



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.423.1.29.2024

Data ukończenia: 28.06.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
Nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. z 2023 r., poz. 2345)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	64
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	64

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	64
4.3.	Komentarz Agencji	66
5.	Ocena analizy ekonomicznej	72
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	72
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	74
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	79
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	79
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	79
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	82
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	83
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	84
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	84
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	85
5.4.	Komentarz Agencji	85
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	87
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	87
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	87
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	88
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	89
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	90
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	91
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	92
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	93
6.4.	Komentarz Agencji	93
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	95
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	96
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	97
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	101
11.	Kluczowe informacje i wnioski	103
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	112
13.	Źródła	113
14.	Załączniki	115

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.04.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2922.2023.12.DGO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

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

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDAKTOWANE] za 1 fiolkę koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 10 ml, kod GTIN: 05391527744375

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.04.2024 r., znak PLR.4500.2922.2023.12.DGO (data wpływu do AOTMiT 03.04.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Ponadto MZ zwrócił się z prośbą o ocenę czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w punkcie „Kryteria oceny skuteczności terapii” uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności przedmiotowej terapii w ramach ww. programu, a jeśli nie, to poprosił o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku niniejszego leczenia.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.04.2024 r., znak OT.423.1.29.2024.2.PZ. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.06.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██, Kanuma (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego, Analiza problemu decyzyjnego (APD), Centrum HTA, Kraków, październik 2023 (uzupełnienie: maj 2024);
- ██, Kanuma (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego, Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Centrum HTA, Kraków, wrzesień-październik 2023 (uzupełnienie: maj 2024);
- ██, Kanuma (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego, Analiza ekonomiczna, Centrum HTA, Kraków, maj 2024;
- ██, Kanuma (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA, Kraków, maj 2024;
- Kanuma (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w ramach programu lekowego, Uzupełnienie, Centrum HTA, Kraków, maj 2024.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kanuma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 10 ml, GTIN: 05391527744375
Kod ATC	A16AB14 Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy
Substancja czynna	sebelipaza alfa
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”
Dawkowanie	<p><i>Ważne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia po rozpoznaniu niedoboru LAL.</i> <i>(...) W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy rozważyć premedykację zgodnie ze standardem opieki.</i></p> <p><u>Pacjenci z szybką progresją niedoboru LAL występującą w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia</u> <i>Zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg mc. lub 3 mg/kg mc. W postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień, zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Zwiększenie dawki początkowej do 3 mg/kg mc. Należy rozważyć w zależności od ciężkości choroby i szybkości progresji.</i></p> <p><i>Należy rozważyć zwiększenie dawki w zależności od suboptymalnej odpowiedzi klinicznej i kryteriów biochemicznych, w tym np. niedostatecznego wzrostu (zwłaszcza obwodu w połowie długości ramienia – ang. mid-upper arm circumference, MUAC), 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):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. W przypadku suboptymalnej odpowiedzi klinicznej; - należy rozważyć dodatkowe zwiększenie dawki do 5 mg/kg mc. W przypadku utrzymywania się suboptymalnej odpowiedzi klinicznej. <p><i>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 mc. podawane raz na tydzień, przy czym jeden pacjent otrzymywał większą dawkę 7,5 mg/kg mc. raz na tydzień. Nie badano dawek większych niż 7,5 mg/kg mc.</i></p> <p><u>Dzieci i młodzież oraz pacjenci dorośli z niedoborem LAL</u> <i>Zalecana dawka dla dzieci i dorosłych bez szybko postępującej postaci niedoboru LAL, który wystąpił przed 6. miesiącem życia, wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na dwa tygodnie. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. 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 np. aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT i AspAT), parametrów metabolizmu lipidów (TC, LDL-c, HDL-c, TG), utrzymywanie się lub nasilenie powiększenia narządu oraz utrzymujące się nasilenie innych objawów (np. ze strony układu pokarmowego).</i></p> <p><u>Szczególne populacje</u> <i>Zaburzenia czynności nerek/wątroby</i> W oparciu o aktualną znajomość farmakokinetyki i farmakodynamiki sebelipazy alfa nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek/wątroby.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</i> <i>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.</i></p> <p><i>Pacjenci z nadwagą</i> <i>Nie określono dokładnie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sebelipazy alfa u pacjentów z nadwagą, w związku z czym nie można obecnie zalecić innych schematów dawkowania dla takich pacjentów.</i></p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p>

	Decyzję o podawaniu sebelipazy alfa niemowlętom z potwierdzoną niewydolnością wielonarządową należy pozostawić do uznania lekarza prowadzącego.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sebelipaza alfa jest rekombinowaną ludzką kwaśną lipazą lizosomalną (ang. recombinant human lysosomal acid lipase, rhLAL). Sebelipaza alfa wiąże się z receptorami na powierzchni komórek za pośrednictwem glikanów obecnych na powierzchni białka, a następnie przemieszcza się do wnętrza lizosomów. Sebelipaza alfa katalizuje zachodzącą w lizosomach hydrolizę estrów cholesterolu i triglicerydów do wolnego cholesterolu, glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych. Uzupelnienie niedoboru enzymu LAL prowadzi do zmniejszenia zawartości tłuszczu w wątrobie i aktywności aminotransferaz oraz umożliwia metabolizm estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach, prowadząc do zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów, a zwiększenia stężenia cholesterolu HDL. W wyniku zmniejszenia zawartości substratów w jelitach dochodzi do poprawy wzrostu.

Źródło: ChPL Kanuma

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1033/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy, ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej (ang. lysosomal acid lipase, LAL)
Status leku sierociego	Tak, w niedoborze kwaśnej lipazy lizosomalnej
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p> <p>Wymóg przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs).</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w <u>Planie zarządzania ryzykiem</u>.</p> <p>Przed wprowadzeniem produktu Kanuma do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z krajowymi władzami rejestracyjnymi format i treść programu edukacyjnego, w tym nośniki komunikacyjne, metody dystrybucji i inne aspekty programu. Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Kanuma jest dopuszczony do obrotu, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego, którzy, jak można oczekiwać, będą stosować produkt Kanuma, będą mieć dostęp do materiałów edukacyjnych.</p> <p><u>Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu:</u></p> <p>podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional Post-Authorisation Safety Study, PASS): Rejestr pacjentów z niedoborem LAL: nieinterwencyjny, wielośrodkowy prospektywny rejestr przebiegu choroby i skutków klinicznych obejmujący pacjentów z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej w celu lepszego poznania choroby, jej progresji i powiązanych z nią powikłań, jak również oceny długookresowej skuteczności (normalizacja czynności wątroby) i bezpieczeństwa stosowania produktu Kanuma (w szczególności reakcji nadwrażliwości włącznie z reakcją anafilaktyczną i powstawania przeciwciał przeciwko lekowi mogących mieć wpływ na odpowiedź na leczenie) zgodnie z uzgodnionym protokołem (termin: raporty okresowe oczekiwane są co 2 lata, końcowy raport z badania oczekiwany jest w styczniu 2027 r.).</p> <p>Produkt leczniczy Kanuma będzie dodatkowo monitorowany (został oznaczony czarnym trójkątem).</p>

Źródło: ChPL Kanuma, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kanuma> (dostęp 09.05.2024 r.),
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-10-827> (dostęp 09.05.2024 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia lekiem Kanuma była przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. (zlecenie nr 43/2021 w BIP Agencji¹) w ramach wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2021² i Rekomendacja Prezesa

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7320-43-2021-zlc>

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/043/SRP/U_22_128_24052021_s_56_Kanuma_sebelipazum_alfa_w_ref_zacz_RE_OPTR.pdf

AOTMiT nr 56/2021³ były negatywne, przy czym Rada Przejrzystości wskazała, że można rozważyć refundację ocenianego leku w populacji pediatrycznej, z szybko postępującą chorobą, brakiem lub ze śladową aktywnością kwaśnej lipazy lizosomalnej, 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. Prezes Agencji uznał, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach. Podsumowanie opublikowanych ocen znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2021 z dnia 24.05.2021 r.</p>	<p><i>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)”.</i></p> <p><i>Równocześnie Rada wskazuje, że można rozważyć refundację leku, w populacji pediatrycznej, z szybko postępującą chorobą, brakiem lub ze śladową aktywnością kwaśnej lipazy lizosomalnej, 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.</i></p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska: (...)</u></p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Równocześnie Rada wskazuje, że można rozważyć refundację leku, szczególnie w populacji pediatrycznej, z szybko postępującą chorobą, pod warunkiem bardzo znaczącego obniżenia kosztów terapii.</i></p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 56/2021 z dnia 25.05.2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kanuma, Sebelipazum alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05391527744375, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł <p>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 rekomendacji:</u></p> <p>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> <p>Ocena skuteczności wnioskowanej technologii u dzieci i dorosłych opiera się na wynikach porównania sebelipazy alfa (SEB) z placebo na podstawie randomizowanego badania ARISE (LAL-CL02) oraz jednoramiennego badania LAL-CL06.</p> <p>Bardzo istotny jest fakt, że w badaniach ARISE i LAL-CL06 nie analizowano bezpośrednio wpływu terapii na przeżycie chorych dzieci i dorosłych. Może to sugerować nieznaczny wpływ choroby na długość życia pacjentów z późną postacią LAL-D (niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej, ang. lysosomal acid lipase deficiency). Świadczą o tym również założenia analizy ekonomicznej dla tej postaci choroby (100-letni horyzont czasowy).</p> <p>Ocenianymi pod względem skuteczności punktami końcowymi były m. in. parametry związane z funkcjonowaniem wątroby, zmiana stężenia lipidów, czy ocena wątroby i śledziony. W badaniu ARISE wykazano przewagę wnioskowanej terapii, m.in. w podgrupach pacjentów w zakresie normalizacji aktywności AIAT (ang. alanine transaminase, aminotransferaza alaninowa), AspAT (ang. aspartate aminotransferase, aminotransferaza asparaginianowa), GGT (glutamylotransferaza), zmniejszenia aktywności tych enzymów, zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL czy [redacted]. Terapia ta nie wiąże się więc z możliwością wyleczenia tych pacjentów i wpływa na zmianę parametrów dotyczących funkcjonowania części organów wewnętrznych.</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa, w fazie zaślepionej badania ARISE u chorych stosujących sebelipazę alfa najczęściej odnotowywano występowanie bólu głowy, gorączki oraz zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunki i ból jamy ustnej. Występowanie zapalenia gardła było istotnie statystycznie częstsze u pacjentów z grupy kontrolnej.</p>

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/043/REK/BP_RP_56_2021_Kanuma_REOPTR.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Należy zauważyć, że zarówno w obu grupach chorych z badania ARISE, jak i w badaniu LAL-CL06, badani mogli stosować leczenie wspomagające (leki obniżające stężenie lipidów) w czasie ich trwania. Badanie LAL-CL06 oraz fazę przedłużoną badania ARISE charakteryzuje również brak zaślepienia.</p> <p>Odrębną populację chorych stanowią niemowlęta z szybko postępującą postacią LAL-D. Należy zauważyć, iż u tych pacjentów, objawy są nasilone, a postęp choroby w krótkim czasie może spowodować dysfunkcję narządów i prowadzić do wystąpienia zgonu pacjenta przed ukończeniem pierwszego roku życia.</p> <p>W populacji niemowląt, skuteczność terapii sebelipazą alfa oparto w dużej mierze na wynikach jednoramiennego badania VITAL (LAL-CL03), które zestawiono względem historycznej grupy kontrolnej nieleczonych chorych z badania LAL-1-NH01, opisującego naturalny przebieg choroby. Zaobserwowano różnice w odniesieniu do przeżycia niemowląt, które wykazywały brak wzrostu lub inne oznaki szybko postępującej choroby w czasie pierwszych 6 mies. ż., a ok. 67% chorych stosujących sebelipazę alfa osiągnęło co najmniej 12 miesięcy życia. W historycznej grupie kontrolnej żadne z 21 niemowląt nie dożyło 8 mies. ż.</p> <p>Zaobserwowano również [redacted] Zmiany odnotowano już od 1 tygodnia terapii.</p> <p>W badaniach nie odnotowano przypadków zgonu, które zostałyby uznane za związane z badanym lekiem. W badaniu VITAL u niemowląt najczęściej występowały takie zdarzenia niepożądane jak: biegunka i wymioty, gorączka, kaszel, katar i zapalenie nosogardzieli. U 4 chorych zaobserwowano łagodne reakcje związane z wlewem. W badaniu LAL-CL08 ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich niemowląt. [redacted]</p> <p>W związku z powyższym, wydaje się, iż ewentualnie niemowlęta z wczesną postacią choroby, odniosłyby korzyść z zastosowania wnioskowanej technologii. Jednakże należy mieć na uwadze ograniczenia związane z czasem obserwacji (okres obserwacji wynosił do 5 lat, występowały różne punkty odcięcia danych) oraz z jednoramiennym badaniem.</p> <p>Przedstawione w analizie wyniki charakteryzuje duży stopień heterogeniczności ze względu na różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach (m.in. postać choroby, wiek uczestników badania), w związku z powyższym należy zachować znaczną ostrożność przy porównywaniu wyników odnoszących się do oceny poszczególnych parametrów.</p> <p>Obecność przeciwciał przeciwko lekowi potwierdzono u części pacjentów z analizowanych badań, a u tych pacjentów z badania LAL-CL08 (6 pacjentów) oraz 2 pacjentów z badania VITAL zaobserwowano również obecność przeciwciał neutralizujących. W związku z obecnością przeciwciał neutralizujących u 1 chorego wystąpiła nieoptymalna odpowiedź na leczenie (określona w protokole badania LAL-CL08).</p> <p>W odniesieniu do analizowanego wskazania, należy również zwrócić uwagę na brak dostępności innych refundowanych opcji leczenia, które wpływają na zahamowanie progresji choroby.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę, stosowanie produktu leczniczego Kanuma w miejsce leczenia wspomagającego jest [redacted]</p> <p>[redacted] Zgodnie z powyższym, wnioskowana technologia [redacted]</p> <p>Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała, że objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu wiązałoby się [redacted]</p> <p>[redacted] Należy podkreślić, że z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, przeprowadzone oszacowania obciążone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania wydatków płatnika publicznego, które byłyby związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.</p> <p>Uwzględniono również odnalezione rekomendacje refundacyjne. W przypadku rekomendacji negatywnych wskazywano na wysokie koszty wnioskowanej terapii oraz ograniczone dowody na skuteczność kliniczną czy niepewność dotyczącą długoterminowych korzyści płynących z leczenia.</p> <p>Powyższe dowody naukowe i zebrane dane nie stanowią wystarczających przesłanek za wydaniem pozytywnej rekomendacji.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p><i>Instrument dzielenia ryzyka będzie miał zastosowanie w przypadku objęcia Leku refundacją przy łącznym spełnieniu następujących warunków:</i></p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie i opis programu lekowego

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><i>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>W programie finansuje się leczenie sebelipazą alfa zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</i></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 LIPA; 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 w 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. <p><i>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</i></p>

	<p>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.</p> <p>Decyzją Zespołu Koordynacyjnego o programie włączane są również pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającą 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.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	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.
Kryteria oceny skuteczności leczenia	<p>Weryfikacji skuteczności leczenia dokonuje:</p> <p>co 3 miesiące – w postaci wczesnej choroby lub</p> <p>co 6 miesięcy – w postaci późnej choroby</p> <p>Zespół Koordynacyjny, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii biorąc pod uwagę m. in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak stabilizacji lub poprawy stanu pacjenta, określony przez Zespół Koordynujący na podstawie karty monitorowania terapii, w okresie: <ol style="list-style-type: none"> a) 3 miesięcy terapii – w postaci wczesnej choroby, b) 6 miesięcy terapii – w postaci późnej choroby; 2) znaczna progresja choroby definiowana jako: <p>podwyższenie aktywności ALT lub AST do >5x GGN i co najmniej dwukrotność najwyższej wartości przed leczeniem jednocześnie z wystąpieniem przynajmniej jednego z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) wzrost stężenia bilirubiny całkowitej do >3x GGN i co najmniej dwukrotności najwyższej wartości przed leczeniem; b) wydłużenie PT \geq4 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 uniemożliwiające kontynuację leczenia; 7) 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.
Schemat dawkowania leku w programie	Dawkowanie i sposób podawania sebelipazy alfa prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji	<p>1. Postać wczesna choroby</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL) w teście suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej; 2) badanie molekularne genu LIPA; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 5) oznaczenie stężenia sodu w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi; 7) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia magnezu w surowicy krwi; 9) oznaczenie stężenia fosforu w surowicy krwi;

	<p>10) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>11) oznaczenie stężenia białka C – reaktywnego (CRP);</p> <p>12) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>13) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>14) oznaczenie aktywności glutamylotransferazy (GGT);</p> <p>15) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</p> <p>16) oznaczenie stężenia bilirubiny bezpośredniej;</p> <p>17) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego;</p> <p>18) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL;</p> <p>19) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL;</p> <p>20) oznaczenie stężenia triglicerydów;</p> <p>21) oznaczenie czasu protrombinowego (INR) i czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);</p> <p>22) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</p> <p>23) badanie ogólne moczu;</p> <p>24) pomiary antropometryczne:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) wzrost,</p> <p style="padding-left: 20px;">b) masa ciała,</p> <p style="padding-left: 20px;">c) BMI (wyrażone w centylach z zastosowaniem polskich siatek centylowych);</p> <p>25) badanie przedmiotowe;</p> <p>26) ocena rozwoju neurologicznego (m. in. napięcie mięśniowe, odruchy);</p> <p>27) badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) wielkość i echogeniczność wątroby,</p> <p style="padding-left: 20px;">b) długość śledziony względem długości nerki,</p> <p style="padding-left: 20px;">c) powiększenie węzłów chłonnych,</p> <p style="padding-left: 20px;">d) zwapnienie nadnerczy;</p> <p>28) konsultacje (opcjonalnie):</p> <p style="padding-left: 20px;">a) neurologiczna,</p> <p style="padding-left: 20px;">b) hematologiczna,</p> <p style="padding-left: 20px;">c) gastroenterologiczna,</p> <p style="padding-left: 20px;">d) kardiologiczna.</p> <p>2. Postać późna choroby</p> <p>1) badanie aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL) w teście suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej;</p> <p>2) badanie molekularne genu LIPA;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>6) oznaczenie aktywności glutamylotransferazy (GGT);</p> <p>7) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</p> <p>8) oznaczenie stężenia bilirubiny bezpośredniej;</p> <p>9) oznaczenie stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP) u pacjentów w wieku 18 lat i starszych;</p> <p>10) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego;</p> <p>11) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL;</p> <p>12) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL;</p> <p>13) oznaczenie stężenia triglicerydów;</p> <p>14) oznaczenie czasu protrombinowego (INR) i czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);</p> <p>15) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</p> <p>16) pomiary antropometryczne:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) wzrost,</p> <p style="padding-left: 20px;">b) masa ciała,</p> <p style="padding-left: 20px;">c) BMI (do ukończenia przez pacjenta 18 r.ż. wyrażone w centylach z zastosowaniem polskich siatek centylowych);</p> <p>17) badanie przedmiotowe;</p> <p>18) badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) wielkość i echogeniczność wątroby,</p> <p style="padding-left: 20px;">b) długość śledziony względem długości nerki;</p>
--	---

	<p>19) elastografia wątroby; 20) elektrokardiografia (EKG); 21) echokardiografia; 22) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 23) konsultacje (opcjonalnie): a) neurologiczna, b) hematologiczna, c) gastroenterologiczna, d) kardiologiczna.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>1. Postać wczesna choroby</p> <p>1.1. Nie rzadziej niż raz na miesiąc, a po wyrównaniu stanu klinicznego nie rzadziej niż raz na 3 miesiące</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 3) oznaczenie stężenia sodu w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia magnezu w surowicy krwi; 7) oznaczenie stężenia fosforu w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 9) oznaczenie stężenia białka C – reaktywnego (CRP); 10) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 11) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 12) oznaczenie aktywności glutamylotransferazy (GGT); 13) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 14) oznaczenie stężenia bilirubiny bezpośredniej; 15) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego; 16) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL; 17) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL; 18) oznaczenie stężenia triglicerydów; 19) oznaczenie czasu protrombinowego (INR) i czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT); 20) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 21) badanie ogólne moczu; 22) pomiary antropometryczne: a) wzrost, b) masa ciała, c) BMI (wyrażone w centylach z zastosowaniem polskich siatek centylowych); 23) badanie przedmiotowe; 24) ocena rozwoju neurologicznego (m. in. napięcie mięśniowe, odruchy);</p> <p>1.2. Nie rzadziej niż raz na 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a po wyrównaniu stanu klinicznego raz na miesiąc</p> <p>1) badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej: a) wielkość i echogeniczność wątroby, b) długość śledziony względem długości nerki, c) powiększenie węzłów chłonnych, d) zwapnienie nadnerczy; 2) konsultacje (opcjonalnie): a) neurologiczna, b) hematologiczna, c) gastroenterologiczna, d) kardiologiczna.</p> <p>2. Postać późna choroby</p> <p>2.1. Co 6 miesięcy</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności glutamylotransferazy (GGT);</p>

	<p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</p> <p>6) oznaczenie stężenia bilirubiny bezpośredniej;</p> <p>7) oznaczenie stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP) u pacjentów w wieku 18 lat i starszych;</p> <p>8) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego;</p> <p>9) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL;</p> <p>10) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL;</p> <p>11) oznaczenie stężenia triglicerydów;</p> <p>12) oznaczenie czasu protrombinowego (INR) i czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);</p> <p>13) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</p> <p>14) pomiary antropometryczne:</p> <p>a) wzrost,</p> <p>b) masa ciała,</p> <p>c) BMI (do ukończenia przez pacjenta 18 r.ż. wyrażone w centylach z zastosowaniem polskich siatek centylowych);</p> <p>2.2. Co 12 miesięcy</p> <p>1) badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej:</p> <p>a) wielkość i echogeniczność wątroby,</p> <p>b) długość śledziony względem długości nerki;</p> <p>2) elastografia wątroby;</p> <p>3) echokardiografia;</p> <p>4) konsultacje (opcjonalnie):</p> <p>a) neurologiczna,</p> <p>b) hematologiczna,</p> <p>c) gastroenterologiczna,</p> <p>d) kardiologiczna.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników 1-8 wymienionych w punkcie 3. Kryteria oceny skuteczności leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Lek Kanuma zarejestrowany jest do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy, ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej (ang. lysosomal acid lipase, LAL).

Wskazanie wnioskowane zgadza się z rejestracyjnym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Kanuma, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)”. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Lek Kanuma ma być refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

Instrument dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,

3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) niedobór LAL określany jest następującymi kodami:

- E75.5 – Inne zaburzenia spichrzania lipidów (mózgowo-ścięgnowa cholesteroloza [van Bogaert-Scherer-Epsteina], choroba Wolmana);
- E75.6 – zaburzenia spichrzania lipidów, nieokreślone.

Źródło: Klasyfikacja ICD-10 (<https://icd.who.int/browse10/2019/en#/E70-E90>)

Definicja

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

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

Źródło: AWA OT.4231.7.2021 Kanuma

Epidemiologia

Częstość występowania postaci wczesnej oszacowano na 1:350-500 tys., a późnej na 1:40-50 tys.; podkreśla się jednak niską wykrywalność LAL-D, a więc częstość występowania tej choroby może być większa. (Lebensztejn 2016)

W zależności od pochodzenia etnicznego i strefy geograficznej częstość występowania LAL-D ogółem oszacowano na od 1/40 000 do 1/300 000 osób. Według badań niemieckich częstość występowania LAL-D wynosi 1/40 000 osób. Jak wynika z tych szacunków, choroba może być niejednokrotnie niezdiagnozowana. (Kazimierska 2021)

Źródło: AWA OT.4231.7.2021 Kanuma

Przebieg naturalny i rokowanie

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

Źródło: AWA OT.4231.7.2021 Kanuma

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: E75.5 wyniosła: 218 w 2022 r. i 147 w I. połowie 2023 r. Natomiast liczba pacjentów (unikalne numery

PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10 E75.6 wyniosła 263 w 2022 r. i 141 w I. połowie 2023 r. Należy zaznaczyć, że rozpoznania te dotyczą szerszej grupy chorych, aniżeli obejmuje wnioskowane wskazanie:

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10:

- E75.5 – Inne zaburzenia spichrzania lipidów (mózgowo-ścięgnowa cholesteroloza [van Bogaert-Scherer-Epsteina], choroba Wolmana);
- E75.6 – zaburzenia spichrzania lipidów, nieokreślone.

Z uwagi na powyższe, przedstawiona liczba rozpoznań jest zawyżona. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 6 Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD10: E75.5 i E75.6 w okresie 2018 r. – I poł. 2023 r.

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
E75.5	82	83	85	128	218	147
E75.6	69	84	85	128	263	141

E75.5 – Inne zaburzenia spichrzania lipidów (mózgowo-ścięgnowa cholesteroloza [van Bogaert-Scherer-Epsteina], choroba Wolmana); E75.6 – zaburzenia spichrzania lipidów, nieokreślone

Opinie ekspertów i organizacji pacjenckich

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką: od prof. dr. hab. n. med. Marka Hartleba, Prezesa Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej. Ekspert w treści opinii zaznaczył, że przewidywanie stopnia wykorzystania programu lekowego jest skrajnie trudne z przynajmniej 2 powodów. Po pierwsze jest to choroba ultra-rzadka, a po 2 występuje w 2 postaciach – wczesnej potencjalnie śmiertelnej u małych dzieci i późnej naśladującej stłuszczenie wątroby na podłożu zespołu metabolicznego. Według 2 ekspertek ankietowanych w AWA Kanuma w 2021 r. (prof. dr. hab. n. med. Anny Tyłki-Szymańskiej i dr. hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultant Krajowej w dz. pediatrii metabolicznej), liczba chorych w Polsce to ok. 15-25 osób (dane na 2021 rok), w opinii ekspertek Kanuma byłaby stosowana u wszystkich pacjentów. Ekspertki wskazały także, że nowe zachorowania dotyczą pojedynczych przypadków (0-1).

Tabela 7. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckiej

Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, kierownik Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii ŚUM			
Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dzieci z wczesną postacią LAL-D	Nie posiadam informacji	Szacowana częstość występowania LAL-D 1:175 000 (Carter A i wsp. J Hepatol 2019; 70: 142-150)	~40% chorych
Dzieci i dorośli z późną postacią LAL-D	Wg mojego rozeznania brak takich chorych w populacji dorosłych znajdujących się w opiece gastroenterologicznej. Wg literatury późny LAL-D to 17-39% przypadków tej choroby		~1% chorych
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego: „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5, E75.6)”	W populacji > 18 r.ż.		80%
Źródło:	Szacunki własne		

W ramach pracy nad raportem otrzymano także opinię p. Natalii Rospary, Prezes Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobą LAL-D, w której jako liczebność populacji chorych z późną postacią LAL-D zostały przytoczone

oszacowania dotyczące liczebności ogólnej populacji chorych z LAL-D zamieszczone w AWA Kanuma 2021⁴. Szczegółowe informacje z opinii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Natalia Rospara Prezes Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobą LAL-D		
Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dzieci z wczesną postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy	-	Wg naszej wiedzy w Polsce nie ma dzieci z wczesną postacią LAL-D. Pacjenci bez leczenia nie dożywają pierwszego roku życia.
Dzieci i dorośli z późną postacią niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy	15-25	Szacunki ekspertów klinicznych (prof. Sykut-Cegielska, prof. Tylki-Szymańska) Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 43/2021

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę i Choroby Rzadkie (<https://chorobyrazadkie.pl/>),
- Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases (<http://www.mpssociety.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 / TRIP database (<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/>),
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>).

Korzystano również z wyszukiwarek Google i Google Scholar. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.05.2024 r. Wykorzystano słowa kluczowe: niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej, choroba Wolmana, choroba spichrzania estrów cholesterolu, lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesteryl/cholesterol ester storage.

Odnaleziono 8 dokumentów: Hellenic Atherosclerosis Society (HellenicAS) z 2023 r., Kaenkumchorn z 2023 r., Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (Italian Association for the Study of the Liver, AISF) z 2020 r., British Dietetic Association (BDA) z 2020 r., konsensus Kohli z 2020 r., European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) z 2019 r., EAS z 2019 r. oraz stanowisko będące podsumowaniem konferencji w Barcelonie z 2015 r. dotyczącej LAL-D (Camarena 2017).

Trzy spośród odnalezionych dokumentów (HellenicAS 2023, ESC/EAS 2019, EAS 2019) to wytyczne dotyczące leczenia dyslipidemii, w których odniesiono się także do LAL-D. Dwa dokumenty (Kaenkumchorn 2023, BDA 2020) dotyczą postępowania dietetycznego – w metabolicznych chorobach wątroby (w tym w LAL-D). Zalecenia AISF 2020 dotyczą diagnostyki i leczenia lizosomalnych chorób spichrzeniowych z zajęciem wątroby o początku

⁴ 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

w wieku dorosłym (m.in. LAL-D) natomiast publikacja Kohli 2020 – wstępnej oceny i bieżącego monitorowania dzieci i dorosłych z LAL-D. W jednym z odnalezionych dokumentów (HellenicAS 2023) nie odniesiono się do zaleceń dotyczących leczenia LAL-D, podano jedynie, że sebelipaza alfa została zatwierdzona przez FDA w leczeniu LAL-D. Pozostałe publikacje jako metody leczenia LAL-D wymieniają:

- leczenie dietetyczne (Kaenkumchorn 2023, BDA 2020, Kohli 2020, EAS 2019, Camarena 2017),
- leki zmniejszające stężenie lipidów (Kaenkumchorn 2023, Camarena 2017):
 - (a) statyny (AISF 2020, Kohli 2020, ESC/EAS 2019, EAS 2019, Camarena 2017)
 - (b) ezetytib (AISF 2020, EAS 2019),
 - (c) leki wiążące kwasy żółciowe (Kohli 2020),
- sebelipazę alfa (Kaenkumchorn 2023, AISF 2020, BDA 2020, Kohli 2020, ESC/EAS 2019, EAS 2019, Camarena 2017),
- przeszczepienie wątroby (AISF 2020, Kohli 2020, Camarena 2017),
- przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (Kaenkumchorn 2023, Kohli 2020, Camarena 2017).

W zaleceniach AISF 2020, Kohli 2020 i Camarena 2017 podkreślono, że dostępne metody leczenia (z wyjątkiem sebelipazy alfa) są leczeniem objawowym i nie dotyczą patofizjologii leżącej u podstaw LAL-D, ani też nie hamują postępu choroby (Kohli 2020, Camarena 2017).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>HellenicAS 2023 (Grecja) Konflikt interesów: nie zgłoszono Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia dyslipidemii.</u> <i>LAL-D objawia się dwoma fenotypami w zależności od stopnia niedoboru LAL. Najcięższy fenotyp z całkowitym niedoborem LAL (choroba Wolmana) objawia się we wczesnym niemowlęctwie i prowadzi do śmierci w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Mniej poważny fenotyp charakteryzuje się resztkową aktywnością LAL, występuje u dzieci i dorosłych i charakteryzuje się wysokim poziomem LDL-C i obniżonym HDL-C, zwiększeniem aktywności aminotransferaz i hepatomegalią. Pacjenci ci cierpią na postępującą chorobę wątroby, która ma tendencję do nawrotów nawet po przeszczepieniu wątroby. Rozpoznanie LAL-D można ustalić poprzez identyfikację niedoboru aktywności LAL lub mutacji w genie LIPA.</i> <i>W 2015 roku zatwierdzono długoterminową enzymatyczną terapię zastępczą rekombinowanym ludzkim enzymem LAL sebelipazą alfa w leczeniu LAL-D, podawaną dożylnie co 2 tygodnie.</i> W wytycznych brak zaleceń dotyczących leczenia LAL-D.</p>
<p>Kaenkumchorn 2023 (USA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: Statewide California Electronic Library Consortium</p>	<p><u>Artykuł dotyczy postępowania dietetycznego w metabolicznej chorobie wątroby.</u> <i>Leczenie LAL obejmuje połączenie diety, leków zmniejszających stężenie lipidów i enzymatycznej terapii zastępczej (ERT). Celem tych działań jest zapobieganie postępowi choroby. Wcześniej w chorobie Wolmana niemowlęta leczono przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych, aby osiągnąć przeżycie przekraczające jeden rok, chociaż wyniki były zmienne. Sebelipaza alfa, rekombinowana enzymatyczna terapia zastępcza, została zatwierdzona przez FDA w 2015 roku do leczenia niedoboru LAL u dzieci.</i> <i>W chorobie Wolmana należy zapobiegać niedożywieniu. Może być konieczne zastosowanie żywienia pozajelitowego. W przypadku CESD (cholesterol ester storage disease) kwestie żywieniowe obejmują leczenie zaburzeń prawidłowego rozwoju u dzieci i utraty masy ciała u dorosłych. W przypadku obu jednostek dieta powinna być uboga w cholesterol i trójglicerydy.</i> W publikacji nie określono poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</p>
<p>AISF 2020 (Włochy) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia lizosomalnych chorób spichrzeniowych z zajęciem wątroby o początku w wieku dorosłym (w treści autorzy odwołują się też do wczesnej postaci LAL-D).</u> <i>Leczenie choroby spichrzenia estrów cholesterolu</i> <i>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 lub nawet są szkodliwe w przypadku choroby wątroby. Ezetytib może również łagodzić dyslipidemię, nie wpływając na chorobę wątroby. Jednak jak dotąd ustalenia te opierają się na kilku niekontrolowanych opisach przypadków. Uważa się, że przeszczepienie wątroby może w krótkiej perspektywie leczyć niewydolność wątroby. Jednakże na podstawie bardzo nielicznych dotychczas zgłoszonych przypadków wydaje się, że wiąże się ono ze złym rokowaniem długoterminowym, ponieważ nie jest w stanie zapobiec nawrotowi choroby wątroby i powikłaniom sercowo-naczyniowym, które są głównie spowodowane niedoborem aktywności LAL w monocytach-makrofażach pochodzących ze szpiku kostnego.</i> W opinii autorów poważnym przełomem może być dostępność sebelipazy alfa, ERT, która, jak udowodniono, powoduje znaczące zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie przy jednoczesnej poprawie poziomu enzymów wątrobowych w surowicy i poziomu lipidów u pacjentów z CESD. Chociaż głównym celem</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>leczenia pacjentów z chorobą Wolmana jest obecnie poprawa przeżycia i parametrów wzrostu, sebelipaza alfa stanowi długoterminową opcję terapeutyczną u pacjentów z LAL-D w każdym wieku.</p> <p>W wytycznych nie określono poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</p>
<p>BDA 2020 (UK) Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>„Clinical Paediatric Dietetics” V. Shaw (red.): publikacja dotyczy pediatrycznej diety klinicznej.</p> <p>Choroba Wolmana:</p> <p>Leczenie doraźne: (...) Postępowanie doraźne będzie zależeć od stanu klinicznego pacjenta, ale będzie obejmowało co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie przyjmowania wszelkich lipidów w diecie, • korygowanie ewentualnego odwodnienia, • skorygowanie wszelkich nieprawidłowości hematologicznych i krzepnięcia, • jak najszybsze rozpoczęcie ERT. <p>Leczenie farmakologiczne: ERT: cotygodniowy wlew dożylny KANUMA (sebelipazy alfa), leczenie wspomagające wszelkich powiązanych problemów zdrowotnych, suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.</p> <p>Postępowanie dietetyczne: (...) Równoległe z ERT istotne jest postępowanie dietetyczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimalna zawartość tłuszczu, aminokwasów, dieta monosacharydowa, • duże spożycie białka, • lepiej tolerowane jest karmienie przez sondę małymi porcjami, częste lub ciągłe. <p>W publikacji nie określono poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</p>
<p>Kohli 2020 (USA/Francja/ Niemcy) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: Alexion Pharmaceuticals</p>	<p><u>Konsensus dotyczy wstępnej oceny i bieżącego monitorowania LAL-D u dzieci i dorosłych.</u></p> <p>Historycznie leczenie niedoboru LAL w dużej mierze polegało na leczeniu wspomagającym, stosowaniu interwencji dietetycznych i dostępnych leków obniżających stężenie lipidów (LLM), takich jak statyny i środki wiążące kwasy żółciowe, w celu opanowania dyslipidemii; nie opisano stosowania inhibitorów PCSK-9 u pacjentów z niedoborem LAL. Dostępne są ograniczone dane na temat korzyści ze stosowania LLM, a efekt kliniczny stosowania inhibitorów PCSK-9 u pacjentów z LAL-D jest nieznanym. Jednakże LLM nie dotyczą podstawowej patofizjologii niedoboru LAL ani ogólnoustrojowego charakteru choroby i nie łagodzą postępu choroby wątroby, a w rzeczywistości mogą przyspieszyć jej przebieg. Niewydolność wątroby leczono przeszczepem; nie zapobiega to jednak postępowi choroby ani zajęciu narządów ogólnoustrojowych. Inne terapie obejmowały przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych, szczególnie w przypadku chorób dziecięcych i o wczesnym początku, ale wyniki były bardzo zmienne i wiązały się ze znaczną zachorowalnością i przedwczesną śmiertelnością.</p> <p>Sebelipaza alfa (Kanuma), rekombinowana ludzka LAL, została zatwierdzona do leczenia pacjentów z niedoborem LAL w 2015 roku. Dożylny podanie sebelipazy alfa ma na celu dostarczenie LAL bezpośrednio do lizosomu poprzez wychwytywanie za pośrednictwem mannozy i receptora mannozo-6-fosforanu, co bezpośrednio odnosi się do patofizjologii choroby.</p> <p>W dokumencie nie określono poziomu dowodów ani siły rekomendacji dla podanego leczenia LAL-D.</p>
<p>ESC/EAS 2019 Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia dyslipidemii.</u></p> <p>Leczenie statynami [w LAL-D] (...) obniża poziom LDL-C i dlatego mogłoby zapobiegać miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej u tych pacjentów, ale nie może zatrzymać postępu uszkodzenia wątroby. Leczenie inhibitorem PCSK9 może prowadzić do jeszcze większego przeciążenia lizosomów. Enzymatyczna terapia zastępcza z użyciem sebelipazy alfa może w najbliższej przyszłości stanowić rozwiązanie lecznicze.</p> <p>W wytycznych nie określono poziomu dowodów ani siły rekomendacji dla podanego leczenia LAL-D.</p>
<p>EAS 2019 Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: EAS</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą rzadkich dyslipidemii.</u></p> <p>Leczenie LAL-D: dieta, statyny, ezetymib, sebelipaza alfa</p> <p>W wytycznych nie określono poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</p>
<p>Camarena 2017 (Hiszpania) Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: Alexion Pharmaceuticals, Ogilvy Healthworld</p>	<p><u>Konsensus dotyczy diagnostyki, leczenia i opieki nad pacjentem z LAL-D.</u></p> <p>Publikacja powstała jako podsumowanie wniosków z konferencji w Barcelonie w 2015 r. Dokument został zatwierdzony przez Spanish Society of Inborn Errors of Metabolism of the Spanish Association of Pediatrics, Spanish Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Spanish Association for the Study of Inborn Errors of Metabolism i Spanish Society of Arteriosclerosis.</p> <p>Możliwości leczenia LAL-D: leczenie dyslipidemii – dieta niskotłuszczowa i leki hipolipemizujące (statyny – skutecznie zmniejszają endogenną syntezę cholesterolu i produkcję ApoB100, ale uszkodzenie i włóknienie wątroby często postępują u pacjentów z LAL-D mimo stosowania statyn); sebelipaza alfa. Terapie o nieustalanej skuteczności: leczenie podtrzymujące, przeszczep szpiku kostnego, przeszczepienie wątroby (u pacjentów ze zdekompenowaną marskością tego narządu).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Żadna z dostępnych metod leczenia podtrzymującego nie dotyczy patofizjologii leżącej u podstaw LAL-D, ani też nie hamuje postępu choroby.</p> <p>W artykule nie określono poziomu dowodów ani siły rekomendacji.</p>

AISF – Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, ApoB100 – apolipoproteina B, BDA – British Dietetic Association, CESD – choroba spichrzania estrów cholesterolu (ang. *cholesterol ester storage disease*), EAS – European Atherosclerosis Society, ERT – enzymatyczna terapia zastępcza (ang. *enzyme replacement therapy*), ESC – European Society of Cardiology, FDA – Food and Drug Administration, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*), HellenicAS – Hellenic Atherosclerosis Society, LAL – kwaśna lipaza lizosomalna (ang. *lysosomal acid lipase*), LAL-D – niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (ang. *lysosomal acid lipase deficiency*), LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein cholesterol*), LLM – leki obniżające stężenie lipidów (ang. *lipid-lowering medications*) PCSK-9 – konwertaza proproteinu subtylizyna/keksyna typu 9.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, od prof. dr hab. n. med. Marka Hartleba, Prezesa Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, kierownik Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii SUM
Technologie opcjonalne	<i>Brak</i>
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	<i>Stabilizacja choroby wątroby Zmniejszenie stężenia cholesterolu</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Brak skuteczności!!!</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Zwiększenie liczby poradni hepatologicznych i ustalenie kryteriów dotyczących specjalizacji lekarzy obsługujących te poradnie. Aktualnie w poradniach hepatologicznych pracują gastroenterolodzy i specjaliści chorób zakaźnych. Choroba tak rzadka jak LAL-D może znajdować się poza świadomością tych specjalistów. Zwiększenie świadomości istnienia tej ultra-rzadkiej choroby u lekarzy ze specjalizacją chorób wewnętrznych obsługujących poradnie metaboliczne.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>W obecnej sytuacji uważam, że program będzie „martwy” tzn. nie oczekuję rozpoznań nowych przypadków późnej LAL-D ze względu na nieobecność w świadomości gastroenterologów, kardiologów, internistów istnienia tej choroby. Zdecydowana większość chorych z LAL-D zostanie, co najwyżej zakwalifikowana do stłuszczeniowej choroby na podłożu zespołu metabolicznego (MASLD). Istnieje jednak możliwość, że znajdą się chorzy z LAL-D rozpoznany w okresie dzieciństwa, u których rozpoczęto leczenie, a jego kontynuacja będzie przypadła na wiek > 18 lat.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Warunkiem podaży leku jest pozytywny wynik testu genetycznego, zatem nie ma możliwości nieuzasadnionego stosowania leku. Problemem natomiast może być zbyt szerokie wykorzystywanie badania genetycznego, jeśli zostanie ono włączone do panelu badań u pacjentów z „chorobą stłuszczeniową wątroby”. Badanie enzymatyczne lub genetyczne powinno być wykonywane u chorych: 1) Poniżej 40 roku życia z rozpoznaniem MASLD, bez ewidentnych czynników ryzyka metabolicznego i bez otyłości oraz: a) powiększeniem wątroby i podwyższoną aktywnością AST, nie ulegającą redukcji podczas standardowego leczenia przewidzianego dla MASLD b) dyslipidemią nie reagującą na leczenie statynami c) ze stłuszczeniem drobnokropowym w badaniu histopatologicznym bioptatu wątrobowego.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy z wczesnym rozpoznaniem LAL-D</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, kierownik Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii SUM
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub schyłkową niewydolnością serca</i>
Oczekiwane przeżycie w grupie pacjentów z późną LAL-D leczonych sebelipazą alfa oraz u pacjentów nieleczonych	<i>Leczenie ma zdecydowanie korzystny wpływ na zahamowanie postępu choroby wątroby oraz poprawę w zakresie gospodarki lipidowej (Burton BK i wsp. J Hepatol 2022; 76: 577-587.)</i>
Inne uwagi	<i>Przewidywanie stopnia wykorzystania programu lekowego jest skrajnie trudne z przynajmniej 2 powodów. Po pierwsze jest to choroba ultra-rzadka, a po drugie, występuje w 2 postaciach – wczesnej potencjalnie śmiertelnej u małych dzieci i późnej naśladującej stłuszczenie wątroby na podłożu zespołu metabolicznego.</i>

