



IGNORANTIA NOCET

Naglazyme[®] (galsulfaza) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego)

Analiza problemu decyzyjnego i Analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
BioMarin Pharmaceutical Sp. z o. o.

Warszawa, 21 stycznia 2016 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy ⊗ kontrola jakości ⊗ kontrola merytoryczna
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy ⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji ⊗ wybór komparatora i analiza systemu refundacji ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ opracowanie wyników ⊗ opracowanie podsumowania i wniosków końcowych ⊗ opis ograniczeń i dyskusji ⊗ kontrola obliczeń
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji ⊗ opracowanie wyników ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ kontrola obliczeń

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Pharmaceutical, która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	14
2. Metodyka.....	14
3. Problem zdrowotny – mukopolisacharydoza typu VI.....	16
3.1. Populacja docelowa	16
3.2. Definicja i klasyfikacja	16
3.3. Epidemiologia	17
3.3.1. Wytyczne kliniczne leczenia MPS VI	18
3.3.2. Rekomendacje finansowe	18
4. Interwencja – galsulfaza.....	20
5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej	21
5.1. Opis komparatora.....	22
6. Przegląd systematyczny	26
6.1. Źródła danych	26
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	27
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	27
6.3.1. Strategia wyszukiwania	27
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	28
6.3.3. Badania włączone	29
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	32
6.4.1. Strategia wyszukiwania	32
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	32
6.4.3. Badania włączone	34
6.5. Ocena jakości badań.....	38

6.6. Analiza statystyczna.....	38
6.7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	39
6.7.1. Przegląd systematyczny <i>El Dib 2009</i>	39
6.7.2. Raport BioMarin	41
6.8. Dodatkowe badania pierwotne włączone do analizy.....	51
6.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	51
6.8.2. Punkty końcowe	53
6.8.1. Ocena w skali GRADE	59
6.8.2. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa badania <i>Brands 2013</i> oraz <i>Horovitz 2013</i>	59
6.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa rhASB	73
6.1.1. P [REDACTED]	73
6.1.2. ChPL.....	73
6.1.3. FDA.....	77
6.1.4. ADRReports.....	78
7. Ograniczenia.....	80
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	81
9. Dyskusja	85
10. Załączniki	88
10.1. Charakterystyka i wyniki badań pierwotnych (treść z raportu BioMarin)	88
10.1.1. Skuteczność.....	88
10.1.2. Profil bezpieczeństwa.....	126
10.1.3. Immunogenność.....	132
10.2. R [REDACTED]	133
10.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	138
10.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	139

10.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	140
10.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	141
10.7. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	142
10.8. Skale oceny jakości badań.....	145
11. Spis tabel	148
12. Spis rysunków	152
13. Bibliografia.....	153

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
3MSCT	ang. <i>3 minute stair climb test</i> – test 3-minutowego wchodzenia po schodach
6MWT	ang. <i>6 minute walk test</i> – test 6-minutowego marszu
12MWT	ang. <i>12 minute walk test</i> – test 12-minutowego marszu
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMI	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EKG	elektrokardiogram
ELISA	ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> – test immunoenzymatyczny
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GAG	glikozoaminoglikany
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
IAR	ang. <i>infusion associated reactions</i> – objawy poinfuzyjne
IgG	immunoglobuliny G
IS	istotność statystyczna
IVSd	ang. <i>interventricular septum thickness in diastole</i> – grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu
kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe
LVMI	ang. <i>left-ventricular mass index</i> – indeks masy lewej komory serca
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MPS VI	ang. <i>mucopolysaccharidosis type VI</i> – mukopolisacharydoza typu VI
MZ	Minister Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia
n/o	niemożliwe do określenia
OAHI	ang. <i>obstructive apnea and hypopnoea index</i> – wskaźnik obturacyjnego bezdechu / sptyczenia oddechu
OBS	okres obserwacji
OSAS	ang. <i>obstructive sleep apnea syndrome</i> – syndrom obturacyjnego bezdechu sennego
ot	ang. <i>Original title</i> – tytuł oryginalny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBRER/PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
rhASB	ang. <i>recombinant human arylsulfatase B</i> – galsulfaza (rekombinowana forma arylosulfatazy B)
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TACQOL	ang. <i>TNO-AZL Child Quality of Life Questionnaire Child Form for children</i> – duńska wersja kwestionariusza TNO-AZL: kwestionariusz oceniający jakość życia u dzieci
TAPQOL	ang. <i>TNO-AZL Questionnaire for Preschool Children's Health-Related Quality of Life</i> – duńska wersja kwestionariusza TNO-AZL: kwestionariusz oceniający jakość życia u dzieci w wieku przedszkolnym
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Naglazyme® (galsulfaza) stosowanego w leczeniu MPS VI (mukopolisacharydoza typu VI) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego oraz standardowego leczenia objawowego (naturalny przebieg choroby).

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia MPS VI, na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych i artykułów poglądowych, dotyczących leczenia chorych z MPS VI oraz raportu BioMarin¹, utworzonego w celu ponownej oceny zasadności finansowania leku Naglazyme® we Francji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla galsulfazy (rhASB, ang. *recombinant human arylsulfatase B*) oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Należy zaznaczyć, iż standardowym sposobem postępowania w populacji docelowej jest stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej (galsulfaza), która finansowana była w Polsce do 31 grudnia 2015 roku, w ramach Programu lekowego „*Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (Zespół Maroteaux – Lamy) (ICD-10 E 76.2)*”. Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych oraz artykułów poglądowych, dotyczących leczenia chorych na

¹ dokument dostarczony przez firmę BioMarin Europe Ltd., utworzony w celu ponownej oceny zasadności finansowania leku Naglazyme® we Francji i zawierający m.in. przegląd wszystkich dostępnych danych na dzień wykonywania przeglądu, dla tego leku

mukopolisacharydozę typu VI, wskazano, iż komparatorem dla leku Naglazyme® w zdefiniowanej populacji docelowej jest standardowe leczenie objawowe (definiowane jako naturalny przebieg choroby). Większość technologii medycznych stosowanych w ramach terapii nieenzymatycznej jest w Polsce finansowana ze środków publicznych. Wskazanie takiej alternatywy dla galsulfazy jest zgodne z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dziennik Ustaw Numer 122, pozycja 696).

W ramach I etapu przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opublikowany przegląd systematyczny (*El Dib 2009*) spełniający kryterium populacji i interwencji zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Dodatkowo, do analizy włączono otrzymany od Zamawiającego przegląd wykonany w 2014 roku (raport BioMarin), stanowiący podstawę do ponownej oceny zasadności finansowania leku Naglazyme® we Francji. Przegląd ten miał za zadanie zebrać wszystkie dostępne dane kliniczne dla leku Naglazyme® w populacji docelowej. Uznano iż na potrzeby niniejszego raportu może on stanowić główne źródło wyników. W celu weryfikacji danych zawartych we włączonych przeglądach oraz w celu zidentyfikowania najnowszych dostępnych danych klinicznych (dane od 2013 roku), podjęto decyzję o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych dla populacji docelowej, w omawianym wskazaniu.

W ramach II etapu przeglądu odnaleziono 5 badań klinicznych (6 publikacji), które zostały scharakteryzowane oraz omówione w raporcie BioMarin:

- ⊕ randomizowane badanie *ASB-03-05* (publikacja *Harmatz 2006*) – porównujące rhASB z naturalnym przebiegiem choroby (standardowe leczenie objawowe, ang. *best available care*) – określanym w badaniu jako placebo (PLC);
- ⊕ eksperymentalne, jednoramienne badanie *ASB-01-04* (publikacja *Harmatz 2005*);
- ⊕ 3 badania obserwacyjne tj. :
 - ⊙ badanie *ReSurvey* (publikacja *Giugliani 2014*);
 - ⊙ badanie *CSP* (publikacja *Hendriksz 2013*)²;

² niezakończony badanie kliniczne, mające na celu charakterystykę chorych z MPS VI oraz ocenę długoletniego stosowania galsulfazy (15-letni okres obserwacji). W publikacji *Hendriksz 2013* zebrano dotychczasowe dane dla 5-letniego okresu obserwacji 132 chorych; w przedstawionym przeglądzie,

- * badanie *Kampmann 2014*.

Ponadto, do analizy włączono 1 publikację *Harmatz 2008*, zawierającą wyniki dla przedłużonego okresu obserwacji dla badań *ASB-03-05* (badanie *ASB-03-06*) oraz *ASB-01-04*.

W czasie II etapu przeglądu odnaleziono także 2 badania jednoramienne, które nie zostały uwzględnione w raporcie BioMarin:

- ⊕ eksperymentalne, prospektywne badanie *Brands 2013* – przeprowadzone z udziałem 11 chorych między 2. a 18. r.ż.;
- ⊕ obserwacyjne badanie *Horovitz 2013* – przeprowadzone z udziałem 34 chorych poniżej 5. r.ż.

Do dodatkowej oceny włączono 2 dokumenty, opisujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności, skierowane do pracowników służby zdrowia: *FDA³ 2013* i *Charakterystyki Produktu Leczniczego Naglazyme®*, a także 1 wpis na stronie *ADRReports⁴*. Dodatkowo, w raporcie BioMarin opisany został okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report*), obejmujący okres jednego roku od 1 czerwca 2012 roku do 31 maja 2013 roku i stanowiący uzupełniające źródło do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Ocena skuteczności

Wyniki badania *ASB-03-05* dla 24-tygodniowego okresu obserwacji wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii rhASB względem chorych, u których nie zastosowano terapii enzymatycznej (grupa PLC). W badaniu tym wyłącznie w grupie rhASB wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w odniesieniu do następujących punktów końcowych: 12MWT⁵, 6MWT⁶, poziom glikozoaminoglikanów (GAG) w moczu i odpowiedź na leczenie (redukcja o $\geq 50\%$ poziomu GAG w moczu). Co ważne w fazie niezaślepionej tego badania (określanej jako badanie *ASB-03-06*), w której chorzy

zaprezentowano wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (8 lat) oraz większej liczby chorych (172 chorych)

³ ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

⁴ ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

⁵ ang. *12 minute walk test* – test 12-minutowego marszu

⁶ ang. *6 minute walk test* – test 6-minutowego marszu

z obu grup otrzymywali rhASB do 96. tyg. jego trwania, u wszystkich chorych (również tych, którzy w badaniu *ASB-03-05* nie otrzymywali galsulfazy) wykazano znaczącą poprawę w odniesieniu do ocenianych parametrów. Wyniki odnalezionych badań eksperymentalnych, bez grupy kontrolnej, także wskazują na istotną poprawę poziomu GAG w moczu podczas stosowania rhASB. W czasie terapii enzymatycznej u chorych, odnotowano poprawę czynności serca oraz mobilności chorego oraz nie wykazano pogłębienia się objawów ze strony układu oddechowego czy słuchu. W badaniu *Brands 2013* odnotowano również poprawę wyniku w odniesieniu do większości domen kwestionariusza oceniającego jakość życia. Wyniki badań obserwacyjnych o długim okresie obserwacji (powyżej 5 lat) wskazują, iż stosowanie galsulfazy pozwala osiągnąć poprawę w zakresie poziomu GAG oraz wydolności organizmu (6MWT, 12MWT oraz 3MSCT⁷). Na uwagę zasługuje fakt, iż w badaniu **ReSurvey** wykazano, iż utrzymujący się niski poziom GAG w moczu stanowi prawdopodobnie ważny czynnik wpływający na wydłużenie czasu przeżycia u chorych. Na podstawie analizy podgrup wyróżnionych na podstawie wieku oraz poziomu GAG w moczu, podczas oceny wyjściowej stwierdzono, że wśród chorych, u których poziom GAG w moczu jest niski, prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia jest większe niż w przypadku chorych z wyższym poziomem GAG podczas oceny wyjściowej (różnica pomiędzy wskaźnikami śmiertelności w tych dwóch grupach wyniosła 67,8% wśród chorych z poziomem GAG w moczu <200 µg/mg oraz 8,2% wśród chorych z poziomem GAG w moczu ≤200 µg/mg).

Wyniki odnalezionych badań wskazują także, że stosowanie galsulfazy prowadzi do stabilizacji czynności serca oraz płuc, a także do nie pogłębienia się problemów z ostrością widzenia czy słuchem oraz pozwala utrzymać u chorych stały przyrost wskaźników antropometrycznych. Zbliżone wyniki otrzymano także w przypadku populacji dzieci <5. r.ż. (badanie *Horovitz 2013*). W badaniu tym obserwowano jednak, pomimo stosowania galsulfazy, postępujące pogłębienie się zaburzeń związanych z czynnością serca (choroba zastawkowa, przerost lewej komory serca).

Ocena bezpieczeństwa

W oparciu o wyniki badania *ASB-03-05* wykazano, iż stosowanie rhASB jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa w grupie badanej jest podobny do grupy chorych, u których nie zastosowano aktywnego leczenia z wykorzystaniem galsulfazy (grupa PLC). We wszystkich włączonych do analizy profilu bezpieczeństwa badaniach zdarzenia niepożądane występowały u większości chorych. Należy jednak zauważyć, że najczęściej były to zdarzenia

⁷ ang. *3 minute stair climb test* – test 3-minutowego wchodzenia po schodach

o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, a znaczącą część z nich uznano za wynikające z progresji choroby. Najczęściej raportowano zaburzenia ogólne i w miejscu podania, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia żołądka i jelit. W analizowanych badaniach nie odnotowano zgonów związanych ze stosowanym leczeniem. Dobrą tolerancję terapii z zastosowaniem rhASB potwierdzono także w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych. W badaniu *Horovitz 2013* w czasie 2,5-letniego okresu obserwacji chorych poniżej 5 roku życia, raportowano jedynie pojedyncze działania niepożądane (dotyczyły one łącznie 23,5% chorych).

Ocena miana przeciwciał

W większości badań analizowano miano przeciwciał anty-rhASB po rozpoczęciu leczenia. Nie stwierdzono jednak, żeby obserwowane miano przeciwciał było powiązane z wystąpieniem któregośkolwiek ze zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie infuzji. Nie wykazano także związku powstania przeciwciał z wpływem na skuteczność leczenia.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazano, że terapia galsulfazą może wpływać na wystąpienie zaburzeń układu nerwowego, układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń serca, reakcji alergicznych i anafilaktycznych związanych z wlewem. W odnalezionych dokumentach podkreślono konieczność monitorowania chorych stosujących terapię enzymatyczną oraz zapewnienia im dostępu do odpowiedniej pomocy przez wyszkolony personel medyczny.

WNIOSKI

Według dostępnych danych w przypadku szybko postępującej mukopolisacharydozy typu VI, zgon występuje w wieku nastoletnim lub w okolicach 20. roku życia. W związku z powyższym, w analizowanej populacji chorych istnieje potrzeba wprowadzenia terapii wpływającej na objawy kliniczne choroby i poprawiającej jakość życia chorych. Od 1 stycznia 2016 roku tj. po zakończeniu finansowania preparatu Naglazyme® w ramach Programu Lekowego „*Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (Zespół Maroteaux – Lamy) (ICD-10 E 76.2)*”, w Polsce jest możliwe jedynie prowadzenie terapii opartej na leczeniu objawowym, definiowanym jako naturalny przebieg choroby.

Mając na uwadze korzyści płynące ze zastosowania rhASB i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem oraz fakt, że lek ten jest od wielu lat standardowo stosowany na świecie, zasadnym jest stosowanie galsulfazy

w praktyce klinicznej i należy ją uznać za skuteczną metodę leczenia mukopolisacharydozy typu VI. Produkt leczniczy Naglazyme® powinien, więc być ponownie finansowany w Polsce w ramach Programu Lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu VI”.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Naglazyme® (galsulfaza) stosowanego w leczeniu MPS VI (mukopolisacharydoza typu VI) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i

Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

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

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
-

- ⊕ informacje na bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁸ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – mukopolisacharydoza typu VI

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla galsulfazy – rekombinowanej formy arylosulfatazy B (rhASB, ang. *recombinant human arylsulfatase B*), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Naglazyme®* [4], stanowią wszyscy chorzy na mukopolisacharydozę typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego).

Ponadto, w dokumencie *ChPL Naglazyme®* zwraca się uwagę, że lek ten jest wskazany w długotrwałej substytucji enzymatycznej. Natomiast podstawą postępowania terapeutycznego jest leczenie młodych chorych w wieku poniżej 5 lat z ciężką postacią choroby, mimo że chorzy w tym wieku nie uczestniczyli w centralnym badaniu trzeciej fazy (dla grupy chorych poniżej pierwszego roku życia, dostępne są bardzo ograniczone dane) [4].

3.2. Definicja i klasyfikacja

Mukopolisacharydoza typu VI (MPS VI, ang. *mucopolysaccharidosis type VI*) jest rzadką autosomalną recesywną chorobą genetyczną, obejmującą wiele układów i może prowadzić do uszkodzenia: serca i układu oddechowego, kości oraz stawów [16, 17].

Jest jedną z mukopolisacharydoz, które należą do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych. MPS VI jest spowodowana defektem genu, który ma wpływ na wytwarzanie **enzymu N-acetylogalaktozamino-4-sulfatazy (arylosulfataza B)**, katabolizującego siarczan

⁸ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

dermatanu i siarczan chondroityny, w efekcie czego w komórkach różnych tkanek i narządów gromadzone są **glikozoaminoglikany (GAG)** [17].

Progresja choroby nie wiąże się z upośledzeniem psychicznym, prowadzi jednak do powstania deformacji kostnych, rozwoju chorób układu krążenia, układu oddechowego, ślepoty, a w konsekwencji do przedwczesnego zgonu w wyniku rozwoju zakażeń, powikłań po zabiegach chirurgicznych lub upośledzenia czynności serca i płuc. W przypadku choroby szybko postępującej, zgon występuje w wieku nastoletnim lub w okolicach 20. roku życia, natomiast w przypadku wolno postępującej choroby, w okolicach 40.-50. roku życia [9].

Szczegółowy opis analizowanego problemu zdrowotnego został przedstawiony w dokumencie dostarczonym przez firmę BioMarin Europe Ltd., utworzonym w celu ponownej oceny zasadności finansowania leku Naglazyme® we Francji i zawierającym m.in. przegląd wszystkich dostępnych danych na dzień wykonywania przeglądu, dla tego leku (dalej nazywany raportem BioMarin) [39].

3.3. Epidemiologia

Zapadalność na MPS typu VI, z uwagi na fakt iż jest to choroba wrodzona, określana jest na podstawie liczby żywych urodzeń. Szacuje się, iż w Unii Europejskiej częstość występowania tej jednostki chorobowej wynosi 0,0088 do 0,024 na 10 000 osób (od 1:43 261 wśród tureckich imigrantów mieszkających w Niemczech do 1:1 505 160 w populacji szwedzkiej). Biorąc pod uwagę, powyższe dane na temat zapadalności, chorobę tę kwalifikuje się do chorób ultra rzadkich⁹ [34, 8].

Według dostępnych danych do 2011 roku MPS VI rozpoznano u około 1100 chorych na świecie, w tym u 7 chorych (4 chorych żyjących) w Polsce [18, 19]. Ze względu na krótszą, oczekiwaną długość życia, uznano iż niemożliwe jest oszacowanie liczby chorych z MPS VI w Polsce, na podstawie wielkości populacji Polski wg danych Głównego Urzędu Statystycznego.

⁹ W Unii Europejskiej choroba rzadka jest definiowana jako taka która występuje nie częściej niż u 5 osób na 10 000 i dla której nie ma satysfakcjonującej metody diagnozy, profilaktyki lub leczenia. Z kolei częstość występowania chorób uznawanych za ultra rzadkie dotyczy częstości występowania nie większej niż 1 na 50 000 osób, w związku z czym MPS VI można uznać za chorobę ultra rzadką [6, 21]

3.3.1. Wytyczne kliniczne leczenia MPS VI

Opis leczenia został wykonany w oparciu o wytyczne opracowane przez grupę zagranicznych ekspertów klinicznych, a także o inne opracowania dotyczące leczenia chorych na MPS VI w Polsce.

MPS VI jest postępującą, wielonarządową, heterogeniczną chorobą, dla której od 2005 roku dostępna jest enzymatyczna terapia zastępcza, wykorzystująca enzym galsulfazę. Jest ona wskazana jako forma terapii z wyboru i jest standardowo stosowana na świecie (od 24 stycznia 2006 roku, lek ten dopuszczono do stosowania na terenie Unii Europejskiej [7]) [10, 17, 19]. W związku z tym, że MPS VI uznana jest jako choroba ultra rzadka, 14 lutego 2001 roku lek Naglazyme® otrzymał status leku sierociego [8].

Pozostałe możliwe formy leczenia stanowią jedynie terapię paliatywną, ograniczoną do leczenia objawowego, w tym farmakoterapii czy zabiegów chirurgicznych, mających na celu złagodzenie oraz spowolnienie progresji choroby oraz profilaktykę powikłań [9]. Ponadto, zwraca się uwagę, iż wszyscy chorzy z MPS VI powinni być pod opieką pediatrów, kardiologów, reumatologów, radiologów, okulistów oraz audiologów, a także powinni być poddani systematycznej fizjoterapii [18].

W przeszłości, jedyną formą leczenia chorych (o możliwej skuteczności) było przeszczepienie szpiku kostnego. Metoda ta była stosowana bardzo rzadko i obecnie nie jest zalecana, z uwagi na dużą inwazyjność tej formy leczenia i związane z nią komplikacje, trudność z dobraniem dawcy oraz brakiem udowodnionej skuteczności [10, 34].

Szczegółowe dane przedstawione w odnalezionych wytycznych opracowanych przez grupę ekspertów klinicznych z Brazylii, opisano w raporcie BioMarin [39].

3.3.2. Rekomendacje finansowe

3.3.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono trzy dokumenty opisujące zagraniczne rekomendacje finansowe dla galsulfazy, w leczeniu chorych na MPS VI:

- ⊕ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2014 [13];

- ⊕ Rekomendacja *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG, walijska agencja oceny technologii medycznych) z 2013 roku [3];
- ⊕ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, australijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2007 [25].

Podczas powtórnej oceny leku Naglazyme® w świetle nowych dostępnych danych klinicznych, Komisja Przejrzystości HAS podtrzymała pozytywną rekomendację z 2006 roku o finansowaniu galsulfazy, we wskazaniu obejmującym chorych z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu VI. AWMSG w 2013 roku wydał rekomendację negatywną, dotyczącą finansowania leku Naglazyme® w ramach wykazu leków refundowanych. Powodem wydania rekomendacji negatywnej było niezłożenie wniosku przed podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. PBAC w 2007 roku wydał negatywną rekomendację dotyczącą finansowania leku Naglazyme® w ramach wykazu leków refundowanych, w związku z niekorzystnymi wynikami analizy ekonomicznej. Jednakże uznał równocześnie, iż zasadnym jest finansowanie tego leku w ramach programu leków ratujących życie (ang. *Life Saving Drugs Program*).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2014	Pozytywna	Rekomendowane dalsze finansowanie leku Naglazyme® w populacji chorych z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozą typu VI.
AWMSG 2013	Negatywna	Nie jest rekomendowane finansowanie leku Naglazyme® w ramach wykazu leków refundowanych w populacji chorych z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozą typu VI.
PBAC 2007	Pozytywna	Rekomendowane finansowanie leku Naglazyme® w ramach programu leków ratujących życie (ang. <i>Life Saving Drugs Program</i>).

3.3.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁰ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu.

¹⁰ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Odnaleziono 1 dokument – Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 41/2009 z dnia 14 grudnia 2009 roku [2].

Prezes Agencji rekomendował zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamy)” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 roku. W ww. dokumencie zwraca się uwagę, iż zmiany warunków realizacji świadczenia nie wpływają na zmianę poziomu oraz sposobu finansowania leku lecz istotnie poprawiają dostęp chorych do leczenia, przy zapewnieniu należytego monitorowania chorych i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.

