europe SAS 103-105 rue Anatole France 92300 Levallois-Perret Francja</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/15/1033/001</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020</p>

10.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Kanuma® (sebelipaza alfa 2 mg/ml) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	17.10.2023 (uzupełnienie: maj 2024)

Pytani	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na 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 problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 11.1.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 11.1.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 11.1.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 11.1.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.

<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7. i 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7. i 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7. i rozdz. 3.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 3. i rozdz. 11.2.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3. i 11.4.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 11.2.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 11.2.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to</i>	Tak, rozdz. 2.8, 3 i 4.

<i>technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.7. i 2.8.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejestry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5. i 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5. i 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5. i 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5. i 2.3.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5. i 2.3.