W ramach pracy nad raportem otrzymano także stanowisko organizacji pacjenckiej przekazane przez p. Natalię Rosparę, Prezes Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobą LAL-D. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Natalia Rospara Prezes Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobą LAL-D
Najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<i>U podłoża LAL-D leży niedobór enzymu – kwaśnej lipazy lizosomalnej (LAL) odpowiedzialnej za odkładanie w lizosomach estrów cholesterolowych i trójglicerydów. Objawy wczesnej i szybko postępującej postaci choroby pojawiają się w pierwszych tygodniach życia. Przebieg tej choroby jest dramatyczny jeśli nie jest zastosowane leczenie w postaci enzymatycznej terapii zastępczej i prowadzi do zgonu dziecka w ciągu pierwszych 12 miesięcy życia. Zgonu w ogromnych cierpieniach. Do objawów tej postaci choroby należą: uporczywe wymioty, znaczne powiększenie wątroby, które u maluszków prowadzi do ograniczenia możliwości oddychania z powodu ucisku klatki piersiowej. Takie dzieci mają też wzdęcia jelit, niedokrwistość, zwapniałe i powiększone nadnercza. Ich krótkie życie okupione jest bólem i cierpieniem. Postać późna występująca zarówno u dzieci, jak i u dorosłych charakteryzuje się wolniejszym przebiegiem, jednak również poważnym. Z powodu zwiększonego stężenia cholesterolu LDL i zmniejszonego stężenia HDL pojawia się miażdżyca w młodym wieku z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, udarami, zawałami. Co istotne to podwyższone stężenie cholesterolu nie reaguje na leczenie statynami. W przebiegu choroby dochodzi do postępującego uszkodzenia wątroby – zwłóknienia, marskości i niewydolności wątroby. Tacy pacjenci mogą wymagać wykonania przeszczepu wątroby w ciągu kilku lat od pojawienia się pierwszych objawów choroby, a to jak wiemy nie zawsze jest możliwe i jest rozwiązaniem tymczasowym, okupionym bólem i cierpieniem pacjenta.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia.	<i>Jedyna terapia zarejestrowana do leczenia LAL-D czyli enzymatyczna terapia zastępcza w postaci sebelipazy alfa nie jest aktualnie dla pacjentów dostępna. To jedyna terapia, która adresuje przyczynę choroby poprzez uzupełnienie brakującego enzymu niezbędnego do prawidłowego funkcjonowania organizmu i nie jest aktualnie finansowana.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie, nie ma takiej grupy. Terapia zgodnie z zapisami rejestracyjnymi produktu przeznaczona jest dla wszystkich pacjentów z LAL-D niezależnie od wieku i postaci choroby.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.	<i>Aktualnie pacjenci z LAL-D potrzebują pilnego dostępu do refundowanej enzymatycznej terapii zastępczej w postaci sebelipazy alfa, która jest pierwszą i jedyną terapią stosowaną w leczeniu LAL-D. Bez tej terapii pacjenci z LAL-D w wyniku powikłań jakie niesie za sobą ta choroba mają liczne powikłania sercowo naczyniowe, zawały udary, niewydolność wątroby i umierają w młodym wieku. Według naszej wiedzy w Polsce nie ma pacjentów z wczesną postacią choroby, gdyż nielezione niemowlęta nie przeżywają pierwszego roku życia. Kolejną potrzebą i rozwiązaniem wymagającym wprowadzenia jest utworzenie ośrodków referencyjnych dla LAL-D czyli jednego miejsca, w którym byłaby możliwa pełna diagnostyka i dostęp do specjalistów różnych dziedzin w tym dietetyka klinicznego i psychologa oraz zwiększenie świadomości lekarzy na temat LAL-D jej objawów i diagnostyki co z pewnością przyczyni się skrócenia odysei diagnostycznej pacjentów.</i>

Proszę wskazać, odnośnie do których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<i>Enzymatyczna terapia zastępcza w postaci sebelipazy alfa pozwala na przywrócenie aktywności enzymatyczną wystarczającej do fizjologicznego metabolizmu lipidów, pozwala zatrzymać postęp tej choroby i uniknąć zagrażających zdrowiu i życiu powikłań, pozwala nam żyć w zdrowiu bez objawów i powikłań tej choroby. W stowarzyszeniu mamy same młode osoby, które dzięki zastosowaniu tej terapii mogłyby być normalnymi aktywnymi uczestnikami życia społecznego, którzy pracują, odprowadzają podatki, chcą założyć rodziny. Tylko dzięki zastosowaniu terapii przyczynowej, uzupełnieniu brakującego enzymu będziemy mogli to zrobić. W przypadku nowo diagnozowanych dzieci z wczesną postacią choroby leczenie sebelipazą alfa to jedyna szansa na przeżycie.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Enzymatyczna terapia zastępcza to jedyna szansa dla pacjentów z LAL-D na zatrzymanie postępu choroby, życie bez uporczywych objawów, bez ryzyka przeszczepu wątroby, czy powikłań sercowo-naczyniowych w młodym wieku. Leczenie da nam szansę na powrót do normalnej aktywności, w tym zawodowej i lepsze perspektywy na przyszłość. To jedyna szansa na uratowanie życia i zdrowia pacjentów chorujących na LAL-D.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2024.43), obecnie brak jest substancji czynnych finansowanych we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Ponadto w terapii LAL-D stosuje się leczenie objawowe, którego elementy wymieniono w Tabeli 12 (kolumna: uzasadnienie wnioskodawcy).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care, BSC)	<p><i>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. <u>Leki hipolipemizujące</u> 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 z 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. <u>Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych</u> 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, <u>przeszczep wątroby</u> wydaje się odpowiednią opcją terapeutyczną. Dane dotyczące skuteczności przeszczepiania wątroby są ograniczone, ocenia się że taki sposób postępowania wiąże się z niewielką skutecznością kliniczną, z potencjalną śmiertelnością. Co istotne, sebelipaza alfa, będąca enzymatyczną terapią zastępczą, może być stosowana jednocześnie z wymienionymi powyżej sposobami postępowania w ramach terapii wspomagającej.</i></p> <p>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).</p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.</p>

Wnioskodawca uznał, że w rozpatrywanej populacji docelowej obejmującej niemowlęta, starsze dzieci i dorosłych komparatorem dla sebelipazy alfa, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care, BSC). Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Ankietowany przez Agencję ekspert, prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, wskazuje na brak skuteczności aktualnie dostępnych metod leczenia. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, dostępne metody leczenia nie dotyczą patofizjologii leżącej u podstaw LAL-D, ani też nie hamują postępu choroby.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sebelipazy alfa (Kanuma) stosowanej w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy; ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. z wczesną lub późną postacią choroby), zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego	Inne wskazania	-
Interwencja	Sebelipaza alfa (produkt leczniczy Kanuma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Dawkowanie niezgodne z zalecanym, brak informacji o dawkowaniu (dotyczy opisów przypadków)	-
Komparatory	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care, BSC). Dopuszczano włączenie opracowań uwzględniających badania jednoramienne dla wnioskowanej interwencji.	-	-
Punkty końcowe	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa	-	-
Typ badań	- opracowania o cechach przeglądu systematycznego; - meta-analizy lub raporty HTA; - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim; - badania przeprowadzone na ludziach	- oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; - przeprowadzone na zdrowych ochotnikach; - przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; - oceniające efektywność kosztową; - przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach in vitro; - opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych, analiz kosztowych, wytycznych agencji dopuszczających leki do obrotu	-
Inne kryteria	-	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, Cochrane Library, rejestrów badań klinicznych, referencji odnalezionych doniesień. Przeszukano także stronę internetową EMA (European Medicines Agency), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical

Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), Health Canada, FDA (Food and Drug Administration), URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO (ang. World Health Organisation) poprzez The Uppsala Monitoring Centre, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, American Liver Foundation, British Society of Gastroenterology i TRIP database. Konsultowano się z podmiotem odpowiedzialnym dla Kanuma w celu odnalezienia nieopublikowanych badań. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 23.08.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 25.04.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do AKL.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania:

- a) LAL-D u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym (**wczesna postać choroby**):
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II/III **VITAL** (LAL-CL03), uwzględniające niemowlęta w wieku <8 miesięcy życia w momencie podania pierwszej dawki sebelipazy alfa, N=9;
 - jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II **LAL-CL08**, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D <8 mies. ż. wymagający pilnej interwencji medycznej, N=10;
 - jednoramienne, wielośrodkowe prospektywne, otwarte badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej **Demaret 2021**, oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym, N=5;
 - do analizy włączono również badanie **LAL-1-NH01** (jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wielośrodkowe), które obejmowało populację nieleczonych chorych (N=36) i stanowiło historyczną grupę kontrolną dla części porównań z badaniem VITAL.
- b) LAL-D u dzieci i dorosłych (**późna postać choroby**):
- badanie RCT 3 fazy, podwójnie zaślepienie (**ARISE**); w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D ≥4 r.ż. W badaniu w etapie podwójnie zaślepienym porównywano terapię SEB+BSC względem PLC (placebo)+BSC. W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. Następnie chorzy mogli uczestniczyć w otwartej fazie przedłużonej badania, w której wszyscy chorzy stosowali SEB; N=66.
 - jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II **LAL-CL06**; w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D >8 mies. ż., N=31.

Ponadto do przeglądu włączono 15 dodatkowych badań uzupełniających serii przypadków/opisów pojedynczych przypadków⁵ (szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7.2) oraz 3 przeglądy systematyczne (Bashir 2021, Ezgu 2022, Frampton 2016) i 3 raporty HTA (CADTH 2018 oraz 2 raporty NICE).

Autorzy AKL dokonali także porównania wyników (z zakresu między innymi przeżycia) z badania VITAL i LAL-CL08 = z historyczną grupą kontrolną z wielośrodkowego, retrospektywnego badania LAL-1-NH01, dot. naturalnego przebiegu choroby u osób z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy o początku przed 2. rokiem życia, zdiagnozowanych od 1 stycznia 1985 r. do 30 września 2011 r. obejmującą 21 pacjentów nieleczonych sebelipazą alfa (tj. niemowlęta z naturalnym przebiegiem choroby). Dane te przedstawiono jedynie poglądowo. Nie wykonywano obliczeń parametrów OR, RD i nie określono istotności statystycznej dla różnic między porównywanymi grupami. W historycznej grupie kontrolnej pacjenci byli poddawani jedynie leczeniu objawowemu

⁵ Ghosh 2018/Slae 2018, Huffaker 2019, Payen 2022, Lyons 2020/Maciejko 2017, Santos Silva 2018, Cossette 2022, Tummolo 2016, Murakami 2016, Hart 2019, Zharkova 2019, AlSayed 2017, Soll 2019, Garikipati 2022, Grant 2020, Ashok 2018.

tj. najlepszej ówczasnie dostępnej terapii wspomagającej, w postaci transfuzji krwi, steroidów czy wsparcia żywieniowego.

Względem wniosku refundacyjnego i przedstawionych analiz HTA dla leku Kanuma z 2021 r. wnioskodawca w ramach aktualnych analiz dodatkowo przedstawił wyniki jednoramiennego, otwartego badania z rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret 2021, oceniającego efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym (N=5) oraz przeglądy Bashir 2021, Ezgu 2022.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
VITAL (LAL-CL03) <i>(Vijay 2021, Jones 2017, EMA, Friedman 2017)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals Inc.	<p>Badanie II/III fazy, wieloośrodkowe (12 ośrodków w 9 krajach), jednoramienne, prospektywne, otwarte</p> <p><u>Interwencja badana:</u> Sebelipaza alfa, której początkowa dawka wynosiła 0,35 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień.</p> <p>Dozwolone były modyfikacje stosowanej dawki (do maksymalnie 5 mg/kg).</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> w czasie trwania okresu przesiewowego, w ramach leczenia dodatkowego chorzy mogli stosować: dietę niskołuszczową/niskocholesterolową, suplementy diety (w tym średniołańcuchową formułę triglicerydów, żywienie pozajelitowe, podawanie chelatorów kwasów żółciowych, takich jak cholestyramina) oraz transfuzje.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 5 lat (zbieranie danych rozpoczęło 11 kwietnia 2011 r. (data odcięcia dla danych dotyczących analizy przeżycia do 12. miesiąca życia: 10 czerwca 2014 r., mediana (zakres) ekspozycji wynosiła 60,3 (0,1; 164,7) tyg., natomiast data odcięcia dla danych dotyczących analizy przeżycia do 24. miesiąca życia: 26 stycznia 2016 r., mediana ekspozycji wynosiła 2 lata i 10 mies., a maksymalny czas ekspozycji wynosił 4 lata i 9 mies., w dokumencie EMA przedstawiono dla 4 lat obserwacji (dane odcięto po 3 latach, 1 mies. i 6 dniach od rozpoczęcia leczenia);</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku <8 miesięcy w momencie podania pierwszej dawki sebelipazy alfa, z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu i/lub mutacją genu LIPA, z zaburzeniami wzrostu/rozwoju i innymi cechami szybkiej progresji choroby, widocznymi przed 6. miesiącem życia; - kryteriami zaburzenia wzrostu/rozwoju było zmniejszenie masy ciała o dwa lub więcej z 11 głównych centyli (99, 97, 95, 90, 75, 50, 25, 10, 5, 3, 1) według standardowego wskaźnika masy ciała zależnej od wieku (WFA) Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) lub masa ciała poniżej 10 centyla na standardowym wykresie WHO-WFA i brak przyrostu masy ciała w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym lub utrata więcej niż 5% masy urodzeniowej po 2 tygodniach życia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci podawani mieloablacji lub innemu leczeniu kondycjonującemu do przeszczepu oraz przebyty przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych lub przeszczep wątroby <p><u>Liczba pacjentów</u> N=9</p> <p>Mediana wieku pacjentów: 3,0 miesiące (zakres 1,1–5,8 miesiąca).</p> <p><i>W momencie przeprowadzenia analizy pierwotnej pacjenci otrzymali w sumie 462 infuzje (w tym 141 infuzji sebelipazy alfa w dawce 1,0 mg/kg, 295 infuzji w dawce 3,0 mg/kg i 8 infuzji w dawce 5,0 mg/kg). Średni czas ekspozycji na lek wynosił 60,3 tygodnia (zakres 0,1–164,7 tygodnia).</i></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite w 12 miesiącu życia <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena przeżycia po 12 miesiącach życia, przeprowadzana co 6 miesięcy; - ocena wzrostu/rozwoju na podstawie siatek centylowych WHO, dostosowana do wieku, ocena masy ciała i obwodu ramienia; - ocena parametrów związanych z lipidami: zmiana poziomu LDL, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL, - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby, w tym: zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny całkowitej; ocena objętości wątroby i śledziony; - normalizacja poziomu hemoglobiny bez transfuzji i ocena parametrów hematologicznych; - przesiewowy test rozwoju Denver II służący do oceny umiejętności motorycznych precyzyjnych, adaptacyjnych, motorycznych dużej, językowych i osobowo-społecznych (opartych na wynikach i zgłaszanych przez rodziców) - zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym reakcje związane z infuzją, immunogenność
LAL-CL08 <i>(Vijay 2021, Jones 2018, abstrakt konf. Jones 2018)</i>	<p>Badanie II fazy, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, jednoramienne</p> <p><u>Interwencja:</u> Sebelipaza alfa, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu.</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niemowlęta z diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu i/lub mutacją genu LIPA, objawami przedmiotowymi i podmiotowymi szybkiej progresji 	<p><u>Główny punkt końcowy:</u> profil bezpieczeństwa i tolerancji leku</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena przeżycia;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals</p>	<p><u>Dozwolone były modyfikacje stosowanej dawki (do maksymalnie 7,5 mg/kg).</u> <u>Okres leczenia i obserwacji</u> wyniósł do 3 lat.</p> <p>Wyniki przedstawiono w odniesieniu dla wszystkich pacjentów żyjących w danym punkcie czasowym.</p> <p>Przedstawiono dane zbierane do:</p> <ul style="list-style-type: none"> 23 marca 2017 roku; średni czas uczestnictwa w badaniu wyniósł 21,7 miesiąca; sierpnia 2017 roku; momentu finalnej analizy, po 156 tygodniach badania (39 miesiącach) <p><u>Leczenie wspomagające:</u> wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu stosowali leczenie wspomagające m.in. leki przeciwbólowe, leki na zaburzenia związane z wydzielaniem kwasów, układowe leki antybakteryjne, substytuty krwi i roztwory perfuzyjne, leki obniżające stężenie lipidów.</p>	<p>choroby, wymagającymi pilnej interwencji medycznej, w tym (ale nie tylko ograniczonymi do poniższych punktów): (1) znaczne wzdęcie brzucha i hepatomegalia; (2) zahamowanie rozwoju, o czym świadczy stosunek masy ciała do wzrostu co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej średniej dla płci i wieku; krzywa masy ciała przecięta w dół o więcej niż 2 główne linie percentyla na krzywych wzrostu WHO po wcześniejszym stabilnym wzroście; (3) zaburzenia krzepnięcia; (4) ciężka niedokrwistość; (5) rodzeństwo z szybko postępującym przebiegiem niedoboru kwaśnej lizosomalnej lipazy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z klinicznie istotną chorobą współistniejącą lub po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych lub wątroby; - pacjenci w wieku powyżej 8 miesięcy w momencie przyjęcia pierwszej dawki sebelipazy alfa. <p><u>Mediana (zakres) wieku</u> w chwili rozpoczęcia leczenia sebelipazą alfa wynosiła 2,8 (0,5 do 4,1) miesiąca</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> N=10</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena wzrostu/rozwoju na podstawie siatek centylowych WHO, dostosowanych do wieku, ocena masy ciała; - ocena parametrów związanych z lipidami: zmiana poziomu LDL, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL, - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby, w tym: zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny całkowitej; ocena objętości wątroby i śledziony oraz stłuszczenia i zwłóknienia wątroby; - ocena pacjentów niewymagających transfuzji krwi; - przesiewowy test rozwoju Denver II służący do oceny umiejętności motorycznych precyzyjnych, adaptacyjnych, motorycznych dużej, językowych i osobowo-społecznych (opartych na wynikach i zgłaszanych przez rodziców); - reakcje związane z infuzją; - ocena stanu odżywienia.
<p>ARISE (LAL-CL02)</p> <p>(Burton 2015, EMA, Shah 2015, Wilson 2018, Abel 2016, Goodman 2016, Burton 2019, Burton 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Synageva BioPharma</p>	<p>Badanie III fazy, wielośrodkowe (55 ośrodków w 17 krajach), randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 20 tygodni w fazie randomizowanej + 130 tygodniowa otwarta faza przedłużona + 104 tygodniowa otwarta faza rozszerzona.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Randomizacja od stycznia do grudnia 2013 roku, ostatni pacjent ukończył badanie w grudniu 2018 roku.</p> <ul style="list-style-type: none"> z publikacji Burton 2015: <ul style="list-style-type: none"> etap 0 badania, badania przesiewowe; etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.; etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania (16 tyg.): do 36 tygodnia badania; z publikacji EMA 2015: <ul style="list-style-type: none"> etap 0 badania, badania przesiewowe (maksymalnie 6 tyg.): do 0 tyg.; etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.; etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania: do 130 tyg.; etap III badania, dodatkowy okres obserwacji z kontaktem telefonicznym: co najmniej 4 tyg. po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku co najmniej 4 lat, z potwierdzoną diagnozą niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, potwierdzoną badaniem aktywności enzymu, z poziomem ALT wynoszącym co najmniej 1,5 x górnej granicy normy (górną granicę normy definiowano jako 34 U/l dla pacjentek płci żeńskiej w wieku od 4 do 69 lat i dla pacjentów płci męskiej w wieku od 4 do 69 lat, oraz 43 U/l dla pacjentów płci męskiej w wieku od 10 do 69 lat; - pacjenci stosujący leki obniżające poziom lipidów powinni stosować stabilną dawkę przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym i kontynuować terapię tymi lekami w stabilnej dawce w trakcie uczestnictwa w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci poddani transplantacji lub z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Child-Pugh). <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 36 Grupa B: 30</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek chorych z normalizacją stężenia AIAT <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana procentowa stężenia cholesterolu LDL-C od początku badania • Zmiana procentowa stężenia cholesterolu nie-HDL-C od początku badania • Odsetek pacjentów uzyskujących normalizację aktywności AspAT • Zmiana procentowa w stężeniu triglicerydów od początku badania • Zmiana procentowa stężenia cholesterolu HDL-C od początku badania • Zmiana procentowa w zawartości tłuszczu w wątrobie od początku badania • Odsetek pacjentów z poprawą w zakresie histopatologii wątroby (częstość występowania zmniejszenia stłuszczenia wątroby o >5%) • Zmiana procentowa w objętości wątroby od początku badania

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • z publikacji <i>Wilson 2018</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.; ○ etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania (32 tyg.): do 52 tygodnia badania; • <i>NCT01757184</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ etap I badania, z grupą kontrolną PLC: 20 tyg.; ○ etap II badania, otwarta, przedłużona faza badania: przedstawiono dane do 256 tyg. <p>- interwencje</p> <p><u>Etap I badania</u> (20-tygodniowy etap badania z grupą kontrolną placebo): Grupa A: chorzy otrzymywali SEB w dawce 1 mg/kg mc. co 2. tydzień, podawaną w postaci infuzji, przez 20 tygodni (11 infuzji); Grupa B: chorzy otrzymywali PLC co drugi tydzień, podawane w postaci infuzji, przez 20 tygodni (11 infuzji).</p> <p><u>Etap II badania</u> (otwarty, przedłużony etap badania): po przejściu do otwartego, przedłużonego etapu badania, wszyscy chorzy otrzymywali aktywne leczenie SEB w dawce 1 mg/kg mc. co 2 tyg. Chory mógł otrzymać w sumie do 64 infuzji w czasie maksymalnie 130-tygodniowego etapu otwartego badania.</p> <p><u>Leczenie wspomagające</u>: leki obniżające stężenie lipidów.</p> <p>W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p> <p>Dodatkowo przeprowadzono analizy w populacji pacjentów zgodnej z protokołem badania (z której wykluczono 2 pacjentów z grupy badanej i jednego z kontrolnej, z uwagi na znaczące naruszenie protokołu badania).</p>		<p><u>Pozostałe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo • Ocena śledziona; • parametry dotyczące wzrostu i masy ciała; • ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych; jakość życia
<p>LAL-CL06</p> <p>(<i>Burton 2022, Abel 2018, abstrakt konf. Burton 2019, abstrakt konf. Burton 2018, abstrakt konf. Burton 2017, abstrakt konf. Goodman 2017, abstrakt konf.</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Alexion Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie fazy II, jednoramienne, wieloośrodkowe (19 ośrodków), otwarte</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: do 3 lat (36 mies.), dokładnie 144 tygodnie (\pm 30 dni) (długość okresu badań przesiewowych wynosiła do 45 dni, długość głównego etapu badania wynosiła do 96 tyg., długość przedłużonego etapu badania wynosiła do 48 tygodni, a dodatkowo okres obserwacji (ang. follow-up) dotyczył danych zebranych po około 30 dniach od zakończenia badania).</p> <p><u>Interwencje</u></p> <p>Grupa A: wszyscy chorzy otrzymywali SEB, której początkowa dawka wynosiła 1 mg/kg mc. 1 raz na 2 tygodnie (QOW).</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymali SEB w dawce początkowej wynoszącej 1 mg/kg co 2 tyg. U 13 chorych zastosowano eskalację dawki zgodnie z protokołem badania, przy czym u 11 zastosowano dawkę 3 mg/kg co 2 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (skrócone)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 8 miesiąca życia w momencie podania pierwszej dawki badanego leku; • zgoda rodzica lub opiekuna na udział w badaniu; • udokumentowana diagnoza LAL-D (potwierdzona przez laboratorium centralne) bądź w przypadku chorych po przebytym HSCT lub przeszczepie wątroby • w przypadku uczestników badania >8 miesiąca życia i <4 r.ż. spełnione co najmniej 1 z następujących kryteriów, oznaczone w badaniu przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> ○ dyslipidemia; ○ zwiększona aktywność transaminaz; ○ zahamowany rozwój; ○ podejrzenie występowania zespołu złego wchłaniania; ○ inne kliniczne objawy LAL-D stwierdzone przez badacza w 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych, u których stwierdzono zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia (TEAE). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku BMI-FA • odsetek chorych, u których stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko leкови. • procentowa zmiana wartości lipidów w surowicy krwi w 36 mies. (144. tyg.) względem wartości na początku badania • zmiana w skali Child-Pugh (ocena stanu wątroby)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>i u 4 z tych chorych dawkowanie zwiększono do 3 mg/kg co tydz.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> w trakcie trwania badania chorzy mogli przyjmować leki obniżające stężenie lipidów oraz leczenie przeciwko niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby, pod warunkiem stosowania stałych dawek przez co najmniej 12 pierwszych tygodni badania.</p> <p>Nie przeprowadzono żadnych formalnych obliczeń wielkości próby.</p> <p>Skuteczność i profil bezpieczeństwa oceniano w pełnej grupie pacjentów poddanych analizie (pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 wlew sebelipazy alfa).</p>	<p>konsultacji ze Sponsorem badania (np. nieprawidłowa czynność serca lub płuc lub stwierdzona na podstawie badań obrazowania obecność limfadenopatii lub palpacji);</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku uczestników badania ≥ 4 r.ż. spełnione co najmniej 1 z następujących kryteriów, oznaczone w badaniu przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> ○ dowody na występowanie zaawansowanej choroby wątroby; ○ potwierdzony histologicznie nawrót choroby pomimo przeprowadzenia przeszczepu wątroby lub HSCT; ○ przetrwała dyslipidemia; ○ podejrzenie występowania zespołu złego wchłaniania; ○ inne kliniczne objawy LAL-D stwierdzone przez badacza w konsultacji ze Sponsorem badania (np. nieprawidłowa czynność serca lub płuc lub stwierdzona na podstawie badań obrazowania obecność limfadenopatii lub palpacji); • w przypadku chorych otrzymujących leczenie przeciwko niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (np. glitazony, wysoka dawka witaminy E., metformina, kwas ursodeoksycholowy) konieczne było przyjmowanie stałej dawki przez co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia i gotowość jej utrzymania przez co najmniej pierwsze 12 tygodni trwania badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przyczyny aktywnej choroby wątroby innej niż niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy, które nie były odpowiednio leczone (np. przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby); - pacjenci którzy nie są w stanie lub nie chcą zastosować się do procedur badania; - otrzymanie przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych lub wątroby w okresie <2 lat od momentu podania leczenia; - pacjentki karmiące piersią lub w ciąży; - pacjenci ze współistniejącymi chorobami innymi niż powikłania związane z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, które są nieodwracalne lub wiążą się z wysokim ryzykiem śmiertelności <p><u>Liczba pacjentów</u> N=31 Mediana czasu trwania ekspozycji na sebelipazę alfa wynosiła 33,15 miesiąca (zakres: 14,03; 33,35).</p>	<p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo <p>Ocena śledzony</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań a także pozostałych włączonych do przeglądu znajduje się w rozdziale 15.4 AKL wnioskodawcy.

Charakterystykę analizowanych punktów końcowych i kwestionariuszy oceny jakości życia przedstawiono w załączniku nr 2.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania ARISE przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

W związku z losowym przydziałem chorych do grup, utajnieniem kodu randomizacji, zaślepieniem uczestników i badaczy i przedstawieniem danych na temat utraty chorych, ryzyko błędu w badaniu ARISE wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych czy z wykluczaniem oceniono jako niskie. Badanie zostało ocenione na 5 punktów w skali Jadada i jest to zgodne z oceną analityków Agencji.

Szczegóły oceny przeprowadzonej przez wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15 Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu ARISE wg Cochrane

Domena	Ocena ryzyka
	ARISE
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie

Ocenę badań obserwacyjnych przeprowadzono z zastosowaniem skali NICE, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ocena jakości włączonych badań przeprowadzona przez wnioskodawcę

Badanie	Ocena jakości w skali
LAL-CL06	Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);
VITAL (LAL-CL03)	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);
LAL-1-NH01	Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy);
LAL-CL08	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno do badania);

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość włączonych w niniejszym raporcie przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową uznano za niską (Bashir 2021) oraz krytycznie niską (Frampton 2016, Ezgu 2022).

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- We włączonych badaniach uczestniczyło maksymalnie do 66 pacjentów (w badaniu randomizowanym ARISE), co wynika z faktu, że niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy jest chorobą bardzo rzadką i rekrutacja pacjentów do badań stanowi znaczne wyzwanie. Szczególnie utrudniona jest rekrutacja pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym, którzy z uwagi na gwałtowny przebieg choroby umierają w ciągu pierwszego roku życia. W przypadku dzieci i dorosłych, z uwagi na niespecyficzne objawy i niską świadomość lekarzy, diagnoza choroby jest utrudniona i znacznie opóźniona.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że zdaniem ekspertów, liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem w Polsce wynosi zaledwie około 25 osób, w obliczu czego liczebność pacjentów w uwzględnionych badaniach klinicznych można uznać za relatywnie wysoką (rozdz. 10 AKL)

Komentarz analityków AOTMiT: W badaniach włączonych do AKL brało udział łącznie 24 niemowlęta (wczesna postać choroby, 3 badania jednoramiennie) oraz 97 dzieci i dorosłych (badanie RCT i jednoramiennie, późna postać choroby), z czego łącznie 91 otrzymywało sebelipazę alfa.

- Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. sebelipazy alfa względem placebo/najlepszej opieki wspomagającej, w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym. Przeprowadzenie takich badań byłoby nieetyczne w tej subpopulacji, zważywszy na istotny, wpływ sebelipazy alfa na poprawę wskaźników przeżycia w tej podgrupie chorych. Podejście to zostało uznane za odpowiednie przez EMA, gdyż w populacji niemowląt z szybko postępującą postacią choroby brak jest obecnie skutecznej metody leczenia a chorzy umierają zwykle w ciągu kilku miesięcy od wystąpienia objawów. W związku z powyższym przeprowadzono zestawienie wyników dla sebelipazy alfa z badania VITAL (LAL-CL03) oraz LAL-CL08 względem historycznej grupy kontrolnej. (rozdz. 10 AKL).
- W badaniach włączonych do analizy klinicznej pacjenci (lub większość pacjentów) stosowali sebelipazę alfa w dawce odpowiedniej do masy ciała i szybkości progresji choroby, zgodnie z zaleceniami w ChPL Kanuma. Jedynie w badaniu VITAL początkowa dawka leku wynosiła 0,35 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie (zatem była niższa od początkowej zalecanej dawki), a następnie dawkę zwiększano do 1 mg/kg mc. raz na tydzień (do maksymalnie 5 mg/kg/tydzień, zatem pacjenci przez zdecydowaną większość czasu w badaniu stosowali dawkowanie zgodne z zalecanym. (rozdz. 10 AKL).
- Należy zaznaczyć, że w trakcie całego badania ARISE jak i w badaniu LAL-CL06 żaden pacjent nie zmarł, niemniej z uwagi na fakt, że u dzieci/dorosłych przebieg choroby nie jest tak gwałtowny jak u niemowląt, okres obserwacji w ww. badaniach mógł nie być wystarczająco długi do oceny wpływu sebelipazy alfa na przeżycie u dzieci i dorosłych niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. (rozdz. 10 AKL).
- W badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy nie oceniano bezpośredniego wpływu stosowania sebelipazy alfa na przeżycie chorych (takie podejście zostało zaakceptowane przez EMA), niemniej jednak w tej populacji przebieg choroby jest łagodniejszy, a główną przyczyną zgonów są najczęściej zdarzenia sercowo-naczyniowe, spowodowane długofalowymi zaburzeniami profilu lipidowego; przeprowadzenie badania z tak długim okresem obserwacji byłoby niemożliwe. Z uwagi na powyższe ograniczenia w referencjach dokonano oszacowania 10-letniego ryzyka zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy przed i po terapii sebelipazą alfa. (Rozdz. 11 AKL)
- Ograniczenia badania VITAL (LAL-CL03), rozdz. 11 AKL:
 - badanie jednoramiennie, co wynika z faktu, w przypadku populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy nie było etycznej możliwości przeprowadzenia badania kontrolowanego placebo, z uwagi na bardzo wysoką śmiertelność niemowląt niepoddanych enzymatycznej terapii zastępczej;
 - niektóre wyniki z badania opisano na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych, analizy weryfikacyjnej czy danych od Zamawiającego.
 - początkowa dawka wynosiła 0,35 mg/kg masy ciała 1 raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie (zatem była niższa od początkowej zalecanej dawki), a następnie dawkę zwiększano do 1 mg/kg masy ciała raz na tydzień (do maksymalnie 5 mg/kg/tydzień), zatem pacjenci przez zdecydowaną większość czasu w badaniu stosowali dawkowanie zgodne z zalecanym.

Komentarz analityków AOTMiT: zgodnie z treścią ChPL Kanuma zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej. (...) 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 mc. podawane raz na tydzień, przy czym jeden pacjent otrzymywał większą dawkę 7,5 mg/kg mc. raz na tydzień. Nie badano dawek większych niż 7,5 mg/kg mc.

- Ograniczenia badania LAL-CL08 (rozdz. 11 AKL):
 - *badanie jednoramienne, co wynika z faktu, w przypadku populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy nie było etycznej możliwości przeprowadzenia badania kontrolowanego placebo, z uwagi bardzo wysoką śmiertelność niemowląt niepoddanych enzymatycznej terapii zastępczej;*
 - *wyniki dotyczące oceny stanu odżywienia podano łącznie dla badań VITAL i LAL-CL08;*
 - *niektóre wyniki z badania opisano na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych, analizy weryfikacyjnej czy danych od Zamawiającego;*
 - *w badaniu uczestniczyło zaledwie 10% pacjentów rasy białej, a 60% pacjentów było rasy azjatyckiej.*
- Ograniczenia porównania z historyczną grupą kontrolną z badania LAL-1-NH01 (rozdz. 11 AKL):
 - *między pacjentami z badania VITAL a LAL-1-NH01 mogły występować potencjalne różnice w intensywności i sposobie prowadzenia terapii wspomagającej;*
 - *w przypadku konieczności przeprowadzenia transfuzji mogły występować potencjalne różnice w definiowaniu tego punktu końcowego pomiędzy badaniem VITAL a historyczną grupą kontrolną;*
 - *niektóre wyniki i wnioski z porównania opisano na podstawie dokumentacji EMA.*
- Ograniczenia badania Demaret 2021 (rozdz. 11 AKL):
 - *badanie jednoramienne, retrospektywne, otwarte, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej we Francji.*
- Ograniczenia badania ARISE (rozdz. 11 AKL):
 - *faza randomizowana badania trwała 20 tygodni, co zostało zaakceptowane przez EMA – podkreślono, że w populacji chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy zastosowanie w badaniu grupy placebo przez krótki okres czasu jest akceptowalne, ponadto po zakończeniu fazy randomizowanej pacjenci mogli uczestniczyć w otwartych, długofalowych fazach przedłużonych, trwających do 256 tygodni; w fazach przedłużonych wszyscy stosowali sebelipazę alfa;*
 - *w badaniu ARISE pierwszym punktem końcowym był zastępczy punkt końcowy tj. odsetek chorych z normalizacją stężenia ALT; niemniej jednak poziom ALT jest jednym z kluczowych parametrów oceny funkcji wątroby, umożliwiającymi rozpoznawanie, różnicowanie i ocenę ciężkości chorób wątroby;*
 - *niektóre wyniki z badania opisano na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych, abstraktów konferencyjnych, analizy weryfikacyjnej czy danych od Zamawiającego.*
- Ograniczenia badania LAL-CL06 (rozdz. 11 AKL):
 - *badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej;*
 - *z uwagi na niejednorodną architekturę tkanki wątroby i gęstość tkanki zwłóknieniowej/marskości, która może różnić się w zależności od regionu wątroby, na stopień zaawansowania zwłóknienia ocenianego w skali Ishaka mogło mieć wpływ także miejsce pobrania próbki;*
 - *ponad połowa (55%) badanej populacji otrzymywała jednocześnie terapię modyfikującą stężenie lipidów; niemniej jednak w kryteriach włączenia do badania sprecyzowano, że pacjenci otrzymujący terapię modyfikującą stężenie lipidów powinni przyjmować stałą dawkę leku przez co najmniej 4. tygodnie przed rozpoczęciem leczenia sebelipazą alfa i wyrażać chęć pozostania na stałej dawce przez co najmniej pierwsze 12. tygodni terapii;*
 - *informacje dotyczące diety nie były gromadzone systematycznie; 16 pacjentów w chwili pierwszego wlewu miało od 4 do ≤18 lat, a zmiany metaboliczne i dietetyczne w okresie dzieciństwa i dojrzewania mogły mieć znaczący wpływ na wyniki przeprowadzonego leczenia;*
 - *niektóre wyniki z badania opisano na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych czy niepublikowanych danych od Zamawiającego.*
- Ograniczenia pozostałych badań dla sebelipazy alfa – opisów przypadków/serii przypadków: w 1 publikacji nie podano informacji na temat dawkowania i schematu podawania leczenia, w siedmiu przypadkach

publikacja była jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych; w 1 publikacji podano szczerkowe wyniki dotyczące przeżycia, w 8 publikacjach nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów; w 7 publikacjach wyniki przedstawiono w sposób opisowy, bez podania konkretnych danych liczbowych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Ograniczenia porównania z historyczną grupą kontrolną z badania LAL-1-NH01 (rozdz. 11 AKL):
 - *z uwagi na porównanie z historyczną grupą kontrolną zrezygnowano z obliczenia parametrów EBM i nie określono istotności statystycznej dla różnic między porównywanymi grupami;*
 - *zestawienie wyników było możliwe jedynie dla niektórych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego, przeprowadzenia transfuzji, poziomu transaminaz wątrobowych (ALT i AST), czy tendencji w przypadku parametrów antropometrycznych;*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

a) Populacja niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z wczesnym początkiem choroby - w wieku niemowlęcym)

Badanie VITAL

- Przeżycie całkowite

Przeżycie do 12 miesiąca życia osiągnęło sześciu z dziewięciu pacjentów leczonych sebelipazą alfa z początkiem choroby w wieku niemowlęcym (67%; 95% CI 29,9; 92,5). W czasie finalnej analizy wyników badania VITAL, mediana wieku pacjentów pozostających przy życiu wynosiła 5,2 lata (zakres: 4,8-5,6 roku). Oszacowane prawdopodobieństwo ukończenia 4. i 5. roku życia wynosiło 56%. *W badaniu zmarło 4 z 9 pacjentów. Trzech pacjentów zmarło przed ukończeniem 12 miesiąca życia, dwóch otrzymało tylko jeden wlew sebelipazy alfa, a jeden tylko cztery wlewy sebelipazy alfa; zgony te uznano za niezwiązane lub mało prawdopodobne, aby były związane z lekiem; mediana wieku w momencie zgonu dla tych 3 pacjentów wynosiła 2,9 miesiąca (zakres: 2,8-4,3 miesiąca). 1 pacjent zmarł w wieku 2,8 miesiąca z powodu niewydolności wątroby spowodowanej niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy; 1 pacjent zmarł w wieku 3,0 miesiąca z powodu zapalenia otrzewnej i krwotoku po zabiegu niezwiązanym z badaniem [paracenteza jamy brzusznej] oraz 1 pacjent zmarł w wieku 4,3 miesiąca z powodu zatrzymania krążenia). U jednego pacjenta w badaniu VITAL doszło do nagłej śmierci sercowej w wieku 15,0 miesięcy, zgon uznano za mało prawdopodobnie związany z zastosowaniem sebelipazy alfa. U tego pacjenta występowały inne choroby współistniejące.*

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki skuteczności, analiza przeżycia w populacji niemowląt z niedoborem LAL

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=9
		N, % (95% CI)
Pacjenci, którzy dożyli do 12 miesiąca życia, n (%) – główny punkt końcowy	26 stycznia 2016 roku i finalna analiza danych	6/9*, 67% (29,9; 92,5)
Pacjenci, którzy dożyli do 18***, 24, 36 i 48 miesiąca życia, (%)	Finalna analiza danych	5/9, 56% (21,2; 86,3)
Pacjenci, którzy dożyli do 60 miesiąca (5 roku) życia, (%)	Finalna analiza danych (sierpień 2017 r.) Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	5/9 (55,6%)**

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

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

*** Jedno z 6 niemowląt, które żyły ponad 12 miesięcy, zmarło w wieku 15 miesięcy, z powodu nagłego zgonu sercowego, który uznano za mało prawdopodobnie związany z zastosowaniem sebelipazy alfa. U tego pacjenta występowały inne choroby współistniejące, zwykle niezwiązane z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, w tym nadciśnienie tętnicze, które poprzedzało rozpoznanie choroby, przetrwały otwór owalny i choroba hemoglobiny E.(...) Wyniki sekcji zwłok wskazywały na wczesną marskość wątroby. W płucach i jelitach wykazano zmiany ksantomatyczne; również w śledzionie i szpiku kostnym zaobserwowano rozległe wakuole lipidowe i makrofagi obciążone lipidami, co jest zgodne z obrazem choroby podstawowej.

- Ocena parametrów związanych ze wzrostem i stopniem odżywienia

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

Wykazano poprawę parametrów antropometrycznych, związanych ze wzrostem/rozwojem oraz stopniem odżywienia, w tym:

- Według danych odciętych 26 stycznia 2016 r. u 5 chorych, którzy osiągnęli ≥ 24 mies. ż., wartości około 75 centyli, około 25 centyli i około 5 centyli odnotowano odpowiednio u 40,0%, 40,0% i 20,0% chorych.
- W badaniu VITAL średni percentyl WFA początkowo obniżył się w drugim tygodniu leczenia z wartości początkowej wynoszącej 20,30% do wartości 17,11%, ale następnie obserwowano poprawę LFA w kolejnych tygodniach leczenia sebelipazą do osiągnięcia wartości wynoszącej 39,32% w czasie ostatniej oceny tj. do 240. tygodnia.