4. Interwencja – galsulfaza

Produkt leczniczy Naglazyme® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 24 stycznia 2006 roku. Natomiast 14 lutego 2001 roku, lek ten otrzymał status leku sierociego [8]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma BioMarin Europe Limited. Lek Nalgazyme® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 1 mg/ml.

Szczegółową charakterystykę omawianej interwencji na podstawie ChPL Naglazyme® oraz informacje związane z finansowaniem galsulfazy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Charakterystyka produktu leczniczego Naglazyme®

Kod ATC (klasyfikacja anatomiczno- terapeutyczno-chemiczna)	A 16 AB 08 (Inne produkty wpływające na przewod pokarmowy i produkty metabolizmu – enzymy)
Działanie leku	Galsulfaza jako rekombinowana postać 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy stanowi substytut niedoborowego enzymu, katalizującego hydrolizę końcowych reszt siarczanowych glikozoaminoglikanu – siarczanu dermatanu. Zmniejszona aktywność 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy lub jej brak prowadzi do akumulacji siarczanu dermatanu w wielu rodzajach komórek i tkanek.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Naglazyme® jest zarejestrowany w długotrwałej substytucji enzymatycznej u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu VI. Podstawą jest leczenie młodych chorych w wieku poniżej 5 lat z ciężką postacią choroby, mimo że chorzy w wieku poniżej 5 lat nie uczestniczyli w centralnym badaniu trzeciej fazy. Dostępne są ograniczone dane dotyczące chorych w wieku poniżej 1 roku.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Naglazyme® należy podawać w odpowiednich warunkach klinicznych, z natychmiastowym dostępem do wyposażenia resuscytacyjnego niezbędnego do leczenia nagłych stanów zagrożenia życia. Zalecana dawka galsulfazy wynosi 1 mg/kg masy ciała podawanej raz w tygodniu w postaci wlewu dożylnego przez 4 godziny.

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Lek Naglazyme® był finansowany od 1 marca 2009 roku w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego *Leczenie mukopolisacharydozy typu VI* (Zarządzenie nr 16/2009 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [36]), a następnie w ramach Programu Lekowego „*Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (Zespół Maroteaux – Lamy) (ICD-10 E 76.2)*” do 31 grudnia 2015 roku (Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych)¹¹.
Wnioskowanym sposobem finansowania jest ponowne finansowanie leku Naglazyme® w ramach Programu Lekowego.

5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej

Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie wytycznych klinicznych leczenia MPS VI oraz odnalezionych artykułów poglądowych, dotyczących leczenia chorych na MPS VI. Stwierdzono, że terapia chorych na MPS VI polega obecnie na stosowaniu zastępczej terapii enzymatycznej galsulfazą. Lek ten jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej na świecie, a do 31 sierpnia 2015 roku był również finansowany w Polsce, w ramach Programu lekowego *Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (Zespół Maroteaux – Lamy) (ICD-10 E 76.2)*. Produkt leczniczy Naglazyme® 14 lutego 2001 roku, otrzymał status leku sierocego [7].

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [29] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [33] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w analizowanym wskazaniu, stwierdzono, że obecnie nie ma dostępnej alternatywnej skutecznej metody leczenia tej choroby. Od 1 stycznia 2016 roku w Polsce jest

¹¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (dalej nazywanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych)

możliwe jedynie prowadzenie terapii opartej na leczeniu objawowym, definiowanym jako naturalny przebieg choroby.

W związku z powyższym stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla galsulfazy w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy z mukopolisacharydozą typu VI), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną i finansowanym ze środków publicznych w Polsce jest **standardowe leczenie objawowe (definiowane jako naturalny przebieg choroby)**.

5.1. Opis komparatora

Naturalny przebieg choroby jest to postępowanie terapeutyczne, obejmujące wszystkie powszechnie stosowane procedury mające na celu złagodzenie oraz spowolnienie progresji choroby oraz profilaktykę powikłań, w tym zabiegi chirurgiczne, przeszczepienie szpiku kostnego oraz farmakoterapię.

Poniżej przedstawiono grupy technologii medycznych wraz z przykładami, które stosowane są u chorych na MPS VI. Należy mieć jednak na względzie, iż jest to terapia złożona i mogą się do niej zaliczać także inne leki lub procedury medyczne, dobierane indywidualnie do stanu chorego. Opis wykonano w oparciu o przekrojowe badanie *Survey* [32], przeprowadzone u chorych nieleczonych zastępczą terapią enzymatyczną oraz na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych [9].

Przykładowe grupy technologii medycznych, które nie stanowią leczenia enzymatycznego:

- ⊕ przeszczepienie szpiku kostnego (przeszczepianie komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub krwi pępowinowej od zdrowego dawcy, które w procesie transplantacji przenoszone są do biorcy – chorego), jest stosowane u chorych, pomimo że nie stanowi skutecznego leczenia lecz pomaga w złagodzeniu niektórych objawów. Niemniej jednak u każdego chorego należy rozważyć poważne ryzyko powikłań względem potencjalnych korzyści [9, 23, 31];
- ⊕ zabiegi chirurgiczne, do najczęściej wykonywanych należą: zabiegi związane z układem oddechowym, np.: adenotonsylektomia, tracheotomia, kardiologiczne procedury chirurgiczne, np. wstawienie zastawki aortalnej, zabiegi związane z układem kostnym, zabiegi okulistyczne czy chirurgiczna dekompresja nadgarstka;
- ⊕ farmakoterapia:
 - ⊗ **niesteroidowe leki przeciwzapalne**, stosowane głównie w bólu kości i stawów, tj. pochodne kwasu octowego, pochodne kwasu propionowego czy pochodne acetanilidu, np.;

diklofenak sodowy (kod ATC: M 01 AB 05), dostępny w Polsce w postaci np. czopków doodbytniczych (Diclac® 50, Diclac® 100); we wskazaniu leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania; w dawce 50 lub 100 mg;

naproksen sodowy (kod ATC: M 01 AE 02), dostępny w Polsce w postaci np. tabletek powlekanych (Anapran®); we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie kości i stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, ostre stany zapalne narządu ruchu jak zapalenie kałek maziowych, zapalenie pochewek ścięgnistych, ostry napad dny moczanowej, bóle słabe do umiarkowanych różnego pochodzenia, ostre lub przewlekłe, w tym bóle pooperacyjne, pourazowe i inne; bóle mięśni, kości, stawów, bóle głowy, również migrenowe, bóle zębów, nerwobóle, bolesne miesiączkowanie, gorączka różnego pochodzenia; w dawce np. 275 i 550 mg;

- **leki stosowane na niewydolność oddechową**, tj. leki beta-adrenergiczne, kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, np.:

salbutamol (kod ATC: R 03 CC 02), dostępny w Polsce w postaci np. tabletek (Salbutamol WZF®); we wskazaniu leczenie astmy, skurczu oskrzeli i (lub) odwracalnych stanów skurczowych dróg oddechowych; w dawce np. 2 mg;

flutikazon (kod ATC: R 03 AK 06), dostępny w Polsce w postaci np. proszku do inhalacji (Salmex®); we wskazaniu astma oskrzelowa czy przewlekła obturacyjna choroba płuc; w dawce np. 100 µg/dawkę+50 µg/dawkę;

- **leki stosowane na niewydolność serca**, w tym inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne, sulfonamidy czy antagoniści aldosteronu, np.:

enalapril (kod ATC: C 09 AA 02), dostępny w Polsce w postaci tabletek (Enarenal®), we wskazaniu leczenie nadciśnienia tętniczego, objawowej niewydolności serca, zapobieganie objawowej niewydolności serca u chorych z bezobjawowym zaburzeniem czynności (dysfunkcją) lewej komory serca (frakcja wyrzutowa ≤ 35%); w dawce np. 10 mg;

furosemid (kod ATC: C 03 CA 01), dostępny w Polsce w postaci tabletek (Furosemidum Polpharma®), we wskazaniu leczenie obrzęków, u dorosłych i dzieci, związanych z zastoinową niewydolnością krążenia, marskością wątroby i chorobami nerek, gdy wskazane jest zastosowanie leków moczopędnych o silnym i szybkim działaniu. Nadciśnienie tętnicze u dorosłych, głównie w skojarzeniu z innymi lekami przeciw nadciśnieniowymi; w dawce np. 40 mg;

- ⊕ **leki stosowane w przypadku zmętnienia rogówki, jaskry, zaćmy**, w tym np.:

chlorowodrek pilokarpiny (ATC: S 01 EB 01), dostępny na terenie Polski w postaci kropli do oczu (np. Pilocarpinum WZF® 2%); alkaloid o działaniu parasympatykomimetycznym; wskazanie: jaskra z otwartym lub wąskim kątem przesączania; w dawce 20 mg/ml;

- ⊕ **antybiotyki**, stosowane w przypadku zakażeń płuc, zakażeń otolaryngologicznych, zapalenia ucha środkowego lub profilaktycznie u chorych z bakteryjnym zapaleniem wsierdza, u których wymagane jest leczenie stomatologiczne (chorzy ze skłonnościami do wystąpienia próchnicy oraz wymagający drobiazgowej higieny), np.:

amoksycylina (ATC: J 01 CA 04), dostępna w Polsce w postaci np. kapsułek twardych (Amotaks®); mechanizm działania polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej; wskazania: zakażenia spowodowane przez drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, tj.: zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych; zakażenia układu moczowego; zakażenia skóry i tkanek miękkich; zakażenia stomatologiczne; ostra, niepowikłana rzeżączka; zapobieganie zapaleniu wsierdza; wczesna postać boreliozy; eradykacja *Helicobacter pylori* jako element złożonej terapii wielolekowej; w dawce np. 500 mg;

cefaleksyna (ATC: J 01 DB 01), dostępna w Polsce w postaci np. kapsułek; działa bakteriobójczo; wskazania: zakażenia dróg oddechowych, skóry i tkanek miękkich oraz układu moczowo-płciowego; w dawce np. 250 i 500 mg [26, 9, 32];

- ⊕ tlenoterapia polegająca na korzystaniu przez chorego z urządzeń wzbogacających w tlen powietrze do oddychania. W warunkach domowych używane są np. koncentratory tlenowe, czyli urządzenia elektryczne, które zwiększają gęstość tlenu w powietrzu [22].

Złożoność leczenia objawowego, mukopolisacharydozy typu VI, utrudnia dokładne określenie sposobu i poziomu finansowania wskazanego komparatora, dlatego określono je tylko ogólnie.

Zabiegi chirurgiczne oraz tlenoterapia finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach leczenia szpitalnego na mocy *Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* [37].

Farmakoterapia stosowana w ramach standardowego leczenia objawowego prawdopodobnie w większości znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [24].

Na podstawie *Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* (z późniejszymi zmianami) [38], przeszczepianie komórek krwiotwórczych finansowane jest w ramach świadczeń hematologii, onkologii i hematologii dziecięcej oraz transplantologii klinicznej.

Sposób i poziom finansowania dla wszystkich wymienionych przykładowo terapii przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.*

Tabela 3
Sposób finansowania oraz poziom odpłatności przykładowych terapii nieenzymatycznych stosowanych w Polsce

Terapia		Sposób finansowania	Poziom odpłatności
Przeszczepianie szpiku kostnego		Finansowane w ramach świadczeń hematologii, onkologii i hematologii dziecięcej oraz transplantologii klinicznej na mocy <i>Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne</i> (z późniejszymi zmianami)	
Zabiegi chirurgiczne	Ademotonsylektomia, tracheotomia, kardiologiczne procedury chirurgiczne, np. wstawienie zastawki aortalnej, zabiegi związane z układem kostnym, zabiegi okulistyczne lub chirurgiczna dekompresja nadgarstka.	Finansowane w ramach leczenia szpitalnego na mocy <i>Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne</i>	
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Diklofenak sodowy (Diclac® 50)	Wykaz refundowanych leków, środków	50%

Terapia		Sposób finansowania	Poziom odpłatności
	Naproksen sodowy (Anapran®)	spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym	50%
Leki stosowane na niewydolność oddechową	Salbutamol (Salbutamol WZF®)		100%
	Flutikazon (Salmex®)		Ryczałt
Leki stosowane na niewydolność serca	Enalapril (Enarenal®)		Ryczałt
	Furosemid (Furosemidum Polpharma®)		Ryczałt
Leki stosowane w przypadku zmętnienia rogówki, zaćmy, jaskry itp.	Chlorowodorek pilokarpiny (Pilocarpinum WZF® 2%)		30%
Antybiotyki	Amoksycylina (Amotaks®)	Ryczałt	
	Cefaleksyna (Keflex®)	50%	
Tlenoterapia		Finansowane w ramach leczenia szpitalnego na mocy Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne	

6. Przegląd systematyczny

6.1. Źródła danych

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

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: NIH (ang. *National Institutes of Health* – Narodowy Instytut Zdrowia).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports, FDA oraz URPLWMIpB.

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

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2 i 6.4.2.

6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (mukopolisacharydoza typu VI) oraz interwencji badanej (galsulfaza, Naglazyme). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹²). Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu (ti, ang. *title*), abstraktu (ab, ang. *abstract*), słów kluczowych (kw, ang. *key word*), tytułu oryginalnego (ot, ang. *original title*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

¹² ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

W celu odnalezienia oraz zastosowania w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH)¹³ i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono użyciem nazw substancji czynnej (galsulfaza) i handlowej interwencji badanej (Naglazyme). We wspomnianej bazie użyto deskryptora *Any field*, nie ograniczając zakresu wyszukiwania.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.5.

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁴ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [29]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 4.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na mukopolisacharydozę typu VI.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na mukopolisacharydozę typu IV.
Interwencja	Galsulfaza (rekombinowana ludzka 4-sulfataza N-acetylogalaktosaminy) w dawce 1 mg/kg m.c., podawana dożylnie raz w tygodniu, przez 4 godziny.	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne. Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

¹³ system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

¹⁴ przeglądy spełniające kryteria Cook [5]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych.

6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 245 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 3 publikacje.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*EI Dib 2009* [42]) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego wraz z jego pełną oceną krytyczną zostały przedstawione w rozdziale 6.7.1. Niemniej jednak, ponieważ w ramach odnalezionego przeglądu, przeszukiwanie baz przeprowadzono w 2009 roku, uznano iż nie może on stanowić podstawy do wnioskowania w niniejszym raporcie.

Dodatkowo, do analizy włączono otrzymany od Zamawiającego przegląd (raport BioMarin) wykonany w 2014 roku, stanowiący podstawę do ponownej oceny zasadności finansowania leku Naglazyme® we Francji [39]. Przegląd ten miał za zadanie zebrać wszystkie dostępne dane kliniczne dla leku Naglazyme® w populacji docelowej, dlatego też uznano iż na potrzeby niniejszego raportu może on stanowić główne źródło wyników. Z otrzymanego przeglądu, przedstawione zostaną wyniki i wnioski wyłącznie z tych badań pierwotnych, które jednocześnie spełniać będą kryteria włączenia do niniejszej analizy przedstawione w rozdziale 6.4.2.

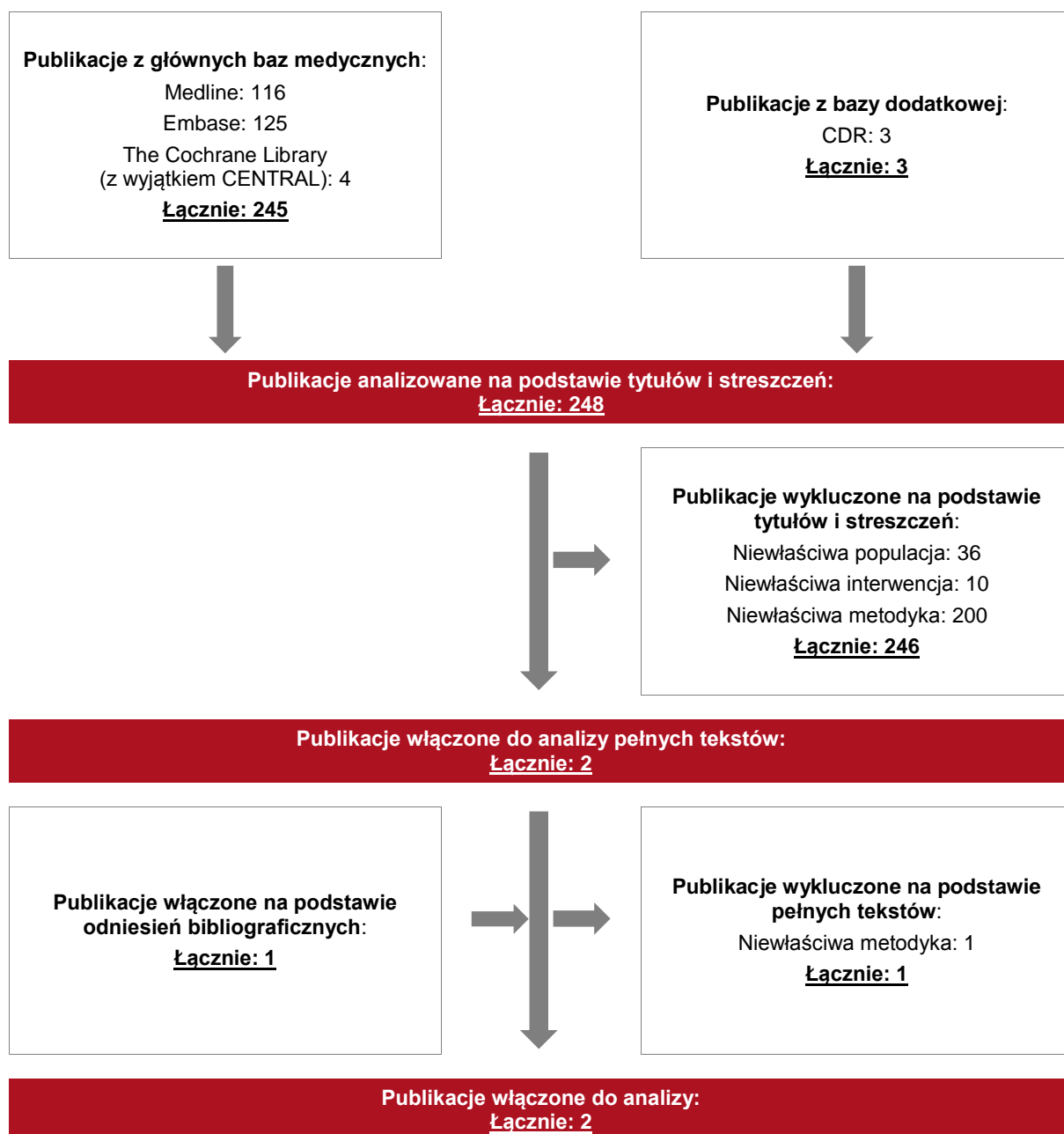
W celu weryfikacji danych zawartych we włączonych przeglądach oraz w celu zidentyfikowania najnowszych dostępnych danych klinicznych (dane od 2013 roku), podjęto decyzję o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych dla populacji docelowej, w omawianym wskazaniu.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁵ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

¹⁵ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.6.

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



6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w poniższym podrozdziale (Rozdział 6.4.2). Z bazy The Cochrane Library uwzględniono dane z bazy zawierającej pierwotne badania kliniczne (CENTRAL). Szczegółowy opis strategii przedstawiono w powyższym podrozdziale (Rozdział 6.3.1).

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano czułą strategię, wykorzystującą jedynie nazwę substancji czynnej i nazwę handlową.

W rejestrze badań klinicznych NIH (www.clinicaltrials.gov) szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu VI. Zastosowano zapytanie odnoszące się do nazwy substancji czynnej i nazwy handlowej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych, porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem, a w przypadku braku badań dla wybranego komparatora badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.5.

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części, pierwsza dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem

komparatora) natomiast druga dotycząca przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 5.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Chorzy na mukopolisacharydozę typu VI.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na mukopolisacharydozę typu IV
Interwencja	Galsulfaza (rekombinowana ludzka 4-sulfataza N-acetylogalaktosaminy) w dawce 1 mg/kg m.c., podawana dożylnie raz w tygodniu, przez 4 godziny. Komentarz Do analizy włączano badania, w których galsulfazę podawano co najmniej 80% chorym.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Standardowe leczenie objawowe (naturalny przebieg choroby).	Niezgodny z założonymi
	Dowolny w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio galsulfazę z naturalnym przebiegiem choroby, w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego.	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zgony; ⊗ poziom GAG w moczu; ⊗ jakość życia; ⊗ test 6-minutowego marszu (6MWT, ang. <i>6-minute walk test</i>) lub 12-minutowego marszu (12MWT, ang. <i>12-minute walk test</i>); ⊗ test 3-minutowego wchodzenia po schodach (3MSCT, ang. <i>3-minute stair climb test</i>); ⊗ parametry oceniające czynność oddechową (np. natężona pojemność życiowa – FVC, ang. <i>forced vital capacity</i>); ⊗ parametry oceniające czynność serca (np. ocena zastawek serca); ⊗ ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego (np. ruchomość stawów); ⊗ parametry antropometryczne (wysokość, ciąża, masa ciała); ⊗ profil bezpieczeństwa. 	n/d
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, abstrakty konferencyjne, badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 253 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 34 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 471 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji (w tym 1 publikację odnaleziono na podstawie odniesień bibliograficznych).

Włączono 5 badań klinicznych (6 publikacji), które zostały scharakteryzowane oraz omówione w raporcie BioMarin [39]:

- ⊕ 2 badania eksperymentalne (3 publikacje):
 - ⊙ randomizowane (RCT, ang. *randomized controlled trial*) badanie ASB-03-05 (publikacja *Harmatz 2006* [46]), porównujące rhASB z naturalnym przebiegiem choroby (standardowe leczenie objawowe, ang. *best available care*) – określanym

w badaniu jako placebo (PLC). Badanie składało się z 2 części: 24-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej oraz 24-tygodniowej fazy otwartej (wszyscy chorzy otrzymywali galsulfazę);

- ⊗ eksperymentalne, jednoramienne badanie *ASB-01-04* (publikacja *Harmatz 2005* [45]), przeprowadzone z udziałem 10 chorych w 48-tygodniowym okresie obserwacji (OBS);
- ⊗ dodatkowo do analizy włączono 1 publikację *Harmatz 2008* [47], zawierającą wyniki dla przedłużonego okresu obserwacji dla badań *ASB-03-05* (badanie *ASB-03-06*) oraz *ASB-01-04* (odpowiednio 96 tyg. oraz 144 tyg.);
- ⊕ 3 badania obserwacyjne:
 - ⊗ przekrojowe badanie *ReSurvey* (publikacja *Giugliani 2014* [44]) mające na celu ocenę długoletniego stosowania galsulfazy (10-letni okres obserwacji);
 - ⊗ prospektywne badanie *CSP* (publikacja *Hendriksz 2013* [48]), niezakończone badanie mające na celu charakterystykę chorych z MPS VI oraz ocenę długoletniego stosowania galsulfazy (15-letni okres obserwacji). W publikacji *Hendriksz 2013* zebrano dotychczasowe dane dla 5-letniego okresu obserwacji chorych;
 - ⊗ retrospektywne badanie *Kampmann 2014* [50], oceniające funkcje serca u chorych z MPS VI w Niemczech.