W badaniu VITAL oceniano także zmianę wskaźnika z-score dla zmiany masy ciała zależnie od wieku, długości ciała/wzrostu zależnego od wieku i obwodu ramienia zależnego od wieku, względem wartości określonej na początku badania, odnotowano wzrost (poprawę) wskaźnika z-score w finalnej analizie danych.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa, w populacji niemowląt z niedoborem LAL z badania VITAL.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=9
Ocena parametrów związanych ze wzrostem/rozwojem		
Zmiana wskaźnika WFA, n/N (%)	26 stycznia 2016 r. pacjenci, którzy dożyli ≥ 24 miesięcy	Okolo 75 centyla – 2/5 (40%) Okolo 25 centyla – 2/5 (40%) Okolo 5 centyla – 1/5 (20%)
Zmiana WFA w percentylach względem wartości wyjściowej, mediana (zakres)	60 miesiąc (5 lat)	19,869 (7,36 – 71,39), N=5
Masa ciała zależna od wieku		
	Wyjściowo	-1,875 (-4,79; 0,74), N=8

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=9
Z-score dla masy ciała zależnej od wieku, mediana (zakres)	240 tydzień (60 miesiąc – wyniki z ostatniej wizyty dostępne dla >4 pacjentów)	-0,0669 (-1,41; 1,87), N=5
Długość ciała/wzrost zależny od wieku		
Z-score dla wzrostu zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-2,290 (-3,91; 0,87), N=8
	240 tydzień (60 miesiąc – wyniki z ostatniej wizyty dostępne dla >2 pacjentów)	-0,386 (-1,90; 1,76), N=5
Obwód w połowie ramienia zależny od wieku		
Z-score dla obwodu ramienia zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-4,450 (-5,98; -2,50), N=4
	84 tydzień (21 miesiąc, wyniki z ostatniej wizyty dostępne dla >2 pacjentów)	-0,490 (-1,96; 0,43), N=3

Odsetek pacjentów, którzy spełniali kryteria niedożywienia w podstawowej analizie, zmniejszył się wraz z czasem trwania leczenia sebelipazą alfa, a pod koniec badania żaden z pacjentów nie spełniał kryteriów niedożywienia, niedowagi, wyniszczenia czy zahamowania wzrostu. W czasie analizy pierwotnej wymagania dotyczące wsparcia żywieniowego zostały obniżone (wyeliminowane w przypadku dwóch pacjentów), a w analizie pacjentów, którzy dożyli wieku ≥ 24 miesięcy nie odnotowano stosowania żywienia pozajelitowego; czterech otrzymywało formułę zawierającą średniołańcuchowe triglicerydy i dietę o obniżonej zawartości tłuszczu, a jeden otrzymywał dietę nieograniczoną. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem LAL – pacjenci spełniający kryteria niedożywienia w pierwotnej analizie skuteczności (pacjenci, którzy przeżyli do 12. mies. życia).

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

* Dane wyjściowe były dostępne dla 8 pacjentów.

- Parametry laboratoryjne

Podczas leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i bilirubiny całkowitej, normalizację poziomów transaminaz uzyskano u czterech z sześciu pacjentów (67%) z podwyższoną wyjściową aktywnością AST i u wszystkich czterech pacjentów (100%) z podwyższoną wyjściową aktywnością ALT, przy prawidłowym poziomie osiąganym pomiędzy 1. a 5. tygodniem. Stężenie gamma-glutamylotransferazy (GGT) znacznie spadło w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie ustabilizowało się.

U 5 pacjentów, którzy dożyli do co najmniej 24 miesiąca życia aktywność ALT spadła w porównaniu z wartością wyjściową o 67% i znajdowała się poniżej górnej granicy normy u czterech z pięciu pacjentów; aktywność AST spadła o 67%. *Oceny dla 5 pacjentów, którzy ukończyli 3. rok życia, zbierane do dnia 28 sierpnia 2016 r. wskazywały na poprawę parametrów związanych z funkcją wątroby, a mediana procentowej zmiany (zakres) względem wartości wyjściowej aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy wynosiła -38% (od -85% do +11%); aminotransferazy asparaginianowej -59% (-64% do -34%) a albuminy +11% (+3% do +79%) Mediana poziomów aminotransferazy alaninowej spadła o 7,4% w 96. tygodniu (n=5) i o 12,5% w 144. tygodniu (n=5) badania; jako wartość wyjściową przyjęto jednakże medianę wartości wyjściowej dla 9 pacjentów, którzy zostali zrekrutowani do badania.*

Podczas terapii sebelipazą alfa obserwowano redukcję mediany objętości wątroby i śledziony. Pięciu pacjentów osiągnęło normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji przez co najmniej 4 tygodnie podczas leczenia przed datą analizy pierwotnej. Mediana czasu do osiągnięcia normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji wyniosła 4,6 (95%CI: 0,3–16,6) miesiąca. Zaobserwowano też obniżenie mediany poziomu cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL oraz wzrost poziomu cholesterolu HDL-C.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zmiana parametrów biochemicznych

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Wyjściowo		Zmiana względem wartości wyjściowych	
		Średnia (SD)	Mediana (zakres)	Średnia zmiana (SD)	Mediana (zakres)
Parametry związane z funkcją wątroby					
ALT [U/l]	Po 240 tyg., N=1 (na koniec badania)	130,1 (95,5)	145,0 (16,0 - 297,0)	-42,0 (NA)	-42,0 (-42,0 - -42,0)
AST [U/l]		293,78 (256,06)	125,00 (71,0 - 716,0)	-84,0 (NA)	-84,0 (-84,0 - -84,0)
Bilirubina [$\mu\text{mol/L}$]	Po 60 tyg. średnia zmiana względem wartości wyjściowej (SD), N=3 (na koniec badania)	130,67 (200,61)	28,95 (3,0 - 464,0)	-2,33 (2,08)	-3,00 (-4,0 - 0,0)
GGT [U/l]		179,75 (335,0)	46,50 (14,0 - 1000,0)	-58,67 (69,37)	-34,0 (-137,0 - -5,0)
Objętość wątroby, mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy					
Objętość wątroby	Wyjściowo			3,4 (3-4), N=3	
	Koniec badania (120 tydzień)			1,6 (0,3-3), N=3	
Objętość śledziony, mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy					
Objętość śledziony	Wyjściowo			7,0 (3-11), N=2	
	Koniec badania (120 tydzień)			2,6 (2-7), N=3	
Parametry hematologiczne					
Pacjenci z normalizacją poziomu hemoglobiny bez transfuzji krwi przez co najmniej 4 tygodnie badania	Data odcięcia danych: 10.06.2014 Mediana obserwacji: 60,3 (0,1; 164,7) [tygodni]			5/6 (83%)	
	Finalna analiza#			6/6 (100%)	
	Data odcięcia danych: 10.06.2014 Mediana obserwacji: 60,3 (0,1; 164,7) [tygodni]			2/6 (33%)	

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Wyjściowo		Zmiana względem wartości wyjściowych	
		Średnia (SD)	Mediana (zakres)	Średnia zmiana (SD)	Mediana (zakres)
Utrzymanie poziomu hemoglobiny bez transfuzji krwi*	Finalna analiza#			2/6 (33%)	
Czas do uzyskania normalizacją poziomu hemoglobiny bez transfuzji krwi przez co najmniej 4 tygodnie badania, mediana [95% CI] (miesiące)	Finalna analiza#			4,6 [0,3; 16,6]	
Profil lipidowy					
Cholesterol całkowity, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	139,2 (67–225), N=5			
	Koniec badania (240 tydzień)	112,1 (93–131), N=5			
LDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	109,4 (19–194), N=5			
	Koniec badania (240 tydzień)	64,2 (63–75), N=3			
HDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	8,9 (0–10), N=5			
	Koniec badania (240 tydzień)	18,9 (13–19), N=3			
Triglicerydy, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	163,9 (31–218), N=5			
	Koniec badania (240 tydzień)	99,2 (90–237), N=3			

* bez transfuzji w 6. tygodniu i ze stężeniem hemoglobiny poniżej dostosowanej do wieku dolnej granicy normy w 8. tygodniu i kontynuacją leczenia przez ≥ 13 tygodni.

#brak szczegółów co do daty/długości okresu obserwacji

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; GGT - gamma-glutamylotransferaza; HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny niskiej gęstości; NA = nie dotyczy

W badaniu VITAL wykonano przesiewowy test rozwoju Denver II, który służy do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych. Wyniki dla każdej z czterech kategorii testu zostały zinterpretowane przez oceniającego jako „normalne” [prawidłowe], „podejrzane” lub „niestabilne”. Oceny z testu Denver II dla 5 pacjentów, którzy ukończyli 3. rok życia, zbierane do dnia 28 sierpnia 2016 r. wskazywały na prawidłowy rozwój u 4/5 pacjentów (80%), a u jednego – podejrzany (20%). Również w finalnej analizie danych wyniki testu pozostawały stabilne, a u żadnego pacjenta nie odnotowano „niestabilnych” wyników

Badanie LAL-CL08

Przeżycie całkowite

W wyniku stosowania terapii sebelipazą alfa u niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy 90% pacjentów dożyło do 12 miesiąca życia, a 80% do 3 roku życia; w czasie finalnej analizy wyników, mediana wieku pacjentów pozostających przy życiu wynosiła 3,2 lata (zakres: 2,3-3,4 roku). Odnotowano 2 zgony (u niemowląt w wieku 4,9 i 13,8 miesiąca). Jeden zgon spowodowany został wysiękiem osierdziowym powstałym na skutek martwicy ściany przedionka związanej z wyciekaniem z wewnętrznie podawanego wlewu dożylnego (chory osiągnął 4,9 miesiąc życia), natomiast 1 zgon nastąpił z powodu posocznicy (chory osiągnął 13,8 miesiąc życia). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zestawienie wyników - przeżycie całkowite, populacja niemowląt z niedoborem LAL z badania LAL-CL08.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=10
Ocena przeżycia		
Pacjenci, którzy dożyli do 12 miesiąca życia, n (%) [95% CI]	Finalna analiza danych (obserwacja do 36 miesięcy)	9 / 90% [55,5; 99,7]

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

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

Wskaźniki masy ciała w stosunku do wieku pacjentów (WFA), w 48. tygodniu wahały się od -1,4 do 0,7, a mediana wzrostu z-score wyniosła 2,1; odnotowano wzrost (poprawę) wskaźnika z-score dla masy ciała, wzrostu oraz obwodu ramienia zależnych od wieku, w finalnej analizie danych. Po 36 miesiącach badania (144 tygodnie) obserwowana mediana zmiany wskaźnika z-score dla masy ciała w stosunku do wzrostu (WFH) wyniosła 3,07 (zakres: -1,0; 5,3). Odsetek chorych, którzy osiągnęli istotną poprawę wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości początkowej i przekroczyli 2 główne centyle wynosił 25,0%. Taka sama liczba chorych przekroczyła 4 główne centyle, natomiast przekroczenie 3, 5, 6 i 9 głównych centyli odnotowano u pojedynczych chorych (dane nie pokazane w tabeli).

Odnotowano poprawę poziomu ALT, AST, a także zmniejszenie objętości wątroby i śledziony względem wartości wyjściowych. Odsetki chorych, u których stwierdzono redukcję objętości wątroby i śledziony przy ostatniej ocenie wynosiły odpowiednio 80 i 60%.

Normalizację aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) po zakończeniu leczenia sebelipazą alfa odnotowano u 83,3% chorych. Wśród chorych, u których nie zaobserwowano normalizacji aktywności GGT wykazywano jej poprawę wraz z dalszym leczeniem sebelipazą alfa.

Normalizację stężenia bilirubiny całkowitej uzyskano u 100,0% chorych. Wskazano także, iż u wszystkich 6 chorych, u których występowały wartości prawidłowe w chwili rozpoczęcia badania, utrzymał się prawidłowy poziom bilirubiny całkowitej w czasie trwania leczenia.

Odnotowano też poprawę parametrów hematologicznych, w tym wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych i u większości tj. 70% chorych wykazano krótkoterminową normalizację poziomu hemoglobiny bez konieczności transfuzji krwi, a szacowana mediana (95% CI) czasu do osiągnięcia normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji wyniosła 5,5 (3,7–19,6) miesiąca. Większość pacjentów utrzymywała normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji przez co najmniej 13 tygodni; jednakże żaden pacjent nie spełnił formalnego kryterium utrzymania normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji.

Wykazano również poprawę profilu lipidowego względem wartości wyjściowych, w tym obniżenie mediany poziomu cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL-C, z nieznacznym wzrostem poziomu HDL-C. Normalizację stężenia triglicerydów zaobserwowano u 66,7% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zestawienie wyników z zakresu skuteczności dla sebelipazy alfa, w populacji niemowląt z niedoborem LAL z badania LAL-CL08.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=10
Parametry związane ze wzrostem		
Z-score dla masy ciała zależnej od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-2,515 (-4,45; 0,84), N=10
	156 tydzień	0,711 (-0,51; 1,08), N=5
Z-score dla wzrostu zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-1,900 (-3,20; 0,47), N=9
	156 tydzień	0,209 (-1,20; 0,73), N=5
Z-score dla obwodu ramienia zależnego od wieku, mediana (zakres)	Wyjściowo	-4,200 (-5,88; -1,73), N=5
	84 tydzień	0,190 (-1,42; 1,08), N=5
Parametry związane z funkcją wątroby, mediana (zakres)		
Aktywność ALT w U/l	Wyjściowo	37,0 (28-248), N=9
	Koniec badania (156 tydzień)	29,0 (22-106), N=5

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Sebelipaza alfa, N=10
Aktywność AST w U/l	Wyjściowo	99,5 (56-441), N=8
	Koniec badania (156 tydzień)	44,0 (38-110), N=5
Objętość wątroby mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy	Wyjściowo	3,2 (0,1-4), N=7
	Koniec badania (156 tydzień)	1,9 (1-2), N=2
Objętość śledziony mediana (zakres) wyrażona jako wielokrotność normy	Wyjściowo	5,8 (0,7-15), N=8
	Koniec badania (156 tydzień)	4,0 (2-6), N=2
Normalizacja aktywności ALT u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	156 tygodni (około 39# miesięcy)	3/7 (42,9%)
Normalizacja aktywności AST u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	156 tygodni (około 39# miesięcy)	3/6 (50%)
Normalizacja aktywności ALP u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	Ostatnia ocena (brak danych na temat długości okresu obserwacji)	2/2 (100%)
Normalizacja aktywności GGT u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)		5/6 (83,3%)
Normalizacja poziomu bilirubiny całkowitej u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)		3/3 (100%)
Parametry hematologiczne		
Stężenie hemoglobiny, g/dl mediana (zakres)	Wyjściowo	90,0 (81–131), N=7
	Koniec badania (156 tydzień)	113,0 (103–129), N=4
Krótkoterminowa normalizacja poziomu hemoglobiny bez transfuzji	Finalna analiza#	7 (70%)
Czas do uzyskania normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji, mediana [95% CI] (miesiące)	Finalna analiza#	5,5 [3,7; 19,6]
Profil lipidowy		
Cholesterol całkowity, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	125,7 (97–1063), N=3
	Koniec badania (156 tydzień)	106,3 (85–205), N=4
LDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	119,0 (62–143), N=3
	Koniec badania (156 tydzień)	76,6 (53–137), N=3
HDL-C, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	9,4 (8–12), N=4
	Koniec badania (156 tydzień)	13,1 (13–29), N=3
Triglicerydy, mediana (zakres) [mg/dl]	Wyjściowo	265,7 (71–424), N=5
	Koniec badania (156 tydzień)	151,1 (133–195), N=3
Normalizacja stężenia LDL u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)	156 tydzień (39 miesiąc) badania	2/2 (100%)
Normalizacja stężenia HDL u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)		0/1 (0%)
Normalizacja stężenia cholesterolu całkowitego u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)		1/1 (100%)
Normalizacja stężenia triglicerydów u chorych z nieprawidłową wartością na początku badania, n/N (%)		2/3 (66,7%)

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa; ALP – fosfataza alkaliczna, GGT – gamma-glutamylotransferaza; U – jednostka.

obliczone przez Autorów AKL, przy założeniu, że jeden miesiąc=4 tygodnie.

Ocena osiągnięcia kamieni milowych rozwoju

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

Przesiewowy test rozwoju Denver II

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

Zestawienie wyników z badań VITAL i LAL-CL08 z historyczną grupą kontrolną

W grupie pacjentów leczonych sebelipazą alfa w badaniu VITAL, 6/9 chorych z początkiem objawów niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym dożyło 12 miesiąca życia, natomiast w historycznej grupie kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby, żaden z pacjentów nie dożył roku. 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. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki skuteczności, analiza przeżycia w populacji niemowląt, porównanie wyników badania VITAL i LAL CL08 z naturalnym przebiegiem choroby (badanie LAL-1-NH01)

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Analiza parametrów związanych z funkcją wątroby, porównanie wyników badania VITAL i LAL CL08 z naturalnym przebiegiem choroby (badanie LAL-1-NH01)

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

Poprawę percentyli dla masy ciała zależnej od wieku (WFA) po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa zaobserwowano u wszystkich 6 pacjentów z badania VITAL, którzy przeżyli dłużej niż 4. tydzień. Natomiast w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 zaobserwowano z czasem szybkie i wyraźne spadki percentyli WFA. Zaobserwowano umiarkowaną poprawę percentyli długości ciała/wzrostu zależnego od wieku (LFA/HFA) po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa w badaniu VITAL. Choć połowa pacjentów, którzy przeżyli po 4. tygodniu, miała zmienne percentyle LFA/HFA, niemniej jednak wykazali oni ogólną poprawę podczas leczenia sebelipazą alfa. U pozostałych pacjentów początkowo obniżył się poziom LFA/HFA, ale ostatecznie powrócił do poziomu wyjściowego. Natomiast w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 zaobserwowano z czasem szybkie i wyraźne spadki percentyli LFA. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Analiza parametrów antropometrycznych, porównanie wyników badania VITAL i LAL CL08 z naturalnym przebiegiem choroby (badanie LAL-1-NH01)

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

W badaniu VITAL zaobserwowano poprawę parametrów hematologicznych (tj. normalizację poziomu hemoglobiny niewymagającą transfuzji, TFNH). Spośród 6 pacjentów, którzy przeżyli po 4. tygodniu, u 5 osiągnięto normalizację TFHN przed datą odcięcia zbierania danych. U 2 innych pacjentów osiągnięto również utrzymanie TFHN. Z kolei w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01, transfuzje krwi przeprowadzono u 62,9% pacjentów w badaniu i nie zaobserwowano żadnych zmian w poziomie hemoglobiny od momentu rozpoznania choroby do śmierci. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 26. Analiza parametrów hematologicznych, porównanie wyników badania VITAL i LAL CL08 z naturalnym przebiegiem choroby (badanie LAL-1-NH01)

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

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

Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret 2021

Mediana czasu trwania leczenia w badaniu wynosiła 82 miesiące (zakres: 12 – 116) a czas obserwacji wynosił do 10 lat. W momencie publikacji, wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu nadal żyli (N=5). Podczas ostatniej obserwacji wszyscy pacjenci mieli parametry wzrostu (masa ciała, wzrost, obwód głowy i BMI) powyżej -2 odchyłeń standardowych (SD).

Odnotowano tendencję do poprawy parametrów związanych z funkcją wątroby: aktywności ALT i AST, GGT, bilirubiny całkowitej i albuminy, a w przypadku poziomu GGT i bilirubiny całkowitej uzyskany wynik był istotnie statystycznie niższy względem wartości wyjściowych; W momencie ostatniej obserwacji, wyniki odnośnie żadnego z enzymów wątrobowych nie były prawidłowe u wszystkich pacjentów.

Tabela 27. Ocena punktów końcowych związanych z czynnością wątroby w populacji pacjentów z chorobą Wolmana leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy.

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

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

NS – wynik nieistotny statystycznie.

Po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) uległo istotnej statystycznie poprawie ($p < 0,01$), ale nie uległo normalizacji. Wpływ leczenia na poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości i triglicerydów był mniej wyraźny i nie osiągnął poziomu istotności statystycznej, co mogło wynikać z niewielkiej liczby pacjentów włączonych do badania.

Tabela 28. Ocena punktów końcowych związanych z profilem lipidowym w populacji niemowląt, leczonych sebelipazą alfa; okres obserwacji do 120 miesięcy (5 lat)

Punkt końcowy	Sebelipaza alfa, N=5
Poprawa poziomu cholesterolu całkowitego względem wartości wyjściowych	Wartość $p = NS$, trend na korzyść sebelipazy alfa
Poprawa poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C) względem wartości wyjściowych	Wartość $p = NS$, trend na korzyść sebelipazy alfa
Poprawa poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL-C) względem wartości wyjściowych	Wartość $p < 0,01$ na korzyść sebelipazy alfa
Zmiana poziomu triglicerydów względem wartości wyjściowych	Wartość $p = NS$, trend na korzyść sebelipazy alfa

W badaniu oceniano także jakość życia związaną ze stanem zdrowia za pomocą kwestionariusza Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0). W kwestionariuszu punktacja poszczególnych pozycji waha się od 0 (lepsza) do 4 (gorsza). Na potrzeby analizy wyniki przeliczane są na skalę od 0 (gorsza = 4) do 100 (lepsza = 0). Zarówno rodzice, jak i pacjenci (jeśli dotyczy) zgłaszali akceptowalną lub wysoką jakość życia związaną ze stanem zdrowia we wszystkich 4-wymiarowych skalach. Rozwój poznawczy był prawidłowy i żaden pacjent nie miał specjalnych potrzeb edukacyjnych.

b) Populacja dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z późną postacią choroby)

Badanie ARISE

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

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

Stosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy po 20 tyg. leczenia, wiązało się z IS ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania głównego punktu końcowego (normalizacji ALT) oraz normalizacji aktywności AST, zmiany aktywności AST i ALT względem wartości wyjściowych oraz obniżeniem zawartości tłuszczu w wątrobie i redukcji stłuszczenia wątroby.

Nie odnotowano różnic IS w zakresie oceny redukcji stłuszczenia wątroby o $> 5\%$.

W ocenie profilu lipidowego stosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) obniżeniem poziomu cholesterolu LDL, nie-HDL, triglicerydów; i apolipoproteiny B, a także istotnym zwiększeniem poziomu cholesterolu HDL, LDL-P i poziomu apolipoproteiny A1 i B, w okresie leczenia wynoszącym 20 tygodni. Zastosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy wiąże się też z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania normalizacji poziomu LDL.

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

Tabela 29. Zestawienie wyników dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL, z fazy randomizowanej badania ARISE (20 tygodni obserwacji)

Punkt końcowy	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	Oceniany parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Pacjenci z prawidłowym poziomem [normalizacją] ALT, n (%)	11 (31%)	2 (7%)	RB=4,58 [1,28; 17,68]	0,03* <0,05[^]	5 [3; 20] [^]
Zmiana aktywności ALT względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [U/l]	-58	-7	WMD=-51 [^]	<0,001*	Nie dotyczy
Pacjenci z prawidłowym poziomem [normalizacją] AST, n/N (%)	15/36 (42%)	1/29 (3%)	RB=12,08 [2,30; 69,98]	<0,001* <0,05[^]	3 [2; 6]
Zmiana aktywności AST względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [U/l]	-42 N=36	-6 N=30	WMD=-36	<0,001*	Nie dotyczy
Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-32,0 (26,8) N=32	-4,2 (15,6) N=25	WMD [95% CI] [^] =-27,8 [-39,63; -15,97]	<0,001* <0,05[^]	Nie dotyczy
Pacjenci z redukcją stłuszczenia wątroby (o >5%), n/N (%)	10/16 (62%)	4/10 (40%)	RB [95% CI]=1,56 [0,74; 3,94]	0,42* >0,05 [^]	-
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-10,3 (10,5) N=33	-2,7 (10,1) N=27	WMD [95% CI] [^] =-7,6 [-12,76; -2,44]	<0,05 [^] #	Nie dotyczy
Zmiana poziomu cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-28,4 (22,3)	-6,2 (13,0)	WMD=-22,2 [-31,35; -13,25] [^]	<0,001* <0,05[^]	Nie dotyczy
Zmiana poziomu cholesterolu nie-HDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-28,0 (18,6)	-6,9 (10,9)	WMD=-21,1 [-28,65; -13,55] [^]	<0,001* <0,05[^]	Nie dotyczy
Zmiana poziomu triglicerydów względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	-25,5 (29,4)	-11,1 (28,8)	WMD=-14,4 [-28,51; -0,29] [^]	0,04* <0,05[^]	Nie dotyczy
Zmiana poziomu cholesterolu HDL względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [punkty procentowe]	19,6 (16,8)	-0,3 (12,4)	WMD=19,9 [12,65; 27,15] [^]	<0,001* <0,05[^]	Nie dotyczy
Zmiana poziomu cholesterolu LDL-P względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	-27,0 (18,8)	0,8 (18,0)	WMD=-27,8	<0,0001*	Nie dotyczy
Zmiana poziomu apolipoproteiny B w surowicy względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	-27,4 (13,3)	-4,4 (8,5)	WMD=-23,1	<0,001*	
Zmiana poziomu apolipoproteiny A1 w surowicy względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	9,5 (11,5)	-2,2 (12,1)	WMD=11,7	0,0002	
Pacjenci z normalizacją poziomu LDL, (tj. <130 mg/dl) u chorych z nieprawidłową wartością w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	13 (40,6%), N=32	2 (6,7%), N=30	RB [95% CI] [^] =6,09 [1,75; 23,09]	<0,05	3 [2; 8]
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, średnia [%]	-6,8%	5,8%	WMD=-12,6	-	Nie dotyczy

*wartości przedstawione w referencji;

[^]wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

wartości p nie można zinterpretować jako istotnej ze względu na brak istotności statystycznej powyższego punktu końcowego, zgodnie z wcześniej określoną metodą testowania hipotez o ustalonej sekwencji

WMD – średnia ważona różnica w przypadku parametrów ciągłych, RB – korzyść względna, w przypadku parametrów dychotomicznych, U – jednostki (ang. *unit*), ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny niskiej gęstości.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także dodatkowe wyniki w zależności od wyjściowej aktywności aminotransferazy alaninowej tj. w subpopulacji pacjentów z wyjściową aktywnością ALT <3x górnej granicy normy (N=48, 73%) i subpopulacji z wyjściowym ALT ≥3x górna granica normy (N=18, 27%), szczegóły str. 123 AKL.

W badaniu ARISE przedstawiono także oszacowania 10-letniego ryzyka zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy przed i po terapii sebelipazą alfa⁶.

W grupie badanej, leczonej sebelipazą alfa (N = 3) wyjściowe ryzyko zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i delta FRS⁷ wynosiły 7,5% i 1,5%; po 20 tygodniach zostały oszacowane na 4,7% i -1,6%, co sugeruje zmniejszenie narastającego ryzyka sercowo-naczyniowego o 206,7% w ciągu 20 tygodni. W grupie kontrolnej (N=3) w chwili rozpoczęcia badania 10-letni FRS i delta FRS wynosiły odpowiednio 6,7% i 3,5%. Po 20 tygodniach terapii wskaźniki te wynosiły kolejno 6,4% i 3,0%, co odpowiada 14,3% redukcji inkrementalnego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej w czasie rozważanych 20 tyg. W 10-letniej analizie ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) uzyskano podobne wyniki, wskazujące na normalizację ryzyka sercowo-naczyniowego [tj. osiągnięcie poziomów oczekiwanych dla zdrowych pacjentów] u pacjentów leczonych sebelipazą alfa; podczas gdy w grupie otrzymującej placebo nie obserwowano tak znacznego efektu.

Faza przedłużona badania ARISE

Spośród 66 pierwotnie zrandomizowanych pacjentów, 65 uczestniczyło w otwartej fazie przedłużonej badania ARISE, w której stosowano sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg co 2 tygodnie u wszystkich pacjentów. Finalną analizę przeprowadzono po 256 tygodniach od momentu rozpoczęcia badania. Dane przedstawiono w populacji ogólnej: wszyscy pacjenci bez względu na rodzaj terapii stosowanej w fazie randomizowanej (grupa sebelipaza alfa/sebelipaza alfa), jak i w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stosowanie sebelipazy alfa bądź placebo w fazie RCT (grupa placebo/sebelipaza alfa).

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

⁶ FRS można obliczyć tylko dla pacjentów w wieku od 30 do 74 lat, a ASCVD dla pacjentów w wieku od 40 do 79 lat. Sześciu pacjentów spełniło kryteria do oceny FRS, a 4 do oceny ASCVD.

⁷ Delta FRS jest miarą ryzyka [zawału serca] powstałego w wyniku niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy, definiowanego jako różnica między ryzykiem u pacjenta z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy a ryzykiem u zdrowego pacjenta, skorygowana o wiek i czynniki ryzyka, zgodnie z równaniem Framingham.

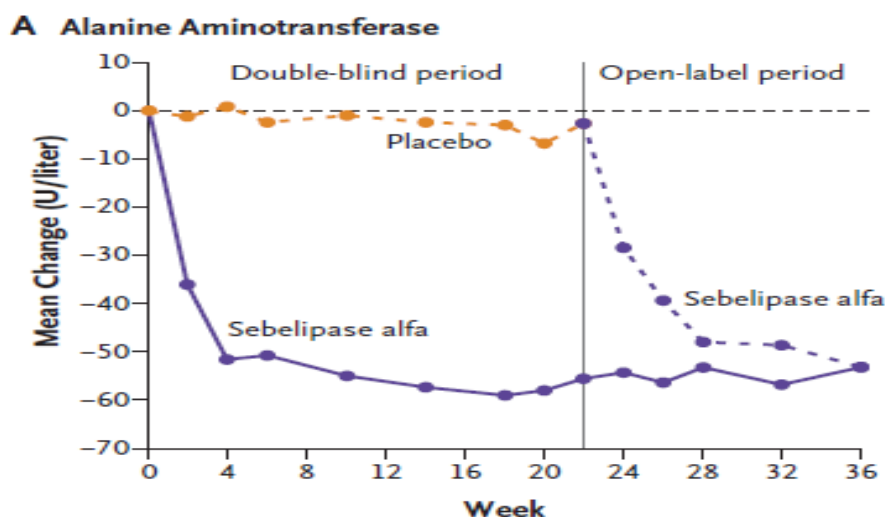
Po 256 tyg. leczenia odsetek pacjentów ogółem z normalizacją poziomu ALT wyniósł 47%, natomiast z normalizacją poziomu AST 66%, ponadto odnotowano wzrost odsetka pacjentów z z normalizacją poziomu ALT/AST względem fazy randomizowanej badania.

Tabela 30. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL – ocena aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST)

Punkt końcowy	Okres od rozpoczęcia terapii sebelipazą alfa	Grupa badana Sebelipaza alfa
Pacjenci z normalizacją aktywności ALT, n/N (%)	Po 52 tygodniach	29/62 (47%)
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	32/61 (52%)
	Po 100 tygodniach	28/62 (45%)
	Po 256 tygodniach	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 56% Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 37% Ogółem: 47%
Pacjenci z normalizacją aktywności AST, n/N (%)	Po 52 tygodniach	33/59 (56%)
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	37/57 (65%)
	Po 100 tygodniach	39/57 (68%)
	Po 256 tygodniach	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa: 69% Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo: 62% Ogółem: 66%
Pacjenci z aktywnością ALT $\leq 1,5x$ górna granica normy, %	Po 52 tygodniach	73%
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	87%
	Po 100 tygodniach	84%
Pacjenci z aktywnością AST $\leq 1,5x$ górna granica normy, %	Po 52 tygodniach	85%
	Po 76 tygodniach (pacjenci z ekspozycją na sebelipazę alfa pomiędzy 86 a 152 tygodniem)	95%
	Po 100 tygodniach	93%
Pacjenci z aktywnością ALT $< 3x$ górna granica normy, %	Po 256 tygodniach	49%
Pacjenci z aktywnością ALT $\geq 3x$ górna granica normy, %	Po 256 tygodniach	41%
Pacjenci z aktywnością AST* $< 3x$ górna granica normy, %	Po 256 tygodniach	67%
Pacjenci z aktywnością AST $\geq 3x$ górna granica normy, %	Po 256 tygodniach	65%

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

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



Rysunek 1. Wykres przedstawiający czasowe średnie zmiany aktywności aminotransferazy alaninowej w populacji pacjentów z niedoborem LAL, w czasie randomizowanej fazy badania ARISE, w grupie badanej leczonej Sebelipazą alfa (niebieska linia) i w grupie kontrolnej stosującej placebo (pomarańczowa linia) oraz w czasie otwartej fazy przedłużonej, w czasie której wszyscy pacjenci stosowali Sebelipazę alfa.

W fazie przedłużonej badania ARISE odnotowano także redukcję (względem wartości wyjściowych) zawartości tłuszczu w wątrobie i redukcję objętości wątroby.

Tabela 31. Skuteczność kliniczna Sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL – parametry ciągle związane z wątrobą.

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

* procentowa zmiana względem wartości wyjściowych, jak wskazano w referencji

W otwartej fazie przedłużonej badania ARISE, zaobserwowano zmniejszenie poziomu cholesterolu LDL (średnie zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych o -44,1 punktów procentowych po 36 tygodniach leczenia Sebelipazą alfa w porównaniu z redukcją o -28,9 punktów procentowych podczas ostatniej wizyty w fazie RCT) oraz poziomu cholesterolu nie-HDL (średnie zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych, -41,5 punktu procentowego po 36 tygodniach leczenia Sebelipazą alfa w porównaniu z -28,3 punktu procentowego podczas ostatniej wizyty w fazie RCT. Po 256 tyg. odnotowano:

- zmniejszenie poziomu LDL/nie HDL wzgl. wartości wyjściowych odpowiednio o ok.20% i 18% w grupie stosującej w fazie RCT Sebelipazę/placebo;
- zmniejszenie poziomu triglicerydów względem wartości wyjściowych odpowiednio o ok. 12% i 20% w grupie stosującej w fazie RCT Sebelipazę/placebo;
- wzrost poziomu HDL-C względem wartości wyjściowych odpowiednio o ok. 32% i 35% w grupie stosującej w fazie RCT Sebelipazę/placebo;

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL – parametry związane z profilem lipidowym.

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

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

a) Ostatnia wizyta w ramach badania otwartego = ostatnia wizyta w otwartej fazie badania; N = 66, chyba że zaznaczono inaczej. b) Koniec badania = ostatnia wizyta w ramach badania (koniec badania lub wcześniejsze wycofanie się); N = 61, chyba że zaznaczono inaczej.

W badaniu ARISE oceniano także nasilenie zwłóknienia wątroby w skali oceny stopnia zaawansowania Ishaka (0–6 pkt). W skali tej wyodrębniono 7 kategorii, od braku zwłóknienia (wynik 0) do postępującego zwłóknienia (wynik 1-5) i marskości wątroby (wynik 6).

Ogółem 20 pacjentów przeszło biopsję wątroby (w wieku 5-59 lat) przeprowadzoną wyjściowo i w 52 tygodniu badania; spośród tych chorych 8 miało marskość wątroby (wynik 5 lub 6 w skali Ishaka); 13 pacjentów stosowało sebelipazę alfa przez 52 tygodnie a 8 pacjentów stosowało sebelipazę alfa przez 30 tygodni (tj. w fazie przedłużonej, od 22 do 52 tygodnia badania). Spośród 12 pacjentów leczonych sebelipazą alfa przez 52 tygodni u 8 (66,7%) odnotowano redukcję stopnia nasilenia zwłóknienia wątroby, u 3 (25%) nie zaobserwowano zmiany nasilenia zwłóknienia a u jednego (8,3%) – wzrost nasilenia zwłóknienia wątroby.

Leczenie sebelipazą wiązało się ze zmniejszeniem objętości wątroby/zawartości tłuszczu w wątrobie/objętości śledziony. Zawartość tłuszczu w śledzionie początkowo zmniejszyła się, ale w kolejnych tygodniach leczenia wzrastała i na koniec badania była wyższa względem wartości wyjściowej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL – ocena parametrów związanych z wątrobą i śledzioną w finalnej analizie.

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

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

W fazie przedłużonej badania ARISE nie odnotowano znaczących klinicznie zmian w standardowych parametrach hematologicznych.

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

Badanie LAL-CL06

Badanie obejmowało okres przesiewowy trwający ≤ 45 dni, okres leczenia trwający 52-96 tygodni a uczestnicy, którzy ukończyli 96-tygodniowy okres leczenia, mogli kontynuować przyjmowanie sebelipazy alfa w otwartej fazie przedłużonej do 48. tygodni; tym samym, okres leczenia i obserwacji wynosił maksymalnie 144 tygodnie.

W 144 tyg. leczenia zaobserwowano redukcję poziomu ALT, AST, GGT, fosfatazy alkalicznej i nieznaczne obniżenie poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych.

U 84% pacjentów poziom ALT wynosił $\leq 1,5 \times$ GGN w porównaniu z 42% pacjentów na początku badania, z kolei poziom AST znajdował się $\leq 1,5 \times$ GGN u 95% w porównaniu z 52% na początku badania. Stężenie albuminy, hemoglobiny, czasu protrombinowego i międzynarodowego współczynnika znormalizowanego pozostawały stabilne przez cały okres badania, odnotowano też nieznaczny wzrost liczby płytek krwi. Nastąpiła też poprawa parametrów lipidowych, mediana poziomu cholesterolu LDL-C, nie-HDL, triglicerydów i cholesterolu całkowitego spadła, a mediana poziomu cholesterolu HDL wzrosła po 144. tygodniach leczenia sebelipazą alfa w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Największą zmianę procentową stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów pomiędzy wartością początkową a 144. tygodniem leczenia sebelipazą alfa wykazano u pacjentów w grupie wiekowej od 2 do < 4 lat.

Średnia objętość wątroby, objętość śledziony zmniejszyły się w porównaniu z wartością wyjściową, a mediana zawartości kwasów tłuszczowych w śledzionie wzrosła w porównaniu z wartością wyjściową. Stłuszczenie wątroby uległo redukcji (dane dostępne dla 96 tyg.). Zawartość kwasów tłuszczowych w wątrobie spadała do 96 tyg., w 144 tygodniu spadek był już niewielki.

Po 144. tygodniu leczenia sebelipazą alfa, bezwzględna mediana zmiany percentyla WFA w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła +0,75%, natomiast bezwzględna mediana zmiany percentyla HFA wyniosła w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła + 0,57%.

Przeprowadzono także ocenę wyniku Child-Pugh, która określa rokowanie u osób z przewlekłą chorobą wątroby oraz skali UK-MELD (ang. United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease), dzięki któremu przewiduje się śmiertelność u pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby, na potrzeby planowania przeszczepu (w Wielkiej Brytanii). Wyniki Child-Pugha i UK-MELD nie zmieniły się znacząco podczas trwania terapii sebelipazą alfa.

Tabela 34. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności dla sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL z badania LAL-CL06 z najdłuższego okresu obserwacji (144 tydzień leczenia)

Punkt końcowy	Mediana (zakres)*	
	Wartość wyjściowa, N=31	Wartość bezwzględna [zmiana w stosunku do wartości wyjściowej]
		144. tydzień leczenia, N=19
ALT, U/L	63,5 (26-183)	38,0 (20-78) [zmiana: -42,0 (-163 do 52)]
ALT $\leq 1,5 \times$ GGN, n (%)	13/31 (42%)	16/19 (84%)
AST, U/L	65,5 (17-275)	41,0 (22-71) [zmiana: -22,0 (-245 do 32)]
AST $\leq 1,5 \times$ GGN, n (%)	16/31 (52%)	18/19 (95%)
GGT, U/L	31,5 (15-184)	16,0 (9-90) [zmiana: -10,0 (-166 do 25)]
Albumina, g/l	42,0 (26-47)	42,0 (28-48) [zmiana: -1,0 (-6 do 6)]
Hemoglobina, g/l	131,0 (78-160)†	135,0 (116-152)# [zmiana: 3,0 (-10 do 11)]#
Liczba płytek krwi, $\times 10^9/l$	221,5 (23-428)†	253,0 (55-425)# [zmiana: 17,0 (-73 do 70)]#
Czas protrombinowy, [sekundy]	12,4 (8,4-19,8)§	12,3 (7,9-17,7) # [-0,7 (-1,8 do 0,5)] ††

Punkt końcowy	Mediana (zakres)*	
	Wartość wyjściowa, N=31	Wartość bezwzględna [zmiana w stosunku do wartości wyjściowej]
		144. tydzień leczenia, N=19
INR	1,1 (0,9–1,7)	1,1 (0,9–1,3) §§ [zmiana:–0,04 (–0,2 do 0,04)] §§
Całkowita bilirubina, µmol/l	9,0 (3–91)	7,0 (3–70) [zmiana:–1,0 (–21 do 8)]
Fosfataza alkaliczna, U/L	291,5 (55–533)	287,0 (72–588) [zmiana:–31,0 (–175 do 55)]
LDL-C, mg/dL	160,0 (18–282)^	121,0 (42–176) [zmiana:–52,6 (–112 do 32)]
HDL-C, mg/dl	31,1 (13–52)	38,3 (15–56) [zmiana:9,8 (od -2 do 32)]
Nie-HDL-C, mg/dL	205,9 (95–333)	149,7 (58–203) [zmiana:–64,0 (–130 do 30)]
Triglicerydy, mg/dL	159,4 (55–411)	111,6 (53–268) [zmiana:–35,4 (–172 do 127)]
Cholesterol całkowity, mg/dL	233,4 (123–350)	192,6 (93–238) [zmiana:–54,7 (–118 do 45)]
Objętość wątroby, MN	1,4 (0,6–2,4)^	1,3 (1,0–1,7) [zmiana:–0,3 (–1,0 do –0,1)]
Zawartość kwasów tłuszczowych w wątrobie,%	8,1 (od -1,0 do 14,8) ^^	8,1 (od -1,0 do 16,3) [zmiana:–0,5 (od -5,6 do 4,5)]
Objętość śledziony, MN	2,6 (0,9–21,3)^	2,3 (1,3–3,9) [zmiana:–0,4 (–2,8 do 0,5)]
Zawartość kwasów tłuszczowych w śledzionie,%	1,3 (–0,8 do 8,7)^	1,7 (od –0,4 do 3,3) [zmiana:0,3 (od –1,5 do 1,9)]
Stłuszczenie wątroby, %	11,8% (2,2%–43,5%) &	–1,8% (zmiana: –13,5% do 12,4%) && [po 96 tygodniach]
WFA, percentyle	18,4% (od 0,40% do 99,60%)	0,75%, N=17
HFA, percentyle	22,2% (od 0,01% do 79,98%)	0,57%, N=17
Wynik Child-Pugha	5,0 (5–10)^	5,0 (5–8) §§ [zmiana:0,0 (0 do 1)] §§ N=19
Wynik UK-MELD	46,5 (40–54)^^	44,4 (40–53) # [zmiana:–1,4 (–5 do 2)] ## N=19

*wartości przedstawione w referencji; ^ n=28; § n=26; ¶ n=25; # n=17; ^^ n=24; †† n=21; §§ n=18; ¶¶ n=22; ## n=15; -

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa; MN – wielokrotność normy, HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein wysokiej gęstości; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości; INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; UK-MELD - brytyjski model schyłkowej choroby wątroby (ang. *United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease*), GGT – gamma-glutamylotransferaza; WFA – wskaźnik masy ciała w stosunku do wieku (ang. Weight for age); HFA - wskaźnik wzrostu w stosunku do wieku (ang. Height for age).

Wyniki w skali Ishaka przedstawiono dla 27 pacjentów ze sparowanymi danymi na początku badania i w 48. tygodniu leczenia, oraz 16 pacjentów dla których były dostępne wyniki w 96. tygodniu leczenia.

Po 48 tyg. terapii, redukcję wyniku w skali Ishaka odnotowano u 9/27 pacjentów, brak zmian u 12/27, wzrost wyniku u 5/27. Natomiast po 96 tyg. leczenia redukcję wyniku w skali Ishaka odnotowano u 3/16 pacjentów, brak zmian u 7/16, wzrost wyniku u 6/16 pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL – ocena stopnia zwłóknienia wątroby w skali Ishaka.

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

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

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia w czasie terapii sebelipazą alfa, mierzono za pomocą kwestionariusza FACIT-F (N=9), CLDQ (N=9) u pacjentów w wieku ≥ 17 lat i PedsQL (N=14) u pacjentów w wieku od 5 do 15 lat. Dane dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia wykazały znaczną zmienność międzyosobniczą; nie stwierdzono spójnego efektu leczenia sebelipazą alfa.

Dane dla 144 tyg. (CLDQ i FACI-F) są dostępne tylko dla dwóch pacjentów, u jednego nastąpiła poprawa wyniku CLDQ, a u drugiego pogorszenie wyniku CLDQ, z kolei dla FACIT-F u dwóch zaobserwowano poprawę wyniku. W przypadku PedsQL po 144 tyg. zaobserwowano wzrost wyniku (mediana=1,1 średnia 1,8) z wyjściowej mediany 84,8, średnia 80,9.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także informacje dot. oceny zmiany parametrów wątrobowych i lipidowych u 8 pacjentów z marskością wątroby na początku badania oraz u pacjentów, którzy otrzymali przeszczep wątroby bądź hematopoetycznych komórek macierzystych przed przystąpieniem do badania, szczegóły znajdują się na str. 156 AKL.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki biopsji wątroby (zbiorcza analiza danych z badań ARISE i LAL-CL06 na podstawie danych z ChPL Kanuma) u 59 pacjentów wyjściowo i 38 pacjentów po 12 mies. leczenia.

Wyjściowo 15 (25%) pacjentów miało rozwiniętą lub zaawansowaną marskość wątroby, po 12 miesiącach wystąpiła ona u 7 (18%) pacjentów. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Skuteczność kliniczna sebelipazy alfa względem stanu wyjściowego, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL – wyniki biopsji wątroby z badania ARISE i LAL-CL06.

Punkt końcowy	Wynik w skali Ishaka			
	Wynik równy 0 (brak zwłóknienia)	Wynik równy 6 (rozwinięta lub zaawansowana marskość wątroby)	Pacjenci z poprawą lub brakiem pogorszenia wyniku w skali Ishaka	Pacjenci z poprawą wyniku w skali Ishaka o ≥ 2 punkty
Wyjściowo, n/N (%)	3/59 (5%)	15/59 (25%)	-	-
Do 12 miesięcy terapii sebelipazą alfa, n/N (%)	9/38 (24%)	7/38 (18%)	31/36 (86,1%)	10/36 (28%)

W badaniu LAL-CL06 Siedmiu z ośmiu pacjentów w odpowiednim wieku przystąpiło do przesiewowego testu do oceny rozwoju Denver II⁸ na początku badania. Spośród nich, 6 uzyskało wynik „normalny” i kontynuowało badanie z wynikiem „normalnym” do 96. tygodnia leczenia. Jeden pacjent uzyskał wynik „podejrzany” na początku badania i „normalny” w 96. tygodniu leczenia. Wszystkich 5 pacjentów, od których uzyskano dane podczas oceny kontrolnej w 144. tygodniu uzyskało wynik „normalny”.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

a) Pacjenci z początkiem choroby w wieku niemowlęcym

Badanie VITAL (LAL-CL03)

U wszystkich pacjentów wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)/ciężkie TEAE, u 11% chorych odnotowano ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem. Niemniej jednak u żadnego pacjenta nie przerwano leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, w czasie analizy danych 26 stycznia 2016 roku jak i 28 sierpnia 2016 roku. Reakcja związana z infuzją wystąpiła u 5/9 pacjentów (łącznie 54 reakcje). Żadne z reakcji związanych z infuzją nie miały cech anafilaksji i

⁸ przesiewowy test rozwoju Denver II, służy do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych. Wyniki dla każdej z czterech kategorii testu były oceniane jako „normalne”, „podejrzane” lub „niestabilne”.

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

U jednego pacjenta wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (tachykardia, bladość, dreszcze i gorączka), niezwiązane z leczeniem sebelipazą alfa, które ustąpiły.

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

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

Tabela 37. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa dla sebelipazy alfa, w populacji niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy z badania VITAL (LAL-CL03) – dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku i finalna analiza.

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=9 Dane zbierane do stycznia 2016 roku	Sebelipaza alfa, N=9 Finalna analiza
Jakiegokolwiek TEAE	9 (100%)	9 (100%)
Jakiegokolwiek TEAE związane z zastosowanym leczeniem	6 (67%)	6 (67%)
Jakakolwiek reakcja związana z infuzją	5 (56%)	5 (56%)
Jakakolwiek reakcja związana z infuzją o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	-	5 (56%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	9 (100%)	9 (100%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	1 (11%)	1 (11%)
Jakiegokolwiek poważne TEAE	-	4 (44%)
Modyfikacja dawkowania z powodu TEAE*	7 (78%)	7 (78%)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE	0 (0%)	0 (0%)
Zgon	4 (44%)	4 (44%)
Zgon związany z zastosowanym leczeniem	0 (0%)	0 (0%)
Poszczególne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły u co najmniej dwóch pacjentów - dane zbierane do 26 stycznia 2016 roku (spójne z danymi z 260 tygodnia badania)		
Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń	Pacjenci ze zdarzeniami, n (%)
Jakiegokolwiek TEAE	461	9 (100%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	93	8 (89%)
Biegunka	39	6 (67%)
Wymioty	32	6 (67%)
Ząbkowanie	3	2 (22%)
Choroba refluksowa przełyku	2	2 (22%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	29	6 (67%)
Obniżenie apetytu	5	2 (22%)
Odwodnienie	3	2 (22%)
Niedobór witaminy D	3	2 (22%)
Niedobór witaminy K	3	2 (22%)
Niedobór witaminy E	2	2 (22%)
Kwasica metaboliczna	2	2 (22%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	35	6 (67%)

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=9 Dane zbierane do stycznia 2016 roku	Sebelipaza alfa, N=9 Finalna analiza
Wysypka	9	2 (22%)
Pokrzywka	8	3 (33%)
Pieluszkowe zapalenie skóry	7	4 (44%)
Egzema	3	3 (33%)
Rumień	2	2 (22%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	101	6 (67%)
Katar	20	5 (56%)
Zapalenie nosa i gardła	8	5 (56%)
Nieżyt żołądka i jelit	7	2 (22%)
Zakażenie w miejscu cewnika	6	3 (33%)
Infekcja związana z urządzeniem	6	3 (33%)
Zapalenie gardła	5	3 (33%)
Wirusowa infekcja ucha	3	2 (22%)
Infekcja wirusowa	3	2 (22%)
Zapalenie oskrzelików	2	2 (22%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	2	2 (22%)
Ospa wietrzna	2	2 (22%)
Infekcja ucha	2	2 (22%)
Choroba dłoni, stop i jamy ustnej	2	2 (22%)
Infekcje dróg moczowych	2	2 (22%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	82	6 (67%)
Gorączka	57	5 (56%)
Hipertermia	3	2 (22%)
Drażliwość	2	2 (22%)
Zaburzenia krwi i układu immunologicznego	10	6 (67%)
Anemia	5	4 (44%)
Anemia z niedoboru żelaza	2	2 (22%)
Limfadenopatia	2	2 (22%)
Zaburzenia kardiologiczne	10	5 (56%)
Tachykardia	6	2 (22%)
Bradykardia	2	2 (22%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	33	6 (67%)
Kaszel	20	4 (44%)
Wyciek z nosa	4	2 (22%)
Zaburzenia naczyniowe	7	4 (44%)
Bładość	2	2 (22%)
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	3 (33%)
Wodniak	2	2 (22%)

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=9 Dane zbierane do stycznia 2016 roku	Sebelipaza alfa, N=9 Finalna analiza
Zaburzenia ucha i błędnika	5	2 (22%)
Ból ucha	4	2 (22%)
Zaburzenia okulistyczne	3	3 (33%)
Zapalenie spojówek	2	2 (22%)

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

Do najczęściej notowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas stosowania sebelipazy alfa należała gorączka (33%), zakażenie w miejscu cewnika, infekcja związana z urządzeniem, infekcja wirusowa (po 22%).

Tabela 38. Ogólny profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem LAL – najczęściej notowane ciężkie zdarzenie niepożądane, notowane u co najmniej 2 pacjentów – finalna analiza (dane zbierane do 260 tygodnia badania).

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

U czterech pacjentów wystąpiły przeciwciała przeciwlekowe (ADA) podczas leczenia sebelipazą alfa, z których tylko u jednego pozytywny wynik ADA utrzymywał się do pierwotnej daty odcięcia zbierania danych.

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w populacji niemowląt z niedoborem LAL – immunogenność i zmiana dawkowania – finalna analiza[#].

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

[#]brak szczegółów co do daty/długości okresu obserwacji

Badanie LAL-CL08

Podczas analizy przeprowadzonej w sierpniu 2017 roku i finalnej analizy po 156 tygodniach, u wszystkich pacjentów odnotowano co najmniej jedno ciężkie TEAE, u 5 pacjentów były związane z zastosowanym leczeniem, żaden z pacjentów nie przerwał z tego powodu udziału w badaniu. Odnotowano 2 zgony (na 10 pacjentów), żaden nie był związany z zastosowanym leczeniem. U sześciu z 10 pacjentów (60%) podczas ≥ 1 wizyty stwierdzono wykrywalne miano przeciwciał przeciwlekowych; u wszystkich 6 wytworzyły się przeciwciała neutralizujące. Dane sugerują, że przeciwciała neutralizujące miały wpływ na odpowiedź kliniczną u 3 pacjentów. U tych 3 pacjentów rozwój wysokiego miana ADA był powiązany ze zmniejszeniem masy ciała zależnej od wieku i innymi parametrami powodującymi brak prawidłowego rozwoju, co wskazywało na zmniejszoną skuteczność kliniczną. Reakcja związana z infuzją wystąpiła u 8/10 pacjentów. Ogółem w czasie końcowej analizy podano, że spośród 98 odnotowanych reakcji związanych z infuzją, 88% cechowało się nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Do najczęściej raportowanych reakcji związanych z infuzją należały: tachykardia (70%), gorączka (60%), drażliwość (50%), podniecenie/pobudzenie (40%), pokrzywka (40%). U jednego pacjenta wystąpiła reakcja związana z infuzją, wymagająca przeprowadzenia procedury odczulania zgodnej z protokołem badania.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji niemowląt z niedoborem LAL z badania LAL-CL08 (do 156 tygodni - 39 miesięcy).

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10 Finalna analiza
Jakiegokolwiek TEAE	10 (100%)
Jakiegokolwiek TEAE związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem	8 (80%)
Jakakolwiek reakcja związana z infuzją	8 (80%)
Jakakolwiek reakcja związana z infuzją o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	6 (60%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	10 (100%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	5 (50%)
Jakiegokolwiek poważne TEAE	7 (70%)
Modyfikacja dawkowania z powodu TEAE*	7 (70%)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE	0 (0%)
Zgon*	2 (20%)
Zgon związany z zastosowanym leczeniem	0 (0%)
Obecność przeciwciał przeciwciałekowych	6 (60%)

* 1 pacjent zmarł w wieku 4,9 miesiąca z powodu wysięku osierdziowego spowodowanego martwicą ściany przedsionka związaną z wyciekaniem z założonego na stałe dostępu dożylnego (IV), a 1 pacjent zmarł w wieku 13,8 miesiąca z powodu posocznicy.

Skróty: TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia, które uznano za powiązane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) po 156 tygodniach obserwacji były: tachykardia (70%), gorączka (70%), drażliwość (50%), pobudzenie (40%), pokrzywka (40%), niewydolność oddechowa (30%), przyspieszony oddech (30%), wymioty (30%). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Analiza bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane w czasie ostatniej dostępnej oceny (po 156 tygodniach obserwacji), występujące u min 20% pacjentów (2/10)

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10
Zaburzenia układu immunologicznego	
Ogółem	2 (20%)
Zaburzenia psychiczne	
Ogółem	6 (60%)
Drażliwość	5 (50%)
Pobudzenie	4 (40%)
Zaburzenia serca	
Ogółem	7 (70%)
Tachykardia	7 (70%)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Ogółem	4 (40%)
Niewydolność oddechowa	3 (30%)
Tachypnea (przyspieszona częstość oddechów)	3 (30%)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ogółem	4 (40%)
Wymioty	3 (30%)
Biegunka	2 (20%)

Punkt końcowy, n (%)	Sebelipaza alfa, N=10
Obrzęk warg	2 (20%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Ogółem	5 (50%)
Pokrzywka	4 (40%)
Świąd	2 (20%)
Wysypka	2 (20%)
Wysypka świądowa	2 (20%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Ogółem	7 (70%)
Gorączka	7 (70%)
Badania diagnostyczne	
Ogółem	2 (20%)
Obecność przeciwciała przeciwelektowych	2 (20%)

Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret 2021

Podczas leczenia sebelipazą alfa:

- objawy żołądkowo-jelitowe związane z chorobą, takie jak biegunka i wymioty ustąpiły u wszystkich pacjentów,
- u wszystkich pacjentów występowało obiektywne przewlekłe wzdęcie brzucha (prawdopodobnie związane z gromadzeniem się tłuszczu w ścianie przewodu pokarmowego i krezce), ale nie zgłaszano żadnych dolegliwości z tym związanych (tj. brak wzdęć ani chronicznego bólu brzucha);
- hepatosplenomegalia uległa redukcji wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego (12. miesiący po rozpoczęciu leczenia);
- u trzech pacjentów podczas leczenia sebelipazą alfa wykazano fenotyp neuromiopatyczny (chód zapadający, chód kaczkowaty lub zmęczenie mięśni);
- 80% pacjentów nie doświadczyło żadnego istotnego z medycznego punktu widzenia zdarzenia związanego z infuzją; u jednego pacjenta (20%) wystąpiła reakcja związana z infuzją, wymagająca premedykacji.

b) Populacja dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z późną postacią choroby)

Badanie ARISE

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

Po 20 tyg. leczenia nie odnotowano żadnego zgonu; jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 86% pacjentów w grupie leczonej sebelipazą alfa w porównaniu do 93% pacjentów stosujących placebo, z czego odpowiednio 14% i 20% było związane z zastosowanym leczeniem (brak różnic IS). Nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do częstości występowania pomiędzy grupami w badaniu zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych/ciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzących do czasowej przerwy w stosowanej terapii, reakcji związanych z infuzją, czy też poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów stosujących sebelipazę alfa (minimum 17%) były ból głowy, gorączka, biegunka, ból jamy ustnej i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa dla sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL, z fazy randomizowanej badania ARISE (20 tygodni obserwacji).

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Sebelipaza alfa, N=36	Grupa kontrolna placebo, N=30	RR [95% CI]^	Wartość p^
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	31 (86%)	28 (93%)	0,92 [0,76; 1,12]	>0,05
Działania niepożądane (zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem)	5 (14%)	6 (20%)	0,69 [0,25; 1,96]	>0,05
Poważne zdarzenia niepożądane	3 (8%)	1 (3%)	2,50 [0,38; 17,05]	>0,05
Reakcje związane z infuzją	2 (6%)	4 (13%)	0,42 [0,09; 1,82]	>0,05
Zdarzenia prowadzące do czasowej przerwy w stosowanej terapii	1 (3%)*	0 (0%)	Peto OR=6,25 [0,12; 320,40]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (6%)*‡	1 (3%) §	1,67 [0,23; 12,43]	>0,05
Ciężkie działania niepożądane (zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem)	1 (3%)*	0 (0%)	Peto OR=6,25 [0,12; 320,40]	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
Ból głowy	10 (28%)	6 (20%)	1,39 [0,59; 3,36]	>0,05
Gorączka	7 (19%)	6 (20%)	0,97 [0,38; 2,52]	>0,05
Biegunka	6 (17%)	5 (17%)	1,00 [0,36; 2,85]	>0,05
Ból jamy ustnej i gardła	6 (17%)	1 (3%)	5,00 [0,86; 30,89]	>0,05
Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (17%)	6 (20%)	0,83 [0,31; 2,24]	>0,05
Krwawienie z nosa	4 (11%)	6 (20%)	0,56 [0,18; 1,68]	>0,05
Zapalenie jamy nosowej i gardła	4 (11%)	3 (10%)	1,11 [0,30; 4,20]	>0,05
Ból brzucha	3 (8%)	1 (3%)	2,50 [0,38; 17,05]	>0,05
Zmęczenia	3 (8%)	1 (3%)	2,50 [0,38; 17,05]	>0,05
Zaparcia	3 (8%)	1 (3%)	2,50 [0,38; 17,05]	>0,05
Kaszel	3 (8%)	3 (10%)	0,83 [0,20; 3,42]	>0,05
Nudności	3 (8%)	2 (7%)	1,25 [0,27; 6,00]	>0,05
Wymioty	3 (8%)	3 (10%)	0,83 [0,20; 3,42]	>0,05

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

*Jeden pacjent przerwał stosowanie leku po drugiej infuzji, ze względu na reakcję związaną z infuzją. Pacjent ten wznowił terapię w otwartej fazie badania. Zdarzenie to uznano za związane z badanym lekiem, reakcja związana z infuzją wystąpiła nietypowo, bo 8,5 godziny po wlewie i ustąpiła szybko po podaniu pojedynczej dawki doustnej difenhydraminy. Łącznie 5 z 35 pacjentów (14,3%) w grupie leczzonej sebelipazą alfa uzyskało co najmniej jeden pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwleukowych.

‡ Jeden pacjent miał zapalenie błony śluzowej żołądka.

§ Jeden pacjent miał wypadek komunikacyjny.

Faza przedłużona badania ARISE

Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w otwartej fazie przedłużonej był zbliżony do profilu w fazie RCT.

Po 256 tyg. leczenia nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie badania. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiło u 97% pacjentów w badaniu (n=64). TEAE miały charakter łagodny do umiarkowanego u 58/64 (91%) pacjentów. Żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu TEAE; jednakże 2 pacjentów, z których obaj przez cały czas trwania badania mieli ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwleukowych, wycofało się z leczenia po doświadczeniu reakcji związanych z infuzją. Ogółem u 13 (20%) pacjentów wystąpiły reakcje związane infuzją w fazie przedłużonej badania; u wszystkich z wyjątkiem jednego pacjenta objawy te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej

występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy i zapalenie jamy nosowej i gardła (po 47%), gorączka (36%), kaszel (32%), biegunka (27%), ból brzucha i wymioty (po 24%), infekcje górnych dróg oddechowych (23%). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), odnotowane w czasie otwartej fazy przedłużonej (do 256 tygodnia) w populacji ogólnej pacjentów, występujące z częstością $\geq 20\%$.

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

* jedno TEAE oceniono jako związane z zastosowanym leczeniem (reakcja związana z infuzją). U tego pacjenta w grupie otrzymującej placebo/sebelipazę alfa wystąpiły poważne działania niepożądane związane z 2 wlewami sebelipazy alfa (wlewy 29 i 30), w tym dyskomfort w klatce piersiowej, świąd, przekrwienie, duszność, obrzęk powiek i pokrzywka. Chociaż ustąpiły one w ciągu 1 do 2 dni po przerwaniu wlewu i podaniu leku przeciwhistaminowego lub kortykosteroidu, pacjent wycofał się z badania. We wszystkich ocenach badania pacjent miał negatywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwlękowych.

W tabeli poniżej przedstawiono także informacje dot. częstości występowania nieciężkich zdarzeń niepożądanych w podziale na populacje wyodrębnione ze względu na stosowanie sebelipazy/placeo w fazie randomizowanej badania. Krwotok po procedurze podania leku wystąpił tylko w grupie leczonych w fazie RCT (2/36 pacjentów). Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły z podobną częstością w obu grupach. W fazie przedłużonej badania rzadziej w grupie leczonych w fazie RCT, niż stosujących w fazie RCT placebo wystąpiły biegunka, ból brzucha, zaparcia, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, katar, infekcje, nieżyt żołądka i jelit, zapalenie oskrzeli/spojówek, opryszczka jamy ustnej, zapalenie pochwy i sromu, ból stawów, astma, wysypka, pokrzywka, bolesne miesiączkowanie, ból jamy ustnej i gardła i krwawienie z nosa, alergiczne zapalenie skóry i świąd. Z kolei częściej w fazie przedłużonej badania w grupie leczonych w fazie RCT, niż stosujących w fazie RCT placebo wystąpiły nudności, wymioty, ból nadbrzusza, gorączka, sezonowa alergia, zapalenie zatok/migdałków, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy/zawroty, zatkanie nosa, kontuzja, ścieranie się skóry, niedobór witaminy D. Zapalenie jamy nosowej/gardła, migdałków, skręcenie więzadła i kaszel występowały z podobną częstością w obu grupach.

Tabela 44. Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem LAL – zdarzenia niepożądane odnotowane w czasie otwartej fazy przedłużonej (do 256 tygodnia), w populacjach wyodrębnionych ze względu na stosowanie sebelipazy alfa w fazie randomizowanej.

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

Punkt końcowy, n (%)	Pacjenci leczeni w fazie RCT sebelipazą alfa, kontynuujący terapię w fazie przedłużonej, N=36	Pacjenci stosujący w fazie RCT placebo, rozpoczynający terapię sebelipazą alfa w fazie przedłużonej, N=30
Niedobór witaminy D	8 (22,2%)	4 (13,3%)
Ból stawów	3 (8,3%)	4 (13,3%)
Ból głowy	19 (52,8%)	12 (40,0%)
Zawroty głowy	6 (16,7%)	3 (10,0%)
Bolesne miesiączkowanie	3 (16,7%)	4 (26,7%)
Ból jamy ustnej i gardła	5 (13,9%)	6 (20,0%)
Krwawienie z nosa	5 (13,9%)	5 (16,7%)
Kaszel	12 (33,3%)	9 (30,0%)
Wyciek z nosa	8 (22,2%)	5 (16,7%)
Astma	2 (5,6%)	3 (10,0%)
Alergiczny nieżyt nosa	4 (11,1%)	5 (16,7%)
Zatkanie nosa	5 (13,9%)	0 (0%)
Wysypka	2 (5,6%)	4 (13,3%)
Pokrzywka	3 (8,3%)	4 (13,3%)
Alergiczne zapalenie skóry	0 (0%)	6 (20,0%)
Świąd	0 (0%)	3 (10,0%)

Badanie LAL-CL06

Profil bezpieczeństwa oceniano w grupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę sebelipazy alfa. U wszystkich pacjentów w badaniu wystąpiły TEAE, u 32% pacjentów były związane z leczeniem, u 32% wystąpiły ciężkie TEAE, a u 13% wystąpiły poważne TEAE. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) były: gorączka (55%), zapalenie nosogardzieli (45%) i biegunka (42%), ból brzucha (39%), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych i wymioty (po 32%). (nie pokazane w tabeli). Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 10% pacjentów. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia to ból brzucha (10%) i zapalenie płuc (3%). U 6% pacjentów były obecne przeciwciała lekowe.

Tabela 45. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa dla sebelipazy alfa, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy z badania LAL-CL06.

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

Punkt końcowy	Grupa badana – sebelipaza alfa, N=31
Ból brzucha	3/31 (10%)
Zapalenie płuc	2/31 (6%)
Reakcja anafilaktyczna	1/31 (3%)
Złamanie obojczyka	1/31 (3%)
Uszkodzenie urządzenia (cewnik centralny)	1/31 (3%)
Przeciążenie płynami	1/31 (3%)
Krwotok z przewodu pokarmowego	1/31 (3%)
Nieprawidłowa czynność wątroby	1/31 (3%)
Przeszczep wątroby	1/31 (3%)
Ból w dolnej części brzucha	1/31 (3%)
Odma płucna	1/31 (3%)
Złamanie promieniowe	1/31 (3%)
Wstrząs	1/31 (3%)

* hipotermia i podwyższone ciśnienie krwi u 3-latka; gorączka, reakcje skórne, obrzęk warg i pokrzywka u 10-latka oraz reakcja anafilaktyczna, pokrzywka, swędząca wysypka i przekrwienie spojówek u 45-latka). Reakcje związane z infuzją miały nasilenie łagodne (n=1) lub umiarkowane (n=2) a jedynie reakcję anafilaktyczną uznano za ciężką.

** żaden z pacjentów nie wytworzył przeciwciał neutralizujących

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

Szczegółowe informacje dot. zdarzeń niepożądanych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.2.2.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

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

ChPL Kanuma

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna

Zgłoszono występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej, u pacjentów leczonych sebelipazą alfa. W związku z tym w razie podawania sebelipazy alfa należy zapewnić dostępność odpowiedniego zaplecza medycznego. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji przerwać natychmiast podawanie sebelipazy alfa i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po wystąpieniu ciężkiej reakcji należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem sebelipazy alfa

Immunogenność

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. (...)

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane przedstawione poniżej dotyczą ekspozycji 125 pacjentów na sebelipazę alfa w dawkach od 0,35 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie do 7,5 mg/kg mc. raz na tydzień w badaniach klinicznych, przy czasie trwania leczenia w zakresie od 1 dnia do 60,5 miesiąca (5 lat). Spośród 106 dzieci i dorosłych włączonych do badań klinicznych, 102 (96,2%) otrzymywało sebelipazę alfa w schemacie dawkowania 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 33 miesiące (od 6 do 59 miesięcy). Mediana czasu trwania ekspozycji u 19 niemowląt włączonych do badań klinicznych wynosiła 35,5 miesiąca (od 1 dnia do 60 miesięcy). Najcięższe działania niepożądane, występujące u 4% pacjentów w badaniach klinicznych, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej. Podmiotowe i przedmiotowe objawy obejmowały dyskomfort w klatce piersiowej, przekrwienie spojówek, duszność, przekrwienie, obrzęk powiek, wysięk z nosa, ciężkie zaburzenia oddychania, częstoskurcz, przyspieszony oddech, drażliwość, uderzenia gorąca, świąd, pokrzywkę, świst krtańowy, niedotlenienie, błądność i biegunkę.

Działania niepożądane obserwowane u niemowląt otrzymujących sebelipazę alfa w badaniach klinicznych według częstości ich występowania:

- bardzo często: nadwrażliwość⁹, reakcja anafilaktyczna¹⁰, obrzęk powiek, częstoskurcz, zaburzenia oddychania, wymioty, biegunka, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, gorączka, hipertermia, obecność przeciwciała przeciwko lekowi, wzrost temp. ciała, zmniejszenie wysycenia tlenem, zwiększenie ciśnienia krwi, zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie częstości oddechów.

Działania niepożądane obserwowane u dzieci i dorosłych otrzymujących sebelipazę alfa w badaniach klinicznych według częstości ich występowania:

- bardzo często: nadwrażliwość¹¹, zawroty głowy, ból brzucha, biegunka, zmęczenie, gorączka;

- często: reakcja anafilaktyczna¹², częstoskurcz, przekrwienie, niedociśnienie tętnicze, duszność, rozdęcie jamy brzusznej, wysypka, wysypka grudkowa, dyskomfort w klatce piersiowej, reakcja w miejscu infuzji¹³, wzrost temperatury ciała.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

U 5 ze 125 (4%) pacjentów leczonych sebelipazą alfa, w tym u 3 z 19 (16%) niemowląt i 2 z 106 (2%) dzieci i dorosłych, w badaniach klinicznych wystąpiły ciężkie podmiotowe i przedmiotowe objawy odpowiadające reakcji anafilaktycznej na sebelipazę alfa. Reakcja anafilaktyczna wystąpiła podczas infuzji nawet 1 rok po rozpoczęciu leczenia. (...)

Przemijająca hiperlipidemia

Zgodnie ze znanym mechanizmem działania, po rozpoczęciu leczenia obserwowano bezobjawowe zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi. Takie zwiększenie generalnie występowało w ciągu pierwszych 2 do 4 tygodni i zmniejszało się w ciągu dalszych 8 tygodni leczenia.

Immunogenność

Istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. U pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwko lekowi (ADA) skierowane przeciwko sebelipazie alfa. W porównaniu z dziećmi i dorosłymi w populacji niemowląt zaobserwowano zwiększoną częstość występowania dodatniego wyniku badania w kierunku ADA (10/19 pacjentów). Spośród 125 pacjentów z niedoborem LAL włączonych do badań klinicznych u 19 (15,0%) pacjentów stwierdzono dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) w pewnym punkcie czasowym po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa (u 9 dzieci i dorosłych oraz u 10 niemowląt). U dzieci i dorosłych z niedoborem LAL dodatni wynik badania w kierunku ADA miał charakter przemijający i zwykle stwierdzano niskie miano ADA. Utrzymujący się dodatni wynik badania w kierunku ADA obserwowano u wszystkich 10 niemowląt, a utrzymywanie się wysokiego miana ADA stwierdzono u 3 z 10 niemowląt. Wśród tych 19 pacjentów u 11 (58%)

⁹ Może obejmować: drażliwość, pobudzenie, wymioty, pokrzywkę, wyprysk, świąd, błądność i nadwrażliwość na lek

¹⁰ Wystąpiła u 3 niemowląt leczonych w badaniach klinicznych. Na podstawie preferowanego terminu „reakcja anafilaktyczna” i zastosowania kryteriów Sampsona do rozpoznawania objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających reakcji anafilaktycznej

¹¹ Może obejmować: dreszcze, wyprysk, obrzęk krtani, nudności, świąd, pokrzywkę.

¹² Wystąpiła u 2 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych. Na podstawie preferowanego terminu „reakcja anafilaktyczna” i zastosowania kryteriów Sampsona do rozpoznawania objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających reakcji anafilaktycznej

¹³ Obejmuje: wyciecznienie w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji i pokrzywkę w miejscu infuzji.

także wykazano hamujące działanie przeciwciał (obecność przeciwciał neutralizujących) w pewnym punkcie czasowym po rozpoczęciu badania.

EMA 2020

Przeprowadzono ocenę dotyczącą zmian i aktualizacji ChPL zaproponowanych przez spółkę Alexion Europe SAS. Ocena uwzględniała zintegrowaną analizę danych klinicznych z 6 badań po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a także ostateczne dane z programu rozszerzonego dostępu w Stanach Zjednoczonych dla pacjentów niekwalifikujących się do udziału w badaniach klinicznych [75]. Ustalenia dotyczące bezpieczeństwa zawarte w tej zintegrowanej analizie nie wykazały żadnych nowych lub niepokojących sygnałów dotyczących profilu bezpieczeństwa, a wyniki były zgodne z wcześniejszymi ustaleniami płynącymi z poszczególnych badań. Nie wykazano również żadnego wpływu zwiększania dawki sebelipazy alfa na profil bezpieczeństwa, chociaż należy zachować ostrożność, z uwagi na fakt, że dane, szczególnie w przypadku niemowląt, były bardzo ograniczone, biorąc pod uwagę mniejszą liczbę pacjentów leczonych większymi dawkami.

Źródło: AKL wnioskodawcy

Okresowy raport z oceny korzyści i ryzyka (ang. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER) dla sebelipazy alfa (produkt leczniczy Kanuma®) dostarczony przez Wnioskodawcę

W raporcie podsumowano wszystkie informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa w okresie raportowania od 29 sierpnia 2020 roku do 28 sierpnia 2021 roku. *W okresie objętym raportem nie prowadzono ani nie ukończono żadnego z badań klinicznych z użyciem sebelipazy alfa ani nie ukończono żadnego badania nieinterwencyjnego. Łącznie od czasu opracowania IBD (ang. International Birth Date, 26 stycznia 2011 r.) dla sebelipazy alfa do momentu zakończenia zbierania danych na rzecz okresowego raportu, 125 pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy przyjmowało sebelipazę alfa w ramach programu rozwoju klinicznego sponsorowanego przez firmę Alexion. Badania kliniczne obejmowały noworodki, niemowlęta, dzieci, młodzień i dorosłych. Łącznie od czasu IBD do bazy danych firmy Alexion, wpłynęły 323 zgłoszenia ciężkich zdarzeń niepożądanych pojawiających się podczas trwania badań klinicznych, z czego 318 było związane z badaniem produktem leczniczym (tj. sebelipazą alfa), a 5 z placebo. W okresie objętym raportem zgłoszono 150 działań niepożądanych leku (ang. Adverse Drug Reactions, ADR; 36 ciężkich i 114 innych niż ciężkie) ze źródeł spontanicznych i 71 ciężkich działań niepożądanych ze źródeł zamówionych, nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów ani żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem interwencji wnioskowanej. Tym samym, ogólny profil korzyści w stosunku do ryzyka przyjmowania sebelipazy alfa pozostał niezmienny w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania.*

Źródło: AKL wnioskodawcy

Informacje z VigiBase (globalna baza danych WHO)

Ogólnie do bazy zgłoszono łącznie 576 raportów o działaniach niepożądanych w trakcie terapii sebelipazą alfa, z czego 273 raporty (47%) pochodziły od kobiet a 271 raportów (47%) od mężczyzn. Raporty były najczęściej zgłaszane w nieznannej grupie wiekowej (65,3%). Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania sebelipazy alfa należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (210), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (169), zaburzenia układu pokarmowego (133) oraz urazy i zatrucia.

Źródło: AKL wnioskodawcy

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (lipiec 2023 r.)

Do dnia 9 lipca 2023 roku nie zgłoszono bezpośrednio żadnego raportu o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania sebelipazy alfa.

Źródło: AKL wnioskodawcy

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sebelipazy alfa (Kanuma) stosowanej w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy; ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania:

- c) LAL-D u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym (**wczesna postać choroby**):

- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II/III **VITAL** (LAL-CL03), uwzględniające niemowlęta w wieku <8 miesięcy życia w momencie podania pierwszej dawki sebelipazy alfa, N=9;
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II **LAL-CL08**, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D <8 mies. ż. wymagający pilnej interwencji medycznej, N=10;
- jednoramienne, wieloośrodkowe prospektywne, otwarte badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej **Demaret 2021**, oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym, N=5;
- do analizy włączono również badanie **LAL-1-NH01** (jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe), które obejmowało populację nieleczonych chorych o początku choroby przed 2. rokiem życia (tj. niemowlęta z naturalnym przebiegiem choroby, N=36) i stanowiło historyczną grupę kontrolną dla części porównań z badaniem VITAL. Nie wykonywano obliczeń parametrów OR, RD i nie określono istotności statystycznej dla różnic między porównywanymi grupami. W historycznej grupie kontrolnej pacjenci byli poddawani jedynie leczeniu objawowemu tj. najlepszej ówczasie dostępnej terapii wspomagającej, w postaci transfuzji krwi, steroidów czy wsparcia żywieniowego.

d) LAL-D u dzieci i dorosłych (**późna postać choroby**):

- badanie RCT 3 fazy, podwójnie zaślepienie (**ARISE**); w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D \geq 4 r.ż. W badaniu w etapie podwójnie zaślepienym porównywano terapię SEB+BSC względem PLC (placebo)+BSC. W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. Następnie chorzy mogli uczestniczyć w otwartej fazie przedłużonej badania, w której wszyscy chorzy stosowali SEB; N=66.
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II **LAL-CL06**; w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D >8 mies. ż., N=31.

Ponadto do przeglądu włączono 15 dodatkowych badań uzupełniających serii przypadków/opisów pojedynczych przypadków i 3 przeglądy systematyczne (Bashir 2021, Ezgu 2022, Frampton 2016).

Względem poprzedniego wniosku refundacyjnego dla leku Kanuma i analiz HTA przedstawionych w 2021 r., wnioskodawca w ramach aktualnych analiz dodatkowo przedstawił wyniki jednoramiennego, otwartego badania z rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret 2021 (oceniającego efektywność kliniczną sebelipazy alfa u 5 niemowląt), oraz przeglądy Bashir 2021 i Ezgu 2022.

Populacja niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z wczesnym początkiem choroby)

W badaniu jednoramiennym VITAL stosowanie leku w populacji niemowląt spowodowało wydłużenie przeżycia. W badaniu zmarło 4 z 9 pacjentów. W historycznej grupie kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby, żaden z pacjentów nie dożył roku. Wykazano także poprawę wskaźników antropometrycznych natomiast w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 zaobserwowano z czasem szybkie i wyraźne spadki percentyli WFA.

W badaniu VITAL zaobserwowano też zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i bilirubiny całkowitej i stężenia gamma-glutamylotransferazy (GGT), redukcję mediany objętości wątroby i śledziony, obniżenie mediany poziomu cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL-C oraz wzrost poziomu cholesterolu HDL-C.

W drugim badaniu jednoramiennym LAL-CL08 90% (9/10) pacjentów dożyło do 12 miesiąca życia, a 80% do 3 roku życia; w czasie finalnej analizy wyników (po 39 miesiącach), mediana wieku pacjentów pozostających przy życiu wynosiła 3,2 lata (zakres: 2,3-3,4 roku). Odnotowano 2 zgony. 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.

W badaniu LAL-CL08 wykazano poprawę wskaźników z-score dla masy ciała, wzrostu oraz obwodu ramienia zależnych od wieku, poprawę poziomu ALT, AST, a także zmniejszenie objętości wątroby i śledziony względem wartości wyjściowych oraz normalizację aktywności GGT (83,3% chorych). Wśród chorych, u których nie zaobserwowano normalizacji aktywności GGT, wykazywano jej poprawę wraz z dalszym leczeniem. Normalizację stężenia bilirubiny całkowitej uzyskano u 100,0% chorych. Odnotowano też poprawę parametrów hematologicznych, w tym wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych i u większości tj. 70% chorych wykazano krótkoterminową normalizację poziomu hemoglobiny bez konieczności transfuzji krwi.

Wykazano również poprawę profilu lipidowego oraz zadowalający postęp rozwojowy odpowiedni do wieku wszystkich pacjentów.

W badaniu jednoramiennym rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret 2021 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 82 miesiące (zakres: 12 – 116) a czas obserwacji wynosił do 10 lat. W momencie publikacji, wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu nadal żyli (N=5). Podczas ostatniej obserwacji wszyscy pacjenci mieli parametry wzrostu (masa ciała, wzrost, obwód głowy i BMI) powyżej -2 odchyłeń standardowych (SD).

Odnotowano tendencję do poprawy parametrów związanych z funkcją wątroby: aktywności ALT i AST, GGT, bilirubiny całkowitej i albuminy, a w przypadku poziomu GGT i bilirubiny całkowitej uzyskany wynik był istotnie statystycznie niższy względem wartości wyjściowych; jednakże w momencie ostatniej obserwacji, wyniki odnośnie żadnego z enzymów wątrobowych nie były prawidłowe u wszystkich pacjentów. Po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa stężenie HDL uległo istotnej statystycznie poprawie ($p < 0,01$), ale nie uległo normalizacji. Wpływ leczenia na poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości i triglicerydów był mniej wyraźny i nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. W badaniu oceniano także jakość życia związaną ze stanem zdrowia za pomocą kwestionariusza Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0). Zarówno rodzice, jak i pacjenci (jeśli dotyczy) zgłaszali akceptowalną lub wysoką jakość życia związaną ze stanem zdrowia we wszystkich 4-wymiarowych skalach.

Populacja dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z późną postacią choroby)

Okres leczenia i obserwacji w fazie randomizowanej badania ARISE wynosił 20 tygodni; następnie pacjenci mieli możliwość uczestnictwa w otwartej fazie przedłużonej (trwającej do 130 tygodni), w której wszyscy otrzymywali wnioskowaną interwencję, a następnie w kolejnej otwartej fazie rozszerzonej, trwającej do 104 tygodni, łącznie 254 tygodnie. Głównym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu była ocena normalizacji poziomu aminotransferazy alaninowej.

Stosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy po 20 tyg. leczenia, wiązało się z IS wyższym prawdopodobieństwem uzyskania: głównego punktu końcowego (normalizacji ALT), normalizacji aktywności AST oraz IS obniżeniem zawartości tłuszczu w wątrobie, redukcją stłuszczenia wątroby. Nie odnotowano różnic IS w zakresie oceny redukcji stłuszczenia wątroby o $>5\%$. W ocenie profilu lipidowego stosowanie sebelipazy alfa w badaniu wiązało się z IS obniżeniem poziomu cholesterolu LDL, nie-HDL, triglicerydów; i apolipoproteiny B, a także istotnym zwiększeniem poziomu cholesterolu HDL, LDL-P i poziomu apolipoproteiny A1 i B. Zastosowanie sebelipazy alfa wiązało się też z IS większym prawdopodobieństwem uzyskania normalizacji poziomu LDL. Po 20 tygodniach terapii u pacjentów stosujących sebelipazę alfa odnotowano redukcję objętości śledziony o $-6,8\%$, podczas gdy w grupie stosującej placebo nastąpił wzrost objętości tego narządu o $5,8\%$.

W badaniu ARISE przedstawiono także oszacowania 10-letniego ryzyka zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy przed i po terapii sebelipazą alfa, które uległy zmniejszeniu po leczeniu.

Spośród 66 pierwotnie zrandomizowanych pacjentów, 65 uczestniczyło w otwartej fazie przedłużonej badania ARISE. Finalną analizę przeprowadzono po 256 tygodniach od momentu rozpoczęcia badania. Spośród 63 pacjentów, którzy ukończyli 130-tygodniową otwartą fazę przedłużoną badania, 47 przystąpiło do trwającego 104 tygodnie dodatkowego rozszerzonego otwartego badania; 43 pacjentów ukończyło okres rozszerzony, a 59 ukończyło badanie.

Po 256 tyg. leczenia odnotowano wzrost odsetka pacjentów z normalizacją poziomu ALT/AST względem fazy randomizowanej badania. W fazie przedłużonej badania ARISE odnotowano także redukcję (względem wartości wyjściowych) zawartości tłuszczu w wątrobie i redukcję objętości wątroby. Ponadto po 256 tyg. odnotowano poprawę parametrów lipidowych. Leczenie sebelipazą wiązało się ze zmniejszeniem objętości wątroby/zawartości tłuszczu w wątrobie/objętości śledziony. Zawartość tłuszczu w śledzionie początkowo zmniejszyła się, ale w kolejnych tygodniach leczenia wzrastała i na koniec badania była wyższa względem wartości wyjściowej. W fazie przedłużonej badania ARISE nie odnotowano znaczących klinicznie zmian w standardowych parametrach hematologicznych, oraz niewielką poprawę parametrów antropometrycznych.

Badanie LAL-CL06 obejmowało okres przesiewowy trwający ≤ 45 dni, okres leczenia trwający 52-96 tyg. a uczestnicy, którzy ukończyli 96-tyg. okres leczenia, mogli kontynuować przyjmowanie sebelipazy alfa w otwartej

fazie przedłużonej do 48. Tyg.; tym samym okres leczenia i obserwacji wynosił maksymalnie 144 tyg. W 144 tyg. leczenia zaobserwowano redukcję poziomu ALT, AST, GGT, fosfatazy alkalicznej i nieznaczne obniżenie poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych. Stężenie albuminy, hemoglobiny, czasu protrombinowego i międzynarodowego współczynnika znormalizowanego pozostawały stabilne przez cały okres badania, odnotowano też nieznaczny wzrost liczby płytek krwi. Nastąpiła poprawa parametrów lipidowych, mediana poziomu cholesterolu LDL-C, nie-HDL, triglicerydów i cholesterolu całkowitego spadła, a mediana poziomu cholesterolu HDL wzrosła po 144. tygodniach leczenia sebelipazą alfa w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Największą zmianę procentową stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów pomiędzy wartością początkową a 144. tygodniem leczenia sebelipazą alfa wykazano u pacjentów w grupie wiekowej od 2 do <4 lat. Średnia objętość wątroby, objętość śledziony zmniejszyły się w porównaniu z wartością wyjściową, a mediana zawartości kwasów tłuszczowych w śledzionie wzrosła w porównaniu z wartością wyjściową. Stłuszczenie wątroby uległo redukcji (dane dostępne dla 96 tyg.). Zawartość kwasów tłuszczowych w wątrobie spadała do 96 tyg., w 144 tygodniu spadek był już niewielki. Przeprowadzono także ocenę wyniku Child-Pugh oraz skali UK-MELD Wyniki Child-Pugha i UK-MELD nie zmieniły się znacząco podczas trwania terapii sebelipazą alfa. Dane dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia wykazały znaczną zmienność międzyosobniczą; nie stwierdzono spójnego efektu leczenia sebelipazą alfa.