Z uwagi na fakt, iż w raporcie BioMarin (stanowiącym załącznik do analizy) ww. badania zostały szczegółowo omówione (w tym opis metodyki badań, charakterystyka chorych oraz wyniki w formie tabelarycznej), podjęto decyzje iż nie jest konieczne ich powtórne prezentowanie w niniejszym dokumencie. W dalszej części raportu zostaną jedynie uzupełnione informacje, które są wymagane w celu spełnienia przez analizę minimalnych wymagań (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Ponadto, odnaleziono 2 badania jednoramienne, które nie zostały uwzględnione w przytaczanym przeglądzie:

- ⊕ eksperymentalne, prospektywne badanie *Brands 2013* [40], przeprowadzone z udziałem 11 chorych z Holandii, między 2. a 18. rokiem życia, w 5-letnim okresie obserwacji;
- ⊕ obserwacyjne badanie *Horovitz 2013* [49], przeprowadzone z udziałem 34 chorych z Brazylii, poniżej 5. roku życia.

Ponieważ obydwa badania spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy oraz zawierają dodatkowe dane kliniczne (w szczególności dane dla chorych poniżej 5. roku życia), zostaną one oddzielnie zaprezentowane w dalszej części dokumentu.

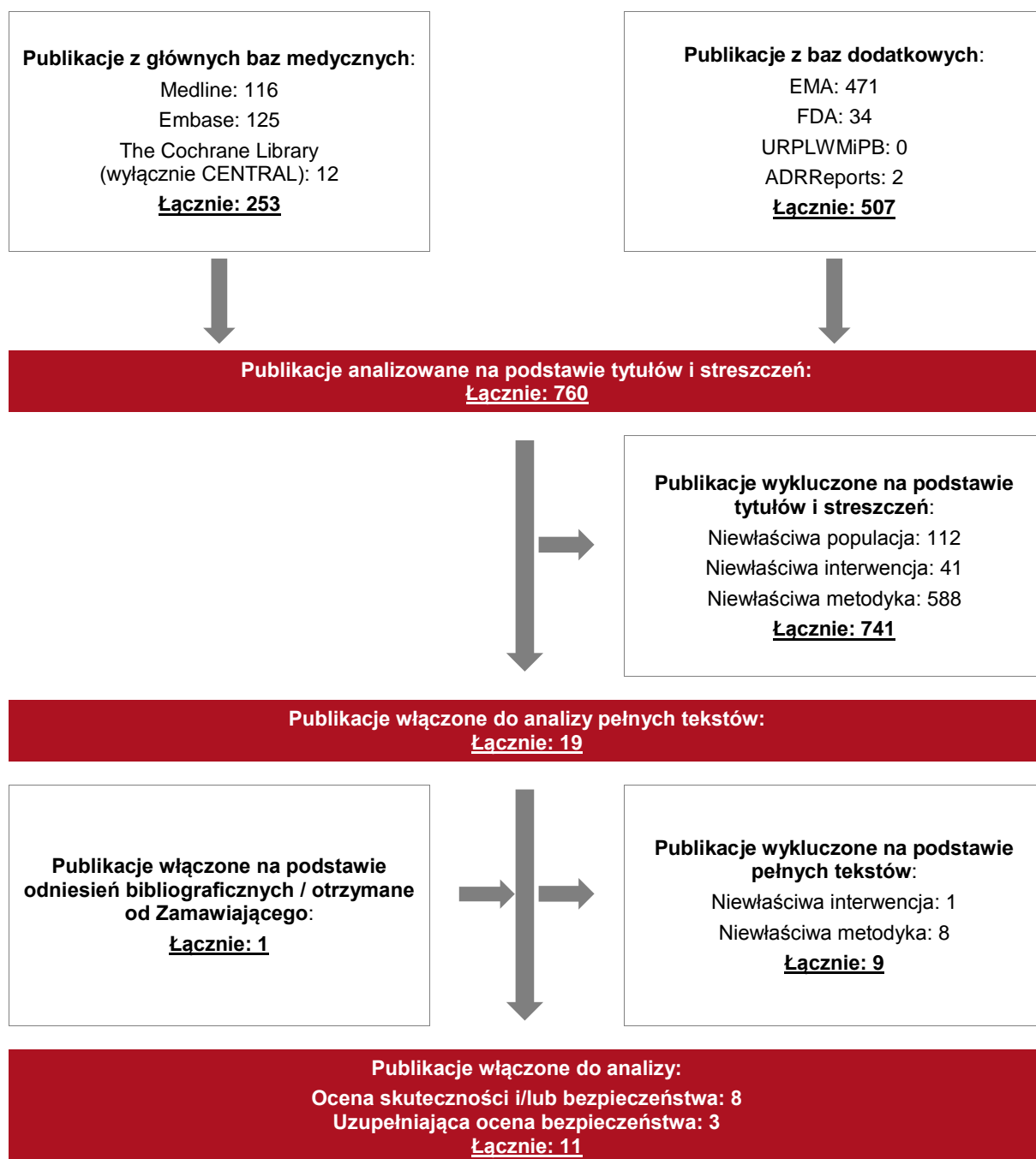
W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej, do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 2 dokumenty, opisujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności, skierowane do pracowników służby zdrowia: *FDA 2013* [43] i *ChPL Naglazyme®* [4], a także 1 wpis na stronie ADRReports [41].

Dodatkowo, w raporcie BioMarin [39] opisany został okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report*), obejmujący okres jednego roku od 1 czerwca 2012 roku do 31 maja 2013 roku i stanowiący uzupełniające źródło do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące badania kliniczne oceniające stosowanie galsulfazy w populacji docelowej. Pierwszym z tych badań jest planowane badanie kliniczne, zaprojektowane na grupę chorych, których poddano uprzednio przeszczepieniu szpiku kostnego. Natomiast drugie badanie, jest to badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych, mające na celu charakterystykę naturalnego przebiegu choroby oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania galsulfazy u chorych (wyniki z tego badania dla niepełnego okresu obserwacji zostały opublikowane i zostały włączone do analizy – publikacja *Hendriksz 2013*). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 10.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.6.

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



6.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostały ocenione za pomocą skali Cook [5] (wzór skali przedstawiono w załączniku 10.7).

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [15]. Wszystkie badania jednoramienne oceniono w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [28]. Wyjątek stanowiło niezakończone badanie CSP, ponieważ ocena ta w jego przypadku jest utrudniona. W załączniku 10.7 przedstawiono wzory skal (Tabela 50, Tabela 51).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [11] (wzór skali w tabeli w załączniku 10.7).

6.6. Analiza statystyczna

Ze względu na fakt, iż większość badań włączonych do analizy stanowią badania jednoramienne (brak możliwości wykonania obliczeń w celu stwierdzenia istotności statystycznej wyników), natomiast wyniki jedyne badania z grupą kontrolną wraz z interpretacją, zostały przedstawione w załączonym dokumencie, w głównej części analizy odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych.

W ramach przedstawienia wyników z badań jednoramiennych o charakterze dychotomicznym (np. częstość uzyskania prawidłowego poziomu GAG w moczu) przedstawiano jako liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami. Dla zmiennych o charakterze ciągłym (np. zmiana wysokości ciała) dane przedstawiono jako medianę lub średnią wraz z zakresem lub odchyleniem standardowym (SD, ang. *standard deviation*). W odniesieniu do niektórych parametrów (np. ocena czynność serca) przedstawiono wyniki za pomocą wskaźnika *Z-score*, który wyraża wartość odchylenia standardowego od normy populacyjnej.

W przypadku, gdy w publikacji przedstawiono dane dotyczące istotności statystycznej (IS) zmiany wyniku w obrębie grupy zależnej, względem wartości początkowych, zostały one zaprezentowane w niniejszym raporcie.

6.7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

6.7.1. Przegląd systematyczny *El Dib 2009*

Do analizy włączono przegląd systematyczny (*El Dib 2009* [42]), którego celem była ocena zastosowania galsulfazy u chorych na MPS VI.

We włączonym przeglądzie systematycznym ocenie poddano m.in. badanie *Harmatz 2006*, którego celem było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania galsulfazy względem braku leczenia enzymatycznego u chorych z MPS VI.

Na podstawie publikacji włączonych do przeglądu, autorzy uznali, iż galsulfaza w dawce 1 mg/kg m.c./tydz. prowadzi do poprawy wytrzymałości fizycznej organizmu (test 12MWT i 3MSCT) przy równoczesnym obniżeniu poziomu GAG w moczu. Ponadto, profil bezpieczeństwa uznano za dobry, a większość raportowanych zdarzeń niepożądanych za zdarzenia nie związane z podawanym leczeniem, natomiast związane przede wszystkim z manifestacją objawów choroby. Autorzy przeglądu wskazali jednocześnie, że z uwagi na słabą jakość badań włączonych do przeglądu, ich właściwa analiza nie była możliwa. Na odpowiedź na leczenie może wpływać stopień zaawansowania choroby, a lepsze wyniki leczenia mogą być uzyskane w przypadku wcześniejszego rozpoczęcia terapii. Wnioski te wymagają jednak weryfikacji w czasie kolejnych badań.

Szczegółową charakterystykę przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka włączonego przeglądu systematycznego

Publikacja	Kryteria Cook	Źródła danych	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski autorów
<i>El Dib 2009</i>	5/5	CENTRAL (Issue 1, 2009), MEDLINE (1966-2009) i EMBASE (1980-2009), SciELO (2009), LILACS (1982-2009) [ostatnia aktualizacja wyszukiwania marzec 2009 roku], bazy danych z badaniami klinicznymi.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa galsulfazy u chorych na MPS VI	2 badania RCT (3 publikacje): <u>Badanie spełniające kryteria do niniejszej analizy: rhASB vs PLC:</u> ® <i>Harmatz 2006.</i> (w przeglądzie analizowano również badanie <i>Harmatz 2004 / Harmatz 2005</i> , które nie spełniało kryterium włączenia do niniejszej analizy – analiza <10 chorych)	<p>Stosowanie galsulfazy w dawce 1 mg/kg m.c./tydz. prowadzi do poprawy wytrzymałości fizycznej organizmu (test 12MWT i 3MSCT) przy równoczesnym obniżeniu poziomu GAG w moczu.</p> <p>U chorych stosujących rhASB, w randomizowanym badaniu <i>Harmatz 2006</i>, obserwowano lepszy wynik 12MWT (średnio o 92 m) oraz lepszy wynik 3MSCT (o 5,7 stopni/min.) względem chorych w grupie PLC (brak terapii enzymatycznej). Dalszą poprawę wyników obserwowano w fazie przedłużonej badania.</p> <p>Poziom GAG w moczu u chorych otrzymujących galsulfazę spadło o 227 µg/mg więcej niż w grupie PLC.</p> <p>Obserwacja długoterminowych efektów leczenia jest potrzebna w celu potwierdzenia korzyści klinicznych w odniesieniu do skuteczności leczenia oraz jakości życia chorych.</p> <p>Profil bezpieczeństwa uznano za dobry, a większość raportowanych zdarzeń niepożądanych uznano za zdarzenia nie związane z podawanym leczeniem, a związane z manifestacją objawów choroby. Należy jednakże zwrócić uwagę iż reakcje związane z dożylną infuzją galsulfazy raportowano u ponad połowy badanych chorych.</p>

6.7.2. Raport BioMarin

Przegląd otrzymany od Zamawiającego (raport BioMarin) został opracowany z inicjatywy Komisji Przejrzystości HAS w marcu 2014 roku, w celu ponownej oceny leku Naglazyme® stosowanego w populacji chorych z MPS VI. Stanowi on podstawę wydanej rekomendacji dla dalszej refundacji tego leku we Francji.

W ramach włączonego przeglądu, analizie poddano m.in. 5 badań spełniających kryteria włączenia w niniejszym raporcie:

- ⊕ 2 badania eksperymentalne:
 - ⊙ randomizowane badanie *ASB-03-05*, porównujące rhASB z naturalnym przebiegiem choroby (standardowe leczenie objawowe, ang. *best available care*) – określanym w badaniu jako placebo (PLC), z uwzględnieniem przedłużonego okresu obserwacji (badanie *ASB-03-06*);
 - ⊙ eksperymentalne, jednoramienne badanie *ASB-01-04*;
- ⊕ 3 badania obserwacyjne:
 - ⊙ przekrojowe badanie *ReSurvey*;
 - ⊙ prospektywne badanie *CSP*;
 - ⊙ retrospektywne badanie *Kampmann 2014*.

W ww. przeglądzie ocenie poddano większą liczbę badań, niemniej jednak z uwagi, iż nie spełniały one kryterium włączenia w ramach niniejszego raportu, określonych w rozdziale 6.4.2 (np. studium przypadku, badanie przeprowadzone na mniejszej grupie niż 10 chorych), nie zostaną one uwzględnione w poniższym opisie oraz wnioskowaniu.

Z uwagi na fakt, iż jest to aktualizacja dostępnych doniesień naukowych, prezentowany przegląd zawiera najnowsze wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji z wymienionych badań (badania *ASB-03-05*, *ASB-01-04* oraz *CSP*).

Należy podkreślić, iż wyniki z badania *CSP*, w przedstawionym przeglądzie, analizowano dla dłuższego okresu obserwacji (8 lat vs 5 lat) oraz większej liczby chorych (172 vs 132) niż w dotychczas opublikowanej publikacji do tego badania (*Hendriksz 2013*). Badanie to ma obecnie status niezakończzonego. Jednakże, ponieważ jest to badanie o długim okresie obserwacji, stanowi istotne źródło na temat praktycznego zastosowania galsulfazy u chorych z MPS VI.

Ponadto, oceniano badanie *ReSurvey*, którego celem było zebranie danych z 10-letniej obserwacji chorych uczestniczących w badaniu *Survey*. Badanie *Survey*, obejmujące najszerszą populację chorych z całego świata – około 10%, miało na celu ocenę przeżycia

chorych z MPS VI w zależności m.in. od poziomu GAG w moczu. Nie odnaleziono natomiast żadnej publikacji dotyczącej badania *Survey*, zawierającej wyniki, w których analizowano by stosowania galsulfazy u chorych. Obecnie, badanie *ReSurvey* stanowi źródło danych praktycznego zastosowania galsulfazy dla najdłuższego okresu obserwacji (10 lat).

Na podstawie zaprezentowanych w przeglądzie wyników stwierdzono, iż stosowanie zastępczej terapii enzymatycznej (galsulfaza) prowadzi o istotnej redukcji poziomu GAG w moczu, a także do poprawy wydolności oraz mobilności u chorych. Co więcej, zaobserwowano poprawę jakości życia poprzez zmniejszenie ciężkości objawów choroby, m.in. bólu i sztywności stawów, poprawę parametrów antropometrycznych, a także stabilizację czynności serca i płuc. Na podstawie wyników randomizowanego badania *ASB-03-05*, w grupie kontrolnej (w przeciwieństwie do chorych otrzymujących galsulfazę) wykazano brak istotnej poprawy ocenianych parametrów względem wartości początkowych. Zmiany te zaobserwowano w tej grupie chorych, po wprowadzeniu aktywnego leczenia galsulfazą (badanie *ASB-03-06*).

Ponadto, w badaniu *ReSurvey*, na podstawie wykonanego porównania z grupą chorych nieleczonych galsulfazą, w oparciu o dodatkowe dane z badania *Survey*, analizie poddano prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia chorych względem w zależności od wieku oraz od początkowego poziomu GAG w moczu. Na podstawie analizy podgrup stwierdzono, że u chorych z poziomem GAG w moczu >200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ podczas oceny wyjściowej (N=74) wskaźnik śmiertelności wynosił 85,7% (6/7) w grupie chorych nieleczonych enzymatycznie, w porównaniu z 17,9% (12/67) w grupie chorych, którym podawano rhASB, co stanowi różnicę 67,8% pomiędzy tymi dwoma grupami. Wiek chorych w tych 2 grupach w chwili włączenia do badania był porównywalny (odpowiednio 9,4 i 9,3 lata). Natomiast u chorych, u których poziom GAG w moczu wynosił ≤ 200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ podczas oceny wyjściowej (N=40) wskaźnik śmiertelności wynosił 14,3% (1/7) w grupie chorych nieleczonych enzymatycznie, w porównaniu z 6,1% (2/33) w grupie chorych poddanych terapii rhASB, co stanowi 8,2% różnicy pomiędzy tymi dwoma grupami (odnotowano tylko 3 zgony u chorych z niższym wyjściowym poziomem GAG w moczu). Można zatem spodziewać się, iż stosowanie rhASB może wydłużać życie chorego.

Profil bezpieczeństwa galsulfazy został uznany za korzystny. Pomimo występowania zdarzeń/działań niepożądanych u prawie wszystkich chorych, zaburzenia te miały charakter łagodny lub umiarkowany i były podatne na leczenie. Ponadto, uznano iż częste występowanie zdarzeń niepożądanych związane było przede wszystkim ze specyficznymi objawami choroby. [REDACTED]



W omawianym przeglądzie stosunek korzyści do ryzyka dla leku Naglazyme® został uznany za korzystny. Wniosek ten poparto wynikami badań klinicznych oraz długoletnimi obserwacjami praktyki klinicznej, przy uwzględnieniu że jest to jedyny dostępny i skuteczny lek w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu VI.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące charakterystyki oraz wyników i wniosków ww. badań, które zostały przedstawione w raporcie BioMarin oraz uzupełnione o dane z właściwych publikacji do poszczególnych badań. Szczegółowa charakterystyka badań, wyniki wraz z interpretacją i wnioskowaniem przeprowadzonym przez autorów przeglądu, została zaprezentowana w załączniku (rozdział 10.1).

Tabela 7.
Charakterystyka oraz wnioski z badań pierwotnych włączonych do analizy, przedstawionych w raporcie BioMarin

Badanie	ASB-03-05 (ASB-03-06)	ASB-01-04	ReSurvey [^]	CSP ^{^^}	Kampmann 2014 ^{^^^}
Typ badania	<p>RCT, międzynarodowe, wielośrodkowe; złożone z 2 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ASB-03-05: faza podwójnie zaślepiona (24 tyg.); ⊗ ASB-03-06: faza otwarta (po 24 tyg. wszyscy chorzy otrzymywali interwencję badaną). <p>AOTMiT: IIA <i>superiority</i></p>	<p>Eksperymentalne, bez grupy kontrolnej, międzynarodowe, dwuśrodkowe</p> <p>AOTMiT: n/o¹⁶ (w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego typu badania)</p>	<p>Obserwacyjne, przekrojowe, międzynarodowe, wielośrodkowe</p> <p>AOTMiT: n/o (w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego typu badania)</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, międzynarodowe, wielośrodkowe (wstępne wyniki – badanie niezakończone)</p> <p>AOTMiT: n/o (w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego typu badania)</p>	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe</p> <p>AOTMiT: n/o (w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego typu badania)</p>
Opis randomizacji / przydział chorych do grup	<p>Randomizacja blokowa. Chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1. Chorych stratyfikowano w oparciu o pierwotny ośrodek leczenia.</p> <p>Następnie po 24 tyg., wszystkich chorych zaklasyfikowano do grupy otrzymującej rhASB.</p> <p>Do badania włączono wszystkich chorych spełniających kryteria włączenia.</p>	<p>Do badania włączano chorych spełniających kryteria włączenia z jednego z dwóch ośrodków.</p> <p>Każdy chory musiał uczestniczyć w 2 częściach badania: część I (2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia – w celu wykonania pomiarów początkowych) oraz część II (leczenie).</p>	<p>Do badania włączano wszystkich chorych uczestniczących w badaniu Survey i spełniających kryteria włączenia.</p>	<p>Do badania włączano wszystkich chorych spełniających kryteria włączenia, monitorowanych od września 2005 roku.</p>	<p>Do badania włączano wszystkich chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych w szpitalu klinicznym w Moguncji pomiędzy 2000 a 2009 r. (bez względu na wiek oraz poziom GAG w moczu).</p>

¹⁶ niemożliwe do określenia

Badanie	ASB-03-05 (ASB-03-06)	ASB-01-04	ReSurvey [^]	CSP ^{^^}	Kampmann 2014 ^{^^^}
Ocena wiarygodności	Jadad: 5/5	NICE: 6/8 (brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno do badania, brak wyników w podziale na podgrupy)	NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno do badania)	NICE: n/d (badanie niezakończone)	NICE: 6/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno do badania)
Liczba ośrodków	42 (Niemcy, Brazylia, Hiszpania, Stany Zjednoczone, Francja, Włochu, Portugalia, Wielka Brytania, Tajwan)	2 (Australia, Stany Zjednoczone)	7 (Europa, Stany Zjednoczone, Australia, Brazylia)	39* (Stany Zjednoczone, Europa)	1 (Niemcy)
Okres obserwacji (OBS)	OBS do 96 tyg. (skuteczność) lub 159 tyg. (bezpieczeństwo): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ASB-03-05: faza podwójnie zaślepiona (24 tyg.); ⊗ ASB-03-06: faza otwarta (do 96. tyg. lub 159. tyg.). 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena skuteczności – 144 tyg.; ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa – 214 tyg. 	10 lat (około 520 tyg.)	15 lat ^{**}	Średni okres obserwacji: 5,6 lat (około 291 tyg.)
Populacja	Chorzy w wieku około 12 lat, z rozpoznaniem MPS VI.	Chorzy w wieku około 12,7 lat, z rozpoznaniem MPS VI (szybko postępująca postać choroby).	Chorzy (średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia – 6,8 lat), z rozpoznaniem MPS VI.	Chorzy (średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia – 13 lat), z rozpoznaniem MPS VI.	Chorzy (średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia – 14,6 lat), z rozpoznaniem MPS VI.

Badanie	ASB-03-05 (ASB-03-06)	ASB-01-04	ReSurvey [^]	CSP ^{^^}	Kampmann 2014 ^{^^^}
Kryteria włączenia	<p>Kryteria włączenia: wiek ≥ 7 lat; rozpoznanie potwierdzone na podstawie testów biochemicznych lub genetycznych; chorzy w chwili kwalifikacji do badania zdolni do samodzielnego przejścia w czasie 6 minut, od 5 do 270 metrów, (lub nie więcej niż 400 metrów w czasie 12 minut).</p> <p>Kryteria wykluczenia: istotny klinicznie ucisk rdzenia kręgowego lub stan zdrowia mogący wpływać na stosowanie się chorych do zaleceń w czasie trwania badania (ang. <i>compliance</i>).</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek od 6. do 22. r.ż.; rozpoznanie potwierdzone na podstawie testów biochemicznych lub genetycznych; chorzy w chwili kwalifikacji do badania zdolni do samodzielnego przejścia w czasie 6 minut, co najmniej 1, ale nie więcej niż 250 metrów.</p>	<p>Kryteria włączenia: rozpoznanie MPS VI, udział we wcześniejszym badaniu <i>Survey</i>.</p>	<p>Kryteria włączenia: rozpoznanie potwierdzone na podstawie upośledzenia aktywności fibroblastów lub leukocytów (test suchej kropli krwi), wyrażenie zgody na udział w badaniu (dotyczy m.in. chorych poniżej 18 r.ż.); chęć poddania się badaniom w ramach wstępnej kwalifikacji.</p>	<p>Kryteria włączenia: rozpoznanie potwierdzone na podstawie wyników badań genetycznych lub enzymatycznych, wyrażenie zgody na udział w badaniu.</p>
Liczebność populacji	<p>ASB-03-05: Grupa badana: N¹⁷=19 Grupa kontrolna: N=20</p> <p>ASB-03-06: Grupa badana: N=19 Grupa kontrolna: N=19</p>	N=10	<p>Chorzy otrzymujący rhASB: * N=55; * N=103 (analiza przeżycia u chorych włączonych do badania <i>Survey</i>).</p>	<p>Chorzy otrzymujący rhASB: N=162</p>	<p>Chorzy otrzymujący rhASB: N=29</p>

¹⁷ Liczba chorych w grupie

Badanie	ASB-03-05 (ASB-03-06)	ASB-01-04	ReSurvey [^]	CSP ^{^^}	Kampmann 2014 ^{^^^}
Utrata chorych	Z badania utracono 1 chorego (2,6%) z grupy PLC.	Z badania nie utracono żadnego chorego.	Z oceny przeżycia utracono 4 (3,3%) z 121 chorych.	Z badania utracono 17 chorych (9,9%), w tym 8 w wyniku zgonu chorego, 4 z powodu nieprawidłowego rozpoznania, 2 chorych utracono z obserwacji, po 1 chorym z powodu wycofania zgody, w wyniku rezygnacji ośrodka z udziału w badaniu oraz z innej przyczyny.	n/d (retrospektywny charakter badania)
Sponsor	BioMarin Pharmaceutical Inc.	BioMarin Pharmaceutical Inc.	BioMarin Pharmaceutical Inc. oraz National Institutes of Health / National Center for Research Resources	BioMarin Pharmaceutical Inc. oraz National Center for Research Resources	BioMarin Europe Ltd.
Interwencja/komparator	Chorzy otrzymywali leczenie w formie dożylnych infuzji preparatu rhASB w dawce 1,0 mg/kg lub placebo, rozpuszczonych w objętości 250 ml sterylnego 0,9% roztworu chlorku sodu. Roztwór ten podawano w czasie 4 godzin, raz w tygodniu.	Chorzy otrzymywali leczenie w formie dożylnych infuzji preparatu rhASB w dawce 1,0 mg/kg rozpuszczonego w 0,9% roztworze chlorku sodu. Roztwór ten podawano w czasie 4 godzin, raz w tygodniu.	Chorzy stosowali produkt leczniczy Naglyzme® (N=55 chorych). Czterech chorych nie otrzymało tego preparatu.	Chorzy stosowali produkt leczniczy Naglyzme® (N=162 chorych). Większość otrzymywała dawkę 1 mg/kg/tydzień, jednak 5 chorych nie otrzymywało preparatu zgodnie z dawkowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego.	Chorzy stosowali galsulfazę – produkt leczniczy Naglyzme® (N=29 chorych).

Badanie	ASB-03-05 (ASB-03-06)	ASB-01-04	ReSurvey [^]	CSP ^{^^}	Kampmann 2014 ^{^^^}
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 12MWT; ⊗ 3MSCT; ⊗ poziom GAG w moczu; ⊗ odpowiedź na leczenie (redukcja poziomu GAG ≥50% względem wartości początkowych); ⊗ ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego (ból stawów; sztywność stawów, test uchwycenia monety); ⊗ ocena czynności płuc; ⊗ ocena czynności serca; ⊗ ocena miana przeciwciał; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ poziom GAG w moczu; ⊗ 12MWT; ⊗ 3MSCT; ⊗ wydłużony Test „Wstań i Idź” (ang. <i>Expanded Timed Get-up-and-Go</i>); ⊗ ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego (test zakresu ruchów barku, siła chwytania i ściskania, ból i sztywność stawów; ⊗ jakość życia; ⊗ badanie czynności serca; ⊗ badania czynności płuc; ⊗ ocena aktywności fizycznej; ⊗ saturacja tlenem podczas snu; ⊗ gęstość mineralna kości; ⊗ ocena objawów okulistycznych; ⊗ ocena rozwoju; ⊗ ocena powiększenia narządów wewnętrznych; ⊗ ocena miana przeciwciał. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ poziom GAG w moczu; ⊗ parametry antropometryczne (wysokość ciała); ⊗ ocena czynności płuc (natężona pojemność życiowa, natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa); ⊗ 6MWT; ⊗ ocena czynności serca; ⊗ jakość życia; ⊗ ocena przeżycia całkowitego (m.in. względem poziomu GAG w moczu). 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ poziom GAG w moczu; ⊗ miano przeciwciał; ⊗ parametry antropometryczne (wysokość ciała, masa ciała); ⊗ 6MWT; ⊗ 12MWT; ⊗ 3MSCT; ⊗ badanie czynności płuc; ⊗ ocena objawów okulistycznych; ⊗ ocena audiometryczna; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	<p>Ocena czynności serca (ocena zastawek, nadciśnienie płucne, przeładowanie lewej komory, niedomykalność mitralna, stenoza aortalna).</p>

Badanie	ASB-03-05 (ASB-03-06)	ASB-01-04	ReSurvey [^]	CSP ^{^^}	Kampmann 2014 ^{^^^}
Wyniki i wnioski – skuteczność	<p>Podczas 24-tyg. podwójnie zaślepionej fazy badania, raportowano istotnie statystycznie różnice w odniesieniu do 12MWT, 6MWT, poziomu GAG w moczu oraz odpowiedzi na leczenie (redukcja o $\geq 50\%$ poziomu GAG w moczu), na korzyść grupy rhSB względem PLC.</p> <p>Ponadto, u chorych w grupie PLC w zaślepionej fazie badania (w przeciwieństwie do chorych w grupie badanej) nie zaobserwowano istotnej statystycznie poprawy w odniesieniu do żadnego z ocenianych parametrów.</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia rhASB (w obu grupach chorych) odnotowano istotną statystycznie poprawę zarówno w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych jak i oceny mobilności, wydolności oraz jakości życia chorych.</p>	<p>Stosowanie rhASB spowodowało redukcję poziomu GAG w moczu, a także ciężkości objawów tj. ból i sztywność stawów. Poprawę zaobserwowano również w ocenie wydolności oraz mobilności chorych.</p>	<p>Długotrwałe leczenie rhASB wiązało się z poprawą wydolności oraz czynności płuc, a także z obniżeniem poziomu GAG w moczu, poprawą parametrów antropometrycznych i stabilizacją czynności serca. Na podstawie porównania z grupą chorych nieleczonych, stwierdzono również, iż prawdopodobieństwo przeżycia jest wyższe u chorych z niższym poziomem GAG w moczu.</p>	<p>Terapia rhASB prowadziła do istotnej redukcji poziomu GAG w moczu. W czasie trwania badania zaobserwowano ciągłą poprawę parametrów związanych z mobilnością, wydolnością oraz wzrostem u chorych. Nie zaobserwowano istotnych zmian parametrów czynności serca, audiometrii czy ostrości widzenia.</p>	<p>Długotrwałe leczenie rhASB prowadzi do stabilizacji czynności serca u chorych.</p>
Ocena miana przeciwciał	<p>Miano przeciwciał nie było skorelowane z wystąpieniem któregokolwiek ze zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie infuzji, ani też ze skutecznością leczenia (poziom GAG w moczu, wyniki 12MWT lub 3MSCT).</p>	<p>Miano przeciwciał nie było skorelowane z którymkolwiek zdarzeniem niepożądanym.</p>	<p>W badaniu nie oceniano miana przeciwciał.</p>	<p>Miano przeciwciał nie było skorelowane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz skutecznością leczenia (6MWT).</p>	<p>W badaniu nie oceniano miana przeciwciał.</p>

Badanie	ASB-03-05 (ASB-03-06)	ASB-01-04	ReSurvey [^]	CSP ^{^^}	Kampmann 2014 ^{^^^}
Wyniki i wnioski – profil bezpieczeństwa	<p>Podczas 24-tyg. podwójnie zaślepionej fazy badania, nie raportowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń/działań niepożądanych.</p> <p>W całym czasie trwania badania, u wszystkich chorych raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych, niemniej jednak najczęściej były to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie prowadziły do przerwania leczenia.</p>	<p>U wszystkich chorych raportowano występowania zdarzeń niepożądanych. Uznano większość z tych zdarzeń za wynikłe z progresji choroby.</p>	<p>W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Profil bezpieczeństwa galsulfazy u chorych nie odbiegał od aktualnego stanu wiedzy na temat analizowanej populacji. Większość raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych stanowiły zdarzenia/działania o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, poddające się leczeniu.</p>	<p>W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa.</p>

[^]w badaniu uczestniczyło również 4 chorych, którzy nie otrzymali galsulfazy (analiza przeżycia obejmowała 14 nieleczonych chorych). W opinii analityków, z uwagi na cel i metodykę badania nie można zakwalifikować go jako badania z grupą kontrolną, a chorzy nieleczeni zostali uznani jako podgrupa w badaniu

^{^^}w analizowanym okresie obserwacji w badaniu uczestniczyło również 10 chorych, którzy nie otrzymali galsulfazy (w przeglądzie przedstawiono odrębne wyniki dla tej podgrupy chorych). W opinii analityków, z uwagi na cel i metodykę badania nie można zakwalifikować go jako badania z grupą kontrolną, a chorzy nieleczeni zostali uznani jako podgrupa w badaniu

[#]w badaniu uczestniczyło ogółem 44 chorych (w publikacji analizowano wyniki dla 25 chorych otrzymujących galsulfazę, których była możliwa co najmniej jedna ocena w czasie okresu obserwacji)

*informacja odnaleziona w publikacji *Hendriksz 2013*

^{**}w raporcie BioMarin przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji oraz dla większej liczby chorych, niż w odnalezionej publikacji *Hendriksz 2013* (odpowiednio 8 lat i 172 chorych vs 5 lat i 132 chorych). Dane te prawdopodobnie pochodzą z nieopublikowanych źródeł

6.8. Dodatkowe badania pierwotne włączone do analizy

6.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 2 badania jednoramienne, które nie zostały uwzględnione w raporcie BioMarin, opisanym w rozdziale 6.7.2:

- ⊕ eksperymentalne badanie *Brands 2013*, przeprowadzone z udziałem 11 chorych z ośrodka w Holandii;
- ⊕ obserwacyjne badanie *Horovitz 2013*, przeprowadzone z udziałem 34 chorych z 15 ośrodków w Brazylii.

Celem badania *Brands 2013* była ocena stosowania galsulfazy u 11 chorych leczonych w szpitalu uniwersyteckim w Holandii oraz jej wpływ na jakość życia, natomiast celem badania *Horovitz 2013* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania galsulfazy u dzieci poniżej 5. roku życia. Dane chorych z badania *Horovitz 2013* zbierane były przez lekarzy prowadzących w danym ośrodku, na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej. W obydwóch badaniach brali udział chorzy ze stwierdzoną mukopolisacharydozą typu VI. Jakość badań oceniono w skali NICE na 6 (badanie *Horovitz 2013*) oraz na 5 (badanie *Brands 2013*) spośród 8 możliwych do uzyskania punktów.

Mediana okresu obserwacji w badaniu *Brands 2013* wynosiła 3,7 lat, natomiast w badaniu *Horovitz 2013* – około 2,5 roku (29,5 mies.). Wszyscy analizowani chorzy otrzymywali zastępcze leczenie enzymatyczne – galsulfazę, w dawce 1 mg/kg m.c.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ww. badań pierwotnych.

Tabela 8.
Charakterystyka badań *Brands 2013* oraz *Horovitz 2013*

Badanie	<i>Brands 2013</i>	<i>Horovitz 2013</i>
Typ badania	Eksperymentalne, bez grupy kontrolnej, jednoośrodkowe AOTMiT: n/o testowana hipoteza: n/d	Obserwacyjne, retrospektywne, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe AOTMiT: n/o testowana hipoteza: n/d
Przydział chorych do grupy	Do badania włączano wszystkich chorych spełniających kryterium włączenia	Do badania włączano chorych, u których udzielono zgody na dostęp do dokumentacji medycznej. Dane zbierane były przez lekarzy prowadzących w danym ośrodku.
Ocena wiarygodności	NICE: 5/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno do badania, brak wyników w podziale na podgrupy)	NICE: 6/8 (brak jasno zdefiniowanych punktów końcowych, brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno do badania)

Badanie	Brands 2013	Horovitz 2013
Liczba ośrodków	1 (Holandia)	15 (Brazylia)
Okres obserwacji (czas trwania leczenia)	Mediana: 3,7 (1,3-5,4) lat	Mediana: 29,50 (1; 56) mies. (około 2,5 roku)
Utrata chorych	Z badania nie utracono żadnego chorego	n/d (retrospektywny charakter badania)
Analiza statystyczna	p-wartość<0,05 (porównanie względem wartości początkowych)	b/d
Populacja: Kryteria włączenia /wykluczenia chorych	Chorzy z MPS VI potwierdzona na podstawie niedoboru arylosulfatazy B w fibroblastach oraz analizy DNA ¹⁸ .	Chorzy ze stwierdzoną MPS VI w wieku <5 lat.
Sponsor	Unia Europejska	BioMarin Pharmaceutical Inc.
Interwencja	Galsulfaza w dawce 1 mg/kg m.c.	Galsulfaza w dawce 1 mg/kg m.c. i.v.
Charakterystyka chorych		
Liczebność populacji	N=11	N=34
Mężczyźni, n (%)	7 (63,6)	21 (61,7)
Wiek w momencie rozpoznania, mediana (zakres)	5,1 (0,7; 10,2) lat	28,50 (-2,00; 46,00)* mies.
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres)	6,8 (2; 18,3) lat	38,50 (0,17; 58,00) mies.
Poziom GAG w moczu przed rozpoczęciem leczenia, mediana (zakres) [µg/mg kreatyniny]	231 (106; 1287)	516,00 (b/d) Średnia=553,35 (SD=452,63)**
Punkty końcowe oceniane w analizie		
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena parametrów laboratoryjnych (znormalizowany poziom GAG w moczu); ⊗ ocena jakości życia; ⊗ ocena czynności serca; ⊗ ocena czynności płuc; ⊗ ocena powiększenia narządów; ⊗ ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego; ⊗ ocena audiometryczna; ⊗ ocena miana przeciwciał. 	<p>Oceny parametrów dokonywali lekarze z danych ośrodków na podstawie dostępnej dokumentacji chorych.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zgony; ⊗ ocena parametrów laboratoryjnych (znormalizowany poziom GAG w moczu); ⊗ ocena czynności serca; ⊗ ocena czynności płuc; ⊗ ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego; ⊗ ocena objawów okulistycznych; ⊗ ocena objawów audiometrycznych; ⊗ ocena parametrów antropometrycznych (wysokość ciała, masa ciała, obwód głowy); ⊗ ocena rozwoju psychoruchowego.
Profil bezpieczeństwa	Nie oceniano	Oceniano działania niepożądane.

¹⁸ ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy

Badanie	Brands 2013	Horovitz 2013
Punkty końcowe nieoceniane w analizie		
Analiza skuteczności	Brak	Punkty końcowe, w których niemożliwe jest stwierdzenie czy ich ocena dotyczyła momentu włączenia chorego do badania czy okresu obserwacji w czasie leczenia.

*chorobę u jednego chłopca rozpoznano prenatalnie

**wartość parametru dostępne dla N=26 chorych

6.8.2. Punkty końcowe

W ramach niniejszej analizy przedstawiono następujące punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności, oceniane w badaniach *Brands 2013* oraz *Horovitz 2013*:

- ⊕ zgony (zgony niezwiązane ze stosowanym leczeniem);
- ⊕ ocena parametrów laboratoryjnych (znormalizowany poziom GAG w moczu);
- ⊕ ocena jakości życia (kwestionariusze TAPQOL oraz TACQOL¹⁹);
- ⊕ ocena czynności serca (m.in. LVMI²⁰, IVSd²¹, funkcjonowanie zastawek serca);
- ⊕ ocena czynności płuc (m.in. FVC, ocena OSAS²², ocena bezdechu sennego, częstość konieczności wykonywania adenoidektomii lub tansillektomii);
- ⊕ ocena powiększenia narządów wewnętrznych (poprzez ocenę zmiany wymiarów śledziony oraz wątroby);
- ⊕ ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego (ruchomość stawów);
- ⊕ ocena objawów okulistycznych;
- ⊕ ocena audiometryczna (pogorszenie lub poprawa słuchu);
- ⊕ ocena parametrów antropometrycznych (wysokość ciała, masa ciała, obwód głowy);
- ⊕ ocena rozwoju psychoruchowego;
- ⊕ ocena miana przeciwciał.

Ponadto, w badaniu *Horovitz 2013* ocenie poddano również profil bezpieczeństwa stosowania galsulfazy (działania niepożądane), które zaprezentowano zgodnie z systemem służącym do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) (MedDRA, ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

¹⁹ duńskie wersje kwestionariuszy TNO-AZL: kwestionariusz oceniający jakość życia u dzieci (TACQOL, ang. *TNO-AZL Child Quality of Life Questionnaire Child Form for children*) oraz kwestionariusz oceniający jakość życia u dzieci w wieku przedszkolnym (TAPQOL, ang. *TNO-AZL Questionnaire for Preschool Children's Health-Related Quality of Life*)

²⁰ ang. *left-ventricular mass index*, indeks masy lewej komory serca

²¹ ang. *interventricular septum thickness in diastole*, grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu

²² ang. *obstructive sleep apnea syndrome*, syndrom obturacyjnego bezdechu sennego

Okres obserwacji dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *Brands 2013* był zróżnicowany i wynosił od 2,5 do 4,1 lat. Ponadto, w badaniu tym ocenie poddano miano przeciwciał po 24 tyg. leczenia (około 0,5 roku). W badaniu *Horovitz 2013* z uwagi na retrospektywny jego charakter, przyjęto ten sam okres obserwacji dla wszystkich punktów końcowych, który wynosił 2,5 roku.

Analizując badanie *Horovitz 2013*, nie oceniano takich punktów końcowych, dla których niemożliwe było stwierdzenie czy ich ocena dotyczyła momentu włączenia chorego do badania, czy okresu obserwacji w czasie leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

Tabela 9.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *Brands 2013* oraz *Horovitz 2013*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Zgony	<i>Horovitz 2013</i>	Oceniano częstość występowania zgonów.	Im wyższy odsetek zgonów, tym mniej skuteczne leczenie.	MPS VI jest wielonarządową chorobą progresującą, która prowadzi do przedwczesnego zgonu. Zgony uznano za istotne klinicznie dla analizowanej populacji chorych.
Parametry laboratoryjne	<i>Brands 2013</i>	Ocena znormalizowanego poziomu GAG w moczu – metoda oznaczania stężenia ftalanu dimetylu. Wynik znormalizowano względem stężenia kreatyniny w moczu.	Im niższy znormalizowany poziom GAG w moczu, tym skuteczniejsze leczenie. Niższy poziom GAG może wiązać się z dłuższym czasem przeżycia [32].	Nie odnaleziono informacji dotyczącej istotności klinicznej znormalizowanego poziomu GAG w moczu w analizowanym problemie zdrowotnym. Uwzględnienie tego punktu końcowego pozwala przedstawić obiektywne dowody odnośnie skuteczności terapii.
	<i>Horovitz 2013</i>	Ocena znormalizowanego poziomu GAG w moczu.		
Jakość życia	<i>Brands 2013</i>	Jakość życia oceniano za pomocą holenderskich wersji kwestionariusza TNO-AZL: kwestionariusz oceniający jakość życia u dzieci (TACQOL) oraz kwestionariusz oceniający jakość życia u dzieci w wieku przedszkolnym (TAPQOL). Kwestionariusz TACQOL przeznaczony jest dla rodziców dzieci w wieku 6-15 lat i składa się z 7 domen: ciało, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie motoryczne, funkcjonowanie w życiu codziennym, procesy poznawcze, pozytywne emocje, negatywne emocje. Natomiast kwestionariusz TAPQOL przeznaczony jest dla rodziców dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat i składa się z 12 domen: problemy z płucami, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie motoryczne, pozytywny nastrój, problemy ze snem, żywotność, komunikacja, problemy żołądkowe, problemy ze skórą, apetyt, zachowanie oraz niepokój. W obrębie obu kwestionariuszy ocenie poddawano	Wyższy wynik uzyskany w kwestionariuszu TACQOL oraz TAPQOL świadczy o lepszej jakości życia, a więc skuteczności leczenia.	Jakość życia uznano za istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę wyniku kwestionariusza TACQOL oraz TAPQOL należy uznać za istotną klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		poszczególne domeny, bez sumowania wyników ze wszystkich domen. Wyniki obydwu kwestionariuszy transponowano na skale 100-punktową. Wynik porównywano względem wartości referencyjnych otrzymanych dla osób zdrowych, w tym samym wieku jako osoby badane.		
Czynność serca	Brands 2013	Za pomocą elektrokardiogramu (EKG) lub echokardiogramu. Ocena IVSd. LVMI obliczano za pomocą wzoru Devereux, w przeliczeniu na powierzchnię ciała względem wartości referencyjnych. Wynik Z-score w przedziale -2 do +2 interpretuje się jako wynik w granicach normy.	Wartość parametrów oceniających czynność serca/płuc bliżej normy, świadczy o skuteczniejszym leczeniu.	Nie odnaleziono informacji dotyczącej istotności klinicznej parametru.
	Horovitz 2013	Ocena za pomocą echokardiogramu.		
Czynność płuc	Brands 2013	Ocena FVC mierzona u chorego w pozycji pionowej za pomocą pneumografu – do oceny brano pod uwagę najwyższy wynik spośród 3 wykonanych pomiarów. Ocena polisomnograficzna OSAS za pomocą wskaźnika obturacyjnego bezdechu/sptyczenia oddechu (OAH, ang. <i>obstructive apnea and hypopnoea index</i>) definiowanego jako liczba raportowanych bezdechów lub sptyczenia oddechu w całym czasie trwania snu (OSAS stwierdzano gdy OAH wynosił > 1/godzinę).	Powiekszenie wymiarów wątroby/śledziony świadczy o niewydolności tych narządów.	Nie odnaleziono informacji dotyczącej istotności klinicznej parametru.
	Horovitz 2013	Ocena bezdechu sennego.		
Powiekszenie narządów wewnętrznych	Brands 2013	Ocena powiększenia narządów wewnętrznych poprzez ocenę palpacyjną zmiany wymiarów wątroby poniżej prawego łuku żebrowego, linii środkowo-obojczykowej oraz zmiany wymiarów śledziony poniżej lewego łuku żebrowego.		Nie odnaleziono informacji dotyczącej istotności klinicznej parametru.
Czynności układu mięśniowo-szkieletowego	Brands 2013	Ocena ruchomości stawów (ramiennego, biodrowego, kolanowego, łokciowego) przy użyciu goniometru. Wyznaczano średnią wartość dla stawów umieszczonych po prawej i lewej stronie ciała.	Wyniki poniżej wartości prawidłowych (175-180 stopni) świadczą o progresji choroby.	Nie odnaleziono informacji dotyczącej istotności klinicznej ocenianych parametrów, jednakże ograniczenie ruchomości stawów prowadzi do znacznego upośledzenia kończyn, wpływając na rozwój psychoruchowy oraz punkt
	Horovitz 2013	Ocena ucisku rdzenia kręgowego.	Ucisk rdzenia kręgowego świadczy o progresji choroby.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				istotny klinicznie, jakim jest jakość życia.
Ocena audiometryczna	Brands 2013	Ocena za pomocą audiometru – oceniano pogorszenia lub poprawę słuchu oraz stopień utraty słuchu zgodnie z klasyfikacją Goodmana (wskaźnik Fletchera) – łagodna utrata słuchu: 25-40 dB, umiarkowana utrata słuchu: 40-55 dB, ciężka utrata słuchu 55-90+ dB).	Występowanie niedosłuchu / objawów okulistycznych świadczy o progresji choroby.	Nie odnaleziono informacji dotyczącej istotności klinicznej parametrów, jednakże występowanie zaburzeń wzrostu, niedosłuchu oraz objawów okulistycznych wpływa niekorzystnie na rozwój psychoruchowy oraz na istotny klinicznie punkt końcowy jakim jest jakość życia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę parametrów antropometrycznych w analizowanym problemie zdrowotnym można uznać za istotną klinicznie.
	Horovitz 2013	Ocena audiometryczna niedosłuchu.		
Ocena okulistyczna	Horovitz 2013	Częstość występowania objawów okulistycznych oceniano w różnych punktach czasowych u poszczególnych chorych.		
Parametry antropometryczne	Horovitz 2013	Ocena wysokości ciała, masy ciała oraz obwodu głowy – przy użyciu siatek centylowych. Wynik znajdujący się pomiędzy 3. a 97. centylem interpretuje się jako wynik w granicach normy [30].	Wartość parametrów antropometrycznych bliżej normy (kanały siatek centylowych), świadczy o skuteczniejszym leczeniu.	
Rozwój psychoruchowy	Horovitz 2013	Oceniano rozwój psychoruchowy w zakresie opóźnienia mowy oraz czynności motorycznych.	Brak opóźnienia mowy lub czynności motorycznych świadczy o skuteczniejszym leczeniu.	
Miano przeciwciał	Brands 2013	Ocena przeciwciał IgG (immunoglobuliny G) anty-rhASC metodą ELISA ²³ z użytym rozcieńczeniem w stosunku 50 do 3 906 250.	Wyższe miano przeciwciał może wpływać na ograniczenie odpowiedzi na leczenie, nie oznacza to jednak obniżenia skuteczności leczenia [4].	Nie odnaleziono informacji dotyczącej istotności klinicznej parametru. Skuteczność leczenia, częstość występowania oraz nasilenie reakcji nie mogą być przewidziane na podstawie wysokości miana przeciwciał przeciw galsulfazie [4].