Przedstawiono również wyniki biopsji wątroby (zbiorcza analiza danych z badań ARISE i LAL-CL06) u 59 pacjentów wyjściowo i 38 pacjentów po 12 mies. leczenia. Wyjściowo 15 (25%) pacjentów miało rozwiniętą lub zaawansowaną marskość wątroby, po 12 miesiącach wystąpiła ona u 7 (18%) pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z wczesnym początkiem choroby)

W badaniu VITAL u wszystkich pacjentów wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)/ciężkie TEAE, u 11% chorych odnotowano ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem. Niemniej jednak u żadnego pacjenta nie przerwano leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, po 5 latach obserwacji. Reakcja związana z infuzją wystąpiła u 5/9 pacjentów (łącznie 54 reakcje). Żadne z reakcji związanych z infuzją nie miały cech anafilaksji i nie spowodowały przerwania leczenia. Do najczęściej notowanych reakcji związanych z infuzją należały: tachykardia, wymioty, gorączka i pokrzywka. U jednego pacjenta wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (tachykardia, błądność, dreszcze i gorączka), niezwiązane z leczeniem sebelipazą alfa, które ustąpiły.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane, zaburzenia krwi i układu limfatycznego, infekcje, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, stany ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Najczęściej zgłaszanymi TEAE, które uznano za powiązane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) były: wymioty, gorączka i pokrzywka. Do najczęściej notowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas stosowania sebelipazy alfa należała gorączka (33%), zakażenie w miejscu cewnika, infekcja związana z urządzeniem, infekcja wirusowa (po 22%).

U czterech pacjentów wystąpiły przeciwciała przeciwlekowe (ADA) podczas leczenia sebelipazą alfa, z których tylko u jednego pozytywny wynik ADA utrzymywał się do pierwotnej daty odcięcia zbierania danych.

W badaniu LAL-CL08 podczas analizy przeprowadzonej w sierpniu 2017 roku i finalnej analizy po 156 tygodniach, u wszystkich pacjentów odnotowano co najmniej jedno ciężkie TEAE, u 5 pacjentów były związane z zastosowanym leczeniem, żaden z pacjentów nie przerwał z tego powodu udziału w badaniu. U sześciu z 10 pacjentów (60%) podczas ≥ 1 wizyty stwierdzono wykrywalne miano przeciwciał przeciwlekowych; u wszystkich 6 wytworzyły się przeciwciała neutralizujące. Reakcja związana z infuzją wystąpiła u 8/10 pacjentów. Do najczęściej raportowanych reakcji związanych z infuzją należały: tachykardia (70%), gorączka (60%); drażliwość (50%); podniecenie/pobudzenie (40%); pokrzywka (40%).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi zaistniałymi w trakcie leczenia, które uznano za powiązane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) po 156 tygodniach obserwacji były: tachykardia (70%), gorączka (70%), drażliwość (50%), pobudzenie (40%), pokrzywka (40%), niewydolność oddechowa (30%), przyspieszony oddech (30%), wymioty (30%).

W badaniu Demaret 2021 podczas leczenia sebelipazą alfa objawy żołądkowo-jelitowe związane z chorobą, takie jak biegunka i wymioty ustąpiły u wszystkich pacjentów. U wszystkich pacjentów występowało obiektywne przewlekłe wzdęcie brzucha, ale nie zgłaszano żadnych dolegliwości z tym związanych. Hepatosplenomegalia uległa redukcji wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego (12. miesięcy po rozpoczęciu leczenia). U trzech pacjentów podczas leczenia sebelipazą alfa wykazano fenotyp neuromiopatyczny (chód zapadający, chód kaczkowy lub zmęczenie mięśni). 20% pacjentów w badaniu doświadczyło istotnego z medycznego punktu

widzenia zdarzenia związanego z infuzją; u jednego pacjenta (20%) wystąpiła reakcja związana z infuzją, wymagająca premedykacji.

Populacja dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z późną postacią choroby)

W badaniu ARISE uwzględniono dane od wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii. Po 20 tyg. leczenia nie odnotowano żadnego zgonu; jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 86% pacjentów w grupie leczonej sebelipazą alfa w porównaniu do 93% pacjentów stosujących placebo, z czego odpowiednio 14% i 20% było związane z zastosowanym leczeniem (brak różnic IS). Nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych/ciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzących do czasowej przerwy w stosowanej terapii, reakcji związanych z infuzją, czy też poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów stosujących sebelipzę alfa (minimum 17%) były ból głowy, gorączka, biegunka, ból jamy ustnej i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych.

Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w otwartej fazie przedłużonej był zbliżony do profilu w fazie RCT. Po 256 tyg. leczenia co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiło u 97% pacjentów w badaniu. TEAE miały charakter łagodny do umiarkowanego u 58/64 (91%) pacjentów. Żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu TEAE; jednakże 2 pacjentów, z których obaj przez cały czas trwania badania mieli ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwciałekowych, wycofało się z leczenia po doświadczeniu reakcji związanych z infuzją. Ogółem u 13 (20%) pacjentów wystąpiły reakcje związane z infuzją w fazie przedłużonej badania; u wszystkich z wyjątkiem jednego pacjenta objawy te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy i zapalenie jamy nosowej i gardła (po 47%), gorączka (36%), kaszel (32%), biegunka (27%), ból brzucha i wymioty (po 24%), infekcje górnych dróg oddechowych (23%).

W badaniu LAL-CL06 profil bezpieczeństwa oceniano w grupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę sebelipazy alfa. U wszystkich pacjentów w badaniu wystąpiły TEAE, u 32% pacjentów były związane z leczeniem (u 3% prowadziły do przerwania leczenia), u 32% wystąpiły ciężkie TEAE, a u 13% wystąpiły poważne TEAE. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) były: gorączka (55%), zapalenie nosogardzieli (45%) i biegunka (42%), ból brzucha (39%), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych i wymioty (po 32%). Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 10% pacjentów. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia to ból brzucha (10%) i zapalenie płuc (3%). U 6% pacjentów były obecne przeciwciała lekowe.

Badania wtórne.

W przeglądzie Bashir 2021 analiza 6 badań obejmujących 110 pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w dowolnym wieku wykazała, że terapia SEB wiązała się z redukcją aktywności ALT i AST, korzystnym wpływem na poziom lipidów. Lek miał akceptowalny profil bezpieczeństwa, a obserwowane zdarzenia niepożądane nie były poważne, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Ezgu 2022 stwierdzono, że leczenie sebelipazą alfa wiąże się ze znaczącym średnim zmniejszeniem poziomu ALT, AST, gamma-glutamylotransferazy i ferrytyny w surowicy w porównaniu z wartością wyjściową do 28. dnia leczenia oraz znaczną poprawą poziomu cholesterolu o niskiej i wysokiej gęstości lipoprotein i triglicerydów w porównaniu z placebo, wraz ze zmniejszeniem objętości wątroby i śledziony. Udokumentowane działania niepożądane związane z sebelipazą alfa najczęściej obejmowały reakcje na infuzję. Większość tych reakcji miała charakter łagodny do umiarkowanego i można je było łatwo opanować lub zapobiec za pomocą leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i steroidów. Reakcje te rzadko przybierały postać anafilaksji.

W przeglądzie Frampton 2016 podsumowano właściwości farmakologiczne sebelipazy alfa i omówiono dane dotyczące skuteczności terapeutycznej i tolerancji jej stosowania u niemowląt, dzieci i dorosłych, u których zdiagnozowano niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. Z uwagi na rzadkość choroby w badaniach uczestniczyła ograniczona liczba pacjentów, niemniej jednak stwierdzono, że sebelipaza alfa jest skuteczną terapią u osób z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, u których w przeszłości stosowano terapie wspomagające.

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych są spójne z wynikami analizy klinicznej.

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami: do AKL włączono łącznie 4 badania jednoramienne i 1 RCT (populacja chorych z późną postacią choroby, faza randomizowana trwała 20 tyg., a pierwszorzędownym punktem końcowym był zastępczy punkt końcowy) porównujące sebelipazę alfa z placebo. W badaniach włączonych do AKL brało udział łącznie jedynie 24 niemowlęta (wczesna postać choroby, 3 badania jednoramienne) oraz 97 dzieci i dorosłych (badanie RCT i 1 jednoramienne, późna postać choroby), z czego łącznie 91 pacjentów otrzymywało sebelipazę alfa. Należy jednak zaznaczyć, że LAL-D jest chorobą rzadką. Nie zidentyfikowano

badzeń randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. sebelipazy alfa względem placebo/najlepszej opieki wspomagającej, w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym), przedstawiono zestawienie wyników dla wybranych punktów końcowych względem historycznej grupy kontrolnej (pomiędzy pacjentami z badania VITAL a LAL-1-NH01 mogły występować potencjalne różnice w intensywności i sposobie prowadzenia terapii wspomagającej). W badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy nie oceniano bezpośredniego wpływu stosowania sebelipazy alfa na przeżycie chorych, niemniej jednak w tej populacji przebieg choroby jest łagodniejszy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania sebelipazy alfa (Kanuma) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Populacja

W analizie uwzględniono dwie populacje chorych:

- pacjentów z wczesną postacią LAL-D manifestującą się w wieku niemowlęcym, do ukończenia 6 miesiąca życia (choroba Wolmana, ang. Wolman Disease, WD) oraz
- pacjentów z późną postacią LAL-D manifestującą się w późniejszym okresie (choroba spichrzania estrów cholesterolu; ang. Cholesteryl Ester Storage Disease; CESD).

Porównywane interwencje

Interwencję wnioskowaną (SA, sebelipazę alfa) porównano z najlepszą terapią wspomagającą (BSC), która obejmuje *zintensyfikowaną opiekę medyczną mogącą obejmować stosowanie leków obniżających poziom lipidów, witaminę E, badania, konsultacje lekarskie oraz również pobyt niemowlęcia w szpitalu w przypadku wczesnej LAL-D, przeszczep wątroby w przypadku późnej LAL-D.*

Perspektywa

Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za leki, wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zbieżne z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwóch horyzontach czasowych, w zależności od uwzględnionej populacji:

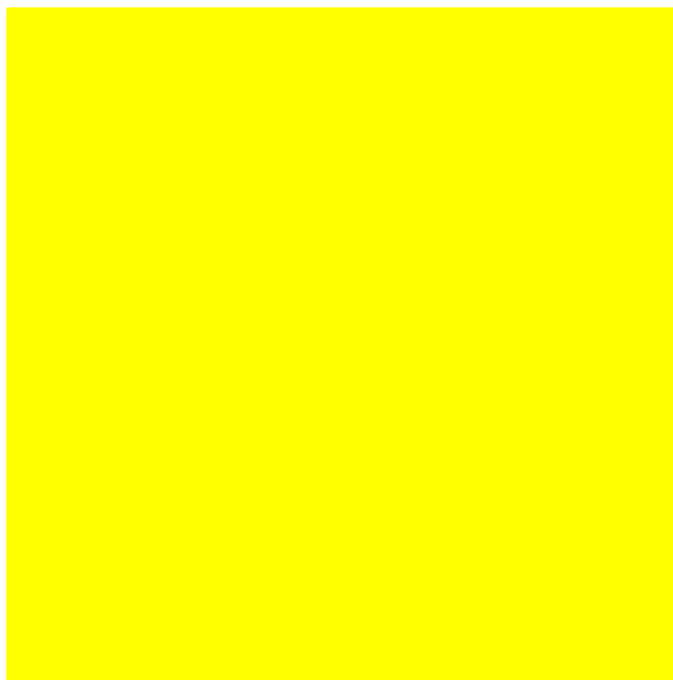
- 6-letni horyzont czasowy w przypadku wczesnej postaci LAL-D
- 90-letni horyzont czasowy w przypadku późnej postaci LAL-D.

Model

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono wejściową charakterystykę populacji z badań LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 i LAL-CLO2.



(wiek początkowy oszacowano w oparciu o dane z badania Bernstein 2013, w którym podano, że przeciętny wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby jest równy 5 lat oraz danych z publikacji Burton 2015, na podstawie których oszacowano, że czas pomiędzy wiekiem wystąpienia objawów choroby, a wiekiem diagnozy wynosi przeciętnie 6 lat.)



Dawkowanie

Dawkowanie leku Kanuma założono w oparciu o badania kliniczne i założenia modelu globalnego. W analizie przyjęto dawkowanie:

- w leczeniu wczesnej postaci LAL-D: 3 mg/kg m.c. raz w tygodniu z eskalacją dawki do poziomu 5 mg/kg m.c. raz w tygodniu u 50% pacjentów po 1 miesiącu terapii (tj. uwzględniono zintensyfikowane dawkowanie sebelipazy alfa (SA) wynoszące 3 lub 5 mg/kg m.c. u wszystkich pacjentów) – dawkowanie na podstawie badań klinicznych;
- w leczeniu późnej postaci LAL-D: 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie z intensyfikacją dawki do poziomu 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie u 16,7%, zgodnie z wynikami badania ARISE.

Ponadto w ramach analizy podstawowej założono *compliance* pacjentów na poziomie 96% zarówno dla wczesnej, jak i późnej postaci LAL-D. Uwzględniono również przewlekłe stosowanie wnioskowanej technologii tzn. u wszystkich pacjentów, niezależnie od stanu klinicznego do momentu wystąpienia zgonu.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków, podania i monitorowania leczenia,
- dodatkowy koszt komparatora (u pacjentów z wczesną postacią LAL-D: przeszczep wątroby, allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych, transfuzje krwi),
- koszty leczenia poszczególnych stanów zdrowia wczesnej i późnej postaci LAL-D.

W analizie nie uwzględniono specyficznego kosztu BSC. Założono, że BSC obejmuje zintensyfikowaną opiekę medyczną mogącą obejmować stosowanie leków obniżających poziom lipidów, witaminę E, badania, konsultacje lekarskie, również pobyt niemowlęcia w szpitalu (w przypadku wczesnej LAL-D), przeszczep wątroby (w przypadku późnej LAL-D). Uwzględniono dodatkowo (w przypadku wczesnej LAL-D) transplantację komórek krwiotwórczych (udział pacjentów: 28,6%), transplantację wątroby (udział pacjentów: 2,9%) oraz transfuzje krwi (udział pacjentów: 62,9%). Odsetki pacjentów przyjęto na podstawie analiz dla leku Kanuma złożonych na potrzeby realizacji wniosku refundacyjnego w 2021 r. (zlecenie nr 43/2021 BIP AOTMiT).

W analizie uwzględniono koszty zużytych zasobów na podstawie danych NFZ. Szczegóły dotyczące zużytych zasobów przedstawiono w rozdz. 3.6.1 AE wnioskodawcy.

W modelu przyjęto, że okres wstępnego pobytu pacjenta w szpitalu po diagnozie wczesnej LAL-D wynosi 3,22 miesiąca: 4 tygodnie na oddziale intensywnej opieki, 4 tygodnie na oddziale o zintensyfikowanej opiece i 6 tygodni na oddziale ogólnym. Ponadto uwzględniono długoterminowe koszty monitorowania, dotyczące stanów 3. i 4. Stan zdrowia 2. (pobyt pacjenta na oddziale intensywnej terapii) obejmował koszty związane z intensywną opieką medyczną pacjenta na miesiąc przed zgonem.

Dla późnej postaci LAL-D uwzględniono koszty związane z powikłaniami wątrobowymi. Koszt stanów zależnych od zaawansowania choroby wątroby określono na podstawie wyników badania Kaczor 2012 (badanie ankietowe ekspertów klinicznych dot. kosztów leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) w Polsce).

Szczegóły dotyczące przyjętych kosztów znajdują się w rozdz. 3.6.2 AE wnioskodawcy oraz modelach farmakoekonomicznych.

Kluczowe parametry kosztowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy prezentuje poniższa tabela.

Tabela 46 Kluczowe parametry kosztowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Koszty i zużyte zasoby			
Koszty leku Kanuma		[REDAKCE]	Wniosek refundacyjny
		[REDAKCE]	
Koszty podania Kanuma		108,16 PLN	5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu
Koszt monitorowania i kwalifikacji, roczny	wczesna LAL-D	1 519,50 PLN	średnio w roku: 3 konsultacje W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu i 18,5 konsultacji W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu

Parametr		Wartość		Źródło
	późna LAL-D	437,16 PLN		średnio w roku: 1 świadczenie 5.08.07.0000004, 3 konsultacje W12 i 1 konsultacja W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu
Dodatkowy koszt komparatora	wczesna LAL-D	76 673,66 PLN (koszt łączny dla: przeszczep wątroby, przeszczep komórek krwiotwórczych, transfuzje krwi)		AKL wnioskodawcy statystyki NFZ Materiały do zlecenia AOTMiT nr 43/2021 126/2023/DSOZ ¹⁵ 90/2023/DSOZ ¹⁶ Longworth 2003
	późna LAL-D	0 PLN		-
Koszt stanów	wczesna LAL-D	„HS1: Infantile-presentation LAL-D [initial hospitalization]” – 56 763,45 PLN (średnia ważona pobytom) przez 3,22 miesiąca	4 tygodnie pobytu na OIOM; 100% pacjentów, 2 634,00 PLN (od 749,00 PLN do 2 905,00 PLN) za dzień pobytu*	Założenia modelu oryginalnego
			4 tygodnie pobytu w szpitalu – zintensyfikowana opieka; 100% pacjentów	koszt grupy N22A, 5.51.01.0013041 statystyki NFZ**
			6 tygodnie pobytu w szpitalu na oddziale ogólnym; 100% pacjentów	5.51.01.0013020***
			Żywnienie pozajelitowe u 100% pacjentów przez cały okres hospitalizacji, 415,00 PLN (od 204,00 PLN do 452,00 PLN)/dzień****	1/2022/DSOZ ****
		„HS2: Intensive care” – 80 172,38 PLN/mies.	Miesiąc pobytu na OIOM; 100% pacjentów umierających, 2 634,00 PLN (od 749,00 PLN do 2 905,00 PLN) za dzień pobytu*	Założenia modelu oryginalnego materiały do zlecenia 43/2021 BIP AOTMiT*
		„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post-hospitalization]” (<1 r.ż.) – 1 140,97 PLN/mies.	RM jamy brzusznej, raz na rok u 50%	5.03.00.0000079
			4 konsultacje ze specjalistą chorób metabolicznych, 100%	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu
			2 konsultacje ze lekarzem ogólnym/diabetologiem/ pediatrą, 100%	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
			Badanie krwi, co 3 miesiące USG jamy brzusznej, raz na rok u 50% pacjentów	Przyjęto rozliczanie w ramach konsultacji
			5 dni pobytu w szpitalu na oddziale ogólnym; 100% pacjentów raz na 6 miesięcy	5.51.01.0013020***
		„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post-hospitalization]” (1- 2 r.ż.) – 753,97 PLN/mies.	RM jamy brzusznej, raz na rok u 50%	5.03.00.0000079
			1 konsultacja ze specjalistą chorób metabolicznych, 100%	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu

¹⁵ Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

¹⁶ Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 90/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

Parametr		Wartość		Źródło	
			1 konsultacja ze lekarzem ogólnym/diabetologiem/ pediatrą, 100%	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	
			Badanie krwi, co 3 miesiące USG jamy brzusznej, raz na rok u 50% pacjentów	0 PLN (przyjęto rozliczanie w ramach konsultacji)	
			5 dni pobytu w szpitalu na oddziale ogólnym; 100% pacjentów raz na 6 miesięcy	5.51.01.0013020*** 126/2023/DSOZ Statystyki NFZ	
		„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post-hospitalization]" (2-3 r.ż.) – 679,69 PLN/mies.		RM jamy brzusznej, raz na rok u 50%	5.03.00.0000079
				0,29 konsultacja ze specjalistą chorób metabolicznych (raz na 3,5 miesiąca), 100%	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu
				1 konsultacja ze lekarzem ogólnym/diabetologiem/ pediatrą, 100%	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
				Badanie krwi, co 3 miesiące USG jamy brzusznej, raz na rok u 50% pacjentów	0 PLN (przyjęto rozliczanie w ramach konsultacji)
				5 dni pobytu w szpitalu na oddziale ogólnym; 100% pacjentów raz na 6 miesięcy	652,67 PLN/dzień***
		„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post-hospitalization]" (3- 5 r.ż.) lub „HS4: Kanuma related QoL and survival" (>5 lat) 135,80 PLN/mies.		RM jamy brzusznej, raz na rok u 50%	5.03.00.0000079
				0,29 konsultacja ze specjalistą chorób metabolicznych (raz na 3,5 miesiąca), 100%	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu
				1 konsultacja ze lekarzem ogólnym/diabetologiem/ pediatrą, 100%	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
				Badanie krwi, co 3 miesiące USG jamy brzusznej, raz na rok u 50% pacjentów	0 PLN (przyjęto rozliczanie w ramach konsultacji)
		Stan HS3 i HS4 – żywienie dojelitowe – 8 248,56 PLN/mies. do ukończenia 1 r.ż. 0 PLN/mies. w kolejnych latach		Żywienie nosowo-żołądkowe do ukończenia 1 r.ż.	1/2022/DSOZ****
				Żywienie doustne	
		późna LAL-D		Stan F0, stan F1 – ██████████	Kaczor 2012 dane GUS AE do zlecenia 43/2021 BIP AOTMiT
				Stan F2, stan F3 – ██████████	
Marskość – ██████████					
Zdekompensowana marskość – ██████████					
Rak wątrobowokomórkowy – ██████████					
Przeszczep wątroby – ██████████					

* osobodzień pobytu na OIOM wśród dzieci z TISS-28 równym 37 pkt (od 16 pkt do 39 pkt) zgodnie z założeniami poprzedniego modelu dla wnioskowanej technologii¹⁷; wycena osobodnia na podstawie Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiIT (1ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ;

** koszt grupy N22A, 5.51.01.0013041 „Noworodek wymagający intensywnego monitorowania i specjalistycznej opieki” (10 232,00 PLN) podzielony przez medianę liczby dni pobytu pacjenta w 2022 roku (7 dni), statystyki NFZ

¹⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7320-43-2021-zlc>

*** koszt grupy N20, 5.51.01.0013020 „Noworodek wymagający normalnej opieki” (1 958,00 PLN) podzielony przez medianę liczby dni pobytu pacjenta w 2022 roku (3 dni)

**** określono jako różnica pomiędzy kosztem osobodnia pobytu na OIOM dla pacjentów z TISS-28 zwiększone o 3 pkt (waga żywienia pozajelitowego w TISS-28) względem wartości bazowej 37 pkt (od 16 pkt do 39 pkt)¹⁷; wycena osobodnia na podstawie Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiIT (1ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ

***** określono jako różnica pomiędzy kosztem osobodnia pobytu na OIOM dla pacjentów z TISS-28 zwiększone o 2 pkt (waga przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG) lub karmienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NGT) w TISS-28) względem wartości bazowej 37 pkt (od 16 pkt do 39 pkt)¹⁷; wycena osobodnia na podstawie: Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiIT (1ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ

Użyteczności stanów zdrowia

Wczesna postać LAL-D

W modelu uwzględniono wagi użyteczności określone na podstawie zależnych od wieku wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski (Golicki 2021) pomniejszonej o wpływ wstępnej hospitalizacji pacjenta, konieczności żywienia pozajelitowego. W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności związane z liczbą skumulowanych dni żywienia pozajelitowego na podstawie badania Ballingera 2018 (badanie oceniające użyteczność żywienia pozajelitowego u pacjentów z zespołem krótkiego jelita). W analizie podstawowej przyjęto wagę użyteczności w trakcie żywienia pozajelitowego równą 0,26 (przez 98 dni stanu HS1).

Późna postać LAL-D

W modelu uwzględniono wagi użyteczności określone na podstawie zależnych od wieku wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski (Golicki 2021) uwzględniając redukcję wag użyteczności wynikającą z wystąpienia każdego ze stanów zdrowia związanego ze stanem wątroby. Uwzględniono również wskaźnik progresji zwłóknienia wątroby (przejścia od F0 do F4) równy 0,19/rok.

Uwzględniono założenia analizy ekonomicznej Crossan 2015 (ocena opłacalności nieinwazyjnych metod oceny i monitorowania zwłóknienia i marskości wątroby u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby) oraz źródeł pierwotnych z powyższej publikacji Crossan 2015.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 47 Wagi i utrata wagi użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu – analiza podstawowa

Stan	Wartość użyteczności		Spadek użyteczności	Źródło
	średnia	SE		
Łagodne zwłóknienie (F0-F1)	0,77	0,035	0,00	Crossan 2015 Wright 2006
Umiarkowane zwłóknienie (F2-F3)	0,66	0,018	-0,11	
F4/skompensowana marskość	0,55	0,032	-0,22	
Zdekompensowana marskość	0,49	0,056	-0,28	Crossan 2015 Longworth 2003
Rak wątrobowokomórkowy	0,49	0,056	-0,28	
Przeszczep wątroby	0,51	0,053	-0,26	

W analizie podstawowej nie uwzględniono spadków wartości użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych (wpływ ciężkich zdarzeń niepożądanych testowano w analizie wrażliwości).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wczesna LAL-D

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie sebelipazy alfa (Kanuma) w miejsce BSC jest i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS 3 966 628 mln PLN.

Późna LAL-D

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie sebelipazy alfa (Kanuma) w miejsce BSC jest i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła natomiast w wariancie bez RSS 6 304 519 mln PLN.

Oszacowane wartości parametru ICUR, zarówno dla wczesnej LAL-D jak i późnej LAL-D (niezależnie od uwzględnienia RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności¹⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej – wyniki CUA z perspektywy NFZ

Parametr	Wyniki z RSS		Wyniki bez RSS	
Wczesna LAL-D				
	Kanuma	BSC	Kanuma	BSC
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	4,04	0,30	4,04	0,30
Efekt inkrementalny [QALY]	3,65		3,65	
ICUR [PLN/QALY]			3 966 628	
Późna LAL-D				
	Kanuma	BSC	Kanuma	BSC
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	23,69	14,01	23,69	14,01
Efekt inkrementalny [QALY]	9,68		9,68	
ICUR [PLN/QALY]			6 304 519	

Skróty: BSC – najlepsza terapia wspomagająca; CUA – analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years); RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

Szczegółowe kategorie kosztów wchodzące w skład kosztów całkowitych zaprezentowano w AE Wnioskodawcy rozdz. 4.1.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

¹⁸ 190 380 PLN/QALY

Ze względu na brak refundowanego komparatora (wczesna postać choroby) oraz z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości w zakresie skuteczności interwencji nad komparatorem (późna postać choroby) okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Scenariusze wspólne dla wczesnej i późnej postaci LAL-D:

- Odsetek płci męskiej: 0 -100%;
- Wagi użyteczności populacji generalnej: 95% CI;
- Utrata użyteczności wynikająca ze zdarzeń: 95% CI;
- Masa ciała pacjentów: 95% CI;
- Koszty jednostkowe: min. - maks.;
- Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$;
- Horyzont czasowy: 30 / 100 lat;
- Wskaźnik compliance: 95% CI;
- Surowe dane wag użyteczności osób z populacji generalnej, bez intra i ekstrapolacji;
- Niewykorzystanie części fiołki;
- Uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie sebelipazy alfa;
- Uwzględnienie kosztu leków dodatkowych.

Scenariusze specyficzne dla wczesnej postaci LAL-D:

- Koszty jednostkowe: min. - maks.;
- Czas korzystania z zasobów medycznych: $\pm 100\%$;
- Odsetek pacjentów korzystających z zasobów medycznych: $\pm 100\%$;
- Częstotliwość zużycia zasobów medycznych: $\pm 100\%$;
- Odsetek pacjentów zwiększających dawkę: $\pm 100\%$;
- Moment zwiększenia dawki: $\pm 100\%$;
- Modele OS zależnego od LAL-D (BSC i Kanuma): Kaplan Meier / Exponential / Weibull / Log-normal / Gompertz Log-logistic / Gen. Gamma;
- Uwzględnienie pacjenta o numerze 5-001 w grupie Kanuma (zgon)¹⁹;
- Wpływ żałoby opiekuna na jakość życia;
- Zintensyfikowane dawkowanie: 0% - 100% dawki 5 mg/kg;
- Pominięcie składowych BSC (przeszczepy, transfuzje krwi).

Scenariusze specyficzne dla późnej postaci LAL-D:

- Prawdopodobieństwa przejść w zaawansowanej chorobie: 95% CI;
- Wskaźnik progresji czynności wątroby: 95% CI;
- Prawdopodobieństwo regresji choroby (rok 1): 95% CI;
- Wiek pacjenta: 5-60 lat;
- Alternatywne scenariusze skuteczności leku Kanuma: dozwolona progresja z F4 / regresja w kolejnych latach / regresja w kolejnych latach; progresja z F4 / 100% regresja choroby / 100% regresja choroby, progresja z F4 / badanie CL02/06 dane zbiorcze za 1 rok / unadjusted (BSC) / 2-stopniowa regresja;

¹⁹ zgodnie z AE wnioskodawcy:

- Brak korekty połowy cyklu;
- Wagi użyteczności na podstawie Mahady 2012;
- Dawka 3 mg/kg u 50% pacjentów;
- Opcjonalne źródła danych na temat ryzyka progresji w zaawansowanej chorobie: Mahady 2012 / Zhang 2015 / Younossi 2016.

W żadnym z testowanych scenariuszy nie odnotowano zmiany wnioskowania – Kanuma pozostaje technologią [redacted] wartości parametrów ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności (niezależnie od uwzględnienia RSS).

Największy wpływ na wyniki analizy ($>\pm 10\%$) mają parametry:

- w populacji pacjentów z wczesną LAL-D: odsetek pacjentów zwiększających dawkę leku (-100%) lub odsetek pacjentów stosujących dawkę 5 mg/kg m.c. po zwiększeniu dawki leku (0%) [redacted] lub 100% [redacted] długość horyzontu czasowego analizy [redacted] dolna wartość wskaźnika compliance [redacted] uwzględnienie kosztu niewykorzystanej części fiołki wnioskowanej technologii [redacted]
- w populacji pacjentów z późną LAL-D: zależna od wieku masa ciała pacjenta z LAL-D [redacted] wartości prawdopodobieństw przejść do zaawansowanej choroby wątroby [redacted] wartości średniego wskaźnika progresji chorób wątroby [redacted] wiek pacjenta w punkcie początkowym modelowania [redacted] wysokości stóp dyskontowych [redacted] długość horyzontu czasowego [redacted] dolna wartość wskaźnika compliance [redacted] wysokość średniej dawki wnioskowanej technologii [redacted]

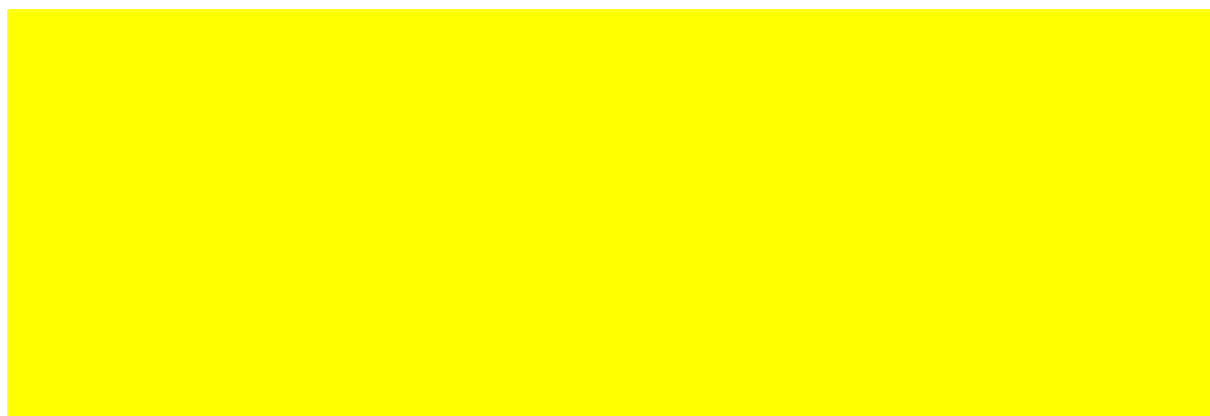
Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w modelu farmakoekonomicznym AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

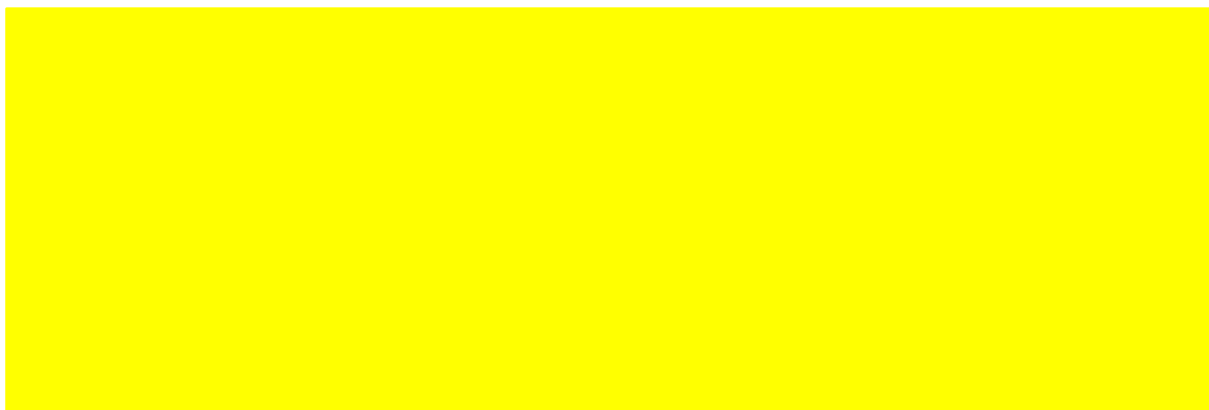
W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 1000 iteracji.

Wyniki analizy wskazują, iż prawdopodobieństwo, że lek Kanuma (sebelipaza alfa) stosowany we wnioskowanym wskazaniu przy ustawowej wysokości progu opłacalności (190 380 PLN/QALY) w porównaniu z komparatorem będzie opłacalny kosztowo wynosi 0% niezależnie od uwzględnienia RSS i uwzględnionej populacji pacjentów.

Uzyskane wyniki (z uwzględnieniem RSS) przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 2 [redacted]



Rysunek 3

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowy komentarz znajduje się w rodz. 3.6
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za leki, wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zbieżne z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	<p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiających bezpośrednie porównanie sebelipazy alfa względem placebo/najlepszej opieki wspomagającej, w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym).</p> <p>Zgodnie z analizami wnioskodawcy: <i>"Przeprowadzenie takich badań byłoby nieetyczne w tej subpopulacji, zważywszy na istotny, wpływ sebelipazy alfa na poprawę wskaźników przeżycia w tej podgrupie chorych. Podejście to zostało uznane za odpowiednie przez EMA, gdyż w populacji niemowląt z szybko postępującą postacią choroby brak jest obecnie skutecznej metody leczenia a chorzy umierają zwykle w ciągu kilku miesięcy od wystąpienia objawów."</i></p> <p>W ramach porównania przedstawiono zestawienie wyników dla sebelipazy alfa z badania VITAL (LAL-CL03) oraz LAL-CL08 względem historycznej grupy kontrolnej. Dla późnej postaci LAL-D (dzieci i dorosłych) włączono badanie RCT (ARISE), w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D ≥ 4 r.ż.</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Analizę przeprowadzono w dwóch horyzontach czasowych, w zależności od uwzględnionej populacji: 6-letni horyzont czasowy w przypadku wczesnej postaci LAL-D i 90-letni horyzont czasowy w przypadku późnej postaci LAL-D. Obrany 90-letni horyzont czasowy wydaje się przekraczać oczekiwaną długość życia chorych w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z modelem wnioskodawcy: [redacted] [redacted] W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy (tj.: 30-letni horyzont czasowy). [redacted] [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytocznymi AOTMIT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed) oraz Cochrane Library. Ponadto przeszukano również serwisy internetowe: Centre for Reviews and Dissemination, NIHR Health Technology Assessment programme, ISPOR Scientific Presentation Database, The Cost-Effectiveness Analysis Registry oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozd. 5 AE):

- Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono: ograniczoną dostępność dowodów naukowych o najwyższej wiarygodności potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii (między innymi brak możliwości przeprowadzenia w pełni wiarygodnego randomizowanego porównania wnioskowanej technologii z BSC przy uwzględnieniu twardych punktów końcowych ze względów etycznych jak i również praktycznych – takie badanie w populacji pacjentów z późną LAL-D musiałoby trwać kilkadziesiąt lat. Niemniej jednak aspekt ten wynika z charakteru analizowanego schorzenia (choroba rzadka).

Komentarz analityków AOTMIT: Należy wskazać na niepewność modelowania wyników zdrowotnych. Wykazano dodatkowe korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS) niemowląt, niemniej z uwagi na ograniczone dowody na skuteczność kliniczną w populacji pacjentów po okresie niemowlęcym, oparte o surogatowe punkty końcowe, wyniki zdrowotne uwzględnione w modelu obarczone są niepewnością. Na ograniczenia badań naukowych wykorzystanych do modelowania zwróciły uwagę również zagraniczne agencje HTA m.in. NCPE i NICE.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

- W kolejnych latach analizy przyjęto utrzymanie efektu wnioskowanej technologii bez możliwości dalszej progresji choroby w obrębie stanów zwłóknienia wątroby (F1-F4). Należy też zauważyć, że długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa są niepewne ze względu na krótki czas trwania badań klinicznych i nie można ich odnieść do horyzontu dożywoźnego. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazał związek punktów surogatowych z funkcjonowaniem i przeżyciem pacjentów „(...) W badaniu LAL-CL06 spośród 27 pacjentów (...) poprawę wyniku lub stabilizację osiągnięto w przypadku 81,5% pacjentów leczonych sebelipazą alfa. Zasadniczo wyniki badań uzupełniających wskazują, że w populacji z chorobą w wieku

późnym zastosowanie sebelipazy alfa wiązało się w większości przypadków ze stabilizacją lub poprawą zwłóknienia/stłuszczenia wątroby.(...)” Wnioskodawca zaznaczył również, że „(...) Zakłada się, że w sytuacji utrzymującej się progresji choroby pacjent będzie wykluczany z leczenia sebelipazą alfa. (...) Brak dyskontynuacji z przyczyny progresji choroby może potwierdzać brak progresji choroby – w analizie przyjęto, że po 2 latach, czyli okresie, w którym osiągnięta zostanie pełna skuteczność kliniczna sebelipazy alfa, kontynuacja stosowania sebelipazy alfa będzie równoznaczna z odnoszeniem korzyści klinicznych wynikających z jej stosowania. Odzwierciedla to przyszłą praktykę kliniczną w Polsce (tj. zapisy proponowanego programu lekowego), gdyż wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że pacjent nie odnoszący korzyści klinicznych (np. pacjent z progresją choroby w trakcie stosowania sebelipazy alfa) będzie wykluczany z programu lekowego.(...)”

- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej, ze względu na oparcie AE na jej wynikach.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 5 AE):

- *ograniczona dostępność danych umożliwiających wiarygodne modelowanie (wagi użyteczności pacjentów z LAL-D, koszt analizowanych stanów klinicznych), co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą występującego w Polsce u kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów.*

Komentarz analityków AOTMiT: Analiza została przeprowadzona w oparciu o model globalny i część założeń z tego modelu nie została zaadoptowana do warunków polskich (m.in. masa ciała pacjentów). Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wyjaśnił, że: *„W Polsce nie są dostępne informacje na temat masy ciała („wagi ciała” wg GUS) wśród osób z populacji generalnej w wieku 15 lat i starszych. Wykorzystano tym samym dane brytyjskie (...)”*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała brak możliwości sprawdzenia danych wejściowych analizy wrażliwości (AW) oraz brak możliwości modyfikacji parametrów AW.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca wskazał, że walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, że nie zidentyfikowano informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji we wnioskowanej populacji pacjentów. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 analiz ekonomicznych przeprowadzonych na potrzeby wniosków refundacyjnych leku Kanuma w: Polsce (nr BIP AOTMiT 43/2021), Kanadzie (CADTH 2018), Irlandii (NCPE 2018), Australii (PBAC 2022) i Wielkiej Brytanii (NICE 2015 i 2023).

We wszystkich analizach przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności (CUA), których modelowanie opierało się na porównaniu przeżycia całkowitego wśród pacjentów z najszybszym tempem progresji LAL-D (wczesna postać LAL-D) lub porównaniu tempa progresji zwłóknienia wątroby i związanych z nim niekorzystnym rokowaniem (np. marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, konieczność przeszczepu wątroby) wśród pacjentów z niższym tempem progresji LAL-D (późna postać LAL-D). We wszystkich analizach przyjęto założenia dotyczące wag użyteczności. Analizy różniły się natomiast założeniami dotyczącymi wysokości stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych, długości horyzontu czasowego, wag użyteczności osób z populacji generalnej i prawdopodobieństwa ich zgonu.

Szczegółowe wyniki analiz włączonych do walidacji konwergencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50 Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych – walidacja konwergencji

Analizy ekonomiczne	Wczesna LAL-D	Późna LAL-D
Niniejsza analiza	Inkrementalne QALY: 3,65 ICUR: 4,0 mln PLN/QALY (bez RSS) lub Horyzont 6 lat	Inkrementalne QALY: 9,68 ICUR: 6,3 mln PLN/QALY (bez RSS) lub Horyzont dożywotni
AOTMIT 2021	Inkrementalne QALY: 4,00 ICUR: Horyzont 6 lat	Inkrementalne QALY: 8,85 ICUR: Horyzont dożywotni
NICE 2023	Inkrementalne QALY: - ICUR: - Horyzont dożywotni	brak oceny
PBAC 2022	Inkrementalne QALY: 12,6 ICUR: > 1, 05 mln AUD/QALY Horyzont dożywotni	brak oceny
CADTH 2018	Inkrementalne QALY: 36,03 ICUR: 4,5 mln CAD/QALY Horyzont dożywotni	Inkrementalne QALY: 18,25 ICUR: 2 mln CAD/QALY Horyzont dożywotni
NCPE 2018	Inkrementalne QALY: - ICUR: 2,3 mln EUR/QALY Horyzont dożywotni	Inkrementalne QALY: - ICUR: 1,8 mln EUR/QALY Horyzont dożywotni
NICE 2015	Inkrementalne QALY: 28,6 ICUR: - Horyzont dożywotni	Inkrementalne QALY: 20,4 ICUR: - Horyzont dożywotni

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania sebelipazy alfa (Kanuma) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie sebelipazy alfa (Kanuma) w miejsce BSC w populacji pacjentów z wczesną LAL-D jest i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS 3 966 628 mln PLN. Zastosowanie sebelipazy alfa (Kanuma) w miejsce BSC w populacji pacjentów z późną LAL-D jest także i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła natomiast w wariancie bez RSS 6 304 519 mln PLN. Oszacowane wartości parametru ICUR, zarówno dla wczesnej LAL-D jak i późnej LAL-D (niezależnie od uwzględnienia RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności²⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość,

²⁰ 190 380 PLN/QALY

jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi

Ze względu na brak refundowanego komparatora (wczesna postać choroby) oraz z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości w zakresie skuteczności interwencji nad komparatorem (późna postać choroby) okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.**

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. W żadnym z testowanych scenariuszy nie odnotowano zmiany wnioskovania – Kanuma pozostaje technologią wartości parametrów ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności (niezależnie od uwzględnienia RSS).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami: nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiającą bezpośrednio porównanie sebelipazy alfa względem placebo/najlepszej opieki wspomagającej, w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Należy jednak zaznaczyć, że LAL-D jest chorobą rzadką i szybko postępującą.