²³ ELISA, ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*, test immunoenzymatyczny

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	Horovitz 2013	<p>Bezpieczeństwo było analizowane przez cały czas trwania badania.</p> <p>Według Cochrane Handbook [14] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [14]</p>

6.8.1. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE [8].

Według zaleceń GRADE, jakość danych z randomizowanego badania *ASB-03-05* (podwójnie zaślepienie badanie kliniczne) oceniono jako wysoką. Z uwagi na metodykę pozostałych ocenianych badań (badania obserwacyjne oraz eksperymentalne bez grupy kontrolnej), jakość ich powinna zostać oceniona na bardzo niską. Jednakże biorąc pod uwagę specyfikę populacji docelowej (choroba ultra rzadka) oraz fakt, że przedstawiono dane dla długiego okresu obserwacji, a także istotnych punktów końcowych takich jak jakość życia, uznano, że jakość uwzględnionych danych należy ocenić jako średnią.

Krytyczną wagę przydzielono wszystkim ocenianym punktom końcowym (z wyjątkiem oceny miana przeciwciał – z uwagi na brak danych, czy parametr ten ma jednoznaczny wpływ na skuteczność stosowania galsulfazy oraz występowanie działań niepożądanych), ponieważ na ich podstawie możliwa jest ocena zmian w zróżnicowanych zaburzeniach charakterystycznych dla ocenianej jednostki chorobowej, jaką jest mukopolisacharydoza typu VI i można je uznać za istotne klinicznie lub mające wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe.

6.8.2. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa badania *Brands 2013* oraz *Horovitz 2013*

W ramach niniejszej analizy przedstawiono punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności oraz jakości życia, oceniane w badaniach *Brands 2013* oraz *Horovitz 2013*. Ponadto, w badaniu *Horovitz 2013* ocenie poddano również profil bezpieczeństwa stosowania galsulfazy (działania niepożądane).

Okres obserwacji dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *Brands 2013* był zróżnicowany i wynosił od 2,5 do 4,1 lat. Ponadto, w badaniu tym ocenie poddano miano przeciwciał po 24 tyg. leczenia (około 0,5 roku). W badaniu *Horovitz 2013* z uwagi na retrospektywny jego charakter, przyjęto ten sam okres obserwacji dla wszystkich punktów końcowych, który wynosił 2,5 roku.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki z badania *Brands 2013* oraz badania *Horovitz 2013*.

6.8.2.1. Badanie *Brands 2013*

W badaniu *Brands 2013* po rozpoczęciu leczenia galsulfazą, raportowano istotną statystycznie redukcję poziomu GAG w moczu u chorych – u blisko połowy chorych (45,5%), po około

3,7 latach leczenia, uzyskano prawidłowy jej poziom. Ponadto, w analizie jakości życia, w odniesieniu do większości domen ocenianych w kwestionariuszach TAPQOL (ocena dla 2 chorych) oraz TACQOL (ocena dla 6 chorych), stwierdzono poprawę wyniku. Nie odnaleziono wystarczających danych aby stwierdzić czy zmiany te były istotne statystycznie bądź klinicznie, niemniej jednak biorąc pod uwagę, iż wyniki dotyczące części domen uległy poprawie o co najmniej 20-25 punktów, można przypuszczać, że zmiany te istotnie wpłynęły na jakość życia chorych. Zaobserwowano natomiast, że obniżenie wyniku dotyczyło wyłącznie domen dotyczących niepokoju oraz negatywnych emocji.

W odniesieniu do oceny czynności narządów wewnętrznych, nastąpiła poprawa czynności serca (istotnie statystycznie obniżenie LVMI, IVSd) oraz stabilizacja czynności płuc (nie odnotowano istotnych zmian) – ocena 8 chorych dla wyniku FVC czy częstości występowania OSAS. Dodatkowo, w czasie trwania badania nie stwierdzono występowania ważnych klinicznie zaburzeń przewodnictwa elektrokardiograficznego. Raportowano natomiast znamienne statystycznie zmniejszenie rozmiarów powiększonej wątroby oraz śledziony u chorych, względem rozmiarów przed rozpoczęciem terapii.

Ponadto, zaobserwowano poprawę w zakresie ruchomości 4 stawów (ramienny, biodrowy, łokciowy, kolanowy), natomiast była ona istotna względem wartości początkowych, wyłącznie w odniesieniu do ruchomości stawu ramiennego. Ocena audiometryczna chorych, wykazała, iż poprawę słuchu stwierdzono u 2 z 8 ocenianych chorych (pogorszenie słuchu, również stwierdzono u 2 chorych).

Miano przeciwciał IgG anti-rhASB w analizowanej grupie chorych po 24 tygodniach leczenia, wynosiło 1:250 do 1:31 250. Z uwagi na małą liczebność próby nie było możliwe określenie, czy obecność przeciwciał wpływa na efekt leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie wyniki analizowane w badaniu *Brands 2013*.

Tabela 10.
Wyniki i wnioski z badania *Brands 2013*

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy		N	Wyniki	IS (zmiana zależna)	
Ocena parametrów laboratoryjnych							
<i>Brands 2013</i>	3,7	Zmiana znormalizowanego poziomu GAG w moczu względem wartości początkowych, mediana (zakres) [µg/mg kreatyniny/rok]		11	-40 (największa redukcja nastąpiła w czasie pierwszych 6 miesięcy) wartość początkowa: 231 (106; 1287)	TAK p<0,001	
		Uzyskanie prawidłowego poziomu GAG w moczu, n ²⁴ (%)	Ogółem		11	5 (45,5)	b/d
			Chorzy z wyższym początkowym poziomem GAG (554-1287 µg/mg kreatyniny)		4	0 (0,0)	b/d
			Chorzy z niższym początkowym poziomem GAG (106-231 µg/mg kreatyniny)		7	5 (7,1)	b/d
Ocena jakości życia							
<i>Brands 2013</i>	2,5	Zmiana wyniku na podstawie kwestionariusza TAPQOL [#] względem wartości początkowych, mediana		2	Problemy z płucami	33,3 wartość początkowa: 66,7	b/d
					Problemy ze snem	25,0 wartość początkowa: 56,3	b/d
					Żywotność	25,0 wartość początkowa: 58,3	b/d
					Pozytywny nastrój	50,0 wartość początkowa: 33,3	b/d

²⁴ Liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy		N	Wyniki	IS (zmiana zależna)
			Funkcjonowanie społeczne		33,4 wartość początkowa: 58,3	b/d
			Komunikacja		31,2 wartość początkowa: 43,8	b/d
			Niepokój		-50,0 wartość początkowa: 100,0	b/d
	3,6	Zmiana wyniku na podstawie kwestionariusza TACQOL ^{##} względem wartości początkowych, mediana	Ciało	6	18,8 wartość początkowa: 62,5	b/d
			Funkcjonowanie motoryczne		18,7 wartość początkowa: 56,3	b/d
			Negatywne emocje		-7 wartość początkowa: 75	b/d
Ocena czynności serca						
<i>Brands 2013</i>	3,7	Zmiana indeksu masy lewej komory serca (LVMI) względem wartości początkowych [Z-score/rok]		11	-0,35*	TAK p=0,035
	2,5-4,1	Wynik LVMI, u chorych z nieprawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem badania [Z-score]		5	≤2,8 wartość początkowa, zakres: 3,0-26,4	b/d
	3,7	Zmiana grubości przegrody międzykomorowej w rozkurczu (IVSd) względem wartości początkowych [Z-score/rok]		11	-0,25**	TAK p<0,024
		Prawidłowy wynik IVSd u chorych z nieprawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem badania, n (%)		4	4 (100,0)	b/d
		Zwiększenie niewydolności zastawki mitralnej serca, n (%)		11	3 (27,3)	b/d
		Niewydolność serca, n (%)		11	1 (9,1)***	b/d
Ważne kliniczne zaburzenia przewodnictwa elektrokardiograficznego		11	0 (0,0)	b/d		

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy	N	Wyniki	IS (zmiana zależna)	
Ocena czynności płuc						
<i>Brands 2013</i>	3,7	Prawidłowy wynik FVC, n (%), u chorych >5 r.ż.^	8	5 (62,5)	b/d	
		Częstość występowania OSAS (oceniany na podstawie wskaźnika OAHI), n (%)^^	8	2 (25,0)	b/d	
	2,8	Zmiana wyniku wskaźnika OAHI u chorego z OSAS o umiarkowanym nasileniu, średnia	1	-7,2 wartość początkowa: 8,4	b/d	
	4	Zmiana wyniku wskaźnika OAHI u chorego z prawidłowym wynikiem OAHI przed rozpoczęciem leczenia, średnia	1	4,1 wartość początkowa: 0,3	b/d	
	3,7	Adenoidektomia lub tonsillektomia, n (%)	11	0 (0,0)	b/d	
Ocena powiększenia narządów wewnętrznych						
<i>Brands 2013</i>	3,7	Zmiana wymiarów wątroby i śledziony poniżej łuku żebrowego, mediana względem wartości początkowych (zakres) [cm/rok]	Wątroba	11	Zmiana wyniku: -0,6 wartość początkowa: 4,0 (0; 7,0)	TAK p<0,001
			Śledziona		Zmiana wyniku: -0,3 wartość początkowa: 1,0 (0; 6,0)	TAK p<0,001
	Prawidłowe wymiary wątroby i śledziony, u chorych z nieprawidłowymi ich wymiarami przed rozpoczęciem badania, n (%)	Wątroba	8	<u>3 (37,5)</u>	b/d	
		Śledziona	7	<u>4 (57,1)</u>		
Ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego						
<i>Brands 2013</i>	3,7	Zwiększenie ruchomości stawów względem wartości początkowych [stopnie/rok]	Staw ramienny	11	Zmiana wyniku: 2,3 wartość początkowa: 94-152	TAK p<0,001
			Staw biodrowy	11	b/d wartość początkowa: 144-168	NIE

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy	N	Wyniki	IS (zmiana zależna)
		Stan kolanowy	9	b/d wartość początkowa: 155-173	NIE
		Staw łokciowy	5	b/d wartość początkowa: 162-174	NIE
Ocena audiometryczna^{^^^}					
Brands 2013	3,7	Pogorszenie słuchu względem wartości początkowych (łagodna lub umiarkowana utrata słuchu), n (%)	8	2 (25,0)	b/d
		Poprawa słuchu względem wartości początkowych (łagodna lub umiarkowana utrata słuchu), n (%)	8	2 (25,0)	b/d
Ocena miana przeciwciał					
Brands 2013	Okolo 0,5 [§]	Miano przeciwciał IgG anty-rhASB, zakres	11	1:250-1:31 250	b/d

#ocena jakości życia według kwestionariusz TAPQOL była możliwa u 4 chorych – ostatecznie uwzględniono wyniki otrzymane od 2 chorych (poniżej 5. roku życia); mediana TAPQOL wyniosła co najmniej 25 punktów poniżej wartości referencyjnych dla zdrowych osób dla 7 domen: problemy z płucami, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie motoryczne, pozytywny nastrój, problemy ze snem, żywotność, komunikacja. Największe różnice dotyczyły 4 pierwszych domen (mediana początkowa 65-67 punktów – wartości referencyjne: 93-100 punktów). W przypadku domen tj. problemy żołądkowe, problemy ze skórą, apetyt, zachowanie oraz niepokój, maksymalna różnica wartości początkowych względem referencyjnych wynosiła 8 punktów

##ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza TACQOL była możliwa u 7 chorych – ostatecznie uwzględniono wyniki do 6 chorych; Mediana wyniku przed rozpoczęciem badania była o co najmniej 25 punktów poniżej wartości referencyjnych dla zdrowych osób, w przypadku 2 domen: ciało oraz funkcjonowanie motoryczne

*przed rozpoczęciem terapii u 5/11 chorych wskaźnik Z-score wynosił więcej niż 2 (Z-score: 3,0-26,4) – 3 z tych chorych otrzymywało leki nasercowe przed rozpoczęciem badania. Tylko u jednego chorego z nieprawidłowym wynikiem Z-score LVMI przed leczeniem, stwierdzono normalizację tego wskaźnika po zakończeniu badania (chory z najdłuższym okresem obserwacji) – wiązało się to z redukcją zarówno LVId jak i IVSd

**przed rozpoczęciem terapii, u 4/11 chorych wskaźnik Z-score wynosił 2

***spowodowana niewydolnością zastawki mitralnej

^ocena czynności płuc była możliwa jedynie u 8 chorych (chorzy powyżej 5. roku życia); przed rozpoczęciem badania żaden z chorych nie wymagał stosowania wsparcia oddechowego; u 5 chorych przed rozpoczęciem badania wskaźnik Z-score FVC był prawidłowy i wynosił od -1,86 do 1,52; u 3 chorych wskaźnik ten wynosił poniżej -2 (kolejno: -2,24 – wynik uznany za niewiarygodny z powodu stosowania złej techniki pomiaru, -2,16 – chory pozostał stabilny w czasie obserwacji (1 rok stosowania rhASB), -4,77 – w czasie 5-letniego okresu obserwacji, wskaźnik poprawił się do wartości -2,29)

^^badanie polisomnograficzne przeprowadzono u 10 oraz u 8 chorych, odpowiednio w momencie rozpoczęcia leczenia oraz po upływie od 2,1 do 4 lat trwania terapii; u 1 chorego przed rozpoczęciem leczenia rozpoznano OSAS o umiarkowanym nasileniu (średnia wyniku wskaźnika OAH1: 8,4)
^^ocena audiometryczna była możliwa u 8 chorych (zakres wartości początkowych wskaźnika Fletchera: 7-43 dB (prawe ucho) oraz 2-53 dB (lewe ucho); do badania włączono 3 chorych z łagodną/umiarkowaną utratą słuchu; pogorszenie słuchu stwierdzono u 1 chorego z umiarkowaną utratą słuchu oraz u 1 chorego z brakiem nieprawidłowości przed rozpoczęciem badania; poprawę słuchu stwierdzono u 2 chorych z łagodną lub umiarkowaną utratą słuchu przed leczeniem
§ocenę miana przeciwciał przeprowadzono po 24 tyg.

6.8.2.2. Badanie *Horovitz 2013*

W obserwacyjnym badaniu *Horovitz 2013*, oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia galsulfazą w grupie 34 chorych poniżej 5. roku życia. Z uwagi na młody wiek chorych uczestniczących w badaniu oraz metodę zbierania wyników (odczyt z dokumentacji medycznej), ocena niektórych parametrów, np. ocena czynności płuc czy objawów okulistycznych, była możliwa dla znacznie mniejszej grupy.

Ocena zmiany poziomu GAG w moczu, po około 2,5 latach leczenia, możliwa była u 11 chorych. Osiągnięcie prawidłowego jej poziomu stwierdzono u 10 chorych (90,9%). Natomiast u 1 chorego, poziom ten był nieznacznie podwyższony i utrzymywał się na stabilnym poziomie przez cały okres obserwacji.

W czasie analizowanego okresu obserwacji, raportowano zgon u jednego chorego, jednakże uznany został jako niezwiązany ze stosowanym leczeniem.

W ocenie czynności serca przed rozpoczęciem leczenia, przerost lewej komory raportowano u 25,0% chorych. Poprawę stwierdzono u 57,1% spośród tej grupy, niemniej jednak po zakończeniu leczenia, przerost lewej komory raportowano u większego odsetka chorych (34,4%) niż początkowo. Choroba zastawek serca przed leczeniem dotyczyła ponad 60% chorych, a u większości z tych chorych w czasie trwania leczenia, uległa ona pogłębieniu. Ostatecznie, u prawie wszystkich chorych rozwinęła się choroba zastawek serca (93,8%). Bezdech senny po 2,5 latach leczenia, występował u 3 spośród ocenianych 9 chorych (przed rozpoczęciem terapii – u 4 chorych). Ucisk rdzenia kręgowego stwierdzono u 4 chorych, w tym u 2 chorych rozwinął się on w czasie trwania leczenia.

Ocenę objawów okulistycznych i audiometrycznych przeprowadzano w całym okresie obserwacji, w niewielkiej grupie chorych. U większości chorych stwierdzono wystąpienie objawów, tj. łagodne zmętnienie rogówki czy dyskretne rozrzedzenie siatkówki. Niedosłuch rozpoznano u 8 chorych przed rozpoczęciem podawania galsulfazy. Ponowna ocena 3 chorych z tej grupy, potwierdziła utrzymujący się niedosłuch u 2 osób.

Ponadto, na podstawie zbieranych danych dotyczących parametrów antropometrycznych, pomimo obserwowanego stopniowego zwiększenia wzrostu oraz masy ciała, u większego odsetka chorych obserwowano zmianę kanału centylowego na niższy aniżeli na wyższy. Należy zwrócić uwagę, iż u znacznego odsetka chorych, już przed rozpoczęciem leczenia, zarówno wysokość ciała jak i masa ciała mieściła się poniżej 3. centyla. Świadczy to o spowolnieniu tempa wzrostu u chorych, względem wartości referencyjnych w danej grupie wiekowej.

W grupie chorych z rozpoznaniem przed leczeniem opóźnieniem psychoruchowym (7 chorych), leczenie galsulfazą wpłynęło pozytywnie na dalszy prawidłowy rozwój, zarówno w zakresie mowy jak i czynności motorycznych, u 5 chorych.

Dodatkowo w badaniu *Horovitz 2013*, oceniany był profil bezpieczeństwa pod względem częstości występowania działań niepożądanych.

W czasie 2,5-letniego okresu leczenia galsulfazą, działania niepożądane raportowano u 8 (23,5%) chorych, w tym wyróżniono: nudności oraz gorączkę (po 2 chorych), a także pojedyncze przypadki tachykardii, sinicy, nadciśnienia tętniczego, ataku kaszlu, wysypki skórnej oraz dreszczy. Należy zwrócić uwagę, iż u żadnego chorego nie odnotowano działania niepożądanego o ciężkim nasileniu, związanego z infuzją leku.

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie wyniki analizowane w badaniu *Horovitz 2013*.

Tabela 11.
Wyniki i wnioski z badania Horovitz 2013

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy	Podgrupa	N	Wyniki
Skuteczność					
Zgony					
Horovitz 2013	2,5	Zgony niezwiązane ze stosowanym leczeniem	Chorzy ogółem	34	1 (2,9) (zgon w wyniku nadciśnienia płucnego, u chorego u którego stwierdzono szereg zaburzeń układu płuco-serce)
Ocena parametrów laboratoryjnych					
Horovitz 2013	2,5	Osiągnięcie prawidłowego poziomu GAG w moczu, n (%)	Chorzy ogółem	11	10 (90,9)[^]
Ocena czynności serca*					
Horovitz 2013	2,5	Choroba zastawek serca, n (%)	Chorzy ogółem	32	30 (93,8)
			Chorzy u których nie wykonano początkowych pomiarów (EKG serca)	4	4 (100,0)
		Pogorszenie chorób zastawek serca, n (%)	Chorzy z nieprawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem leczenia, obserwowani ≥17 mies.	12	11 (91,7)^{^^}
		Choroba zastawek serca oraz przerost lewej komory serca, n (%)	Chorzy u których nie wykonano początkowych pomiarów (EKG serca)	4	1 (25,0)
		Nieprawidłowe wyniki EKG, n (%)	Chorzy z prawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem leczenia	10	8 (80,0)^{^^^}
		Poprawa w ocenie przerostu lewej komory serca, n (%)	Chorzy z nieprawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem leczenia	7	4 (57,1)
		Przerost lewej komory serca, n (%)	Chorzy ogółem	32	11 (34,4)
Chorzy z nieprawidłowym wynikiem przed rozpoczęciem leczenia	7		3 (42,9)		

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy		Podgrupa	N	Wyniki
		Szmer w sercu, n (%)		Chorzy u których nie wykonano początkowych pomiarów (EKG serca)	4	<u>2 (50,0)</u>
Ocena czynności płuc						
Horovitz 2013	2,5	Bezdech senny, n (%)#	Brak	Chorzy ogółem	9	<u>6 (66,7)</u>
			Ciężkie nasilenie		9	<u>3 (33,3)</u>
Ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego						
Horovitz 2013	2,5	Ucisk rdzenia kręgowego, n (%)		Chorzy ogółem	6	<u>4 (66,7)</u>
				Chorzy, u którzy nie stwierdzono nieprawidłowości przed rozpoczęciem leczenia	4	<u>2 (50,0)</u>
Objawy okulistyczne						
Horovitz 2013	2,5	Łagodne zmętnienie rogówki, n (%)		Chorzy ogółem	15	<u>9 (60,0)</u>
		Prawidłowe ciśnienie wewnątrzgałkowe, n (%)		Chorzy ogółem	4	<u>4 (100,0)</u>
		Dyskretne rozrzedzenie siatkówki, n (%)		Chorzy ogółem	1	<u>1 (100,0)</u>
Ocena audiometryczna						
Horovitz 2013	2,5	Niedosłuch		Chorzy z niedosłuchem o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu przed rozpoczęciem leczenia	3	<u>2 (66,7)</u>
		Brak niedosłuchu			3	<u>1 (33,3)</u>
Ocena parametrów antropometrycznych						
Horovitz 2013	2,5	Zmiana wysokości ciała względem wartości początkowych, mediana (zakres) [cm]##		Chłopcy	20	<u>4,65 (0,72; 12,40)</u> wartość początkowa: 88 (49; 94,5)
				Dziewczynki	12	<u>4,87 (1,35; 8,50)</u> wartość początkowa: 88,5 (69,5; 91,5)
		Zmiana kanału cętylowego wysokości ciała względem wartości początkowych, n (%)##	Brak zmiany	Ogółem	32	<u>12 (37,5)</u>
			Zmiana na wyższy		32	<u>3 (9,4)</u>
			Zmiana na niższy		32	<u>17 (53,1)</u>

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy		Podgrupa	N	Wyniki
		Zmiana masy ciała względem wartości początkowych, mediana (zakres) [kg]###		Chłopcy	20	<u>(0,5; 13)</u> wartość początkowa: b/d (2,88; 23)
				Dziewczynki	12	<u>(1,3; 6,3)</u> wartość początkowa: b/d (7,89; 17,7)
		Zmiana kanału centylowego masy ciała względem wartości początkowych, n (%)###		Brak zmiany	32	<u>10 (31,3)</u>
				Zmiana na wyższy	32	<u>7 (21,9)</u>
				Zmiana na niższy	32	<u>15 (46,9)</u>
		Miesięczny przyrost masy ciała, mediana (zakres) [g]###		Chłopcy	20	<u>277 (45; 361)</u>
				Dziewczynki	12	<u>146 (54; 200)</u>
		Różnica obwodu głowy wg siatek centylowych względem wartości referencyjnych, n (%)§		>2 kanału centylowego	30	<u>8 (26,7)</u>
				<2 kanału centylowego		<u>1 (3,3)</u>
				Prawidłowy		<u>20 (66,7)</u>
Ocena rozwoju psychoruchowego						
Horovitz 2013	2,5	Brak opóźnienia rozwoju psychoruchowego w zakresie mowy oraz czynności motorycznych, n (%)		Chorzy z rozpoznaniem opóźnieniem psychoruchowym przed rozpoczęciem leczenia	7	<u>5 (71,4)</u>
		Opóźnienie rozwoju psychoruchowego w zakresie mowy, n (%)			7	<u>2 (28,6)</u>
Profil bezpieczeństwa – częstość występowania działań niepożądanych**, n (%)						
Działania niepożądane ogółem						
Horovitz 2013	2,5	Działania niepożądane ogółem		Chorzy ogółem	34	<u>8 (23,5)</u>
Zaburzenia serca						
Horovitz 2013	2,5	Tachykardia		Chorzy ogółem	34	<u>1 (2,9)</u>
Zaburzenia naczyniowe						
Horovitz 2013	2,5	Sinica		Chorzy ogółem	34	<u>1 (2,9)</u>

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy	Podgrupa	N	Wyniki
		Nadciśnienie tętnicze	Chorzy ogółem	34	<u>1 (2,9)</u>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Horovitz 2013	2,5	Atak kaszlu	Chorzy ogółem	34	<u>1 (2,9)</u>
Zaburzenia żołądka i jelit					
Horovitz 2013	2,5	Nudności	Chorzy ogółem	34	<u>2 (5,9)</u>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Horovitz 2013	2,5	Wysypka skórna	Chorzy ogółem	34	<u>1 (2,9)</u>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Horovitz 2013	2,5	Dreszcze	Chorzy ogółem	34	<u>1 (2,9)</u>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Horovitz 2013	2,5	Działania niepożądane związane z infuzją leku o ciężkim nasileniu	Chorzy ogółem	34	<u>0 (0,0)</u>
		Gorączka	Chorzy ogółem	34	<u>2 (5,9)</u>

*pomiar czynności serca przed rozpoczęciem badania wykonano u 28 chorych: u 18 (64,3%) chorych stwierdzono nieprawidłowości w badaniu EKG, u 7 (25,0%) chorych stwierdzono przerost lewej komory serca bez objawów dysfunkcji komory, u 17 (60,7%) chorych stwierdzono nieprawidłowości w funkcjach zastawek serca (zastawka mitralna – 13 chorych, aortalna – 6 chorych, trójdzielna – 2 chorych), natomiast u 2 (7,1%) chorych rozpoznano poszerzenie komory aorty
 **łącznie u 34 chorych raportowano 21 działań niepożądanych w czasie 3 325 infuzji galsulfazy (b/d nt. liczby chorych u których raportowano te zdarzenia)
 ^u 1 chorego, u którego początkowy poziom GAG w moczu było nieznacznie podwyższone względem normy (16-188 µg/mg kreatyniny), w czasie leczenia rhASB utrzymywało się na stabilnym poziomie

^^w przypadku 1 chorego, nie stwierdzono zmian w obrazie choroby zastawkowej

^^^w tym u 1 chorego rozpoznano niedomykalność zastawki dwudzielnej oraz poszerzenie lewej komory i przedsionka serca, natomiast u pozostałych 7 chorych stwierdzono niedomykalność zastawki mitralnej (3 związane z niedomykalnością zastawki aortalnej, 1 związany z niedomykalnością zastawki trójdzielnej); u 3 chorych stwierdzono również przerost lewej komory serca

#bezdech senny raportowano u 4 chorych (spośród analizowanych 9 chorych) przed rozpoczęciem badania (w tym o nasileniu łagodnym – 1 chory, łagodnym do ciężkim – 2 chorych, ciężkim – 1 chory)

##przed rozpoczęciem terapii, średni wskaźnik Z-score wysokości ciała u chorych wynosił -1,76 (-0,914 u chorych ≤2 r.ż. oraz -2,033 u chorych >2 r.ż.) – wysokość ciała 17/32 chorych (53,1%) mieściła się poniżej 3. centyla, natomiast 1/32 chorych (3,1%) powyżej 97. centyla; Niskorosłość obserwowano u 1 chorego poniżej 2 r.ż. oraz u 21/25 chorych (84,0%) powyżej 2 r.ż.

###przed rozpoczęciem terapii, masa ciała 6/32 chorych (18,8%) mieściła się poniżej 3. centyla, natomiast 2/32 chorych (6,3%) powyżej 97. centyla

§nie podano danych dla 1 chorego, u którego wykonywano pomiar obwodu głowy; przed rozpoczęciem leczenia obwód głowy oceniany za pomocą wskaźnika Z-score był prawidłowy u 20 chorych, u 7 chorych był >2, a u 2 chorych <2

6.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa rhASB

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 2 dokumenty, opisujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności, skierowane do pracowników służby zdrowia: *FDA 2013* [43] i *ChPL Naglazyme®* [4], a także 1 wpis na stronie ADRReports [41] oraz okresowy raport PBRER/PSUR (omówiony w raporcie BioMarin [39]).

6.1.1. P

[Redacted content]

6.1.2. ChPL

6.1.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Postępowanie w przypadku restrykcyjnej choroby płuc

Podczas postępowania i leczenia chorych z restrykcyjną chorobą płuc, należy zachować ostrożność lub zapewnić ścisłe monitorowanie stosowania leków przeciwhistaminowych i innych produktów leczniczych o działaniu uspokajającym. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowego ciśnienia w drogach oddechowych w czasie snu oraz możliwość wykonania tracheostomii w klinicznie uzasadnionych sytuacjach.

Może zaistnieć potrzeba odłożenia w czasie infuzji leku Naglazyme® u chorych z ostrą postacią choroby z gorączką lub ze schorzeniami dróg oddechowych.

Postępowanie w przypadku reakcji poinfuzyjnych

U chorych leczonych preparatem Naglazyme® występowały objawy poinfuzyjne (IAR, ang. *infusion associated reactions*), definiowane jako wszelkie reakcje niepożądane, następujące podczas infuzji lub przed końcem dnia, w którym przeprowadzono infuzję. Na podstawie danych uzyskanych w trakcie badań klinicznych produktu leczniczego Naglazyme®, u większości chorych można się spodziewać powstania przeciwciał klasy IgG przeciwko galsulfazie, w ciągu 4-8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Z tego powodu oraz z uwagi na ograniczone doświadczenie w zakresie wznawiania leczenia po dłuższej przerwie, należy zachować ostrożność w związku z teoretycznie podwyższonym ryzykiem reakcji z nadwrażliwości.

Podczas podawania galsulfazy zaleca się, aby u chorych zastosować premedykację (lekami przeciwhistaminowymi w połączeniu z lekami przeciwgorączkowymi lub bez nich) około 30-60 minut przed rozpoczęciem infuzji leku, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów IAR.

W przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych objawów IAR należy rozważyć leczenie lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem i/lub zmniejszenie prędkości wlewu do mniejszej o połowę niż prędkość wlewu, przy której wystąpiła reakcja. W przypadku pojawienia się pojedynczych ciężkich objawów IAR należy przerwać wlew aż do ustąpienia objawów i rozważyć leczenie lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem. Wlew można ponownie rozpocząć z prędkością wynoszącą 25-50% prędkości, przy której wystąpiła reakcja.

W przypadku nawracających umiarkowanych objawów IAR albo ponownej próby leczenia po pojedynczych ciężkich objawach IAR, należy rozważyć premedykację (lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem i/lub kortykosteroidami) oraz zmniejszenie prędkości wlewu do poziomu 25-50% prędkości, przy której wystąpiła poprzednia reakcja.

W przypadku wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości typu alergicznego, zaleca się natychmiastowe przerwanie podawania leku i wdrożenie właściwego leczenia. Należy przestrzegać obowiązujących zasad postępowania w przypadkach nagłych. W przypadku chorych, u których wystąpiły reakcje alergiczne podczas infuzji, należy szczególnie ostrożnie podejmować kolejną próbę podania leku. Podczas podawania leku obecny powinien być specjalnie przeszkolony personel medyczny i dostępny sprzęt do resuscytacji (włącznie

z adrenaliną). Ostra lub potencjalnie zagrażająca życiu nadwrażliwość, której nie można kontrolować, stanowi przeciwwskazanie do ponawiania próby podawania leku.

Produkt leczniczy zawiera 0,8 mmol (18,4 mg) sodu na każdą fiolkę i podawany jest w roztworze chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml. Fakt ten należy mieć na uwadze w przypadku chorych będących na diecie z ograniczoną zawartością sodu.

Ucisk rdzenia kręgowego

Ucisk rdzenia kręgowego (w tym w odcinku szyjnym), z następczą mielopatią jest znanym i poważnym powikłaniem, które może być spowodowane przez MPS VI. Dostępne są doniesienia postmarketingowe dotyczące chorych leczonych galsulfazą, u których doszło do wystąpienia lub pogorszenia tego zdarzenia, wymagającego chirurgicznego zabiegu odbarczającego. Należy obserwować, czy u chorych nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ucisku rdzenia kręgowego (ból pleców, porażenie kończyn poniżej poziomu ucisku, nietrzymanie moczu i stolca). W razie potrzeby należy zastosować odpowiednią opiekę.

Okres ciąży i laktacji

Z uwagi na brak danych klinicznych na temat stosowania galsulfazy u kobiet w ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne, nie wolno stosować tego leku w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy galsulfaza jest wydzielana z mlekiem, dlatego należy zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia preparatem Naglazyme®.

6.1.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Z uwagi na małą liczbę chorych biorących udział w badaniach klinicznych, dane dotyczące działań niepożądanych dla produktu leczniczego Naglazyme® zostały poddane łącznej ocenie.

Spośród wszystkich chorych przyjmujących lek Naglazyme® w ocenianych badaniach klinicznych (59/59), u wszystkich odnotowano przynajmniej jedno działanie niepożądane. Większość chorych (42/59; 71,2%) doświadczyło przynajmniej jednej reakcji niepożądanej na lek. Do najczęstszych reakcji niepożądanych należały: gorączka, wysypka, świąd, pokrzywka, dreszcze, nudności, ból głowy, ból brzucha, wymioty i duszność. Poważne reakcje niepożądane obejmowały: obrzęk krtani, bezdech, gorączkę, pokrzywkę, niewydolność oddechową, obrzęk naczynioruchowy, astmę i reakcję anafilaktyczną.

Reakcje poinfuzyjne, określane jako powiązane reakcje niepożądane występujące w trakcie infuzji leku lub do zakończenia dnia, w którym podano infuzję, zaobserwowano u 33 (55,9%) z 59 chorych leczonych preparatem Naglazyme® w pięciu badaniach klinicznych. Reakcje

poinfuzyjne zarówno w 1. tygodniu jak i dopiero w 146. tygodniu leczenia preparatem i występowały w trakcie wielu infuzji, chociaż nie zawsze w kolejno następujących po sobie tygodniach. Bardzo częste objawy reakcji poinfuzyjnych obejmowały gorączkę, dreszcze, wysypkę, pokrzywkę i duszność. Do częstych objawów reakcji poinfuzyjnych należały świąd, wymioty, ból brzucha, nudności, nadciśnienie, ból głowy, ból w klatce piersiowej, rumień, kaszel, hipotensja, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, konwulsje, zapalenie spojówek, złe samopoczucie, skurcze oskrzeli i bóle stawów.

W trakcie wszystkich badań klinicznych odnotowano jeden przypadek bezdechu periodycznego we śnie.

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Naglazyme® według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$). Z uwagi na małą liczbę badanych chorych, reakcja niepożądana u 1 chorego, klasyfikowana jest jako częsta. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Reakcje niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu podane są w kategorii częstotliwości występowania jako „nieznane”.

Tabela 12.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Naglazyme®

	Interwencja (Galsulfaza)	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła*, zapalenie żołądka i jelit*	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, wstrząs	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Arefleksja*, ból głowy	Bardzo często
	Drgawki	Często
	Parestezja	Nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek*, zmętnienie rogówki*	Bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha*, zaburzenia słuchu*	Bardzo często
Zaburzenia serca	Bradykardia, tachykardia, sinica	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze*	Bardzo często
	Hipotensja	Często
	Błądź	Nieznana
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*, zatkania nosa*	Bardzo często
	Bezdech*, kaszel, niewydolność oddechowa, astma, skurcze oskrzeli	Często
	Obrzęk krtani, hipoksja, przyspieszony oddech	Nieznana

	Interwencja (Galsulfaza)	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha*, przepuklina pępkowa*, wymioty, nudności	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk twarzy*, wysypka*, pokrzywka, świąd	Bardzo często
	Rumień	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból*, ból w klatce piersiowej*, dreszcze*, złe samopoczucie*, gorączka	Bardzo często

*reakcje te odnotowywano częściej w aktywnym ramieniu badania z grupą kontrolną placebo niż w grupie placebo; częstość występowania określono na podstawie objawów u 39 chorych w badaniu RCT; pozostałe reakcje o znanej częstości odnotowano u wszystkich 59 chorych leczonych galsulfazą we wszystkich analizowanych 5 badaniach klinicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Naglazyme®* [4]

Immunogenność

Spośród 59 chorych leczonych preparatem Naglazyme® w badaniach klinicznych u 54 przeprowadzono badanie na obecność przeciwciał IgG. U 53 z 54 chorych (98,1%) uzyskano dodatni wynik na obecność przeciwciał IgG anty-rhASB. Przeprowadzono kompleksową analizę przeciwciał z udziałem 48 chorych w oparciu o dane z trzech badań klinicznych.

Chociaż u większego odsetka chorych z wysokim całkowitym mianem przeciwciał występowały nawracające reakcje poinfuzyjne, zarówno częstość występowania ani nasilenie reakcji nie mogły być przewidziane na podstawie wysokości miana przeciwciał przeciw galsulfazie. Rozwój przeciwciał nie wskazuje również na obniżoną skuteczność, niemniej jednak chorzy z ograniczoną odpowiedzią ocenianą na podstawie parametrów wytrzymałościowych lub stężenia glikozaminoglikanów w moczu, z reguły odznaczali się wyższym szczytowym mianem przeciwciał anty-rhASB niż chorzy z dobrą odpowiedzią.

6.1.3. FDA

W dokumencie zawierającym charakterystykę produktu Naglazyme® w postaci roztworu do infuzji dożylniej, wydanym przez FDA w 2013 roku [43], umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku:

Reakcje anafilaktyczne i alergiczne

- ⊕ obserwuje się występowanie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych u części chorych podczas stosowania galsulfazy oraz w czasie kolejnych 24 godzin. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub reakcji alergicznych o ciężkim

nasileniu należy natychmiast przerwać podawanie leku oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

Reakcje związane z działaniem układu immunologicznego

- ⊕ ze stosowaniem leku Naglazyme® związane jest występowanie reakcji ze strony układu immunologicznego. Dlatego też zaleca się obserwację chorego w czasie trwania leczenia.

Ostra niewydolność sercowo-oddechowa

- ⊕ podczas stosowania galsulfazy należy zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia przeciążenia objętościowego serca. W przypadku występowania zaburzeń, należy rozważyć redukcję objętości płynu infuzyjnego oraz szybkości infuzji oraz zapewnić odpowiednie medyczne wsparcie.

Ostre powikłania ze strony układu oddechowego

- ⊕ bezdech senny stanowi częste powikłanie MPS VI, a stosowanie premedykacji z użyciem leków antyhistaminowych może zwiększyć ryzyko zaburzeń oddechowych u chorych, dlatego też podczas podawania leku, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego wsparcia oddechowego.

Reakcje związane z infuzją

- ⊕ zaleca się stosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi z lub bez leków przeciwgorączkowych każdorazowo przed infuzją galsulfazy, w celu redukcji ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją, należy zmniejszyć szybkość infuzji, tymczasowo przerwać infuzję lub rozpocząć podawanie dodatkowych dawek leków przeciwhistaminowych i/lub przeciwgorączkowych.

6.1.4. ADRReports

*W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do grudnia 2015 [41]. Jak podano na stronie internetowej bazy **zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.***

Tabela 13.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych galsulfazą

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	177
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3
Zaburzenia układu immunologicznego	9
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	9
Zaburzenia psychiczne	17
Zaburzenia układu nerwowego	185
Zaburzenia w obrębie oka	17
Zaburzenia ucha i błędnika	6
Zaburzenia serca	101
Zaburzenia naczyniowe	36
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	168
Zaburzenia żołądka i jelit	62
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	42
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	30
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	14
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	130
Badania diagnostyczne	33
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	55
Procedury medyczne i chirurgiczne	35
Uwarunkowania społeczne	1

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

7. Ograniczenia

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

- ⊕ w badaniu *ASB-03-05*, wyniki dla porównania z naturalnym przebiegiem choroby (grupa PLC) były ograniczone do 24-tygodniowego okresu obserwacji, co uniemożliwiało porównanie rhASB z grupą PLC dla dłuższego okresu obserwacji. Niemniej jednak dłuższe stosowanie placebo u chorych w analizowanej populacji mogłoby być uznane za nieetyczne, a dostępne wyniki są wystarczające do poprawnego wnioskowania na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianych interwencji;
- ⊕ w badaniu *Brands 2013* oraz *Horovitz 2013*, wyniki dotyczące niektórych punktów końcowych, przedstawiono na grupę mniejszą niż 10 chorych (ocena jakości życia, ocena czynności płuc, ocena audiometryczna, ocena czynności układu mięśniowo-szkieletowego, ocena okulistyczna oraz ocena rozwoju psychoruchowego). Należy zwrócić uwagę, iż MPS VI jest jednostką chorobową o bardzo zróżnicowanym fenotypie i dlatego też wnioskowanie na podstawie danych na niewielkiej grupie chorych jest ograniczone;
- ⊕ część danych (w tym opis metodyki badań, charakterystyka chorych oraz wyniki w formie tabelarycznej) przedstawiono jedynie na podstawie danych zawartych w raporcie BioMarin, wykonanym w 2014 roku. Ponieważ celem niniejszej analizy jest ponowna ocena zasadności finansowania leku Naglazyme®, uznano, iż na potrzeby niniejszego raportu wskazany przegląd może stanowić główne źródło wyników. Ponadto, niektóre dane zawarte w tym przeglądzie zostały otrzymane od autorów badania przed datą ich publikacji i stanowią bardziej aktualne źródło wyników niż dane odnalezione wyłącznie w opublikowanych publikacjach;
- ⊕ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących galsulfazę z wybranym komparatorem, prowadzonych wśród dzieci w wieku poniżej 5. roku życia. Wyniki dostępne były jedynie z badań bez grupy kontrolnej, dlatego też uznano, że można przeprowadzić wyłącznie ograniczone wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rhASB u tych chorych;
- ⊕ w odnalezionych badaniach nie analizowano wyników ze względu na ciężkość nasilenia choroby. MPS VI jest jednostką chorobową o bardzo zróżnicowanym fenotypie i dlatego też efekt terapeutyczny mógł być różny w poszczególnych badaniach.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych na mukopolisacharydozę typu VI za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej (galsulfazą).

Na podstawie uzyskanych wyników, stwierdzono, iż rhASB jest terapią skuteczną i dobrze tolerowaną, a także standardowo stosowaną na świecie.

W związku z tym, iż enzymatyczna terapia zastępcza galsulfazą jest powszechnie uznana za jedyną skuteczną terapię w leczeniu mukopolisacharydozy typu VI, jej skuteczność oraz profil bezpieczeństwa został porównany względem standardowego leczenia objawowego (naturalny przebieg choroby).

Ocenę terapii galsulfazą przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne, które szczegółowo omówiono w raporcie BioMarin oraz na podstawie dwóch badań dodatkowo odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego.

Ocena skuteczności

Na podstawie danych z badania *ASB-03-05*, oceniającego skuteczność zastępczej terapii enzymatycznej w 24-tygodniowym okresie obserwacji, udowodniono, że rhASB jest terapią skuteczniejszą niż niezastosowanie tej terapii u chorych (grupa PLC).

W badaniu tym wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. 12MWT oraz w ocenie 6MWT, poziomu GAG w moczu i odpowiedzi na leczenie (redukcja o $\geq 50\%$ poziomu GAG w moczu), wyłącznie w grupie chorych otrzymujących terapię enzymatyczną. Różnice te były istotne statystycznie między grupami. Ponadto, w niezaślepionej, dalszej części tego badania (określanej jako badanie *ASB-03-06*), w której chorzy z obu grup otrzymywali rhASB do 96. tyg. jego trwania, wykazano poprawę w odniesieniu do ocenianych parametrów (m.in. poziom GAG w moczu, 6MWT, 3MSCT) u wszystkich chorych – również tych, którzy w badaniu *ASB-03-05* nie byli poddani terapii rhASB.

Analizie poddano także 2 badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, o okresie obserwacji około 3-4 lata. W obydwu badaniach wykazano istotną poprawę poziomu GAG w moczu podczas stosowania rhASB. Terapia galsulfazą skutkowała poprawą czynności serca oraz mobilności chorego. Dodatkowo u chorych podczas terapii enzymatycznej nie zaobserwowano pogłębienia się objawów ze strony układu oddechowego czy słuchu. W badaniu *Brands 2013* poprawę wykazano również w odniesieniu do większości domen składających się na kwestionariusze oceniające jakość życia.

Dodatkowo, oceniono 4 badania obserwacyjne, w tym 3 o okresie obserwacji powyżej 5 lat oraz 1 badanie, w którym populację stanowiły dzieci poniżej 5. roku życia (okres obserwacji wynosił 2,5 roku).

Na podstawie długotrwałej obserwacji chorych stosujących galsulfazę, uznano, iż terapia ta wiąże się z ciągłą poprawą kluczowych parametrów u chorych z MPS VI, tj. poziom GAG w moczu oraz wydolność organizmu oceniania m.in. za pomocą testów 6MWT, 12MWT oraz 3MSCT. **Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu *ReSurvey* wykazano, iż utrzymujący się niski poziom GAG w moczu stanowi prawdopodobnie ważny czynnik wpływający na wydłużenie czasu przeżycia u chorych.** Na podstawie analizy podgrup wyróżnionych na podstawie wieku oraz poziomu GAG w moczu, podczas oceny wyjściowej stwierdzono, że wśród chorych, u których poziom GAG w moczu jest niski, prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia jest większe niż w przypadku chorych z wyższym poziomem GAG podczas oceny wyjściowej (różnica pomiędzy wskaźnikami śmiertelności w tych dwóch grupach wyniosła 67,8% wśród chorych z poziomem GAG w moczu <200 µg/mg oraz 8,2% wśród chorych z poziomem GAG w moczu ≤200 µg/mg).

W badaniach obserwacyjnych wykazano również, iż podawanie zastępczej terapii enzymatycznej u chorych, prowadzi do stabilizacji czynności serca oraz płuc, a także do nie pogłębiania się problemów z ostrością widzenia czy słuchem. Ponadto, u chorych otrzymujących galsulfazę obserwowano ciągły przyrost parametrów antropometrycznych, tj. wysokość ciała oraz masa ciała, jednakże nie uzyskano ich normalizacji względem wartości referencyjnych dla populacji osób zdrowych. Niemniej jednak, z uwagi na niewielkie tempo wzrostu związane z deformacją układu kostnego u chorych z MPS VI, ostateczna wysokość ciała jest znacznie mniejsza niż u osób zdrowych [17]. Najważniejsze jest zatem, aby utrzymać u chorych stały przyrost wysokości ciała w okresie wzrostu i dojrzewania.