Wyniki analizy ekonomicznej AWA Kanuma nr OT.4231.7.2021

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kanuma (sebelipaza alfa) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem LAL w ramach programu lekowego "Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)".

Perspektywa

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Wnioskowana kategoria refundacyjna (program lekowy) nie przewiduje współpłacenia świadczeniobiorcy, a analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zidentyfikowała kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływającego na wynik.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

Populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach zarejestrowanego wskazania, tj. pacjentów w każdym wieku z LAL-D. W opracowaniu wyszczególniono dwie subpopulacje pacjentów:

- pacjenci z wczesną postacią LAL-D, manifestującą się do ukończenia 6 miesiąca życia (choroba Wolmana),
- pacjenci z późną postacią LAL-D, manifestującą się w późniejszym okresie życia (choroba spichrzania estrów cholesterolu, CESD).

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym:

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Kanuma nie jest finansowany ze środków publicznych, a wszyscy pacjenci są leczeni najlepszą terapią wspomagającą (BSC).

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym lek Kanuma jest finansowany ze środków publicznych i jest stosowany w miejsce BSC zgodnie z poniższymi założeniami. Na potrzeby analizy przyjęto, że:

- w pierwszym roku realizacji proponowanego programu lekowego leczenie sebelipazą alfa będą mogli rozpocząć pacjenci z kohorty chorobowościowej (liczba chorych żyjących w danym roku, w tym również chorych nowozdiagnozowanych w tym roku) – założono, że leczenie rozpocznie 70% (od 50% do 100%) pacjentów z kohorty chorobowościowej,
- w drugim roku realizacji proponowanego programu lekowego leczenie rozpoczynać będą wyłącznie pacjenci z kohorty zapadalnościowej (liczba zachorowań w danym roku) – założono, że w drugim roku leczenie rozpocznie 87,5% (od 80% do 100%) pacjentów z kohorty zapadalnościowej.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Instrument podziału ryzyka

Grupa limitowa

Wnioskowane jest refundowanie leku Kanuma w ramach nowej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizie uwzględniono charakterystykę populacji docelowej (masa ciała, wiek, płeć, odsetek pacjentów pediatrycznych wśród pacjentów z późną LAL-D) zgodnie z danymi przyjętymi w analizie ekonomicznej.

Uwzględniono dwie populacje chorych:

- pacjentów z wczesną postacią LAL-D manifestującą się w wieku niemowlęcym, do ukończenia 6 miesiąca życia (chorobą Wolmana, ang. Wolman Disease, WD);
- pacjentów z późną postacią LAL-D manifestującą się w późniejszym okresie (choroba spichrzania estrów cholesterolu; ang. Cholesteryl Ester Storage Disease; CESD).

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane z AWA Kanuma 2021²¹ (roczna liczba poprawnie rozpoznanych zachorowań na wczesną i późną postać LAL-D w Polsce – kohorta zapadalnościowa). Liczbę pacjentów żyjących w Polsce z wczesną postacią LAL-D (kohorta chorobowościowa, tylko poprawnie zdiagnozowane przypadki) oszacowano, mnożąc liczbę rozpoznań na wczesną LAL-D przez przyjęty w analizie średni okres przeżycia dla tego rozpoznania wynoszący 1 rok.

W celu określenia liczby pacjentów żyjących w Polsce z późną postacią LAL-D (kohorta chorobowościowa, tylko poprawnie zdiagnozowane przypadki) skorzystano z opinii ekspertów klinicznych z AWA Kanuma 2021. Jako wariant prawdopodobny chorobowości dla późnej postaci LAL-D przyjęto w analizie wyższą z wartości podanych przez ww. ekspertów, przyjmując dodatkowo założenie, że podana wartość dotyczyła wyłącznie chorych z późną postacią LAL-D.

Na podstawie powyższych danych przyjęto, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie sebelipazą alfa w programie lekowym będzie wynosić:

Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne powstające w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich:

- koszt leku wnioskowanego (w wariancie bez RSS i z RSS),
- koszt podawania,
- dodatkowy koszt komparatora (u pacjentów z wczesną postacią LAL-D: przeszczep wątroby, przeszczep komórek krwiotwórczych, transfuzje krwi),
- koszt monitorowania i kwalifikacji,
- koszt stanów.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

²¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7320-43-2021-zlc>

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana liczba chorych rozpoczynających leczenie Kanuma (sebelipaza alfa) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [REDACTED]

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (chorobowość)	II rok (zapadalność)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci rozpoczynający leczenie wnioskowaną technologią w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie prawdopodobnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Kanuma w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [REDACTED] w I roku refundacji i ok. [REDACTED] w II roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wzrosną o ok. 25,77 mln PLN w I roku oraz 51,86 mln PLN w II roku refundacji.


Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	101 981	212 814	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki w programie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podawania w programie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	25 873 833	52 074 822	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki w programie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podawania w programie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	25 771 852	51 862 008	[REDACTED]	[REDACTED]

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing agreement)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenia dotyczące liczebności populacji zostały oparte o dane zaczerpnięte z analiz dla poprzedniego wniosku refundacyjnego Kanuma (43/2021 BIP AOTMiT) oraz danych pozyskanych w ramach AWA Kanuma 2021. Szczegóły przedstawiono w rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przyjęto rozpowszechnienie terapii Kanuma na poziomie w 1. roku 70% (od 50% do 100%) wśród pacjentów z kohorty chorobowościowej i w 2. roku 87,5% (od 80% do 100%) wśród pacjentów z kohorty zapadalnościowej . Ankietowany przez Agencję ekspert, prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, podkreśla brak skuteczności aktualnie dostępnych metod leczenia. Natomiast ekspertki ankietowane przez AOTMiT na potrzeby AWA Kanuma w 2021 określiły, że leczenie sebelipazą alfa rozpocznie 100% pacjentów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla terapii lekiem Kanuma jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Produkt leczniczy Kanuma nie jest aktualnie objęty refundacją. Przyjęto, że wszyscy pacjenci są poddawani najlepszemu leczeniu wspomagającemu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?/NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Kanuma ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (rozdz. 8 BIA wnioskodawcy):

- *W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak ich wpływ na wyniki niniejszej analizy został określony jako niewielki w ramach analizy wrażliwości.*
- *Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (...) Brak jest jednoznacznych i wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii LAL-D w Polsce, Europie i na świecie m.in. ze względu na brak rejestrów dedykowanych tej chorobie, niską świadomość dotyczącą tej bardzo rzadkiej choroby, a także zróżnicowany poziom diagnostyki i dostępu do lekarzy chorób metabolicznych w poszczególnych krajach. W związku z powyższym brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania wielkości populacji w Polsce na podstawie odnalezionych wskaźników epidemiologicznych. Należy jednak podkreślić, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane odzwierciedlające aktualną sytuację w Polsce, tj. opinie czołowych polskich ekspertów w zakresie chorób metabolicznych, które posłużyły do oszacowania populacji docelowej. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia zidentyfikowanych wskaźników epidemiologicznych na wyniki analizy wpływu na budżet.*

Komentarz analityków Agencji: Założenia dotyczące liczebności populacji zostały oparte o dane zaczerpnięte z analiz dla poprzedniego wniosku refundacyjnego Kanuma (43/2021 BIP AOTMiT) oraz danych pozyskanych od ekspertów ankietowanych przez AOTMiT na potrzeby tego zlecenia tj.: opinie dwóch ekspertów, oraz porównane z dostępnymi danymi literaturowymi dla populacji polskiej.

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ oraz wystąpili o opinie eksperckie. W ramach prac nad niniejszą AWA otrzymano 1 opinię ekspercką: od prof. dr. hab. n. med. Marka Hartleba, Prezesa Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Ekspert zaznaczył, że *przewidywanie stopnia wykorzystania programu lekowego jest skrajnie trudne z przynajmniej 2 powodów. Po pierwsze jest to choroba ultra-rzadka, a po 2 występuje w 2 postaciach – wczesnej potencjalnie śmiertelnej u małych dzieci i późnej naśladującej stłuszczenie wątroby na podłożu zespołu metabolicznego.*

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: E75.5 wyniosła: 218 w 2022 r. i 147 w I. połowie 2023 r. Natomiast liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10 E75.6 wyniosła 263 w 2022 r. i 141 w I. połowie 2023 r. Należy zaznaczyć, że rozpoznania te dotyczą szerszej grupy chorych, aniżeli obejmuje wnioskowane wskazanie. Z uwagi na powyższe, przedstawiona liczba rozpoznań (dane NFZ) jest zawyżona i nie może stanowić źródła danych dla BIA.

Porównano również dane populacyjne z poprzednim wnioskiem refundacyjnym. Zauważono [REDAKTOWANE] w liczebności populacji docelowej oszacowanej na potrzeby poprzedniego wniosku refundacyjnego z 2021 r., a liczebnością populacji oszacowanej w ramach aktualnie toczącego się postępowania. [REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że względu na rzadki charakter choroby brak jest wysokiej jakości badań epidemiologicznych dostarczających dokładnych danych, tym samym brak jest możliwości precyzyjnego oszacowania wielkości populacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ze względu na niskie rozpowszechnienie LAL-D w Polsce, wnioskodawca w ramach obliczeń dot. populacji docelowej nie zastosował zaokrągleń do liczb całkowitych. Tym samym uzyskano niepełne wartości np.: 0,5 pacjenta na rok. Wnioskodawca wyjaśnił, że: „ (...) Tak przedstawione dane powinny być interpretowane z uwzględnieniem czynnika dotyczącego okresu obserwacji. W takiej interpretacji, przykładowa liczba 0,5 pacjenta na rok oznacza identyfikację 1 pacjenta na okres 2 lat.(...)”. Należy jednak podkreślić niepewność związaną z przyjęciem takiego podejścia i potencjalne zaniżenie liczebności populacji docelowej analizy.
- Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała brak możliwości sprawdzenia danych wejściowych analizy wrażliwości (AW) oraz brak możliwości modyfikacji parametrów AW.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości przyjmując wartości skrajne liczebności populacji (wariant minimalny i maksymalny). Przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą 89 parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości wraz ze źródłami danych dla parametrów przedstawiono w AWB wnioskodawcy w rozdz. 2.9.

Wariant minimalny i maksymalny liczebności populacji docelowej:

Przyjęcie minimalnej wartości liczebności populacji wiąże się ze spadkiem wydatków NFZ względem analizy podstawowej o ok. 57% w I. roku i 55% w II. roku (niezależnie od przyjęcia RSS).

Natomiast przyjęcie maksymalnej wartości liczebności populacji wiąże się ze wzrostem wydatków NFZ względem analizy podstawowej o ok. 60% w I. roku i ok. 59% w II. roku (niezależnie od przyjęcia RSS).

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant minimalny i maksymalny

Koszty sumaryczne	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Analiza podstawowa	25 771 852	51 862 008		
Wariant minimalny	11 076 414 (-57,0%)	23 026 593 (-55,6%)		
Wariant maksymalny	41 166 658 (+59,7%)	82 412 075 (+58,9%)		

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing agreement)

Analiza wrażliwości:

Testując zdefiniowane w AWB scenariusze analizy wrażliwości, wnioskodawca zaobserwował zmianę wyników analizy podstawowej w zakresie od -72,1% do +59,8% (scenariusz uwzględniony w tabeli powyżej). Największy wpływ na wyniki miały scenariusze uwzględniające inną liczebność populacji docelowej (w szczególności odmienne wskaźniki epidemiologiczne występowania późnej postaci LAL-D). Pozostałymi zmiennymi o wpływie na wyniki analizy przekraczającym $\pm 10\%$ były: wskaźnik *compliance*, masa ciała pacjentów, odsetek pacjentów z CESD stosujących zwiększoną dawkę leku, wiek pacjentów z CESD oraz uwzględnienie kosztu niewykorzystanej części fiołki leku. Scenariusze o największym wpływie na wynik spośród uwzględniających ww. zmienne

przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione na stronach 54-57 AWB wnioskodawcy.

Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy, wyniki wybranych scenariuszy

Koszty sumaryczne, wybrane scenariusze analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Analiza podstawowa	25 771 852	51 862 008		
SA 31 (masa ciała pacjentów: 95% CI - 95% UCI)				
SA 83 (dawka 3 mg/kg m.c. u 50% pacjentów z CESD)				
SA 79 (z kosztem niewykorzystanej części fiołki)				
SA 47 (wiek pacjenta z CESD: 5-60 lat - 5 lat)				
SA 30 (masa ciała pacjentów: 95% CI - 95% LCI)				
SA 58 (wskaźnik <i>compliance</i> : 95% CI - 95% LCI)				
SA 11 (zapadalność CESD: Czechy 2010, zapadalność w całym życiu - kaukaska populacja [Del Angel 2019])				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kanuma (sebelipaza alfa) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem LAL w ramach programu lekowego "Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)".

Prognozowana liczba chorych rozpoczynających leczenie Kanuma (sebelipaza alfa) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie prawdopodobnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Kanuma w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. w I roku refundacji i ok. w II roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wzrosną o ok. 25,77 mln PLN w I roku oraz 51,86 mln PLN w II roku refundacji.

Ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań dot. liczebności populacji. Oszacowania zapadalności dla obydwóch postaci LAL-D oraz chorobowości dla wczesnej postaci LAL-D i wariantu maksymalnego chorobowości dla późnej postaci LAL-D oparte zostały o opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę w 2021 r. w ramach prac nad raportem HTA do poprzedniego wniosku o refundację leku Kanuma (nr zlecenia AOTMiT 43/2021²²).

²² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7320-43-2021-zlc>

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ oraz wystąpili o opinie eksperckie. Ekspert ankietowany przez AOTMIT, prof. dr. hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii w swojej opinii zaznaczył, że *przewidywanie stopnia wykorzystania programu lekowego jest skrajnie trudne z przynajmniej 2 powodów. Po pierwsze jest to choroba ultra-rzadka, a po 2 występuje w 2 postaciach – wczesnej potencjalnie śmiertelnej u małych dzieci i późnej naśladującej stłuszczenie wątroby na podłożu zespołu metabolicznego.* Dane NFZ również nie pozwalają na precyzyjne określenie liczebności populacji. Rozpoznanie E75.5 i E75.6 dotyczą szerszej grupy chorych, aniżeli obejmuje wnioskowane wskazanie. Biorąc pod uwagę powyższe, brak jest możliwości precyzyjnego oszacowania wielkości populacji. Należy także zwrócić uwagę, że zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, znaczny wpływ na zmianę wyników oszacowań ma m.in. wskaźnik compliance, masa ciała pacjentów, odsetek pacjentów z CESD stosujących zwiększoną dawkę leku, wiek pacjentów z CESD.

Wyniki analizy wpływu na budżet AWA Kanuma nr OT.4231.7.2021

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy w 2021 r. wyniki AWB wskazywały

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Ekspert ankietowany przez Agencję Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, kierownik Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii SUM zgłosił następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

Tabela 56. Uwagi eksperta klinicznego

Zapisy programu	Uwagi
Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, kierownik Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii SUM	
<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <p>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 LIPA;</p> <p>2) rozpoznanie wczesnej lub późnej postaci LAL-D;</p> <p>3) stwierdzenie występowania objawów choroby lub charakterystycznych zmian w badaniach laboratoryjnych;</p> <p>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>5) brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>7) wykluczenie ciąży i karmienia piersią w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	Brak kryteriów klinicznych
<p><u>Kryteria wyłączenia z programu:</u> (...)</p> <p>4) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; (...)</p>	<p>Zgadzam się</p> <p>Mam tylko zastrzeżenia do punktu „obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy”</p> <p>Ten czynnik powinien zostać wzięty pod uwagę przed włączeniem do leczenia, a nie w jego trakcie.</p>
<p>Badania przy kwalifikacji (postać późna)</p> <p>1) badanie aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL) w teście suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej; (...)</p>	<p>Popieram pod warunkiem, że badanie aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL) w teście suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowej nie będzie traktowane jako badanie rutynowe u wszystkich pacjentów ze stłuszczeniem wątroby, nawet jeśli zdefiniuje się górną granicę wiekową.</p>

Uwagi analityków Agencji:

Brak.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Kanuma (sebelipaza alfa) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.06.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych kanuma, sebelipazum alfa, sebelipase. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej o początku w wieku niemowlęcym (choroba Wolmana), tj. pozytywną warunkową NICE 2024 oraz negatywną PBAC 2022.

W odniesieniu do rekomendacji PBAC 2022, odnaleziono również stanowisko panelu ekspertów z 2022 r. stanowiącego ciało doradcze dla australijskiego ministra zdrowia, w sprawie objęcia finansowaniem sebelipazy alfa w chorobie Wolmana w ramach wykazu LSDP tj. Life Saving Drugs Program.

Zidentyfikowano również 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej niezależnie od wieku: 2 pozytywne warunkowo (kanadyjskie: CADTH 2020/2018, francuskie HAS 2017), 3 rekomendacje negatywne (irländzkie: NCPE 2018, szkockie: SMC 2021, NICE 2018) oraz rekomendację G-BA 2021 (Niemcy) dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Kanuma.

W 2018 r. brytyjska agencja NICE wydała negatywną rekomendację dla sebelipazy alfa stosowanej w populacji LAL-D w każdym wieku, powołując się przede wszystkim na wysokie koszty oraz niepewność co do potencjalnych długoterminowych korzyści.

Niemniej w 2024 roku, w ramach oceny technologii wysokospecjalistycznych, sebelipaza alfa w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Wolmana (szybko postępujący niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy) uzyskała pozytywną rekomendację NICE pod warunkiem stosowania wyłącznie u pacjentów w wieku do 2 lat w chwili rozpoczęcia leczenia oraz w przypadku spełnienia warunków określonych w umowie handlowej. W odniesieniu do stosowania sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru lipazy lizosomalnej, który nie jest chorobą Wolmana, NICE wskazuje na brak możliwości wydania zaleceń oraz brak wykazania efektywności kosztowej.

Pozytywna rekomendacja HAS 2017 stosowania leku Kanuma w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych w każdym wieku, u których wystąpił niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. Przy czym wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu Kanuma są znaczące w przypadku szybko postępującej postaci niedoboru LAL rozpoczynającej się u niemowląt. Natomiast, korzyść ze stosowania preparatu KANUMA jest niewielka w przypadku innych postaci niedoboru LAL.

W pozytywnej rekomendacji CADTH z 2018 r. warunki finansowania obejmowały potwierdzony dowodami niedobór aktywności LAL, obecność dwóch udokumentowanych patogennych mutacji w genie LIPA oraz wystąpienie objawów klinicznych niedoboru LAL przed szóstym miesiącem życia. Dodatkowe rozszerzone kryteria opracowane w 2020 r. przez panel ekspertów oraz CADTH objęły pacjentów z wystąpieniem objawów klinicznych niedoboru LAL w szóstym miesiącu życia i starszych z potwierdzoną diagnozą niedoboru LAL.

W opinii G-BA z 2021 r. wskazano na dodatkową korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania produktu Kanuma (sebelipaza alfa) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem LAL. Przy czym dostępne dane naukowe nie pozwalają na jej ilościowe ujęcie.

Agencja australijska PBAC w 2022 roku nie zaleciła umieszczenia sebelipazy alfa w Programie Leków Wysokospecjalistycznych w leczeniu choroby Wolmana, wskazując przy tym na jej skuteczność kliniczną ale i wysoki oraz niepewny współczynnik ICUR. Niemniej, lek został objęty finansowaniem w ramach wykazu Leków Ratujących Życie (Life Saving Drugs Program, LSDP).

W negatywnej opinii NCPE dotyczącej stosowania sebelipazy alfa u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy niezależnie od wieku, zwrócono uwagę na bardzo niskie prawdopodobieństwo efektywności kosztowej i wysokie prawdopodobieństwo, że ICER znacznie przekracza próg opłacalności w stosunku do istniejących metod leczenia. Natomiast negatywna opinia SMC wynika z braku przedłożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 57. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Kanuma (sebelipaza alfa)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024 Wielka Brytania	W leczeniu choroby Wolmana (szybko postępujący niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy).	<p>NICE 2024 Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Agencja rekomenduje sebelipazę alfa w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Wolmana (szybko postępujący niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy) <u>wyłącznie u pacjentów w wieku do 2 lat w chwili rozpoczęcia leczenia, w przypadku spełnienia warunków określonych w umowie handlowej (ang. commercial agreement).</u></p> <p>W uzasadnieniu wskazano m.in. na brak dostępnych opcji leczenia choroby Wolmana finansowanych w ramach systemu państwowej służby zdrowia w Wielkiej Brytanii (National Health Service, NHS). Bez sebelipazy alfa, standardowa opieka ma charakter paliatywny.</p> <p>Zaznaczono również, że dowody z badań klinicznych sugerują wpływ sebelipazy alfa na wzrost przeżycia. Przy czym nie jasne, ile wyniesie czas przeżycia analizowanych pacjentów oraz jaka będzie długoterminowa jakość życia.</p> <p>Ze względu na niepewności kliniczne, w tym związane z wieloma możliwościami zastosowania sebelipazy alfa w ścieżce leczenia osób z chorobą Wolmana, wyniki analizy efektywności kosztów pozostają niepewne. Niemniej, biorąc pod uwagę ciężkość stanu pacjentów oraz wpływ sebelipazy alfa na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne wyniki analizy opłacalności mieszczą się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalny poziom wykorzystania zasobów.</p>
NICE 2024a Wielka Brytania	W leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej niebędącej chorobą Wolmana.	<p>Rekomendacja: brak</p> <p>Agencja NICE nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących stosowania sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru lipazy lizosomalnej, który nie jest chorobą Wolmana.</p> <p>Wskazano, iż na obecnym etapie, efektywność kosztowa sebelipazy alfa w populacji innej niż choroba Wolmana nie została wykazana.</p>
NICE 2018 Wielka Brytania	Leczenie pacjentów ze zdiagnozowanym niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej.	<p>Rekomendacja: negatywna</p> <p>Sebelipaza alfa nie jest zalecana do stosowania w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu niedoboru LAL u niemowląt z szybko postępującą chorobą. NICE uznał, że sebelipaza alfa jest lekiem potencjalnie ratującym życie w tej populacji i istnieje pilna potrzeba kliniczna, ale nawet przy proponowanym przez podmiot odpowiedzialny rabacie i ograniczeniu kosztów, cena sebelipazy alfa jest wyjątkowo wysoka, aby uznać tą terapię za opłacalną w kontekście niepewności co do potencjalnych długoterminowych korzyści leczenia.</p> <p>Sebelipaza alfa nie jest zalecana w leczeniu niedoboru LAL u dzieci i dorosłych.</p>
CADTH 2018 Kanada	Leczenie pacjentów z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej.	<p>CADTH 2018 Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Komitet rekomenduje finansowanie leku Kanuma (sebelipaza alfa) w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej (LAL), w przypadku spełnienia następujących kryteriów i warunków:</p> <p><u>Kryteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapię można rozpocząć, jeśli u pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> ○ udokumentowano biochemiczne dowody niedoboru aktywności LAL; ○ występują 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

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>w diagnostyce i leczeniu niedoboru LAL.</p> <p>Jako uzasadnienie rekomendacji przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki skuteczności i bezpieczeństwa sebelipazy alfa w badaniu VITAL, w którym oceniano długość przeżycia pacjentów w wieku 2 lat lub młodszych brak klinicznie skutecznych lekowych i nielekowych alternatywnych metod leczenia ograniczone dowody kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia sebelipazą alfa u dzieci z niedoborem LAL z początkiem objawów między siódmym miesiącem a czwartym rokiem życia ograniczona użyteczność wyników w określeniu skuteczności sebelipazy alfa w badaniu ARISE, w którym wykazano istotną statystycznie poprawę w poziomie AIAT oraz niektórych parametrów dla lipidów i wątroby po 20 tygodniach leczenia. Ponadto brak oceny niektórych istotnych punktów końcowych oraz brak istotnych statystycznie różnic międzygrupowych w jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) cena sebelipazy alfa podana przez producenta wynosi 8546 USD za fiolkę 10 ml, zawierającą 2 mg / ml koncentratu roztworu do infuzji. Średni roczny koszt sebelipazy alfa u niemowląt wynosi od 892 000 USD do 4,9 mln USD na pacjenta. Ponowna analiza modelu użyteczności kosztów producenta przez CDR (CADTH Common Drug Review) wykazała przyrostowy współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) dla sebelipazy alfa w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą (BSC) na ponad 4,9 miliona USD na rok życia skorygowany o jakość (QALY).
CADTH 2020 Kanada	Leczenie pacjentów niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej, u których kliniczne objawy niedoboru LAL wystąpiły w szóstym miesiącu życia i później.	<p>CADTH 2020</p> <p>Zalecenie dotyczące refundacji (<i>CADTH Drug Implementation Advice</i>).</p> <p>W wyniku dyskusji panel ekspertów oraz zespół CADTH podtrzymał rekomendację z 2018 r. oraz opracował szczegółowe, dodatkowe kryteria kwalifikacji do leczenia sebelipazą alfa, stanowiące rozszerzenie kryteriów określonych w rekomendacji z 2018 r. Dodatkowe rozszerzone kryteria objęły pacjentów z potwierdzoną diagnozą niedoboru LAL, u których kliniczne objawy niedoboru LAL wystąpiły w szóstym miesiącu życia i później, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - utrzymującego się wzrostu poziomu transaminaz; - utrzymującej się dyslipidemii; - występowania hepatomegalii lub hepatosplenomegalii; - zwłóknienia wątroby potwierdzonego wynikiem biopsji; - zaburzeń wzrostu; - brak prawidłowego rozwoju; - zaburzeń pracy jelit i/lub zaburzenia wchłaniania. <p>Do leczenia nie będą kwalifikowani pacjenci w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - podwyższonego ciśnienia w żyłce wrotnej, de novo zdiagnozowanego nadciśnienia wrotnego lub wystąpienia nowego następstwa nadciśnienia wrotnego (np. żyłki przełyku); - ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh); - końcowego stadium choroby wątroby. <p>W opinii wskazano, że u pacjentów, u których objawy wystąpiły w szóstym miesiącu życia i starszych m.in., ze względu na zróżnicowaną naturę choroby, nie zidentyfikowano subpopulacji z cięższym nasileniem niedoboru LAL, które prawdopodobnie odniosłyby korzyść z leczenia sebelipazą alfa. Wskazano również, że nie przewiduje się wystąpienia korzyści klinicznych u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą (np. w przypadku objawów ciężkiej choroby wątroby i/lub progresji do końcowego stadium choroby wątroby).</p>
SMC 2021 Szkocja	Długoterminowa enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.	<p>Rekomendacja: negatywna, ze względu na braku przedłożenia dokumentacji przez Podmiot odpowiedzialny.</p> <p>Agencja nie rekomenduje stosowania sebelipazy alfa (Kanuma) 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>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2017 Francja	Długoterminowa enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.	Rekomendacja: pozytywna warunkowa HAS wydała pozytywną opinię w sprawie umieszczenia leku Kanuma na liście leków zatwierdzonych do stosowania w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych w każdym wieku, u których wystąpił niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. Wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu Kanuma są znaczące w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej w przypadku szybko postępującej postaci niedoboru LAL rozpoczynającej się u niemowląt. Natomiast, korzyść ze stosowania preparatu KANUMA jest niewielka w przypadku innych form niedoboru LAL. Jako warunek refundacji wskazano konieczność monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii w ramach rejestru danych.
G-BA 2021	Długoterminowa enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.	Dodatkowa korzyść kliniczna została udowodniona (niewymierna, poziom dowodów „hint”) Opinię w sprawie zastosowania Kanuma (sebelipaza alfa) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem LAL wydano w związku z wygaśnięciem decyzji z 2018 r. W rekomendacji przedstawiono opinię dotyczącą zakresu dodatkowych korzyści i znaczenia dowodów dotyczących sebelipazy alfa. We wskazaniu terapeutycznym wyróżniono dwie grupy pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z niedoborem LAL szybko postępującym już w wieku niemowlęcym (< 6 miesięcy); pacjenci z niedoborem LAL (bez szybkiego postępu w wieku niemowlęcym). Wskazano, iż przedstawione dowody sugerują („hint”) niewymierną dodatkową korzyść (ang. non-quantifiable). Uwzględnione dane naukowe nie pozwalają na jej ilościowe ujęcie.
NCPE 2018 Irlandia	Długoterminowa enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.	Rekomendacja: negatywna NCPE nie rekomenduje refundacji sebelipazy alfa (Kanuma) w leczeniu niedoboru LAL. W przypadku niemowląt zwraca uwagę, że refundację można rozważyć pod warunkiem poprawy współczynnika efektywności kosztowej w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych. W przypadku dzieci i dorosłych nie wykazano solidnych dowodów na dodatkowe korzyści kliniczne ze stosowania sebelipazy alfa. Ocena NCPE wykazała dodatkowe korzyści w zakresie przeżycia u niemowląt oraz ograniczone dowody na skuteczność kliniczną w populacji pacjentów po okresie niemowlęcym (ang. paediatric adult patients), oparte o surogatowe punkty końcowe dotyczące postępu uszkodzenia wątroby. NCPE zwraca uwagę na bardzo niskie prawdopodobieństwo efektywności kosztowej i wysokie prawdopodobieństwo, że ICER znacznie przekracza próg opłacalności w stosunku do istniejących metod leczenia.
PBAC 2022 Australia	W leczeniu choroby Wolmana (szybko postępujący niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy).	Rekomendacja: negatywna 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.
Dodatkowe		
Panel ekspertów LSDP 2023 Australia	W leczeniu choroby Wolmana (szybko postępujący niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy).	Wydano pozytywne stanowisko w sprawie umieszczenia sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej o początku w wieku niemowlęcym (choroba Wolmana) w wykazie Life Saving Drugs Program (LSDP)*. *Program LSDP zapewnia bezpłatny dostęp do niezbędnych i bardzo drogich dla pacjentów cierpiących na choroby ultrazadkie i zagrażające życiu. Przed rozważeniem włączenia leku do LSDP, lek musi zostać oceniony przez agencję PBAC i zaakceptowany jako klinicznie skuteczny, ale odrzucony ze względu na brak opłacalności kosztowej.

Skróty: NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics; SMC - Scottish Medicines Consortium; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; LSDP - Life Saving Drugs Program

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 58. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy lek jest refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Bułgaria	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Chorwacja	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Cypr	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Czechy	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Dania	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Estonia	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Finlandia	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Francja	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Grecja	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Hiszpania	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Luksemburg	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Łotwa	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Norwegia	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	Nie	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	Nie*	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]

* lek nie jest dostępny w obrocie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lek Kanuma jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.04.2024 r., znak PLR.4500.2922.2023.12.DGO (data wpływu do AOTMiT 03.04.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Problem zdrowotny

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca uznał, że w rozpatrywanej populacji docelowej obejmującej niemowlęta, starsze dzieci i dorosłych komparatorem dla sebelipazy alfa, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care, BSC). Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Ankietowany przez Agencję ekspert, prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, wskazuje na brak skuteczności aktualnie dostępnych metod leczenia. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, dostępne metody leczenia nie dotyczą patofizjologii leżącej u podstaw LAL-D, ani też nie hamują postępu choroby.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sebelipazy alfa (Kanuma) stosowanej w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy; ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania:

- e) LAL-D u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym (**wczesna postać choroby**):
 - jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II/III **VITAL** (LAL-CL03), uwzględniające niemowlęta w wieku <8 miesięcy życia w momencie podania pierwszej dawki sebelipazy alfa, N=9;
 - jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II **LAL-CL08**, w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D <8 mies. ż. wymagający pilnej interwencji medycznej, N=10;

- jednoramienne, wieloośrodkowe prospektywne, otwarte badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej **Demaret 2021**, oceniające efektywność kliniczną sebelipazy alfa u niemowląt tj. pacjentów z początkiem niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy w wieku niemowlęcym, N=5;
- do analizy włączono również badanie **LAL-1-NH01** (jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe), które obejmowało populację nieleczonych chorych o początku choroby przed 2. rokiem życia (tj. niemowlęta z naturalnym przebiegiem choroby, N=36) i stanowiło historyczną grupę kontrolną dla części porównań z badaniem VITAL. Nie wykonywano obliczeń parametrów OR, RD i nie określono istotności statystycznej dla różnic między porównywanymi grupami. W historycznej grupie kontrolnej pacjenci byli poddawani jedynie leczeniu objawowemu tj. najlepszej ówczasie dostępnej terapii wspomagającej, w postaci transfuzji krwi, steroidów czy wsparcia żywieniowego.

f) LAL-D u dzieci i dorosłych (**późna postać choroby**):

- badanie RCT 3 fazy, podwójnie zaślepienie (**ARISE**); w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D ≥4 r.ż. W badaniu w etapie podwójnie zaślepienym porównywano terapię SEB+BSC względem PLC (placebo)+BSC. W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. Następnie chorzy mogli uczestniczyć w otwartej fazie przedłużonej badania, w której wszyscy chorzy stosowali SEB; N=66.
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy II **LAL-CL06**; w którym uczestniczyli chorzy z LAL-D >8 mies. ż., N=31.

Ponadto do przeglądu włączono 15 dodatkowych badań uzupełniających serii przypadków/opisów pojedynczych przypadków i 3 przeglądy systematyczne (Bashir 2021, Ezgu 2022, Frampton 2016).

Względem poprzedniego wniosku refundacyjnego dla leku Kanuma i analiz HTA przedstawionych w 2021 r., wnioskodawca w ramach aktualnych analiz dodatkowo przedstawił wyniki jednoramiennego, otwartego badania z rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret 2021 (oceniającego efektywność kliniczną sebelipazy alfa u 5 niemowląt), oraz przeglądy Bashir 2021 i Ezgu 2022.

Populacja niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z wczesnym początkiem choroby)

W badaniu jednoramiennym VITAL przeżył do 12 miesiąca życia osiem z dziesięciu pacjentów leczonych sebelipazą alfa. W czasie finalnej analizy wyników badania VITAL po 5 latach obserwacji, mediana wieku pacjentów pozostających przy życiu wynosiła 5,2 lata (zakres: 4,8-5,6 roku). Oszacowane prawdopodobieństwo ukończenia 4. i 5. roku życia wynosiło 56%. W badaniu zmarło 4 z 9 pacjentów. Trzech pacjentów zmarło przed ukończeniem 12 miesiąca życia, dwóch otrzymało tylko jeden wlew sebelipazy alfa, a jeden tylko cztery wlewy sebelipazy alfa; zgony te uznano za niezwiązane lub mało prawdopodobne, aby były związane z lekiem; mediana wieku w momencie zgonu dla tych pacjentów wynosiła 2,9 mies. (zakres: 2,8-4,3 mies. W historycznej grupie kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby, żaden pacjent nie dożył roku.

W badaniu VITAL wykazano poprawę parametrów antropometrycznych, związanych ze wzrostem/rozwojem oraz stopniem odżywienia, natomiast w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01 zaobserwowano z czasem szybkie i wyraźne spadki percentyli WFA. W badaniu VITAL zaobserwowano też zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i bilirubiny całkowitej i stężenia gamma-glutamylotransferazy (GGT). Zaobserwowano też redukcję mediany objętości wątroby i śledziony. Mediana czasu do osiągnięcia normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji wyniosła 4,6 (95%CI: 0,3–16,6) miesiąca. Z kolei w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01, transfuzje krwi przeprowadzono u 62,9% pacjentów w badaniu i nie zaobserwowano żadnych zmian w poziomie hemoglobiny od momentu rozpoznania choroby do śmierci. W badaniu VITAL zaobserwowano też obniżenie mediany poziomu cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL-C oraz wzrost poziomu cholesterolu HDL-C.

W drugim badaniu jednoramiennym LAL-CL08 90% (9/10) pacjentów dożyło do 12 miesiąca życia, a 80% do 3 roku życia; w czasie finalnej analizy wyników (po 39 miesiącach), mediana wieku pacjentów pozostających przy życiu wynosiła 3,2 lata (zakres: 2,3-3,4 roku). Odnotowano 2 zgony (u niemowląt w wieku 4,9 i 13,8 miesiąca). Jeden zgon spowodowany został wysiękiem osierdziowym powstałym na skutek martwicy ściany przedsionka (chory osiągnął 4,9 miesiąc życia), natomiast 1 zgon nastąpił z powodu posocznicy (chory osiągnął 13,8 miesiąc życia). 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.

W badaniu LAL-CL08 wykazano poprawę wskaźników z-score dla masy ciała, wzrostu oraz obwodu ramienia zależnych od wieku, w finalnej analizie danych. Odnotowano też poprawę poziomu ALT, AST, a także zmniejszenie objętości wątroby i śledziony względem wartości wyjściowych. Odsetki chorych, u których stwierdzono redukcję objętości wątroby i śledziony przy ostatniej ocenie wynosiły odpowiednio 80 i 60%.

Normalizację aktywności GGT po zakończeniu leczenia sebelipazą alfa odnotowano u 83,3% chorych. Wśród chorych, u których nie zaobserwowano normalizacji aktywności GGT, wykazywano jej poprawę wraz z dalszym leczeniem.

Normalizację stężenia bilirubiny całkowitej uzyskano u 100,0% chorych. Wskazano także, iż u wszystkich 6 chorych u których występowały wartości prawidłowe w chwili rozpoczęcia badania, utrzymał się prawidłowy poziom bilirubiny całkowitej w czasie trwania leczenia.

Odnotowano też poprawę parametrów hematologicznych, w tym wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych i u większości tj. 70% chorych wykazano krótkoterminową normalizację poziomu hemoglobiny bez konieczności transfuzji krwi, a szacowana mediana (95% CI) czasu do osiągnięcia normalizacji poziomu hemoglobiny bez transfuzji wyniosła 5,5 (3,7–19,6) miesięcy. Większość pacjentów utrzymywała normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji przez co najmniej 13 tygodni; jednakże żaden pacjent nie spełnił formalnego kryterium utrzymania normalizację poziomu hemoglobiny bez transfuzji.

Wykazano również poprawę profilu lipidowego względem wartości wyjściowych, w tym obniżenie mediany poziomu cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL-C, z nieznacznym wzrostem poziomu HDL-C. Normalizację stężenia triglicerydów zaobserwowano u 66,7% chorych. Badacze i rodziny pacjentów odnotowali także zadowalający postęp rozwojowy odpowiedni do wieku wszystkich pacjentów.

W badaniu jednoramiennym rzeczywistej praktyki klinicznej Demaret 2021 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 82 miesiące (zakres: 12 – 116) a czas obserwacji wynosił do 10 lat. W momencie publikacji, wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu nadal żyli (N=5). Podczas ostatniej obserwacji wszyscy pacjenci mieli parametry wzrostu (masa ciała, wzrost, obwód głowy i BMI) powyżej -2 odchyłeń standardowych (SD).

Odnotowano tendencję do poprawy parametrów związanych z funkcją wątroby: aktywności ALT i AST, GGT, bilirubiny całkowitej i albuminy, a w przypadku poziomu GGT i bilirubiny całkowitej uzyskany wynik był istotnie statystycznie niższy względem wartości wyjściowych; jednakże w momencie ostatniej obserwacji, wyniki odnośnie żadnego z enzymów wątrobowych nie były prawidłowe u wszystkich pacjentów. Po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa stężenie HDL uległo istotnej statystycznie poprawie ($p < 0,01$), ale nie uległo normalizacji. Wpływ leczenia na poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości i triglicerydów był mniej wyraźny i nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. W badaniu oceniano także jakość życia związaną ze stanem zdrowia za pomocą kwestionariusza Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0). Zarówno rodzice, jak i pacjenci (jeśli dotyczy) zgłaszali akceptowalną lub wysoką jakość życia związaną ze stanem zdrowia we wszystkich 4-wymiarowych skalach.

Populacja dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z późną postacią choroby)

Okres leczenia i obserwacji w fazie randomizowanej badania ARISE wynosił 20 tygodni; następnie pacjenci mieli możliwość uczestnictwa w otwartej fazie przedłużonej (trwającej do 130 tygodni), w której wszyscy otrzymywali wnioskowaną interwencję, a następnie w kolejnej otwartej fazie rozszerzonej, trwającej do 104 tygodni, łącznie 254 tygodnie. Głównym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu była ocena normalizacji poziomu aminotransferazy alaninowej.

Stosowanie sebelipazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy po 20 tyg. leczenia, wiązało się z IS ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania: głównego punktu końcowego (normalizacji ALT), normalizacji aktywności AST, zmiany aktywności AST i ALT względem wartości wyjściowych oraz IS obniżeniem zawartości tłuszczu w wątrobie, redukcji stłuszczenia wątroby. Nie odnotowano różnic IS w zakresie oceny redukcji stłuszczenia wątroby o $>5\%$.

W ocenie profilu lipidowego stosowanie sebelipazy alfa w badaniu wiązało się z IS ($p < 0,05$) obniżeniem poziomu cholesterolu LDL, nie-HDL, triglicerydów; i apolipoproteiny B, a także istotnym zwiększeniem poziomu cholesterolu HDL, LDL-P i poziomu apolipoproteiny A1 i B. Zastosowanie sebelipazy alfa wiązało się też z IS ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania normalizacji poziomu LDL.

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

W badaniu ARISE przedstawiono także oszacowania 10-letniego ryzyka zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy przed i po terapii sebelipazą alfa:

W grupie badanej, leczonej sebelipazą alfa (N = 3) wyjściowe ryzyko zawału serca w skali Framingham Risk Score (FRS) i delta FRS wynosiły 7,5% i 1,5%; po 20 tygodniach zostały oszacowane na 4,7% i -1,6%. W grupie kontrolnej (N=3) w chwili rozpoczęcia badania 10-letni FRS i delta FRS wynosiły odpowiednio 6,7% i 3,5%, a po 20 tygodniach terapii wskaźniki te wynosiły kolejno 6,4% i 3,0%. W 10-letniej analizie ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) uzyskano podobne wyniki.

Spośród 66 pierwotnie zrandomizowanych pacjentów, 65 uczestniczyło w otwartej fazie przedłużonej badania ARISE, w której stosowano sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg co 2 tygodnie u wszystkich pacjentów. Finalną analizę przeprowadzono po 256 tygodniach od momentu rozpoczęcia badania. Dane przedstawiono w populacji ogólnej: wszyscy pacjenci bez względu na rodzaj terapii stosowanej w fazie randomizowanej (grupa sebelipaza alfa/sebelipaza alfa), jak i w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stosowanie sebelipazy alfa bądź placebo w fazie RCT (grupa placebo/sebelipaza alfa).