Na podstawie wyników z badania *Horovitz 2013*, możliwa była ocena skuteczności leczenia galsulfazą w najmłodszej grupie chorych (dzieci <5 r.ż.). Pozwoliła ona potwierdzić skuteczność leczenia, udowodnioną we wcześniejszych badaniach klinicznych u starszych chorych. W badaniu wykazano, iż podawanie rhASB prowadzi do uzyskania prawidłowego poziomu GAG w moczu oraz stabilizacji czynności płuc oraz narządu wzroku i słuchu. Jednakże, w badaniu tym, obserwowano u chorych postępujące pogłębianie się zaburzeń związanych z czynnością serca (choroba zastawkowa, przerost lewej komory serca). Ponadto, pomimo pozytywnego wpływu leczenia na proces wzrostu i rozwoju u chorych, dysproporcja wysokości oraz masy ciała u chorych, w dalszym ciągu pogłębiała się względem wartości referencyjnych.

Ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa możliwe było w oparciu o 2 badania eksperymentalne oraz 2 badania obserwacyjne.

W ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie badania *ASB-03-05* wykazano, iż stosowanie rhASB jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa w grupie badanej jest podobny do grupy chorych, u których nie zastosowano aktywnego leczenia galsulfazą. Na podstawie włączonych do analizy badań stwierdzono, że zdarzenia niepożądane występowały u większości chorych, jednakże najczęściej były to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, a znaczącą część z nich uznano za wyniki z progresji choroby.

Praktyczna ocena bezpieczeństwa analizowana w badaniach obserwacyjnych, wykazała zbliżony profil pod względem rodzaju raportowanych zaburzeń oraz stopnia ich nasilenia. Ponadto, w badaniu *Horovitz 2013* w czasie 2,5-letniego okresu obserwacji, raportowano pojedyncze działania niepożądane u 23,5% chorych.

Najczęściej występującymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi w analizowanej populacji były zaburzenia ogólne i w miejscu podania, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Ponadto, podczas trwania analizowanych badań nie odnotowano zgonów związanych ze stosowanym leczeniem.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z dokumentami włączonymi do dodatkowej analizy bezpieczeństwa, w szczególności zwraca się uwagę, że terapia galsulfazą może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń/działań niepożądanych jak: zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia serca, reakcje alergiczne i anafilaktyczne związane z infuzją leku. W związku z powyższym, szczególnie ważne jest monitorowanie chorego oraz zapewnienie dostępu do odpowiedniej pomocy przez wyszkolony personel medyczny.

Ocena miana przeciwciał

Dodatkowo w większości badań analizowano miano przeciwciał anty-rhASB po rozpoczęciu leczenia, a także ich wpływ na skuteczność i profil bezpieczeństwa.

Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, iż obserwowane miano przeciwciał całkowitych lub immunoglobulin E nie było skorelowane z wystąpieniem któregośkolwiek z

zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie infuzji, ani też ze skutecznością leczenia (m.in. poziom GAG w moczu, wynik testu 12MWT).

Wnioski

Podsumowując, porównawcza analiza danych z badania randomizowanego dla rhASB względem naturalnego przebiegu choroby, wykazała znaczące korzyści kliniczne ze stosowania galsulfazy – istotna statystycznie przewaga galsulfazy w odniesieniu do 12MWT, 6MWT, poziomu GAG w moczu oraz odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie dane z pozostałych badań klinicznych, wskazują, na utrzymujący się efekt leczenia u chorych stosujących galsulfazę przez wiele lat (badania obserwacyjne nawet dla 10-letniego okresu obserwacji). Ponadto, wykazano poprawę lub stabilizację stanu chorych podczas długoletniego stosowania galsulfazy, w ocenie czynności płuc, serca, narządu wzroku oraz słuchu. U chorych obserwuje się również ciągły przyrost wysokości ciała oraz masy ciała. Powyższe informacje wskazują na skuteczność terapii w odniesieniu do szerokiego spektrum możliwych manifestacji klinicznych choroby. Dodatkowo na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że stosowanie rhASB może znacząco wpływać na poprawę jakości życia chorych.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie rhASB prawdopodobnie nie powoduje zwiększenia częstości zdarzeń/działań niepożądanych względem chorych leczonych objawowo. Jest to prawdopodobnie związane z tym, iż uznaje się większość raportowanych zdarzeń jako związane z progresją objawów choroby. Ponadto, większość raportowanych zdarzeń stanowiły poddające się leczeniu zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Mając na uwadze korzyści płynące ze zastosowania rhASB i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa opiniowanej technologii enzymatycznej, jest korzystny. Ponadto, należy wziąć również pod uwagę, iż lek ten jest od wielu lat standardowo stosowany w praktyce klinicznej na świecie.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania galsulfazy w praktyce klinicznej i należy ją uznać za jedyną skuteczną i dostępną metodę leczenia chorych z mukopolisacharydozą typu VI.

9. Dyskusja

Mukopolisacharydoza typu VI jest jedną z najrzadziej występującą odmianą chorób z grupy mukopolisacharydoz. Obecnie w Polsce żyje jedynie kilku takich chorych, co kwalifikuje tę jednostkę chorobową jako ultra rzadką. Ponieważ choroba ta powstaje w wyniku poważnego defektu genetycznego, którego konsekwencją jest niedobór enzymu arylosulfatazy B, prowadzi ona do powstawania ciężkich objawów ze strony wielu narządów już od wczesnego wieku niemowlęcego, a nawet od urodzenia. Postępująca natura choroby sprawia, że oczekiwana długość życia chorych skraca się. Choroba ta, przez wpływ na czynność serca, płuc oraz powstawanie zaburzeń ze strony narządu słuchu czy układu mięśniowo-szkieletowego prowadzi przede wszystkim do niedorozwoju fizycznego (problemy z chodzeniem, niskorosłość, dysproporcja ciała, niedosłuch, niewydolność serca, niewydolność płuc). Z uwagi na fakt, iż choroba ta nie dotyka mózgu, rozwój umysłowy chorych jest prawidłowy. Niemniej jednak chory narażony jest na ograniczenia związane np. z rozwijającym się niedosłuchem. W związku z tym, chorzy z MPS VI narażeni są na duże napięcie psychiczne związane z chorobą. Biorąc pod uwagę wszystkie kliniczne aspekty choroby, ważne jest aby jak najwcześniej wdrożyć skuteczne leczenie i ograniczyć postęp choroby.

Produkt leczniczy Naglazyme® jako zastępcza terapia enzymatyczna stanowi jedyną skuteczną opcję leczenia w populacji chorych z MPS VI. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych oraz w długoletnich badaniach obserwacyjnych, obejmujących nawet 10% wszystkich osób rozpoznanych w tej jednostce chorobowej na świecie. Według zagranicznych wytycznych klinicznych oraz klinicystów specjalizujących się w leczeniu tej choroby, jest on zalecany jako terapia z wyboru i jest z powodzeniem stosowany u chorych jako standardowa terapia od wielu lat. Należy również podkreślić, że do 31 grudnia 2015 roku był on także finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego: „*Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (Zespół Maroteaux – Lamy) (ICD-10 E 76.2)*”.

W głównym badaniu klinicznym, wykazano istotną statystycznie poprawę w wyniku testów wydolnościowych tj. 12MWT (pierwszorzędowy punkt końcowy), 6MWT, 3MSCT, a także w obniżeniu poziomu GAG w moczu u chorych otrzymujących galsulfazę względem naturalnego przebiegu choroby (grupa PLC). Ponadto, skuteczność terapii zostały potwierdzone przez długoletnie wyniki zarówno badań eksperymentalnych jak i obserwacyjnych (obecnie dostępne są dane nawet dla 10-letniego okresu obserwacji). Profil bezpieczeństwa leku uznano za korzystny. W dodatku, w najnowszych raportach dotyczących

bezpieczeństwa, nie zaobserwowano dodatkowych negatywnych efektów lub zagrożeń związanych z podawaniem galsulfazy względem dotychczasowego stanu wiedzy.

Biorąc pod uwagę fakt, iż stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej prowadzi do utrzymującego się obniżenia poziomu GAG w moczu, należy w szczególności zwrócić uwagę, iż w jednym z długoletnich badań obserwacyjnych wykazano, że utrzymujący się jej niski poziom stanowi prawdopodobnie ważny czynnik wpływający na wydłużenie czasu przeżycia u chorych.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż wszystkie analizowane punkty końcowe (oprócz oceny miana przeciwciał) mają wagę krytyczną, ponieważ są niezbędne do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii. Ogólną jakość danych z badań włączonych do analizy uznano za średnią (jedynie jakość badania *ASB-03-05* oceniono jako wysoką). Szczegółowe uzasadnienie oceny znajduje się w rozdziale (Rozdział 6.8.1).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań jako wysoka. Jej wyniki oparte zostały na randomizowanym badaniu klinicznym, którego populację stanowiła niezbyt liczna grupa chorych. Niemniej jednak mając na uwadze fakt, iż jest to choroba ultra rzadka, uznano że liczebność ta jest wystarczająca do przeprowadzenia poprawnego wnioskowania. Dodatkowo, analizę uzupełniono o wyniki przedłużonego okresu obserwacji chorych z badania RCT otrzymujących galsulfazę oraz o długoletnie jednoramienne badania eksperymentalne oraz obserwacyjne. Ponadto, do analizy włączono również badania w których oceniano chorych poniżej 5. roku życia. Mukopolisacharydoza typu VI jest chorobą, w której szczególnie wskazane jest wczesne rozpoczęcie leczenia. Zwraca się uwagę natomiast, iż brakuje wystarczających danych klinicznych dla tej grupy wiekowej [4].

Wiarygodność zewnętrzna analizy również oceniona została jako wysoka. W ramach niniejszej analizy uwzględniono kilka badań eksperymentalnych – zarówno RCT jak i przedłużenie badania RCT oraz badania jednoramienne. Ponadto, uzyskane wyniki w badaniach eksperymentalnych można odnieść na praktykę kliniczną opisaną w długoletnich badaniach obserwacyjnych, opisujących stosowanie galsulfazy na dużej grupie chorych (w stosunku do częstości występowania tej choroby). Uznano zatem, że analizie poddano dużą i reprezentatywną populację chorych z MPS VI.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dowody naukowe odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa uznano, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Naglazyme® jest korzystny, a lek ten stanowi obecnie jedyną skuteczną terapię chorych na mukopolisacharydozę typu VI. Obecnie dostępne dane z badań długookresowych

(maksymalny okres obserwacji wynosi 10 lat), mogą zostać dodatkowo poparte przez ostateczne wyniki obserwacyjnego badania *CSP*, w którym terapia galsulfazą ma być monitorowana u chorych przez okres 15 lat. Aktualne wyniki z 8-letniego okresu obserwacji w tym badaniu zostały przedstawione w ramach analizy i potwierdzają aktualny stan wiedzy na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa tej terapii.

10. Załączniki

10.1. Charakterystyka i wyniki badań pierwotnych (treść z raportu BioMarin)

W poniższych rozdziałach zacytowano główną część raportu BioMarin, zawierającą charakterystykę i wyniki badań pierwotnych włączonych do analizy.

10.1.1. Skuteczność

10.1.1.1. Badanie ASB-01-04 z okresu do 214 tygodni

Metodologia badania ASB-01-04

Tabela 14.
Metodologia badania ASB-01-04

Kryterium	Opis
Typ badania	Nieporównawcze badanie fazy II oceniające jedną dawkę (1,0 mg/kg/tydzień), w którym oceniano skuteczność, tolerancję i farmakokinetykę preparatu rhASB u 10 chorych w wieku co najmniej 5 lat chorujących na MPS VI. Poniżej przedstawione są wyniki z okresu obserwacji trwającego do 214 tygodni.
Data, czas trwania	Badanie to przeprowadzono w okresie od 22 marca 2002 roku (włączenie pierwszego chorego) do 30 czerwca 2006 roku (podanie ostatniej dawki leczenia).
Kontekst i miejsce prowadzenia badania	Badanie to przeprowadzono w 2 głównych ośrodkach badawczych: jednym zlokalizowanym w Stanach Zjednoczonych i drugim w Australii.
Cele badania	Ocena skuteczności, tolerancji i farmakokinetyki leczenia preparatem rhASB u chorych na MPS VI.
Populacja	W badaniu tym u chorych musiało występować potwierdzone rozpoznanie MPS VI, musieli oni być w wieku co najmniej 5 lat i musieli być w stanie przejść co najmniej 1 m, ale nie więcej niż 250 m w ciągu pierwszych 6 minut 12-minutowego testu marszu wykonywanego w ramach procedur kwalifikacyjnych.
Schemat badania	Badanie prowadzone metodą otwartej próby, w jednej grupie, oceniające leczenie preparatem rhASB.
Badane metody leczenia	Wszyscy chorzy otrzymywali leczenie w formie dożylnych (IV) infuzji preparatu rhASB w dawce 1,0 mg/kg, rozpuszczonej w objętości 250 ml sterylnego 0,9% roztworu chlorku sodu. Roztwór ten podawano w czasie 4 godzin, raz w tygodniu. Maksymalny czas trwania leczenia wynosił 214 tygodni.
Główne kryteria doboru chorych	Główne kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek co najmniej 5 lat; ⊗ udokumentowane biochemiczne lub genetyczne rozpoznanie MPS VI; ⊗ zdolność do przejścia co najmniej 1 m, lecz nie więcej niż 250 m w ciągu pierwszych 6 minut 12-minutowego testu marszu wykonanego podczas oceny wyjściowej.

Kryterium		Opis
Kryteria oceny	Pierwszorzędowe	Następujące testy wydolności i mobilności: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ test ETGG (Expanded Timed Get-up-and-Go); ⊗ test zakresu ruchów barku; ⊗ test wchodzenia po schodach; ⊗ 12-minutowy test marszu; ⊗ siła chwytania i ściskania; ⊗ kwestionariusze dotyczące sztywności stawów u osób dorosłych i u dzieci; ⊗ profil jakości życia. Poziom GAG w moczu.
	Drugorzędowe	Kryteria te obejmowały: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocenę aktywności fizycznej; ⊗ saturację tlenem podczas snu; ⊗ gęstość mineralną kości; ⊗ wielkość wątroby i śledziony; ⊗ echokardiografię; ⊗ badania czynności płuc; ⊗ badanie okulistyczne; ⊗ ocenę liniowości rozwoju. Wyniki dotyczące tych kryteriów drugorzędowych nie zostały szczegółowo przedstawione w niniejszej dokumentacji, lecz są dostępne w pełnym raporcie z badania w załączniku, tom 2-C dokumentacji.
Liczebność próby		Ze względu na rzadkie występowanie choroby nie przeprowadzono obliczeń dotyczących mocy statystycznej.
Metody analizy statystycznej		Wyniki uzyskane po 214 tygodniach tego badania fazy II przedstawiono w formie statystyki opisowej.
Analizowane populacje		Do badania tego zakwalifikowano 10 chorych – 5 w Stanach Zjednoczonych i 5 w Australii.

Wyniki badania ASB-01-04

Charakterystyka chorych podczas oceny wyjściowej

Do badania tego zakwalifikowano 10 chorych na MPS VI, w tym 7 osób płci żeńskiej i 3 osoby płci męskiej. Wiek chorych wynosił od 6 do 21 lat, a poziom GAG w moczu wynosił od 138,4 do 518,5 µg/mg kreatyniny podczas oceny wyjściowej.

U 7 z tych 10 chorych występowała szybka, postępująca postać choroby podczas oceny wyjściowej, na co wskazywał podwyższony poziom dysplazji szkieletowej i przeładowania lizosomów (co odzwierciedlał poziom GAG w moczu), a także niski wzrost (wynik z-score dla średniego wzrostu: -6,74).

Tabela 15.
Charakterystyka chorych uczestniczących w badaniu ASB-01-04

Numer chorego	Wiek	Płeć	Wzrost [cm]	Wynik z-score dla wzrostu*	Masa ciała [kg]	Wynik z-score dla masy ciała*	GAG w moczu ⁺ [µg/mg kreatyniny]	6MWT, [m] [#]
302	6	M	99,7	-3,37	18,6	-0,89	433,5	220,5
204	7	K	87,0	-6,63	15,4	-2,34	518,5	246,5
303	8	K	84,6	-6,93	15,0	-2,83	360,6	85,0
201	9	M	93,2	-6,86	20,4	-2,04	342,0	137,5
301	9	M	121,1	-1,95	29,8	0,28	187,3	244,5
203	15	K	107,0	-8,12	29,6	-2,96	346,6	83,5
304	16	K	124,7	-5,66	29,0	-3,35	138,4	171,5
202	17	K	120,0	-6,80	32,6	-3,14	247,1	215,0
200	18	K	96,2	-11,32	20,4	-4,99	360,7	19,0
300	22	K	102,4	-10,26 [§]	21,0	-4,9 [§]	421,5	100,5
Średnia	12,7	n/d	103,6	-6,74	23,2	-2,72	335,6	152,4

*dane dotyczące wzrostu i masy ciała porównano z danymi referencyjnymi Narodowego Centrum Statystyki Medycznej (National Center for Health Statistics) w celu określenia wartości z-score dla wieku oraz płci lub wartości SD przy użyciu kalkulatora antropometrycznego NetScut. Wyniki z-score obliczono jako różnicę między wartością zaobserwowaną a medianą wartości typowej dla wieku i płci w populacji referencyjnej, podzieloną przez SD dla populacji referencyjnej

⁺wartości prawidłowe (średnia +/- SD) dla danego wieku: 3–12 lat: 47,8 +/- 11,6; 13–18 lat: 22,7 +/- 7,9; osoby dorosłe: 10,6 +/- 3,2

[#]odległość przebyta w ciągu pierwszych 6 minut 12-minutowego testu marszu (średnio 2 pomiary w różnych dniach)

[§]krzywe referencyjne dla wzrostu i masy ciała określono tylko do wieku 18 lat. Obliczenia przeprowadzono dla chorego w wieku maksymalnie 18 lat

W trakcie badania 10 chorych otrzymało średnio 178,1 ($\pm 13,8$) infuzji preparatu rhASB. Minimalna liczba infuzji wynosiła 157, a maksymalna – 210.

Pierwszorzędowe kryteria oceny

Poziom GAG w moczu

U wszystkich chorych zaobserwowano redukcję $\geq 50\%$ poziomu GAG w moczu w tygodniu 6 (średnia redukcja o 70,6%) w porównaniu ze stanem wyjściowym. Redukcja taka utrzymywała się w trakcie badania, przy czym średnia redukcja w tygodniu 144 wynosiła 75,2% w porównaniu ze stanem wyjściowym.

12-minutowy test marszu

U wszystkich chorych w tygodniu 6 osiągnięto poprawę dystansu w 6- i 12-minutowym teście marszu, odpowiednio o 20,7 m oraz o 59,8 m, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Poprawa taka utrzymywała się w okresie 144 tygodni leczenia – po upływie tego czasu odległość w 6- i 12-minutowym teście marszu wynosiła odpowiednio 106,5 m oraz 146,2 m.

Test wchodzenia po schodach

Pomiędzy oceną wyjściową i 144. tygodniem u wszystkich chorych uzyskano poprawę liczby przebytych stopni w teście wchodzenia po schodach. Poprawa wynosiła średnio 160% w porównaniu z oceną wyjściową.

Test ETGG

U wszystkich chorych uzyskano poprawę wyniku w teście ETGG w czasie. Średni całkowity czas wymagany do wykonania testu ERGG wynosił 28,0 sekund podczas oceny wyjściowej oraz 22,8 sekundy w 48. tygodniu, co odpowiada redukcji o 32%. U wszystkich chorych wynik testu ETGG nadal ulegał poprawie lub utrzymywał się pomiędzy tygodniami 44. i 144.

Zakres ruchów barku

Zaobserwowano poprawę pod względem zakresu czynnych i biernych ruchów barku. U 6 chorych osiągnięto poprawę o ≥ 10 stopni w co najmniej jednej z ocen zakresu ruchów barku w 96. i 144. tygodniu.

Siła chwytania i ściskania

Mimo że wyniki są trudne do interpretacji ze względu na różne przedmioty używane podczas tych testów, u większości chorych wystąpiła poprawa wyników pomiarów siły mięśniowej.

Bóle i sztywność stawów

U wszystkich chorych z wyjątkiem jednego odnotowano redukcję bólu i/lub sztywności stawów w okresie 144 tygodni leczenia. Pomiędzy oceną wyjściową i 48. tygodniem średni wynik oceny bólu zmniejszył się o 18,8 punktu, a średni wynik oceny sztywności – o 40,6 punktu. Poprawę w porównaniu z oceną wyjściową zaobserwowano podczas każdej z kolejnych ocen.

Jakość życia

Większość chorych, dla których dostępne były dane po 144 tygodniach, wykazywała poprawę w porównaniu z oceną wyjściową pod względem każdego z 4 ocenianych parametrów jakości życia.

Wniosek

Wyniki badania ASB-01-04 po 144 tygodniach potwierdzają skuteczność preparatu Naglazyme® pod względem redukcji poziomu GAG w moczu oraz bólu i sztywności stawów, jak również pod względem poprawy długoterminowej wydolności i mobilności.