Spośród 63 pacjentów, którzy ukończyli 130-tygodniową otwartą fazę przedłużoną badania, 47 przystąpiło do trwającego 104 tygodnie dodatkowego rozszerzonego otwartego badania; 43 pacjentów ukończyło okres rozszerzony, a 59 ukończyło badanie.

Po 256 tyg. leczenia odsetek pacjentów ogółem z normalizacją poziomu ALT wyniósł 47%, natomiast z normalizacją poziomu AST 66%, ponadto odnotowano wzrost odsetka pacjentów z normalizacją poziomu ALT/AST względem fazy randomizowanej badania. W fazie przedłużonej badania ARISE odnotowano także redukcję (względem wartości wyjściowych) zawartości tłuszczu w wątrobie i redukcję objętości wątroby. Ponadto po 256 tyg. odnotowano:

- zmniejszenie poziomu LDL/nie HDL wzgl. wartości wyjściowych odpowiednio o ok. 20% i 18% / 20% i 18% w grupie stosującej w fazie RCT sebelipazę/placebo;
- zmniejszenie poziomu triglicerydów względem wartości wyjściowych odpowiednio o ok. 12% i 20% w grupie stosującej w fazie RCT sebelipazę/placebo;
- wzrost poziomu HDL-C względem wartości wyjściowych odpowiednio o ok. 32% i 35% w grupie stosującej w fazie RCT sebelipazę/placebo;

W badaniu ARISE oceniano także nasilenie zwłóknienia wątroby w skali oceny stopnia zaawansowania Ishaka. Ogółem 20 pacjentów przeszło biopsję wątroby (w wieku 5-59 lat) przeprowadzoną wyjściowo i w 52 tygodniu badania; spośród tych chorych 8 miało marskość wątroby (wynik 5 lub 6 w skali Ishaka); 13 pacjentów stosowało sebelipazę alfa przez 52 tygodnie a 8 pacjentów stosowało sebelipazę alfa przez 30 tygodni (tj. w fazie przedłużonej, od 22 do 52 tygodnia badania). Spośród 12 pacjentów leczonych sebelipazą alfa przez 52 tygodni u 8 (66,7%) odnotowano redukcję stopnia nasilenia zwłóknienia wątroby, u 3 (25%) nie zaobserwowano zmiany nasilenia zwłóknienia a u jednego (8,3%) – wzrost nasilenia zwłóknienia wątroby.

Leczenie sebelipazą wiązało się ze zmniejszeniem objętości wątroby/zawartości tłuszczu w wątrobie/objętości śledziony. Zawartość tłuszczu w śledzionie początkowo zmniejszyła się, ale w kolejnych tygodniach leczenia wzrastała i na koniec badania była wyższa względem wartości wyjściowej. W fazie przedłużonej badania ARISE nie odnotowano znaczących klinicznie zmian w standardowych parametrach hematologicznych, oraz niewielką poprawę parametrów antropometrycznych.

Badanie LAL-CL06 obejmowało okres przesiewowy trwający ≤45 dni, okres leczenia trwający 52-96 tyg. a uczestnicy, którzy ukończyli 96-tyg. okres leczenia, mogli kontynuować przyjmowanie sebelipazy alfa w otwartej fazie przedłużonej do 48. Tyg.; tym samym okres leczenia i obserwacji wynosił maksymalnie 144 tyg.

W 144 tyg. leczenia zaobserwowano redukcję poziomu ALT, AST, GGT, fosfatazy alkalicznej i nieznaczne obniżenie poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych. Stężenie albuminy, hemoglobiny, czasu protrombinowego i międzynarodowego współczynnika znormalizowanego pozostawały stabilne przez cały okres badania, odnotowano też nieznaczny wzrost liczby płytek krwi. Nastąpiła poprawa parametrów lipidowych, mediana poziomu cholesterolu LDL-C, nie-HDL, triglicerydów i cholesterolu całkowitego spadła, a mediana poziomu cholesterolu HDL wzrosła po 144. tygodniach leczenia sebelipazą alfa w porównaniu z wartościami

wyjściowymi. Największą zmianę procentową stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów pomiędzy wartością początkową a 144. tygodniem leczenia sebelipazą alfa wykazano u pacjentów w grupie wiekowej od 2 do <4 lat.

Średnia objętość wątroby, objętość śledziony zmniejszyły się w porównaniu z wartością wyjściową, a mediana zawartości kwasów tłuszczowych w śledzionie wzrosła w porównaniu z wartością wyjściową. Stłuszczenie wątroby uległo redukcji (dane dostępne dla 96 tyg.). Zawartość kwasów tłuszczowych w wątrobie spadała do 96 tyg., w 144 tygodniu spadek był już niewielki. Po 144. tygodniu leczenia sebelipazą alfa, bezwzględna mediana zmiany percentyla WFA w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła +0,75%, natomiast bezwzględna mediana zmiany percentyla HFA wyniosła w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła + 0,57%.

Przeprowadzono także ocenę wyniku Child-Pugh oraz skali UK-MELD. Wyniki Child-Pugha i UK-MELD nie zmieniły się znacząco podczas trwania terapii sebelipazą alfa.

Wyniki w skali Ishaka przedstawiono dla 27 pacjentów ze sparowanymi danymi na początku badania i w 48. tygodniu leczenia, oraz 16 pacjentów dla których były dostępne wyniki w 96. tygodniu leczenia.

Po 48 tyg. terapii redukcję wyniku w skali Ishaka odnotowano u 9/27 pacjentów, brak zmian u 12/27, wzrost wyniku u 5/27. Natomiast po 96 tyg. leczenia redukcję wyniku w skali Ishaka odnotowano u 3/16 pacjentów, brak zmian u 7/16, wzrost wyniku u 6/16 pacjentów.

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia w czasie terapii sebelipazą alfa, mierzono za pomocą kwestionariusza FACIT-F (N=9), CLDQ (N=9) u pacjentów w wieku ≥ 17 lat i PedsQL (N=14) u pacjentów w wieku od 5 do 15 lat. Dane dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia wykazały znaczną zmienność międzyosobniczą; nie stwierdzono spójnego efektu leczenia sebelipazą alfa.

Przedstawiono również wyniki biopsji wątroby (zbiorcza analiza danych z badań ARISE i LAL-CL06) u 59 pacjentów wyjściowo i 38 pacjentów po 12 mies. leczenia. Wyjściowo 15 (25%) pacjentów miało rozwiniętą lub zaawansowaną marskość wątroby, po 12 miesiącach wystąpiła ona u 7 (18%) pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z wczesnym początkiem choroby)

W badaniu VITAL u wszystkich pacjentów wystąpiły jakiekolwiek zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)/ciężkie TEAE, u 11% chorych odnotowano ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem. Niemniej jednak u żadnego pacjenta nie przerwano leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, po 5 latach obserwacji. Reakcja związana z infuzją wystąpiła u 5/9 pacjentów (łącznie 54 reakcje). Żadne z reakcji związanych z infuzją nie miały cech anafilaksji i nie spowodowały przerwania leczenia. Do najczęściej notowanych reakcji związanych z infuzją należały: tachykardia, wymioty, gorączka i pokrzywka. U jednego pacjenta wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (tachykardia, błądność, dreszcze i gorączka), niezwiązane z leczeniem sebelipazą alfa, które ustąpiły.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane, zaburzenia krwi i układu limfatycznego, infekcje, zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia, stany ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Najczęściej zgłaszanymi TEAE, które uznano za powiązane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) były: wymioty, gorączka i pokrzywka. Do najczęściej notowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas stosowania sebelipazy alfa należała gorączka (33%), zakażenie w miejscu cewnika, infekcja związana z urządzeniem, infekcja wirusowa (po 22%).

U czterech pacjentów wystąpiły przeciwciała przeciwlekowe (ADA) podczas leczenia sebelipazą alfa, z których tylko u jednego pozytywny wynik ADA utrzymywał się do pierwotnej daty odcięcia zbierania danych.

W badaniu LAL-CL08 podczas analizy przeprowadzonej w sierpniu 2017 roku i finalnej analizy po 156 tyg., u wszystkich pacjentów odnotowano co najmniej jedno ciężkie TEAE, u 5 pacjentów były związane z zastosowanym leczeniem, żaden z pacjentów nie przerwał z tego powodu udziału w badaniu. U sześciu z 10 pacjentów (60%) podczas ≥ 1 wizyty stwierdzono wykrywalne miano przeciwciał przeciwlekowych; u wszystkich 6 wytworzyły się przeciwciała neutralizujące. Reakcja związana z infuzją wystąpiła u 8/10 pacjentów. Do najczęściej raportowanych reakcji związanych z infuzją należały: tachykardia (70%), gorączka (60%); drażliwość (50%); podniecenie/pobudzenie (40%); pokrzywka (40%).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożdanymi zaistniałymi w trakcie leczenia, które uznano za powiązane lub prawdopodobnie związane z leczeniem (występujące u $\geq 30\%$ pacjentów) po 156 tygodniach obserwacji były: tachykardia (70%), gorączka (70%), drażliwość (50%), pobudzenie (40%), pokrzywka (40%), niewydolność oddechowa (30%), przyspieszony oddech (30%), wymioty (30%).

W badaniu Demaret 2021 podczas leczenia sebelipazą alfa objawy żołądkowo-jelitowe związane z chorobą, takie jak biegunka i wymioty ustąpiły u wszystkich pacjentów. U wszystkich pacjentów występowało obiektywne przewlekłe wzdęcie brzucha, ale nie zgłaszano żadnych dolegliwości z tym związanych. Hepatosplenomegalia uległa redukcji wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego (12. miesięcy po rozpoczęciu leczenia). U trzech pacjentów podczas leczenia sebelipazą alfa wykazano fenotyp neuromiopatyczny (chód zapadający, chód kaczkowaty lub zmęczenie mięśni). 20% pacjentów w badaniu doświadczyło istotnego z medycznego punktu widzenia zdarzenia związanego z infuzją; u jednego pacjenta (20%) wystąpiła reakcja związana z infuzją, wymagająca premedykacji.

Populacja dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (pacjenci z późną postacią choroby)

W badaniu ARISE uwzględniono dane od wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii. Po 20 tyg. leczenia nie odnotowano żadnego zgonu; jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 86% pacjentów w grupie leczonej sebelipazą alfa w porównaniu do 93% pacjentów stosujących placebo, z czego odpowiednio 14% i 20% było związane z zastosowanym leczeniem (brak różnic IS). Nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych/ciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzących do czasowej przerwy w stosowanej terapii, reakcji związanych z infuzją, czy też poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów stosujących sebelipzę alfa (minimum 17%) były ból głowy, gorączka, biegunka, ból jamy ustnej i gardła, infekcja górnych dróg oddechowych.

Profil bezpieczeństwa sebelipazy alfa w otwartej fazie przedłużonej był zbliżony do profilu w fazie RCT. Po 256 tyg. leczenia co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiło u 97% pacjentów w badaniu. TEAE miały charakter łagodny do umiarkowanego u 58/64 (91%) pacjentów. Żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu TEAE; jednakże 2 pacjentów, z których obaj przez cały czas trwania badania mieli ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwleukowych, wycofało się z leczenia po doświadczeniu reakcji związanych z infuzją. Ogółem u 13 (20%) pacjentów wystąpiły reakcje związane infuzją w fazie przedłużonej badania; u wszystkich z wyjątkiem jednego pacjenta objawy te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy i zapalenie jamy nosowej i gardła (po 47%), gorączka (36%), kaszel (32%), biegunka (27%), ból brzucha i wymioty (po 24%), infekcje górnych dróg oddechowych (23%).

W badaniu LAL-CL06 profil bezpieczeństwa oceniano w grupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę sebelipazy alfa. U wszystkich pacjentów w badaniu wystąpiły TEAE, u 32% pacjentów były związane z leczeniem (u 3% prowadziły do przerwania leczenia), u 32% wystąpiły ciężkie TEAE, a u 13% wystąpiły poważne TEAE. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) były: gorączka (55%), zapalenie nosogardzieli (45%) i biegunka (42%), ból brzucha (39%), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych i wymioty (po 32%). Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 10% pacjentów. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia to ból brzucha (10%) i zapalenie płuc (3%). U 6% pacjentów były obecne przeciwciała lekowe.

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami: do AKL włączono łącznie 4 badania jednoramienne i 1 RCT (populacja chorych z późną postacią choroby, faza randomizowana trwała 20 tyg., a pierwszorzędownym punktem końcowym był zastępczy punkt końcowy) porównujące sebelipaza alfa z placebo. W badaniach włączonych do AKL brało udział łącznie jedynie 24 niemowlęta (wczesna postać choroby, 3 badania jednoramienne) oraz 97 dzieci i dorosłych (badanie RCT i 1 jednoramienne, późna postać choroby), z czego łącznie 91 pacjentów otrzymywało sebelipazę alfa. Należy jednak zaznaczyć, że LAL-D jest chorobą rzadką. Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. sebelipazy alfa względem placebo/najlepszej opieki wspomagającej, w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (tj. pacjentów z początkiem choroby w wieku niemowlęcym), przedstawiono zestawienie wyników dla wybranych punktów końcowych względem historycznej grupy kontrolnej (pomiędzy pacjentami z badania VITAL a LAL-1-NH01 mogły występować potencjalne różnice w intensywności i sposobie prowadzenia terapii wspomagającej). W badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci i dorosłych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy nie oceniano bezpośredniego wpływu stosowania sebelipazy alfa na przeżycie chorych, niemniej jednak w tej populacji przebieg choroby jest łagodniejszy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie sebelipazy alfa (Kanuma) w miejsce BSC w populacji pacjentów z wczesną LAL-D jest ██████████ i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie

z RSS wyniosła [redacted] natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS 3 966 628 mln PLN. Zastosowanie sebelipazy alfa (Kanuma) w miejsce BSC w populacji pacjentów z późną LAL-D jest także [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariancie bez RSS 6 304 519 mln PLN. Oszacowane wartości parametru ICUR, zarówno dla wczesnej LAL-D jak i późnej LAL-D (niezależnie od uwzględnienia RSS) znajdują się powyżej proggu opłacalności²³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted]

Ze względu na brak refundowanego komparatora (wczesna postać choroby) oraz z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości w zakresie skuteczności interwencji nad komparatorem (późna postać choroby) okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą**.

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. W żadnym z testowanych scenariuszy nie odnotowano zmiany wnioskowania – Kanuma pozostaje technologią [redacted] wartości parametrów ICUR znajdują się powyżej proggu opłacalności (niezależnie od uwzględnienia RSS).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami: nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiającą bezpośrednie porównanie sebelipazy alfa względem placebo/najlepszej opieki wspomagającej w leczeniu niemowląt z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Należy jednak zaznaczyć, że LAL-D jest chorobą rzadką i szybko postępującą. [redacted]

Wyniki analizy ekonomicznej AWA Kanuma nr OT.4231.7.2021

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Prognozowana liczba chorych rozpoczynających leczenie Kanuma (sebelipaza alfa) w wariancie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie prawdopodobnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Kanuma w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku refundacji w wariancie z uwzględnieniem RSS. W wariancie bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wzrosną o ok. 25,77 mln PLN w I roku oraz 51,86 mln PLN w II roku refundacji.

Ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań dot. liczebności populacji. Oszacowania zapadalności dla obydwóch postaci LAL-D oraz chorobowości dla wczesnej postaci LAL-D i wariantu maksymalnego chorobowości dla późnej postaci LAL-D oparte zostały o opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę w 2021 r. w ramach prac nad raportem HTA do poprzedniego wniosku o refundację leku Kanuma (nr zlecenia AOTMiT 43/2021²⁴).

Analizy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ oraz wystąpili o opinie eksperckie. Ekspert ankietowany przez AOTMiT, prof. dr. hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii w swojej opinii zaznaczył, że *przewidywanie stopnia wykorzystania programu lekowego jest skrajnie trudne z przynajmniej 2 powodów. Po pierwsze jest to choroba ultra-rzadka,*

²³ 190 380 PLN/QALY

²⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7320-43-2021-zlc>

a po 2 występuje w 2 postaciach – wczesnej potencjalnie śmiertelnej u małych dzieci i późnej naśladującej stłuszczenie wątroby na podłożu zespołu metabolicznego. Dane NFZ również nie pozwalają na precyzyjne określenie liczebności populacji. Rozpoznanie E75.5 I E75.6 dotyczą szerszej grupy chorych, aniżeli obejmuje wnioskowane wskazanie. Biorąc pod uwagę powyższe brak jest możliwości precyzyjnego oszacowania wielkości populacji. Należy także zwrócić uwagę, że zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, znaczny wpływ na zmianę wyników oszacowań ma m.in. wskaźnik compliance, masa ciała pacjentów, odsetek pacjentów z CESD stosujących zwiększoną dawkę leku, wiek pacjentów z CESD.

Wyniki analizy wpływu na budżet AWA Kanuma nr OT.4231.7.2021

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy w 2021 r. wyniki AWB wskazywały

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert ankietowany przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, kierownik Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii ŚUM zgłosił następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

- w ramach kryteriów kwalifikacji: „*Brak kryteriów klinicznych*”
- w ramach kryteriów wyłączenia z programu: „*Zgadzam się. Mam tylko zastrzeżenia do punktu „obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy” Ten czynnik powinien zostać wzięty pod uwagę przed włączeniem do leczenia, a nie w jego trakcie.*”
- w ramach badań przy kwalifikacji (postać późna): „*Popieram pod warunkiem, że badanie aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL) w teście suchej kropli krwi lub w leukocytach krwi obwodowe nie będzie traktowane jako badanie rutynowe u wszystkich pacjentów ze stłuszczeniem wątroby, nawet jeśli zdefiniuje się górną granicę wiekową.*”

Analitycy Agencji nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru kwaśnej lipazy lizosomalnej o początku w wieku niemowlęcym (choroba Wolmana), tj. pozytywną warunkową NICE 2024 oraz negatywną PBAC 2022. W odniesieniu do rekomendacji PBAC 2022, odnaleziono również stanowisko panelu ekspertów z 2023 r. w sprawie objęcia finansowaniem sebelipazy alfa w chorobie Wolmana w ramach wykazu LSDP tj. Life Saving Drugs Program.

Zidentyfikowano również 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania sebelipazy alfa w LAL-D niezależnie od wieku: 2 pozytywne warunkowo (kanadyjskie: CADTH 2020/2018, francuskie HAS 2017), 3 rekomendacje negatywne (irlandzkie: NCPE 2018, szkockie: SMC 2021, NICE 2018) oraz rekomendację G-BA 2021 (Niemcy) dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Kanuma.

W 2018 r. brytyjska agencja NICE wydała negatywną rekomendację dla sebelipazy alfa stosowanej w populacji LAL-D w każdym wieku, powołując się przede wszystkim na wysokie koszty oraz niepewność co do potencjalnych długoterminowych korzyści. Niemniej w 2024 roku, sebelipaza alfa w długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Wolmana uzyskała pozytywną rekomendację NICE pod warunkiem stosowania wyłącznie u pacjentów w wieku do 2 lat w chwili rozpoczęcia leczenia oraz w przypadku spełnienia warunków określonych w umowie handlowej. W odniesieniu do stosowania sebelipazy alfa w leczeniu niedoboru lipazy lizosomalnej, który nie jest chorobą Wolmana, NICE wskazuje na brak możliwości wydania zaleceń oraz brak wykazania efektywności kosztowej.

Pozytywna rekomendacja HAS 2017 dotyczyła chorych w każdym wieku. Przy czym wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu Kanuma są znaczące w przypadku szybko postępującej postaci niedoboru LAL rozpoczynającej się u niemowląt. Natomiast, korzyść ze stosowania preparatu KANUMA jest niewielka w przypadku innych postaci niedoboru LAL.

W pozytywnej rekomendacji CADTH z 2018 r. warunki finansowania obejmowały potwierdzony dowodami niedobór aktywności LAL, obecność dwóch udokumentowanych patogennych mutacji w genie LIPA oraz wystąpienie objawów klinicznych niedoboru LAL przed szóstym miesiącem życia. Dodatkowe rozszerzone

kryteria opracowane w 2020 r. przez panel ekspertów oraz CADTH objęły pacjentów z wystąpieniem objawów klinicznych niedoboru LAL w szóstym miesiącu życia i starszych z potwierdzoną diagnozą niedoboru LAL.

W opinii G-BA z 2021 r. wskazano na dodatkową korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania produktu Kanuma (sebelipaza alfa) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem LAL. Przy czym dostępne dane naukowe nie pozwalają na jej ilościowe ujęcie.

Agencja australijska PBAC w 2022 roku nie zaleciła umieszczenia sebelipazy alfa w Programie Leków Wysokospecjalistycznych w leczeniu choroby Wolmana, wskazując przy tym na jej skuteczność kliniczną ale i wysoki oraz niepewny współczynnik ICUR. Niemniej, lek został objęty finansowaniem w ramach wykazu Leków Ratujących Życie (Life Saving Drugs Program, LSDP).

W negatywnej opinii NCPE dotyczącej stosowania sebelipazy alfa u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy niezależnie od wieku, zwrócono uwagę na bardzo niskie prawdopodobieństwo efektywności kosztowej i wysokie prawdopodobieństwo, że ICER znacznie przekracza próg opłacalności w stosunku do istniejących metod leczenia. Natomiast negatywna opinia SMC wynika z braku przedłożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Uwagi dodatkowe

W piśmie zlecającym MZ zwrócił się również z prośbą o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w punkcie „Kryteria oceny skuteczności terapii” uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ICD-10 E75.5 E75.6)” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności przedmiotowej terapii w ramach ww. programu, a jeśli nie, to poprosił o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku niniejszego leczenia.

Ekspert ankietowany przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, kierownik Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii ŚUM, w swojej opinii nie odniósł się do pytania o wskazanie parametrów, które mogą posłużyć do oceny skuteczności wnioskowanej terapii.

Z uwagi na brak opinii eksperckich, postanowiono odnieść się do powyższego zapytania biorąc pod uwagę punkty końcowe dot. oceny skuteczności, uwzględnione w badaniu rejestracyjnym leku.

Kryteria oceny skuteczności leczenia w PL są zgodne z protokołem badania LAL-CL02. Dodatkowo w protokole badania wśród głównych mierników skuteczności leczenia wymieniono: względne zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie, odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę w histopatologii wątroby oraz względne zmniejszenie objętości wątroby. Należy jednak zauważyć, że wśród badań wymienionych przy monitorowaniu leczenia znajduje się badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (wątroby), które pozwala ocenić objętość wątroby oraz stłuszczenie, natomiast badanie histopatologiczne jest badaniem inwazyjnym.

W przypadku porównania kryteriów oceny skuteczności leczenia w PL z protokołem badania LAL-CL08, nie są one do końca zgodne, gdyż w badaniu skupiono się głównie na punktach końcowych związanych z przeżyciem po 12, 18 i 24 miesiącach oraz zwiększaniem wzrostu i masy ciała, oprócz badania parametrów wątrobowych, oceniano normalizację poziomu hemoglobiny oraz zmianę w stosunku do wartości wyjściowej ferrytyny w surowicy. Pomiary antropometryczne i parametry wątrobowe są ujęte w badaniach dot. monitorowania leczenia, natomiast nie uwzględniono w treści PL oceny normalizacji poziomu hemoglobiny oraz zmiany w stosunku do wartości wyjściowej ferrytyny w surowicy, jednak zdaniem analityków AOTMiT parametry te mają na celu ocenę bezpieczeństwa leczenia, a nie jego skuteczność.

Z uwagi na powyższe zdaniem analityków AOTMiT wymienione wskaźniki skuteczności terapii w punkcie „Kryteria oceny skuteczności terapii” uzgodnionego programu lekowego wydają się odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności przedmiotowej terapii w ramach ww. programu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej		
AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: (...) Średnią masę ciała wśród starszych pacjentów określono na podstawie danych dla populacji generalnej Anglii w 2020 r. – konieczne jest przedstawienie obliczeń na podstawie danych polskich.	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie.
Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione: • w kolejnych latach analizy przyjęto utrzymanie efektu wnioskowanej technologii bez możliwości dalszej progresji choroby w obrębie stanów zwłóknienia wątroby (F1-F4), należy też zauważyć, że długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność sebelipazy alfa są niepewne ze względu na krótki czas trwania badań klinicznych i nie można ich odnieść do horyzontu dożywności; • zmiany wagi użyteczności dla stanu późnej LAL-D zaimplementowano w sposób multiplikatywny – nie wyjaśniono przyjęcia takiego założenia ani nie przedstawiono jego źródła.”	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie.
W ramach wskazania źródeł danych		
„Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych (Analiza wpływu na budżet przeprowadzona na potrzeby AWA Kanuma 20211) należy przedstawić ich dane osobowe.”	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Badania LAL-CL03 i LAL-CL08	
Jones 2017	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. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2017 Feb 8;12(1):25.
Jones 2016	Jones SA, Brassier A, Hughes J i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> 2016 62 SUPPL. 1 (529-)
Vijay 2021	Vijay S, Brassier A, Ghosh A, Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies, <i>Orphanet J Rare Dis</i> (2021) 16:13.
Valayannopoulos 2014	Valayannopoulos V, Plantaz D, Vara R i wsp. Clinical effect of sebelipase alfa on survival and growth in infants with lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease). <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2014 111:2 (S108-)
Friedman 2017	Friedman M, Jones SA, Brassier A i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2017; 120 (1-2) (S48).
Jones 2018	Jones SA, Vijay S, Fecarotta S i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: Results from two studies. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2018 123:2 (S73-)
Jones 2018 abstrakt konf..	Jones S, Vijay S, Fecarotta S i wsp. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: Results from 2 studies. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> 2018, 67 (Supplement 1) (S100).
RWE	
Demaret 2021	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. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2021;16(1):507.
Badanie ARISE (LAL-CL02)	
Burton 2015	Burton B, Balwani M, Feillet F i wsp. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. <i>N Engl J Med.</i> 2015, 373 (11):1010-20
Wilson 2018	Wilson D, Friedman M, Marulkar S i wsp. Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency. <i>J Clin Lipidol.</i> 2018,12 (3): 604-614
Abel 2016	Abel F, Arnoux JB, Kostyleva M i wsp. Benefit of sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency based on analysis of efficacy by baseline alanine aminotransferase level. <i>Journal of Hepatology.</i> 2016 64 (2 SUPPL. 1) (S298-S299).
Goodkman 2016	Goodman ZD, Burton B, Alaparthy L i wsp. Change in liver fibrosis in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 52 weeks of sebelipase alfa (ARISE Trial). <i>Hepatology.</i> 2016, 64 (1 Supplement 1) (279A- 280A).
Shah 2015	Shah D, Bower A, Yang Y, Rojas-Caro S. Cardiovascular risk of patients with lysosomal acid lipase deficiency., <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> 2015; 21 (4-a SUPPL.) (S29-S30).
Burton 2022	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. <i>J Hepatol.</i> 2022 Mar;76(3):577-587.
Shah 2015	Shah DS, Bower AG, Yang Y, Rojas-Caro S. Estimation of 10 year framingham cardiovascular (CV) risk of adults with lysosomal acid lipase (LAL) deficiency. <i>Journal of clinical lipidology</i> , 2015, 9(3), 455-456.
LAL-CL06	
Burton 2022	Burton BK, Consuelo Sanchez A, Kostyleva M i wsp. Long-Term Sebelipase Alfa Treatment in Children and Adults With Lysosomal Acid Lipase Deficiency. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2022;74(6):757-764.
Abel 2018	Abel F, Burton B, Sanchez AC i wsp. Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> 2018 66 Supplement 2 (680-681)
Burton 2018 abstrakt konf.	Burton B, Sanchez AC, Kostyleva M i wsp. Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> 2018 67 Supplement 1 (S99-)
Burton 2017 abstrakt konf.	Burton BK, Sanchez AC, Kostyleva M i wsp. Long-term benefit of sebelipase alfa over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. <i>Hepatology. Conference: 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2017. United States.</i> 66 (Supplement 1) (437A), 2017
Burtono 2018 abstrakt konf.	Burton B, Sanchez AC, Kostyleva M i wsp. Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency., <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, NASPGHAN 2018. United States.</i> 67 (Supplement 1) (S99), 2018.
Burton 2019 abstrakt konf.	Burton B, Sanchez AC, Kostyleva M i wsp. Efficacy and safety of sebelipase alfa over 144 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. <i>Journal of Hepatology. Conference: The International Liver Congress 2019. Austria.</i> 70 (1) (e121-e122).

Goodman 2017 abstrakt konf.	Goodman ZD, Friedman M, Burton BK. Change in liver histopathology in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency after 48 and 96 weeks of sebelipase alfa therapy. <i>Hepatology</i> 2017, 66 (Supplement 1) (pp 440A-441A).
Przeglądy systematyczne	
Frampton 2016	Frampton J. Sebelipase Alfa: A Review in Lysosomal Acid Lipase Deficiency., <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2016 Dec,16(6):461-468.
Bashir 2021	Bashir A, Tiwari P, Duseja A i wsp. Enzyme replacement therapy in lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D): a systematic literature review. <i>Ther Adv Rare Dis</i> . 2021 Jul 18;2:26330040211026928.
Ezgu 2022	Ezgu F. Safety of sebelipase alfa for the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2022;21(2):149-155.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

HellenicAS 2023	Katsiki N, et al. Executive summary of the Hellenic Atherosclerosis Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemias - 2023. <i>Atherosclerosis Plus</i> 55 (2024) 74–92.
Kaenkumchorn 2023	Kaenkumchorn TK, et al. Dietary Management of Metabolic Liver Disease. <i>Current Hepatology Reports</i> (2023) 22:24–32.
AISF 2020	Nascimbeni F, et al. AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement. <i>Digestive and Liver Disease</i> 52 (2020) 359–367.
BDA 2020	Shaw V (ed.). <i>Clinical Paediatric Dietetics</i> . Fifth edition. John Wiley & Sons Ltd; 2020: 669-672.
Kohli 2020	Kohli R, et al. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 129 (2020) 59–66.
ESC/EAS 2019	Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. <i>European Heart Journal</i> (2020) 41, 111-188.
EAS 2019	Hegele RA. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2019. Published online September 30, 2019. "https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30264-5" [26.06.2024].
Camarena 2017	Camarena C, et al. Update on lysosomal acid lipase deficiency: Diagnosis, treatment and patient management. <i>Med Clin (Barc)</i> . 2017;148(9):429.e1–429.e10.
CADTH 2018	CADTH, Kanuma Canadian Drug Expert Committee Recommendation, https://www.cadth.ca/sebelipase-alfa
CADTH 2020	CADTH, Drug Implementation Advice, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/si0003-kanuma-cadth-drug-implementation-advice.pdf
NCPE 2017	Cost-effectiveness of sebelipase alfa (Kanuma) for the treatment of lysosomal acid lipase (LAL) deficiency http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/03/Summary-sebelipase-alfa.pdf
SMC 2021	Statement of advice SMC2437, sebelipase alfa 2mg/mL concentrate solution (Kanuma), Alexion Pharma UK Ltd, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6425/sebelipase-alfa-kanuma-non-sub-final-october-2021-for-website.pdf
NICE 2024	Sebelipase alfa for treating Wolman disease. Highly specialised technologies guidance. Reference number:HST30. Published: 10 January 2024, https://www.nice.org.uk/guidance/hst30/resources/sebelipase-alfa-for-treating-wolman-disease-pdf-50216373062341
NICE 2024a	Technology appraisal guidance Published: 28 March 2024, Sebelipase alfa for treating lysosomal acid lipase deficiency that is not Wolman disease (terminated appraisal) https://www.nice.org.uk/guidance/ta961
NICE 2018	National Institute For Health And Care Excellence, Final evaluation determination Sebelipase alfa for treating lysosomal acid lipase deficiency, https://www.nice.org.uk/guidance/ta961/documents/final-evaluation-determination-document
HAS 2017	Commission De La Transparence, Avis 19 juillet 2017, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2788570/fr/kanuma-sebelipase-alfa
PBAC 2022	Sebelipase alfa: Solution concentrate for I.V. infusion 20 mg in 10 mL; Kanuma 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
LSDP 2023	Life Saving Drugs Program – Sebelipase alfa (Kanuma) outcome statement https://www.health.gov.au/resources/publications/life-saving-drugs-program-sebelipase-alfa-kanumar-outcome-statement

Pozostałe publikacje

ChPL Kanuma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kanuma
AWA Kanuma 2021	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_

Załącznik 2 Definicje wybranych punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do AKL wnioskodawcy**Tabela 60 Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej wybranych punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do analizy [źródło: AWA Kanuma 2021]**

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność					
Przeżycie chorych	Częstość przeżycia	VITAL	Pierwszorzędownym punktem końcowym analizowanym w badaniu była ocena wpływu stosowania SEB na przeżycie chorych do 12 m.ż. Badano także odsetek chorych, którzy osiągnęli $\geq 24.$, $\geq 36.$, $\geq 48.$ $\geq 60.$ miesiąc życia. Parametry te były analizowane w badaniu jako drugorzędowe punkty końcowe. Uzyskane w badaniu przeżycie porównano z przeżyciem osiągniętym przez chorych z historycznej grupy kontrolnej (nieleczonych niemowląt z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru LAL o podobnych danych demograficznych) z badania opisującego naturalny przebieg choroby LAL-1-NH01.	Im większa częstość przeżycia chorych tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.	U chorych z niedoborem LAL, w przypadku populacji niemowląt, zasadnym wydaje się ocena punktów końcowych dotyczących przeżycia chorych, gdyż u niemowląt choroba postępuje szybko i jest związana z <u>wysokim ryzykiem wystąpienia zgonu przed ukończeniem 12 m.ż.</u> Jeśli niemowlę z LAL-D nie jest leczone, zgon następuje zwykle w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia (według danych literaturowych mediana wieku w chwili zgonu wynosi 3,7 miesiąca) [Analiza problemu decyzyjnego]. Leczenie LAL-D w okresie niemowlęcym ma zatem na celu poprawę przeżycia. W opinii analityków analizowany punkt końcowy jest więc istotny klinicznie.
		CL08	W badaniu oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli 12., 18., 24. i 36. miesiąc życia. Ocenie poddano także wiek chorych w momencie ostatniej przeprowadzonej obserwacji.		
Parametry oceny funkcjonowania wątroby		ARISE	<u>Pierwszorzędownym punktem końcowym</u> ocenianym w badaniu był odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia aminotransferazy alaninowej (AlAT), tzn. występowanie aktywności AlAT poniżej górnej granicy normy specyficznej dla wieku i płci podanej przez centralne laboratorium wykonujące test wśród chorych z nieprawidłową wartością na początku badania. Wszystkie analizy dotyczące parametrów laboratoryjnych, w tym poziomy transaminaz wątrobowych, były przeprowadzane przez centralne laboratoria w danym regionie. Górna granica normy, jaka przyjęta została w badaniu dla AlAT to: 34 j./l dla kobiet w wieku od 4 do 69 r.ż. i mężczyzn w wieku od 4 do 10 r.ż. oraz 43 j./l dla mężczyzn w wieku od 10 do 69 r.ż. W badaniu oceniano także częstość występowania normalizacji wartości AspAT (aminotransferazy asparaginowej) i GGT (glutamylotransferazy) oraz zmianę wartości AlAT, AspAT i GGT względem wartości początkowych. Prawidłowy zakres dla AspAT zdefiniowano w badaniu jako wartość: od 10 do 48 j./l dla kobiet w wieku od 4 do 7 r.ż., od 10 do 40 j./l dla kobiet w wieku od 7 do 18 r.ż. i od 9 do 34 j./l dla kobiet w wieku od 18 do 59 r.ż. oraz od 10 do 59 j./l dla mężczyzn w wieku od 4	Im większy odsetek chorych, u których osiągnięto normalizację parametrów laboratoryjnych, tym większa skuteczność zastosowanej interwencji. Im bliższa wartości prawidłowej jest wartość obserwowana dla poszczególnych parametrów laboratoryjnych, tym	Podwyższone poziomy transaminaz (AlAT i AspAT) są markerami uszkodzenia komórek wątroby i są one często odnotowywane wśród chorych z LAL-D. W populacji chorych z niedoborem LAL ocenie powinny zatem podlegać parametry funkcjonowania wątroby np. stężenie AlAT, AspAT, GGT, albuminy, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej. Wysokie stężenie enzymów wątrobowych może świadczyć o uszkodzeniu

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		do 7 r.ż., od 10 do 40 j./l dla mężczyzn w wieku od 7 do 18 r.ż. i od 11 do 36 j./l dla mężczyzn w wieku od 18 do 59 r.ż. Górna granica normy dla GGT, jaka przyjęta została przez centralne laboratorium wynosiła: 24 j./l dla kobiet w wieku od 4 do 10 r.ż., 33 j./l dla kobiet w wieku od 10 do 18 r.ż. i 49 j./l dla kobiet w wieku od 18 do 59 r.ż. oraz 24 j./l dla mężczyzn w wieku od 4 do 10 r.ż., 51 j./l dla mężczyzn w wieku od 10 do 18 r.ż. i 61 j./l dla mężczyzn w wieku od 18 do 59 r.ż.	większa skuteczność zastosowanej terapii.	wątroby [EPAR Kanuma]. Kluczowa jest więc ocena normalizacji stężenia enzymów wątrobowych [CADTH 2018b, Camarena 2017]. Pomiar aktywności GGT można uznać za nieinwazyjny marker diagnostyczny u chorych z przewlekłym zwłóknieniem wątroby [Krishnamurthy 2013]. Stwierdzono, że aktywność GGT pozwala przewidzieć odpowiedź na leczenie wśród chorych z zaawansowaną chorobą zwłóknieniową [Everhart 2013]. W związku z powyższymi informacjami, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	VITAL	Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: zmiany wartości AIAT, AspAT, GGT, ALP (fosfataza alkaliczna) i bilirubiny całkowitej. Wszystkie analizy biochemiczne dotyczące parametrów laboratoryjnych funkcjonowania wątroby były przeprowadzone przez lokalne laboratoria, w których ocenę wykonano w oparciu o ustalone wartości prawidłowe poszczególnych parametrów, właściwe dla wieku i płci danego chorego w momencie wykonania testu. W badaniu oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację aktywności AIAT, AspAT, GGT, ALP oraz normalizację stężenia bilirubiny.		
	CL06	W badaniu oceniano odsetek chorych, którzy w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania uzyskali aktywność AIAT lub AspAT $\leq 1,5 \times$ GGN (górną granicę normy). Ocenie poddano także zmianę aktywności transaminaz w surowicy krwi w 36 mies. (144 tyg.) badania względem wartości początkowych oraz procentową zmianę aktywności AIAT, AspAT i GGT (glutamylotransferaza) względem wartości początkowych.		
	CL08	W badaniu analizowano odsetek chorych, u których stwierdzono normalizację: AIAT, AspAT, GGT, ALP i bilirubiny całkowitej. Oceniano także zmianę aktywności transaminaz (AIAT i AspAT) w surowicy krwi w 12., 24., 36. i 39. mies. oraz podczas ostatniej przeprowadzonej oceny względem wartości początkowych, jak również zmianę aktywności GGT i stężenia bilirubiny całkowitej. Badano także procentową zmianę aktywności AIAT.		
Parametry oceny dyslipidemii	ARISE	W badaniu oceniano zmianę stężeń: cholesterolu LDL, nie-HDL, HDL, triglicerydów oraz apolipoproteiny B (apoB) i A1 (apoA1) względem wartości na początku badania, a także zmianę liczby/rozmiaru cząstek LDL, którą to analizowano na podstawie badania rezonansu magnetycznego. Eksploracyjnymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były zmiany stężenia apolipoprotein B i A1 względem wartości na początku badania. Wszystkie analizy odnoszące się do parametrów oceny dyslipidemii, w tym poziomy lipidów w surowicy krwi, były przeprowadzone przez centralne laboratoria w danym regionie. Prawidłowe wartości apolipoprotein przyjęte w badaniu: <ul style="list-style-type: none"> ApoB, GGN: 120 mg/dl – 1,20 g/l; ApoA1, DGN (dolna granica normy): 100 mg/dl – 1,00 g/l. Średnie całkowite stężenie (liczba cząstek) LDL, które uznawano za wartość bardzo wysoką wynosiło >2000 nmol/l. Analizie poddano także odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia LDL (wartość <130 mg/dl – $<3,37$ mmol/l) po zastosowaniu leczenia SEB. Ocena apolipoprotein, cholesterolu HDL, triglicerydów oraz cząstek lipoprotein została przeprowadzona przez LipoScience, Inc, natomiast analizy dotyczące cholesterolu LDL wykonano przez Covance Inc.	Im większy odsetek chorych, u których osiągnięto normalizację parametrów oceny dyslipidemii, tym większa skuteczność zastosowanej interwencji. Im bliższa wartości prawidłowej jest wartość obserwowana dla poszczególnych parametrów oceny dyslipidemii, tym większa skuteczność zastosowanej terapii.	Przetwała dyslipidemia pozostaje istotnym klinicznie problemem w przypadku chorych z LAL-D, skorelowanym z patogenezą choroby [Pritchard 2020]. LAL-D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dyslipidemii, wynikającym z nagromadzenia biomarkerów lipidowych, w tym cholesterolu o niskiej gęstości, cholesterolu o dużej gęstości, triglicerydów oraz zwiększenia poziomu cholesterolu całkowitego. Ponieważ niedobór LAL powoduje zaburzenia metabolizmu lipidów i dyslipidemię oraz zwiększa

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano wartość dalszej zmiany biomarkerów aterosklerozy po 36., 52. i 256. tyg. badania.		ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych w badaniach klinicznych ocenić należy m.in. wpływ terapii na profil lipidowy (np. zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i triglicerydów) [CADTH 2018b]. Ważne jest, aby oceniać zmiany liczby cząstek, oprócz zmian samego stężenia cholesterolu, w celu uzyskania dalszych informacji na temat efektu lipidowego i możliwych konsekwencji aterosklerozy [Wilson 2018]. W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		VITAL	<p>Eksploracyjne punkty końcowe oceniane w badaniu obejmowały wpływ stosowania SEB na parametry dotyczące oceny dyslipidemii takie jak: stężenie cholesterolu LDL, HDL, stężenie cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów.</p> <p>Wszystkie analizy odnoszące się do parametrów dotyczących dyslipidemii były przeprowadzone przez lokalne laboratoria, w których ocenę wykonano w oparciu o ustalone wartości prawidłowe poszczególnych parametrów, właściwe dla wieku i płci danego chorego w momencie wykonania testu. Ocenie poddano odsetki chorych, u których stwierdzono zmiany wartości poszczególnych parametrów, w tym: obniżenie/normalizację stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększenie/normalizację stężenia cholesterolu HDL.</p>		
		CL06	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była procentowa zmiana wartości lipidów w surowicy krwi w 36 mies. (144. tyg.) względem wartości na początku badania.</p> <p>Próbki krwi do badań laboratoryjnych pobierane były w wyznaczonych punktach czasowych i analizowane przez centralne laboratorium.</p> <p>W badaniu wpływ SEB na metabolizm lipidów analizowano przez ocenę zmiany stężenia: cholesterolu LDL, HDL, nie-HDL i triglicerydów w 36 mies. (144. tyg.) badania względem wartości początkowych. Analizie poddano także procentową zmianę stężenia lipidów względem wartości początkowych w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania. Wartości uzyskane w 36 mies. (144 tyg.) badania przedstawiono także w podziale na podgrupy chorych w zależności od ich wieku: od 2 do ≤4, od 4 do 18 i >18 lat.</p>		
		CL08	<p>W badaniu zmianę stężenia lipidów w surowicy krwi (cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu LDL i HDL) oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy. Analizowano odsetek chorych, u których zaobserwowano normalizację parametrów dyslipidemii w czasie ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny.</p>		
Ocena wątroby	Zawartość tłuszczu w wątrobie	ARISE	<p>Zawartość tłuszczu w wątrobie oceniano za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego w sekwencji multi echo gradient-echo.</p> <p>Odczytu wyniku badania MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) dokonano w laboratorium centralnym (Biomedical Systems) oraz przez Grupę Obrazowania Wątroby w ramach Departamentu Radiologii na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego.</p> <p>W badaniu oceniano zmianę zawartości tłuszczu w wątrobie względem wartości na początku badania. W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano zmianę zawartości tłuszczu w wątrobie w 256. tyg. badania.</p>	Im mniejsza zawartość tłuszczu w wątrobie tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak w związku z faktem, iż zawartość tłuszczu w wątrobie jest związana z jej prawidłowym funkcjonowaniem i może być predyktorem różnych schorzeń wątroby [Bates 2004], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		CL06	<p>Zawartość tłuszczu w wątrobie oceniano za pomocą badania MRI.</p> <p>Wszystkie skany zrealizowane były przez technikę MRI lub inną wykwalifikowaną osobę przy użyciu standardowych protokołów obrazowania, a ich analiza wykonana została przez specjalistę z centralnego ośrodka, który pozostawał zaślepiony względem punktu czasowego, w którym uzyskano obraz.</p> <p>Uzyskanie skanów było wymagane dla wszystkich chorych, za wyjątkiem tych, u których stwierdzono wewnętrzne metalowe wyroby medyczne lub inne nieusuwalne metalowe przedmioty, które mogły stwarzać ryzyko dla bezpieczeństwa chorego (np. rozruszniki serca, klipsy w miejscu tętniaka aorty lub tętniaka mózgu, sztuczne zastawki serca, implanty ferromagnetyczne, odłamki, szwy stalowe, wymienione stawy,</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Objętość wątroby		<p>szpilki/pręty/śruby/klipsy kostne lub stawowe) oraz dzieci, u których konieczna byłaby sedacja, ale było to przeciwwskazane z medycznego punktu widzenia.</p> <p>W powyżej wymienionych przypadkach, w zamian za badanie MRI wykonywane było badanie ultrasonograficzne (USG). W badaniu oceniano procentową zawartość tłuszczu w wątrobie oraz zmianę tej wartości w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) względem wartości otrzymanej na początku badania.</p>		
	ARISE	<p>Objętość wątroby oceniano za pomocą badania MRI, które nie było wykonywane wśród chorych z implantami medycznymi oraz u chorych pediatrycznych, u których konieczne byłoby zastosowanie środków uspokajających. Odczytu wyniku badania MRI dokonano przez laboratorium Biomedical Systems oraz przez Grupę Obrazowania Wątroby w ramach Departamentu Radiologii na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego. W badaniu oceniano zmianę objętości wątroby względem wartości na początku badania. W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano zmianę objętości wątroby w 256. tyg. badania.</p>	Im wartość objętości wątroby jest bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.	Magazynowanie estrów cholesterolu i trójglicerydów w makrofagach wątrobowych w przebiegu LAL-D prowadzi do rozwoju hepatomegalii. W opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	VITAL	<p>Drugorzędowym punktem ocenianym w badaniu była analiza zmiany wielkości wątroby, której dokonano w oparciu o badanie USG i badanie palpacyjne.</p> <p>Oceniano odsetek chorych z zaobserwowanym zmniejszeniem objętości wątroby lub z niewyczuwalną wątrobą w badaniu palpacyjnym.</p> <p>Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość wątroby wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.</p>		
	CL06	<p>Objętość oraz zmianę objętości wątroby względem wartości początkowych oceniano za pomocą badania MRI. Wszystkie skany realizowane były przez technikę MRI lub inną wykwalifikowaną osobę przy użyciu standardowych protokołów obrazowania, a ich analiza wykonana została przez specjalistę z centralnego ośrodka, który pozostawał zaślepiony względem punktu czasowego, w którym uzyskano obraz. Uzyskanie skanów było wymagane dla wszystkich chorych, za wyjątkiem tych, u których stwierdzono wewnętrzne metalowe wyroby medyczne lub inne nieusuwalne metalowe przedmioty, które mogły stwarzać ryzyko dla bezpieczeństwa chorego (np. rozruszniki serca, klipsy w miejscu tętniaka aorty lub tętniaka mózgu, sztuczne zastawki serca, implanty ferromagnetyczne, odłamki, szwy stalowe, wymienione stawy, szpilki/pręty/śruby/klipsy kostne lub stawowe) oraz dzieci, u których konieczna byłaby sedacja, ale było to przeciwwskazane z medycznego punktu widzenia. W powyżej wymienionych przypadkach, zamiast badania MRI wykonywane było badanie USG. W badaniu oceniano objętość wątroby, a także procentową zmianę tej objętości po 24. i 36. mies. badania.</p>		
CL08	<p>W badaniu objętość wątroby oceniano za pomocą badania USG.</p> <p>Analizowano objętość wątroby [wielokrotność prawidłowej wartości] w 39 mies. (156 tyg.), a także odsetek chorych, u których podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny jej wartość uległa zmniejszeniu. Podano także zakres procentowej zmiany tej wartości obserwowany dla poszczególnych chorych.</p> <p>Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość wątroby wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.</p>			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Ocena stłuszczenia wątroby	ARISE	<p>W badaniu analizowano zmniejszenie stłuszczenia wątroby.</p> <p>Zmniejszenie stłuszczenia wątroby definiowano jako całkowitą redukcję stłuszczenia wątroby (mierzonego w sekcjach wątroby zabarwionych hematoksyliną i eozyną) o co najmniej 5 punktów procentowych uzyskaną w ocenie morfometrycznej w 20 tyg. badania względem wartości otrzymanej na początku. W badaniu skorzystano z metodologii morfometrii ilościowej, w której wykorzystano algorytm komputerowy do przypisania procentu tłuszczu każdemu pojedynczemu obrazowi wątroby uzyskanemu z biopsji. Obserwowane zmiany mierzono w skali bezwzględnej (tj. zmniejszenie z 20% tłuszczu w początkowym punkcie pomiarowym do 15% tłuszczu w 20. tygodniu uznawano za zmianę wynoszącą 5%). Odsetek chorych, u których obserwowano zmniejszenie stłuszczenia wątroby określony został na podstawie analizy danych wykonanej przez zaślepionego patologa z centralnego laboratorium, w obrębie populacji uczestników badania, dla których wykonano biopsję wątroby w danych punktach czasowych.</p> <p>W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB oceniano odsetek chorych ze zmniejszeniem stłuszczenia wątroby w 52. tyg. badania.</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych, u których obserwowano zmniejszenie stłuszczenia wątroby, tym większa skuteczność interwencji.</p> <p>Im niższy stopień stłuszczenia wątroby, tym wyższa skuteczność zastosowanej terapii.</p>	<p>Stłuszczenie wątroby jest częste w przebiegu LAL-D, a dotknięte nim osoby są narażone na znaczne ryzyko rozwoju zwłóknienia i marskości wątroby [Erwin 2017], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>
	Wynik w klasyfikacji Child-Pugh	CL06	<p>Punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek chorych ze zmianą wyniku w klasyfikacji Child-Pugh w 36. mies. (144. tyg.) względem wartości początkowych.</p> <p>Uzyskanie wyniku w klasyfikacji pozwalało na określenie rokowania u osób z przewlekłą chorobą wątroby. Do uzyskania wyniku w klasyfikacji konieczne było zsumowanie poszczególnych cząstkowych wyników (punktowanych w zakresie od 1 do 3, z wartością 3 odpowiadającą najcięższemu nasileniu) badań laboratoryjnych i badań fizykalnych, w tym: całkowitego stężenia bilirubiny w surowicy krwi, stężenia albuminy w surowicy krwi, oceny czasu protrombinowego, oceny wodobrzusza i wartości encefalopatii wątrobowej.</p> <p>Uzyskana w ten sposób całkowita wartość posłużyła do ustalenia wyniku w klasyfikacji Child-Pugh, który podano w postaci klas: A (wynik o wartości 5 lub 6), B (wynik o wartości od 7 do 9) lub C (wynik o wartości od 10 do 15). Wyższe wyniki i wyższe klasy reprezentowały gorszy ogólny stan chorego. Dane zgłaszano jako 1 z 2 rodzajów obserwowanych zmian w klasach: „brak zmiany klasy” lub „obniżenie klasy” względem wartości początkowej. W badaniu oceniano odsetek chorych, u których zaobserwowano zmianę wyniku w klasyfikacji Child-Pugh.</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych, u których zaobserwowano zmniejszenie wyniku w klasyfikacji Child-Pugh, tym większa skuteczność interwencji i lepszy stan chorego.</p>	<p>Wynik w skali Child-Pugh może pomóc w przewidywaniu ogólnego ryzyka śmiertelności i rozwoju innych powikłań związanych z zaburzeniami czynności wątroby [Tsoris 2020], dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>
	Wynik biopsji wątroby	ARISE	<p>Przeprowadzenie biopsji wątroby na początku badania dla chorych <18 r.ż. było w badaniu opcjonalne i wymagało zgody rodzica/opiekuna prawnego chorego oraz samego chorego (jeżeli było to możliwe). Było to regulowane lokalnie obowiązującym prawem.</p> <p>W przypadku chorych >18 r.ż. wymagane było przeprowadzenie biopsji wątroby, chyba, że istniały ku temu przeciwwskazania.</p> <p>Przetwarzaniem próbek biopsyjnych zajmowały się laboratorium Biomedical Systems oraz Centrum Chorób Wątroby na Kampusie Medycznym Inova Fairfax.</p> <p>Niezależne oceny patologiczne biopsji przeprowadzono w Centrum Chorób Wątroby na Kampusie Medycznym Inova Fairfax przez patologa zaślepionego względem punktu czasowego pobrania próbki oraz grupy stosowanej interwencji.</p> <p>Zwłóknienie zdefiniowano jako uzyskanie wyniku w skali Ishak (zakres od 0 do 6, przy czym wyższy wynik wskazywał na wyższy stopień zwłóknienia) ≥ 1. Zwłóknienie mostkowe zdefiniowano jako uzyskanie wyniku w skali Ishak wynoszącego 1-5, a marskość jako wartość wynoszącą 6.</p> <p>W ramach długookresowej analizy skuteczności SEB w badaniu oceniano odsetek chorych, u których zaobserwowano zmianę zaawansowania zwłóknienia wątroby po 52. tyg. leczenia.</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych, u których zaobserwowano zmniejszenie wyniku w skali Ishak, tym większa skuteczność interwencji i lepszy stan wątroby chorego.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak z uwagi na fakt, iż biopsja wątroby dostarcza istotnych informacji na temat stanu chorego dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	VITAL	<p>Podczas badania VITAL zmieniono protokół w celu uwzględnienia opcjonalnych biopsji wątroby w celu oceny histologii wątroby po ukończeniu przez chorego co najmniej 1 roku leczenia, za zgodą rodzica lub opiekuna prawnego chorego oraz w przypadku, gdy zezwalają na to lokalne przepisy i pod warunkiem uznania zgody od instytucjonalnej komisji rewizyjnej / niezależnej komisji etycznej każdego ośrodka. Biopsja miała być wykonana zgodnie z lokalnymi praktykami instytucjonalnymi przez wykwalifikowanego specjalistę. Wszystkie pobrane biopsje miały zostać poddane centralnej ocenie przez patologa posiadającego odpowiednią wiedzę. Ocena ta obejmowała ocenę ogólnej aktywności choroby, a także opis specyficznej histopatologii cech choroby.</p> <p>Histopatologia wątroby była w dużej mierze oparta na dokładnym badaniu skrawków barwionych hematoksyliną i eozyną. Do zidentyfikowania cech, które nie są łatwo widoczne na barwieniu hematoksyliną i eozyną, użyto dodatkowych plam barwiących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium Ishaka (punktowane 0–6) (barwienie Sirius Red), gdzie stadium 0 = brak zwłóknienia (normalne); etap 1 = zwłóknienie wrotne (łagodne); etap 2 = zwłóknienie wrotne (umiarkowane do ciężkiego); etap 3 = zwłóknienie mostkowe (kilka mostków); etap 4 = zwłóknienie mostkowe (wiele mostków); etap 5 = wczesna marskość; etap 6 = utrwalona lub zaawansowana marskość wątroby • Procent kolagenu (barwienie Sirius Red) • Procent makrofagów (barwienie CD68) • Procent komórek fibrogennych (barwienie aktyną mięśni gładkich). 		
	CL06	<p>Analiza wyników biopsji wątroby przeprowadzona została w centralnym laboratorium przez niezależnego patologa, który był zaślepiony względem punktu czasowego i przypisanej interwencji uzyskania ocenianej biopsji.</p> <p>Wszystkie biopsje oceniano półilościowo pod kątem cech histologicznych, takich jak obecność zwłóknienia (wynik w skali Ishak), zapalenia żyły wrotnej, zapalenia komórek zrazikowych, stłuszczenia makropęcherzykowego i stłuszczenia mikropęcherzykowego.</p> <p>Wspomagana komputerowo morfometrię zastosowano do ilościowego oznaczenia: procentowego stłuszczenia, komórek fibrogenicznych, kolagenu i makrofagów.</p> <p>Biopsje wątroby uzyskano od chorych, którzy ukończyli 18 r.ż. w momencie przeprowadzenia badań przesiewowych i w 48. tyg. lub po zakończeniu badania (w przypadku wczesnego przerwania badania po co najmniej 20 tyg. leczenia). Biopsje wątroby były także wykonywane opcjonalnie w 96. tyg. po uzyskaniu zgody podmiotu i/lub prawnego opiekuna. Biopsje dla osób <18 r.ż. były wykonywane jeżeli pozwalały na to lokalnie obowiązujące przepisy.</p> <p>Biopsja wątroby była wykonywana przez wykwalifikowanego specjalistę zgodnie z lokalnymi praktykami. U osób z zaawansowaną chorobą wątroby biopsję wykonywano metodą dostępu poprzez prawą żyłę szyjną wewnętrzną o ile pozwalały na to lokalne przepisy i wyposażenie ośrodka, w celu pomiaru gradientu ciśnienia w żyłę wątrobowej (HVPJ).</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono zmianę wyniku w skali Ishak po 12. i 24. mies. oraz zmianę stłuszczenia makropęcherzykowego, stłuszczenia mikropęcherzykowego, zapalenia komórek zrazikowych i zapalenia żyły wrotnej w 24. mies. Oceniano także częstość występowania zwłóknienia i marskości wątroby w 24. mies. badania. Zwłóknienie wątroby definiowano jako osiągnięcie wyniku w skali Ishak od 1 do 4, natomiast marskość wątroby jako wartość od 5 do 6 punktów.</p>		
	CL08	<p>W badaniu przeprowadzenie biopsji wątroby było opcjonalne w tygodniu 48., 96. i 144. Dokonywano ich wyłącznie za zgodą rodzica lub prawnego opiekuna chorego oraz tylko w</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>przypadku, gdzie zezwalały na to lokalne przepisy i podlegały one uznaniowej akceptacji Komisji ds. Oceny Instytucjonalnej/Niezależnej Komisji Etycznej działającej w obrębie każdego ośrodka.</p> <p>Sama procedura biopsji wątroby była wykonywana (zgodnie z obowiązującymi lokalnymi praktykami instytucjonalnymi) przez wykwalifikowany personel. Ośrodki, w których ich dokonywano zaopatrzone były w instrukcje histopatologiczne szczegółowo opisujące procedury pobierania i przetwarzania próbek biopsji wątroby. Wszystkie biopsje były centralnie oceniane przez niezależnego eksperta hepatopatologii, dr n. med. Zachary'ego Goodman'a, pracownika szpitala w Inova Fairfax. Histopatologia wątroby była w dużej mierze oparta na dokładnym badaniu skrawków barwionych hematoksyliną i eozyną. Do zidentyfikowania cech, które nie są łatwo widoczne na barwieniu hematoksyliną i eozyną, użyto dodatkowych plam barwiących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium Ishaka (punktowane 0–6) (barwienie Sirius Red), gdzie stadium 0 = brak zwłóknienia (normalne); etap 1 = zwłóknienie wrotne (łagodne); etap 2 = zwłóknienie wrotne (umiarkowane do ciężkiego); etap 3 = zwłóknienie mostkowe (kilka mostków); etap 4 = zwłóknienie mostkowe (wiele mostków); etap 5 = wczesna marskość; etap 6 = utrwalona lub zaawansowana marskość wątroby • Procent kolagenu (barwienie Sirius Red) • Procent makrofagów (barwienie CD68) • Procent komórek fibrogennych (barwienie aktywną mięśni gładkich). <p>W związku z faktem, iż w badaniu wyniki biopsji dostępne były tylko dla 4 chorych, dlatego też nie przedstawiono w nim danych liczbowych, a jedynie krótki opis.</p>		
	Wynik w skali UK-MELD	CL06	<p>Skala UK-MELD jest systemem punktacji pozwalającym na prognozowanie rokowania u chorych z przewlekłą chorobą wątroby. W Wielkiej Brytanii jest ona wykorzystywana w celu określenia potrzeby dokonania przeszczepu wątroby. Im wyższa uzyskana wartość wyniku, tym wyższe ryzyko zgonu chorego.</p> <p>W badaniu oceniano wynik w skali UK-MELD oraz procentową zmianę wyniku w 24. mies. względem wartości uzyskanej na początku badania.</p>	Im niższy wynik w skali UK-MELD, tym większa skuteczność interwencji i lepszy stan chorego.	Z uwagi na fakt, iż wynik w skali UK-MELD jest dobrym wskaźnikiem umieralności u chorych z przewlekłą chorobą wątroby, pomimo jego ograniczeń [Durand 2005], w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
Ocena śledziony (objętość śledziony)		ARISE	<p>Objętość śledziony oceniano w badaniu MRI.</p> <p>W badaniu analizowano zmianę zmniejszenia rozmiaru śledziony względem wartości otrzymanej na początku badania.</p>	Im objętości śledziony bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.	Jednym z objawów klinicznych LAL-D jest splenomegalia. W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		VITAL	<p>W badaniu ocenę rozmiaru śledziony analizowano jako drugorzędowy punkt końcowy, który określono za pomocą badania USG i badania palpacyjnego.</p> <p>Oceniano odsetek chorych z odnotowaną poprawą wielkości śledziony lub niewyczuwalną w badaniu palpacyjnym śledzioną.</p> <p>Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość śledziony wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CL06	<p>Objętość oraz zmianę objętości śledziona względem wartości początkowych oceniano za pomocą badania MRI.</p> <p>Wszystkie skany realizowane były przez technika MRI lub inną wykwalifikowaną osobę przy użyciu standardowych protokołów obrazowania, a ich analiza wykonana została przez specjalistę z centralnego ośrodka, który pozostawał zaślepiony względem punktu czasowego, w którym uzyskano obraz.</p> <p>Uzyskanie skanów było wymagane dla wszystkich chorych, za wyjątkiem tych, u których stwierdzono wewnętrzne metalowe wyroby medyczne lub inne nieusuwalne metalowe przedmioty, które mogły stwarzać ryzyko dla bezpieczeństwa chorego (np. rozruszniki serca, klipsy w miejscu tętniaka aorty lub tętniaka mózgu, sztuczne zastawki serca, implanty ferromagnetyczne, odblaski, szwy stalowe, wymienione stawy, szpilki/pręty/śruby/klipsy kostne lub stawowe) oraz dzieci, u których konieczna byłaby sedacja, ale było to przeciwwskazane z medycznego punktu widzenia.</p> <p>W powyższych wymienionych przypadkach, zamiast badania MRI wykonywane było badanie USG.</p> <p>Objętość śledziona obliczano jako wielokrotność prawidłowej wartości, która wynosiła 2 ml/kg.</p> <p>W badaniu oceniano objętość śledziona, a także procentową zmianę tej objętości po 24. i 36. mies. badania.</p>		
	CL08	<p>W badaniu objętość śledziona oceniano za pomocą badania USG.</p> <p>Analizowano objętość śledziona [wielokrotność prawidłowej wartości] w 39 mies. (156 tyg.), a także odsetek chorych, u których podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny jej wartość uległa zmniejszeniu. Podano także zakres procentowej zmiany tej wartości obserwowany dla poszczególnych chorych.</p> <p>Wyniki obrazowania były przeglądane lokalnie i centralnie. Objętość śledziona wyrażono jako wielokrotność normy, w której norma została określona jako odpowiednio 2,5% i 0,2% masy ciała.</p>		
Parametry dotyczące wzrostu i masy ciała (antropometryczne)	ARISE	Zgodnie z dokumentem <i>EMA 2015</i> , protokół badania nie przewidywał analizy parametrów dotyczących wzrostu i masy ciała, jednak w badaniu zaobserwowano przyrost masy ciała i długości ciała, których dalszy postęp odnotowano także w ramach długookresowej analizy skuteczności SEB.	Im większy przyrost masy ciała i wzrostu, tym wyższa skuteczność zastosowanej interwencji.	Niemowlęta z szybko postępującą prezentacją LAL-D często doświadczają poważnego zaburzenia wchłaniania składników odżywczych i zaburzeń wzrostu, które są dwoma głównymi czynnikami przyczyniającymi się do przedwczesnej śmiertelności w tej populacji. Zmniejszenie wskaźników zaburzenia rozwoju, w tym zahamowania wzrostu i wyniszczenia wśród niemowląt LAL-D jest <u>ważne w przedłużaniu przeżycia</u> niemowląt. Zasadna jest więc ocena wpływu terapii na wzrost (długości ciała) oraz masę ciała [CADTH 2018b].
	VITAL	<p>Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były zmiana percentyli WFA (wskaźnik masy ciała w zależności od wieku) i LFA (wskaźnik długości ciała w zależności od wieku) na siatce centylowej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) względem wartości początkowych (analizowano także zmianę wskaźnika z-score dla WFA i LFA).</p> <p>Analizowano także zmiany w odsetku chorych spełniających <u>kryteria niedożywienia</u> (zahamowanie wzrostu, niedowaga i wyniszczenie).</p> <p>Zahamowanie wzrostu zdefiniowano w badaniu jako uzyskanie: zmniejszenia masy ciała ocenionego w co najmniej 2 z 11 głównych centyli (99., 97., 95., 90., 75., 50., 25., 10., 5., 3., 1.) według standardowej siatki centylowej WFA sporządzonej przez WHO lub masy ciała (wyrażonej w kilogramach) poniżej 10. centyla na tej samej siatce centylowej wraz z brakiem przyrostu masy ciała w czasie 2 tygodni przed badaniem przesiewowym lub utratą >5% masy urodzeniowej po 2 tygodniach życia.</p> <p>Ocena niedożywienia obejmowała analizę:</p> <ul style="list-style-type: none"> zahamowania wzrostu, które definiowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku z-score dla LFA/HFA (wskaźnik wzrostu w zależności od wieku); 	<p>Im bliższe prawidłowym wartościom są wartości obserwowane dla wskaźników antropometrycznych tym większa skuteczność terapii.</p> <p>Im mniejszy odsetek chorych, u których stwierdzono niedożywienie (zahamowanie wzrostu, wyniszczenie,</p>	

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<ul style="list-style-type: none"> wyniszczenia, które definiowano jako co najmniej 2 standardowe odchylenia poniżej wartości mediany wyniku z-score dla WFL (wskaźnik masy ciała w zależności od długości ciała)/WFH (wskaźnik masy ciała w zależności od wzrostu); niedowagi, którą zdefiniowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku z-score WFA; braku niedowagi, zahamowania wzrostu lub wyniszczenia. <p>W badaniu analizowano odsetek chorych, u których stwierdzono niedożywienie w 2., 4., 12., 24., 48., tygodniu oraz 24., 36., 48. i 60. mies. oraz podczas dodatkowego okresu obserwacji/wczesnej utraty.</p>	niedowagę), tym większa skuteczność zastosowanej interwencji.	Wzrost/długość ciała i masę ciała dzieci w wieku 0-5 lat zgodnie ze standardami Światowej Organizacji Zdrowia mierzy się za pomocą siatek centylowych [WHO siatki centylowe]. Istotny jest także stan odżywienia chorych. W związku z tym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		CL06	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana wyniku BMI-FA (wskaźnik BMI w zależności od wieku) na siatce centylowej obserwowana w 36. mies. (144 tyg.) względem wartości początkowej. Wskaźniki antropometryczne statusu wzrostu (WFA, LFA/HFA i BMI-FA) były oceniane dla osób w wieku ≤18 lat.</p> <p>Wartości parametrów WFL i BMI zostały obliczone na podstawie danych dotyczących masy ciała i długości/wzrostu ciała. Wszystkie parametry antropometryczne określano na standardowych krzywych wzrostu.</p> <p>W badaniu oceniano zmiany wyników WFA i LFA/HFA na siatkach centylowych w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania względem wartości początkowych oraz zmianę wyniku BMI-FA w 36 mies. (144 tyg.), do analizy której wykorzystano wartości procentowe i wyniki BMI, uzyskane przy pomocy standardowych siatek centylowych dotyczących rozwoju z uwzględnieniem wieku chorego w dniu dokonywanej oceny. Siatki te wydane zostały przez WHO dla osób ≤2 lat oraz przez CDC (centrum kontroli i zapobiegania chorobom) dla chorych >2 r.ż.</p>		
		CL08	<p>W badaniu oceniano zmianę wyniku WFA na siatce centylowej w 12., 24. i 36. mies. względem wartości początkowej, a także zmianę wyniku LFA/HFA w siatce centylowej w 12., 24., 36., 39. mies. oraz podczas ostatniej oceny względem wartości początkowej. Analizowano również zmiany wartości wskaźnika z-score dla WFH w 36 mies. (144 tyg.) oraz wartość z-score WFA i LFA w 39 mies. (156 tyg.) badania.</p> <p>W badaniu analizowano odsetek chorych, u których stwierdzono istotną poprawę wyniku WFA na siatce centylowej względem wartości początkowej.</p> <p>Analizowano także odsetek chorych, u których zaobserwowano niedożywienie w 12., 24., 36. i 39. mies. oraz podczas ostatniej przeprowadzonej oceny.</p> <p>Pod pojęciem niedożywienia rozumiano: zahamowanie wzrostu, wyniszczenie i/lub niedowagę.</p> <p>Zahamowanie rozwoju definiowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku LFA/HFA.</p> <p>Wyniszczenie definiowano jako co najmniej 2 standardowe odchylenia poniżej wartości mediany wyniku WFL/WFH. Niedowagę zdefiniowano jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej wartości mediany wyniku WFA.</p>		
Parametry hematologiczne	Ogółem	ARISE	<p>Parametry hematologiczne oceniano w laboratorium centralnym w danym regionie. W badaniu nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących tych parametrów, jedynie w dokumencie EMA 2015 podano krótką opisową informację na ten temat (odnotowano obniżenie stężenia ferrytyny).</p>	Im wartość parametrów hematologicznych bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.	Nieprawidłowości hematologiczne, takie jak niedokrwistość, są często obserwowane u niemowląt z LAL-D i prawdopodobnie wynikają ze złego wchłaniania wtórnego do powikłań
		VITAL	<p>Wszystkie analizy hematologiczne były przeprowadzone przez lokalne laboratoria, w których ocenę wykonano w oparciu o ustalone wartości prawidłowe poszczególnych parametrów, właściwe dla wieku i płci danego chorego w momencie wykonania testu.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		CL08	W badaniu oceniano wartości parametrów hematologicznych, w tym wartość stężenia hemoglobiny w 39 mies. (156 tyg.).	Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację parametrów hematologicznych, tym większa skuteczność leczenia.	żołądkowo-jelitowych i są związane ze stanem zapalnym związanym z zespołem aktywacji makrofagów i hipersplenizmem. W związku z tym w ramach oceny skuteczności terapii należy ocenić wpływ leczenia na parametry hematologiczne np. stężenie hemoglobiny.
	TFHN	VITAL, CL08	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu VITAL był odsetek chorych, którzy osiągnęli TFHN (normalizacja poziomu hemoglobiny bez konieczności wykonania transfuzji).</p> <p>W badaniu LAL-CL08 oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli/utrzymali TFHN. Poprzez osiągnięcie normalizacji hemoglobiny bez przeprowadzenia transfuzji krwi (TFHN), w obu badaniach, rozumiano spełnienie przez chorego wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> uzyskanie 2 wyników stężenia hemoglobiny (wykonanych po włączeniu do badania) z co najmniej 4 tygodniowym odstępem czasowym, >DGN odpowiedniej dla danej grupy wiekowej; brak wyniku stężenia hemoglobiny <DGN odpowiedniej dla danej grupy wiekowej w czasie ≥ 4 tygodni; brak otrzymania transfuzji, w czasie ≥ 4 tygodni lub ≥ 2 tygodni przed wykonaniem pierwszego pomiaru hemoglobiny, w okresie wynoszącym ≥ 4 tygodnie. <p>W obu badaniach oceniano także odsetek chorych, którzy utrzymali TFHN, zdefiniowany jako brak wykonania transfuzji w 6 tygodniu wraz z uzyskaniem prawidłowego wyniku stężenia hemoglobiny (wartość <DGN odpowiedniej dla danej grupy wiekowej) w punkcie czasowym od 8 tygodnia badania i utrzymanie go przez ≥ 13 tygodni.</p>	Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli TFHN, tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak z uwagi na fakt, iż brak konieczności wykonania transfuzji krwi, jest istotnym klinicznie punktem końcowym, dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	Płytki krwi	VITAL	W badaniu liczbę płytek krwi oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy. Analizowano odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację płytek krwi, a także zmianę ich poziomu względem wartości początkowej. Prawidłowy zakres płytek krwi jaki przyjęto w badaniu wynosił od 175 do 500 $\times 10^9/l$.	Im wartość liczby płytek krwi bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji.	W miarę postępu LAL-D pogłębia się niedokrwistość i może wystąpić małopłytkowość. W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		CL08	Analizowana w badaniu wartość zmiany (zwiększenia) liczby płytek krwi podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny względem wartości początkowej była oceniana jako eksploracyjny punkt końcowy. Oceniano również odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację liczby płytek krwi podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny.	Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację liczby płytek krwi, tym większa skuteczność leczenia.	
	Ferrytyna	VITAL	W badaniu oceniano zmianę stężenia ferrytyny w czasie trwania badania oraz odsetek chorych z prawidłową jej wartością po jego zakończeniu.	Im obserwowana wartość stężenia ferrytyny bliższa wartości prawidłowej, tym większa skuteczność	W większości chorób wątroby może być obserwowane podwyższone stężenie ferrytyny w surowicy krwi wtórne do obecnego stanu zapalnego [Wong 2006],
		CL08	W badaniu oceniano zmianę stężenia ferrytyny w surowicy krwi w 12., 24. i 36. mies. względem wartości początkowych. Analizowano także odsetek chorych z podwyższonym stężeniem na początku badania, u których podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny wystąpiła redukcja stężenia ferrytyny.		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				zastosowanej interwencji. Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia ferrytyny, tym większa skuteczność leczenia.	dlatego też, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	Transfuzja krwi	VITAL	W badaniu oceniano odsetek chorych, u których konieczne było dokonanie transfuzji krwi (od momentu osiągnięcia 1 roku i 11 miesięcy życia), którą to wartość porównano z odsetkiem chorych z historycznej grupy kontrolnej z badania LAL-1-NH01.	Im niższy odsetek chorych, u którzy przeprowadzono transfuzję krwi, tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej rozważanego parametru, jednak związku z tym, że transfuzja krwi jest zalecana jedynie w wyjątkowych przypadkach (konieczność załagodzenia objawów klinicznych i niedopuszczenie do istotnego pogorszenia stanu chorego lub zwiększenia ryzyka jego zgonu) [WHO 2002], w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
	Albumina	VITAL	Stężenie albuminy oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy. W badaniu oceniano odsetek chorych, u których odnotowano normalizację, a także wzrost/spadek stężenia albumin względem wartości początkowych. Analizowano także zmianę wartości stężenia albumin względem wartości uzyskanej na początku badania.	Im obserwowana wartość stężenia albuminy bliższa wartości prawidłowej, tym lepsza skuteczność zastosowanej interwencji. Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia albuminy, tym większa skuteczność leczenia.	Stężenie albumin jest elementem skali prognostycznej dotyczącej występowania marskości wątroby [Carvalho 2018]. W związku z powyższym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
		CL08	W badaniu oceniano zmianę stężenia albuminy w surowicy krwi względem wartości początkowej w 36 mies. (144 tyg.) i podczas ostatniej przeprowadzonej w badaniu oceny oraz odsetek chorych, którzy osiągnęli normalizację stężenia albuminy w czasie ostatniej oceny, a także wartość stężenia albuminy w 39 mies. (156 tyg.).		
	Ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych	ARISE	W badaniu analizowano ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych występujące wśród rozważanej populacji chorych. Ocenie poddano 10-letni wskaźnik FRS (skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego) oraz ryzyko rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD). FRS mógł zostać określony wyłącznie dla chorych od 30. do 74. r.ż., natomiast ASCVD podawano dla osób będących w wieku od 40 do 79 lat. Wartość delta dla wskaźnika FRS, która jest miarą inkrementalnego ryzyka związanego z obecnością LAL-D, zdefiniowana została jako różnica pomiędzy ryzykiem występującym dla chorego z niedoborem LAL a ryzykiem stwierdzonym dla osoby zdrowej	Im niższe ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, tym większa skuteczność interwencji.	Zwiększone ryzyko rozwoju wczesnych chorób sercowo-naczyniowych stanowi problem u chorych z niekorzystnym profilem lipidowym [Erwin 2017]. Niedobór LAL powoduje zaburzenia metabolizmu lipidów i dyslipidemię oraz zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			skorygowanym o wiek i z czynnikami ryzyka będącymi na normalnym poziomie, zgodnie z równaniem Framingham Heart. Ryzyko to prawdopodobnie okazało się niedoszacowane, ze względu na fakt, iż w badaniu udziału nie brały osoby z cukrzycą oraz palacze.		w związku z czym, w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest istotny klinicznie.
Jakość życia	CLDQ	ARISE	Kwestionariusz CLDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia w populacji chorych z przewlekłą chorobą wątroby. W ramach kwestionariusza wyodrębnionych jest 29 elementów w ramach 6 domen dotyczących oceny zmęczenia, aktywności, funkcjonowania emocjonalnego, objawów brzusznych, objawów układowych i obaw. Siedmiopunktowa skala Likerta służy do oceny odpowiedzi na każdy element, przy czym wynik 1 oznacza najgorszą, a wynik 7 najlepszą możliwą funkcję. Każdy wynik w domenie jest obliczany przez podzielenie sumy wyników dla każdego elementu w domenie przez liczbę elementów w domenie. Ograniczeniem tego kwestionariusza jest fakt, iż nie jest on w stanie rozróżnić poważniejszych stadiów niewydolności wątroby. W badaniu <i>ARISE</i> kwestionariusz CLDQ był wypełniany samodzielnie przez chorych, którzy ukończyli 17 lat w dniu wydania świadomej zgody na udział w badaniu.	Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza CLDQ, tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia.	MCID (najmniejsza zmiana istotna klinicznie) dla kwestionariusza CLDQ w przypadku chorych z przewlekłą chorobą wątroby wynosi 0,5 pkt, jednak nie określono wartości MCID w populacji chorych z niedoborem LAL [CADTH 2018b].
	FACIT-F	ARISE	Skala FACIT-F służy do oceny zmęczenia odczuwanego podczas codziennych aktywności obejmującego czas ubiegłego tygodnia, w populacji osób z chorobą przewlekłą. Zawiera ona 13 pytań, z których każde jest oceniany w skali od 0 („bardzo mocno”) do 4 („ani trochę”), a całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 d 52. Aby móc obliczyć wartość wyniku całkowitego, konieczne jest uzyskanie odpowiedzi na co najmniej 50% pytań (7 z 13). Wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie, a w związku z tym lepszą jakość życia. Wynik o wartości <30 wskazuje na zmęczenie o ciężkim nasileniu. W badaniu ankietę przeprowadzano wśród chorych ≥17 r.ż. na początku badania.	Im wyższa wartość wyniku w skali FACIT-F, tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia.	MCID dla skali FACIT-F w przypadku chorych onkologicznych wynosi od 3 do 7, natomiast dla reumatoidalnego zapalenia stawów od 3 do 4, jednak nie określono wartości MCID w populacji chorych z niedoborem LAL [CADTH 2018b].
	Kwestionariusz PedsQL	ARISE	Kwestionariusz wykorzystuje podejście modułowe i obejmuje zarówno elementy ogólne, jak i specyficzne dla choroby / objawu, które są odpowiednie do oceny stanów przewlekłych u dzieci. Pięciopunktowa skala odpowiedzi Likerta jest stosowana w raportach dzieci (w wieku od ośmiu lat do 18 lat) i w odpowiednim raporcie wypełnianym przez rodzica, gdzie 0 oznacza „nigdy nie stanowi problemu”, a 4 oznacza „prawie zawsze problem”. Ponadto, dla uproszczenia i łatwości użytkowania, stosuje się 3-punktową skalę dla dzieci w wieku od 5 do 7 lat, z wynikiem 0 („wcale nie problem”), 2 („czasami problem”), i 4 („duży problem”), przy czym każda z opcji odpowiedzi jest przedstawiona na skali szczęśliwych i smutnych twarzy. Wyniki są przekształcane liniowo do skali od 0 do 100, przy czym 0=100, 1=75, 2=50, 3=25 i 4=0, wyższe wyniki wskazują na wyższą jakość życia. W badaniu kwestionariusz wypełniali samodzielnie chorzy będący w wieku od 5 do <18 lat, stosując jeden z 3 odpowiednich dla siebie formularzy (chorzy w wieku 5-7, 8-12 lub 13-18 lat). Oceniano całkowity wynik kwestionariusza uzyskany po 20 tyg. badania.	Im wyższa wartość wyniku kwestionariusza PedsQL, tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia.	MCID dla kwestionariusza PedsQL w przypadku dzieci i młodzieży z różnymi chorobami przewlekłymi wynosi od 4,4 do 4,5, jednak nie określono wartości MCID w populacji chorych z niedoborem LAL [CADTH 2018b].
Wynik testu rozwoju Denver II		VITAL, CL08	Test rozwoju Denver II, który zastosowano w obu badaniach jest standardowym narzędziem służącym do oceny drobnych zdolności adaptacyjnych, ogólnej motoryki, języka i umiejętności osobistych i społecznych (na podstawie zaprezentowanych oraz zgłaszanych przez rodziców wyników) u dzieci od 1 miesiąca życia do 6 roku. Wyniki uzyskane w czterech poszczególnych kategoriach testu były interpretowane przez oceniającego jako „normalne”, „podejrzane” lub „niestabilne” w odniesieniu do wartości prawidłowych dla wieku danego dziecka. Interpretacja poszczególnych elementów testu	Im wyższy odsetek chorych, których wynik testu rozwojowego Denver II oceniono jako „normalny”, tym większa skuteczność leczenia.	Test Denver II służy do identyfikacji dzieci, u których obserwowane jest obniżenie funkcjonowania względem rówieśników, niezależnie od przyczyny. Jeśli dziecko nie nabywa umiejętności w prawidłowym czasie (w

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>była wykorzystywana do klasyfikowania rozwoju chorego w każdym obszarze funkcjonalnym.</p> <p>W obu badaniach oceniano odsetek chorych, którzy osiągnęli różne kombinacje wyników w poszczególnych kategoriach testu.</p>		<p>odniesieniu do zdrowych rówieśników), uważa się, że jest bardziej narażone na ryzyko wystąpienia czynników które mogłyby poważnie zakłócić jego przyszły rozwój [Frankenburg 1992]. W związku z powyższym, w opinii analityków, parametr ten jest uważany za istotny klinicznie.</p>
Profil bezpieczeństwa				
Powstawanie przeciwciał	<i>ARISE</i>	<p>W ramach oceny bezpieczeństwa badano częstość występowania przeciwciał przeciwko lekowi, a także rozwinięcie przeciwciał neutralizujących u chorych z pozytywnym wynikiem ADA. Przeciwciała w surowicy krwi, które wiążą się z SEB wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) i potwierdzano za pomocą podobnego testu ELISA potwierdzającego obecność SEB. Obecność ADA w danym punkcie czasowym uznawano jeżeli chory uzyskał pozytywny wynik zarówno w badaniu przesiewowym, jak i potwierdzającym teście ELISA. Analizę na obecność przeciwciał przeciwko lekowi przeprowadzono w placówkach Covance Laboratories, Inc.</p>	<p>Im niższy odsetek chorych, u których stwierdzono powstanie przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) i/lub przeciwciał neutralizujących, tym większe bezpieczeństwo i skuteczność interwencji.</p>	<p>Powstawanie przeciwciał jest ważnym parametrem pozwalającym na ocenę stosowanej interwencji (w związku z faktem, iż jest to działanie związane z badanym lekiem), dlatego też, w opinii analityków należy uznać, że jest istotnym klinicznie punktem końcowym.</p>
	<i>VITAL</i>	<p>Za analizę obecności przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) były odpowiedzialne centralne laboratoria.</p> <p>Przeciwciała w surowicy krwi, które wiążą się z ludzkim rekombinowanym LAL wykrywano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) i potwierdzano za pomocą podobnego testu ELISA potwierdzającego obecność ludzkiego rekombinowanego LAL. Obecność ADA w danym punkcie czasowym uznawano jeżeli chory uzyskał pozytywny wynik zarówno w badaniu przesiewowym, jak i potwierdzającym teście ELISA.</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono obecność ADA.</p>		
	<i>CL06</i>	<p>Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek chorych, u których stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko lekowi.</p> <p>Próbki krwi potrzebne do oceny obecności ADA zostały pobrane przed podaniem infuzji SEB w 2., 4., 8., 12. i kolejno co 12. następnym tygodni.</p> <p>W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku testu na obecność ADA chorych poddawano dodatkowej ocenie pod kątem występowania przeciwciał neutralizujących, które hamują enzymatyczną aktywność SEB i/lub wychwyty komórkowy.</p> <p>W badaniu oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono obecność ADA i/lub przeciwciał neutralizujących w 24 mies. (96 tyg.) i 36 mies. (144 tyg.) badania.</p>		
	<i>CL08</i>	<p>Wszystkie testy immunogenności były przeprowadzane przez centralne laboratoria.</p> <p>Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu byli rutynowo badani pod kątem powstania przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) w celu określenia potencjału immunogennego SEB.</p> <p>W przypadku stwierdzenia u chorego występowania ADA, badano go także pod kątem aktywności przeciwciał neutralizujących, które hamują enzymatyczną aktywność SEB i/lub wychwyty komórkowy.</p> <p>Miano przeciwciał określano dla wszystkich chorych z dodatnim wynikiem ADA poprzez seryjne rozcieńczenia i raportowano jako rozcieńczenia, w których uzyskano odpowiedź optyczną gęstości w punkcie odcięcia testu ADA (interpolowane od maksymalnego i</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		minimalnego rozcieńczenia, które dało wartość gęstości optycznej odpowiednio tuż powyżej i tuż poniżej punktu odcięcia testu). W badaniu oceniano odsetek chorych, u których potwierdzono obecność ADA i/lub przeciwciał neutralizujących w 39 mies. (156 tyg.) badania.		