10.1.1.2. Badanie ASB-03-06 – badanie będące kontynuacją badania ASB-03-05

Metodologia badania ASB-03-06

Tabela 16.
Metodologia badania ASB-03-06

Kryterium	Opis
Typ badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby badanie kontynuacyjne z udziałem chorych na MPS VI uprzednio leczonych przez 24 tygodnie w badaniu podstawowym (ASB-03-05).
Data, czas trwania	Badanie to przeprowadzono w okresie od 5 lutego 2004 roku (włączenie pierwszego chorego) do 28 września 2006 roku (podanie ostatniej dawki leczenia).
Kontekst i miejsce prowadzenia badania	Badanie to przeprowadzono w 6 ośrodkach głównych badaczy oraz w 36 ośrodkach lokalnych w następujących krajach: Niemcy, Brazylia, Hiszpania, Stany Zjednoczone, Francja, Włochy, Portugalia, Wielka Brytania, Tajwan.
Cele badania	Ocena długoterminowej skuteczności i tolerancji leczenia preparatem rhASB u chorych na MPS VI.
Populacja	W tym badaniu kontynuacyjnym uczestniczyli chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem MPS VI, przy czym każdy chory musiał zakończyć udział w badaniu ASB-03-05 z otrzymaniem co najmniej 20 z 24 zaplanowanych cotygodniowych wstrzyknień, bez pominięcia więcej niż dwóch kolejnych wstrzyknień. Chorzy kwalifikujący się do badania mogli rozpocząć leczenie w ramach tego badania kontynuacyjnego w tygodniu 25, lecz nie później niż w tygodniu 26 od rozpoczęcia leczenia preparatem rhASB w badaniu ASB-03-05.
Schemat badania	Badanie prowadzone metodą otwartej próby, w jednej grupie, oceniające leczenie preparatem rhASB.
Badane metody leczenia	Wszyscy chorzy otrzymywali leczenie w formie dożylnych infuzji preparatu rhASB w dawce 1,0 mg/kg, rozpuszczonej w objętości 250 ml sterylnego 0,9% roztworu chlorku sodu. Roztwór ten podawano w czasie 4 godzin, raz w tygodniu.
Główne kryteria doboru chorych	Główne kryterium włączenia: zakończenie udziału w <i>badaniu ASB-03-05</i> z otrzymaniem co najmniej 20 z 24 zaplanowanych cotygodniowych wstrzyknień, bez pominięcia więcej niż dwóch kolejnych wstrzyknień. Główne kryteria wyłączenia: ® ciąża lub karmienie piersią;

Kryterium		Opis
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ stosowanie leków o charakterze eksperymentalnym (inne niż preparat rhASB stosowany w badaniu ASB-03-05) w okresie 30 dni przed włączeniem do badania; ⊗ chorzy, którzy nie chcieli lub nie mogli zgłosić się do swojego ośrodka badawczego na wizytę w celu przeprowadzenia okresowych ocen.
Kryteria oceny	Pierwszorzędowe	12-minutowy test marszu (12MWT), wykonywany jako pomiar wydolności fizycznej. Test ten wykonywano dwukrotnie (w dwóch różnych dniach) w ośrodku badawczym, w tygodniach 36 i 48, a następnie co 48 tygodni i na zakończenie badania. Chorych proszono o to, aby przeszli możliwie jak największy dystans w ciągu 12 minut. Przebyta odległość mierzono po 6 i 12 minutach.
	Drugorzędowe	<p><u>3-minutowy test wchodzenia po schodach (3MSCT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ test ten wykonywano jako dodatkowy pomiar wydolności fizycznej. Test ten wykonywano dwukrotnie (w dwóch różnych dniach) w ośrodku badawczym, w tygodniach 36 i 48, a następnie co 48 tygodni i na zakończenie badania. Chorzy wchodzili po schodach wyposażonych w poręcz, na której mogli się opierać. W każdym ośrodku wszystkie testy wykonywano na tych samych schodach. Mierzono liczbę stopni, na które wszedł chory. Jeżeli chory osiągnął górny poziom schodów w czasie krótszym niż 3 minuty, wówczas rejestrowano czas osiągnięcia górnego poziomu schodów. ⊗ Uwaga: 2 testy wydolności fizycznej: 12-minutowy test marszu i 3-minutowy test wchodzenia po schodach nie były wykonywane w tym samym dniu. <p><u>Poziom GAG w moczu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ poziom GAG w moczu mierzono co 12 tygodni w trakcie badania, w chwili przedterminowego przerwania udziału w badaniu oraz na zakończenie badania. Analizę wykonywano przy użyciu pierwszej porannej porcji moczu, pobranej przed podaniem leczenia.
	Oceniane kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena bólu stawów; ⊗ ocena funkcji stawów poprzez pomiar zakresu ruchu barku; ⊗ test uchwycenia monety; ⊗ badanie ostrości widzenia; ⊗ ocena czynności płuc.
Liczebność próby		Spośród 39 chorych zakwalifikowanych do badania ASB-03-05 (19 w grupie preparatu rhASB i 20 w grupie placebo) 38 chorych włączono do badania kontynuacyjnego ASB-03-06 (1 chory w grupie placebo wycofał zgodę w 5. tygodniu).
Metody analizy statystycznej		<p>Kryterium pierwszorzędowe: zmianę liczby metrów dystansu przebytego w 12-minutowym teście marszu analizowano w 2 grupach leczenia poprzez wykonanie następujących porównań:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 24; ⊗ zmiana pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 96; ⊗ zmiana pomiędzy tygodniami 24 i 96. <p>W celu oceny zmian w czasie opracowano model podłużny, w którym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zastosowano metodę modelu pomiarów powtarzanych; ⊗ model stratyfikowano według ośrodka badawczego; ⊗ w modelu wykorzystano wszystkie wizyty związane z ocenami; ⊗ datę wykonania oceny traktowano jako zmienną jakościową; ⊗ w modelu zastosowano symetryczną strukturę kowariancji. <p>Metody analizy statystycznej zastosowane w odniesieniu do ocenianych kryteriów drugorzędowych oraz klinicznych były identyczne jak w przypadku pierwszorzędowego kryterium skuteczności.</p>
Analizowane populacje		Chorych początkowo zrandomizowanych do grup preparatu rhASB oraz placebo w badaniu ASB-03-05, a następnie zakwalifikowanych do badania kontynuacyjnego (populacja ITT) włączono do populacji analizowanej pod kątem skuteczności. Populację oceny tolerancji

Kryterium	Opis
	<p>stanowili wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę preparatu rhASB.</p> <p>Wyniki badania kontynuacyjnego przedstawiono według następujących dwóch grup leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rhASB / rhASB: chorzy otrzymujący preparat rhASB w badaniu ASB-03-05 oraz w badaniu kontynuacyjnym; ⊗ Placebo / rhASB: chorzy otrzymujący placebo w badaniu ASB-03-05 oraz preparat rhASB w badaniu kontynuacyjnym.

Wyniki badania ASB-03-06

Rozkład chorych

W podstawowym badaniu ASB-03-05 zrandomizowano łącznie 39 chorych (19 w grupie rhASB i 20 w grupie placebo). Jeden chory w grupie placebo wycofał zgodę po otrzymaniu infuzji w tygodniu 5 i dlatego nie był oceniany podczas pierwszej wizyty w 6. tygodniu. Wszyscy pozostali chorzy ukończyli 24 tygodnie badania i zostali włączeni do prowadzonego metodą otwartej próby badania kontynuacyjnego ASB-03-06. Żaden inny chory nie przerwał udziału w badaniu. Wszyscy chorzy kontynuowali udział w badaniu do 96. tygodnia, a następnie ich leczenie stopniowo zmieniano na preparat dostępny na rynku, gdy pojawiał się on w danym kraju (pomiędzy tygodniami 97 i 159).

Charakterystyka chorych podczas oceny wyjściowej

Ponieważ badanie ASB-03-06 stanowi kontynuację badania ASB-03-05, charakterystyka chorych podczas oceny wyjściowej odpowiada charakterystyce 39 chorych z badania ASB-03-05. Dane te zostały już przedstawione w dokumentacji rejestracyjnej preparatu Naglazyme® i są przedstawione poniżej dla przypomnienia.

Tabela 17.

Charakterystyka chorych w chwili włączenia do badania ASB-03-05

Dane demograficzne		rhASB	Placebo
Liczba chorych		19	20
Płeć, n (%)	Kobiety	12 (63)	14 (70)
	Mężczyźni	7 (37)	6 (30)
Wiek, n (%) [lata]	Średnia (SD)	13,7 (6,47)	10,7 (4,35)
	Mediana (zakres)	12 (8; 29)	10 (5; 20)
Rasa, n (%)	Biała	15 (79)	9 (45)
	Latynoska	1 (5)	3 (15)
	Czarna	1 (5)	2 (10)

Dane demograficzne		rhASB	Placebo
	Azjatycka	1 (5)	1 (5)
	Indianie amerykańscy	1 (5)	1 (5)
	Inna	0 (0)	4 (20)
Wzrost w pozycji stojącej [cm]	Średnia (SD)	104,4 (12,87)	100,3 (13,54)
	Zakres	(90;136)	(81;140)
Masa ciała [kg]	Średnia (SD)	24,6 (9,14)	20,8 (7,85)
	Zakres	(14; 47)	(14; 46)

Pierwszorzędowe kryterium oceny

Podczas oceny wyjściowej zaobserwowana średnia \pm SD przebytej odległości wynosiła 227 ± 170 m u chorych w grupie rhASB / rhASB oraz 381 ± 202 m u chorych w grupie placebo / rhASB. Znaczna różnica pomiędzy grupami pod względem przebytej odległości podczas oceny wyjściowej utrudnia interpretację tych danych.

W trakcie fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby średnia odległość przebyta przez chorych w grupie placebo/rhASB podczas 12-minutowego testu marszu pozostawała niemal stała w 24-tygodniowym okresie obserwacji – zaobserwowano wzrost o 26 ± 122 m w trakcie tego badania fazy III.

U chorych z grupy rhASB / rhASB wystąpiła poprawa odległości przebytej w tym teście w odniesieniu do oceny wykonanej przy rozpoczęciu leczenia, przy czym zaobserwowano stabilizację od 18. tygodnia i stały wzrost do 96. tygodnia. Średnia poprawa wynosiła 109 ± 54 m w okresie pierwszych 24 tygodni oraz 187 ± 187 m w całym okresie 96 tygodni. Podczas badania kontynuacyjnego poprawa pomiędzy 24. tygodniem i 96. tygodniem wynosiła 72 ± 116 m. W ciągu pierwszych 6 minut 12-minutowego testu marszu średnia poprawa wynosiła 48 ± 82 m w okresie pierwszych 24 tygodni, 82 ± 103 m w całym okresie 96 tygodni oraz 31 ± 48 m pomiędzy tygodniem 24 i tygodniem 96.

Rozpoczynając od 24. tygodnia, chorzy w grupie placebo / rhASB otrzymywali leczenie preparatem rhASB. Średnia odległość przebyta podczas 12-minutowego testu marszu pozostawała stabilna do 48. tygodnia, a następnie obserwowano niewielką poprawę do 96. tygodnia. Średnia poprawa w całym okresie 96 tygodni wynosiła 140 ± 113 m. W okresie badania kontynuacyjnego poprawa przebytej odległości wynosiła 118 ± 127 m. W ciągu pierwszych 6 minut 12-minutowego testu marszu średnia poprawa wynosiła 63 ± 64 m w całym okresie 96 tygodni oraz 62 ± 58 m pomiędzy tygodniem 24 i tygodniem 96.

Skorygowane dane z modelu podłużnego były porównywalne z danymi zaobserwowanymi.

Tabela 18.
Średni wynik 12-minutowego testu marszu w czasie – badanie ASB-03-06

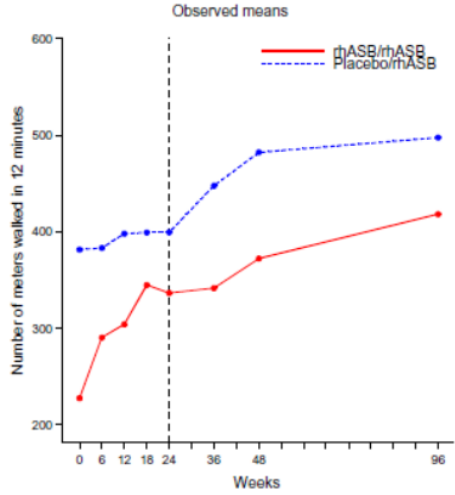
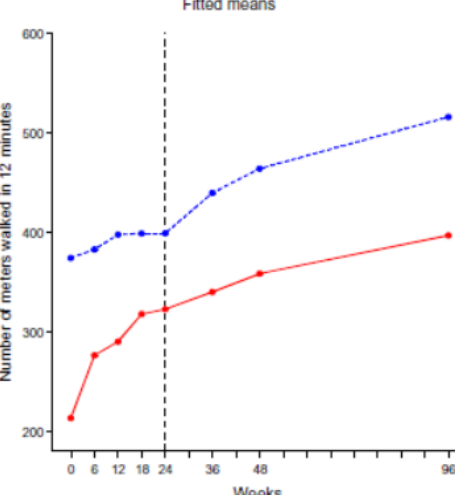
Parametr	Wynik																											
Średnie zaobserwowane	 <p>Observed means</p> <table border="1"> <caption>Observed means data</caption> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>ASB/rhASB (meters)</th> <th>Placebo/rhASB (meters)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>230</td><td>380</td></tr> <tr><td>6</td><td>290</td><td>380</td></tr> <tr><td>12</td><td>300</td><td>390</td></tr> <tr><td>18</td><td>340</td><td>390</td></tr> <tr><td>24</td><td>340</td><td>390</td></tr> <tr><td>36</td><td>340</td><td>440</td></tr> <tr><td>48</td><td>370</td><td>480</td></tr> <tr><td>96</td><td>420</td><td>500</td></tr> </tbody> </table>	Weeks	ASB/rhASB (meters)	Placebo/rhASB (meters)	0	230	380	6	290	380	12	300	390	18	340	390	24	340	390	36	340	440	48	370	480	96	420	500
Weeks	ASB/rhASB (meters)	Placebo/rhASB (meters)																										
0	230	380																										
6	290	380																										
12	300	390																										
18	340	390																										
24	340	390																										
36	340	440																										
48	370	480																										
96	420	500																										
Średnie dopasowane	 <p>Fitted means</p> <table border="1"> <caption>Fitted means data</caption> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>ASB/rhASB (meters)</th> <th>Placebo/rhASB (meters)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>210</td><td>380</td></tr> <tr><td>6</td><td>280</td><td>380</td></tr> <tr><td>12</td><td>290</td><td>390</td></tr> <tr><td>18</td><td>320</td><td>390</td></tr> <tr><td>24</td><td>320</td><td>390</td></tr> <tr><td>36</td><td>340</td><td>440</td></tr> <tr><td>48</td><td>360</td><td>460</td></tr> <tr><td>96</td><td>400</td><td>520</td></tr> </tbody> </table>	Weeks	ASB/rhASB (meters)	Placebo/rhASB (meters)	0	210	380	6	280	380	12	290	390	18	320	390	24	320	390	36	340	440	48	360	460	96	400	520
Weeks	ASB/rhASB (meters)	Placebo/rhASB (meters)																										
0	210	380																										
6	280	380																										
12	290	390																										
18	320	390																										
24	320	390																										
36	340	440																										
48	360	460																										
96	400	520																										

Tabela 19.
12 minutowy test marszu – podsumowanie wyników uzyskanych podczas oceny wyjściowej, w tygodniach 24 i 96, a także różnic – badanie ASB-03-06

Parametr		Ocena wyjściowa	24. tydz.	96.tydz.	24. tydz. – ocena wyjściowa	96. tydz. – ocena wyjściowa	96. tydz. – 24. tydz.
rhASB / rhASB							
Dane zaobserwowane	N	19	19	18	19	18	18
	Średnia (SD)	227 (170)	336 (227)	418 (259)	109 (154)	187 (187)	72 (116)
	Mediana (zakres)	210 (9; 623)	316 (5; 797)	440 (2; 825)	48 (-48; -440)	170 (-45; -514)	47 (-127; -287)
	Percentyle (25., 75.)	90; 330	125; 483	190; 652	7; 183	15; 307	-7; 182
Dane skorygowane	Średnia (SD)	214 (49)	323 (49)	397 (50)	109 (26)	183 (26)	74 (26)
	P				<0,001	<0,001	0,006
Placebo / rhASB							
Dane zaobserwowane	N	20	19	18	19	18	18
	Średnia (SD)	381 (202)	399 (217)	497 (209)	26 (122)	140 (113)	118 (127)
	Mediana (zakres)	365 (46; 685)	373 (64; 747)	491 (100; 799)	34 (-266; -267)	124 (-16; -483)	103 (-100; -345)
	Percentyle (25., 75.)	256; 560	204; 573	404; 678	-3; 89	78; 175	47; 127
Dane skorygowane	Średnia (SD)	375 (48)	400 (49)	516 (49)	25 (24)	141 (25)	117 (25)
	P				0,31	<0,001	<0,001

Drugorzędowe kryteria oceny

3-minutowy test wchodzenia po schodach

Wyniki 3-minutowego testu wchodzenia po schodach były porównywalne z wynikami 12-minutowego testu marszu. Ponieważ chorzy osiągnęli górny poziom schodów w czasie krótszym niż 3 minuty w ponad 10% testów, jako kryterium oceny wykorzystano tempo wchodzenia (zdefiniowane jako liczba stopni / liczba minut, jakie zajęło wejście na te stopnie), tak jak przewidziano w protokole badania.

U chorych w grupie placebo / rhASB tempo wchodzenia pozostawało stałe w okresie pierwszych 24 tygodni badania ($2,7 \pm 6,9$ stopnia/min), natomiast w przypadku chorych z grupy rhASB / rhASB ulegało ono poprawie do tygodnia 18, po którym nastąpił niewielki spadek do tygodnia 24 ($7,4 \pm 9,9$ stopnia/minutę pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 24).

Po tygodniu 24 tempo wchodzenia po schodach u chorych w grupie placebo / rhASB uległo stopniowej poprawie do tygodnia 48, a następnie ulegało stabilizacji do tygodnia 96. U chorych w grupie rhASB / rhASB wskaźnik ten pozostawał na stałym poziomie do tygodnia 36, a następnie zwiększał się do tygodnia 96.

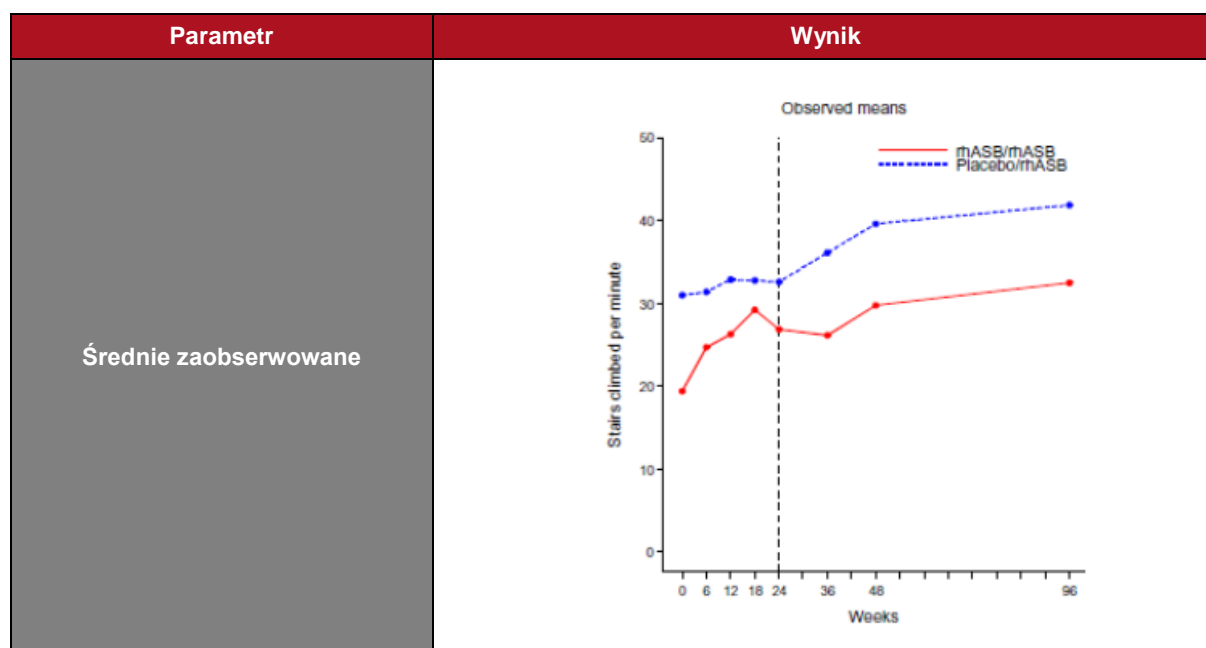
W okresie 96 tygodni leczenia poprawę tempa wchodzenia po schodach zaobserwowano w obu grupach leczenia. Średnia poprawa wynosiła $13,6 \pm 7,5$ stopnia/minutę w grupie placebo / rhASB oraz $13,1 \pm 16,1$ stopnia/minutę w grupie rhASB / rhASB. W okresie kontynuacyjnym średnia poprawa pomiędzy tygodniami 24 i 96 wynosiła odpowiednio $11,1 \pm 10,0$ stopnia/minutę oraz $5,6 \pm 10,6$ stopnia/minutę.

Liczba stopni, na które chory wszedł w czasie 3 minut, również uległa poprawie w trakcie badania w obu grupach leczenia; średnia poprawa wynosiła $28,4 \pm 24,6$ stopnia w grupie placebo / rhASB oraz $33,8 \pm 43,7$ stopnia w grupie rhASB / rhASB. W okresie kontynuacyjnym średnia poprawa wyniosła odpowiednio $23,0 \pm 29,5$ stopnia/minutę oraz $12,4 \pm 27,0$ stopnia/minutę.

Skorygowane dane z modelu podłużnego były porównywalne z danymi zaobserwowanymi.

Tabela 20.

Średnie wyniki 3 minutowego testu wchodzenia po schodach w czasie – badanie ASB-03-06



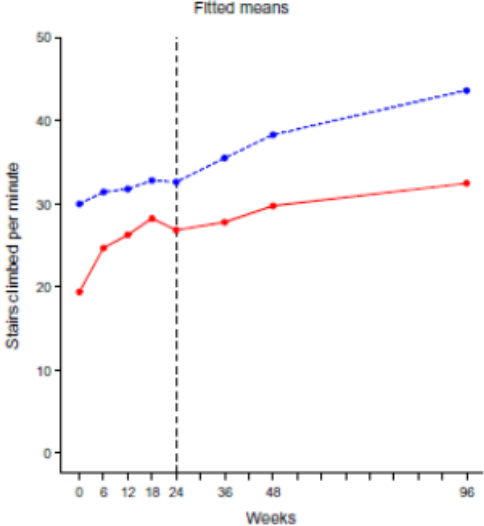
Parametr	Wynik																											
Średnie dopasowane	 <p>The graph displays the fitted means for the number of stairs climbed per minute over a 96-week period. The blue line represents one group, and the red line represents another. Both groups show an overall increase in performance over time, with the blue group consistently performing better than the red group.</p> <table border="1"> <caption>Estimated data from the 'Fitted means' graph</caption> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>Blue Line (Stairs/min)</th> <th>Red Line (Stairs/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>30</td><td>20</td></tr> <tr><td>6</td><td>31</td><td>25</td></tr> <tr><td>12</td><td>32</td><td>26</td></tr> <tr><td>18</td><td>33</td><td>28</td></tr> <tr><td>24</td><td>33</td><td>27</td></tr> <tr><td>36</td><td>35</td><td>28</td></tr> <tr><td>48</td><td>38</td><td>30</td></tr> <tr><td>96</td><td>44</td><td>33</td></tr> </tbody> </table>	Weeks	Blue Line (Stairs/min)	Red Line (Stairs/min)	0	30	20	6	31	25	12	32	26	18	33	28	24	33	27	36	35	28	48	38	30	96	44	33
Weeks	Blue Line (Stairs/min)	Red Line (Stairs/min)																										
0	30	20																										
6	31	25																										
12	32	26																										
18	33	28																										
24	33	27																										
36	35	28																										
48	38	30																										
96	44	33																										

Tabela 21.
3 minutowy test wchodzenia po schodach – podsumowanie wyników uzyskanych podczas oceny wyjściowej, w tygodniach 24 i 96, a także różnic – badanie ASB-03-06

	Ocena wyjściowa	Tydzień 24	Tydzień 96	Tydzień 24 – ocena wyjściowa	Tydzień 96 – ocena wyjściowa	Tydzień 96 – tydzień 24
<i>rhASB / rhASB</i>						
Dane zaobserwowane						
N	19	19	19	19	19	19
Średnia ± SD	19,4 ± 12,9	26,9 ± 16,8	32,5 ± 20,8	7,4 ± 9,9	13,1 ± 16,1	5,6 ± 10,6
Mediana	16,7	22,8	24,0	5,2	12,6	4,3
Percentyle (25., 75.)	10,0; 26,3	14,8; 33,0	18,7; 50,9	2,2; 9,9	1,5; 31,0	-0,2; 10,6
Min.–maks.	2,2–44,8	5,8–65,2	3,2–75,8	-4,7–33,7	-15–44,3	-20–26,4
Dane skorygowane						
Średnia (SD)	19,4 ± 4,1	26,8 ± 4,1	32,5 ± 4,1	7,4 ± 2,0	13,1 ± 2,0	5,6 ± 2,0
P	--	--	--	<0,001	<0,001	0,006
<i>Placebo / rhASB</i>						
Dane zaobserwowane						
N	20	19	18	19	18	18
Średnia ± SD	31,0 ± 18,1	32,6 ± 19,6	41,9 ± 20,5	2,7 ± 6,9	13,6 ± 7,5	11,1 ± 10,0
Mediana	24,7	29,0	37,9	4,3	12,7	10,9
Percentyle (25., 75.)	18,1; 51,5	14,2; 57,9	26,5; 58,1	1,0; 6,2	8,5; 18,8	5,0; 14,3
Min.–maks.	4,0–60,0	5,7–65,5	11,3–74,7	-16–15,3	-0,8–28,0	-5,8–32,9
Dane skorygowane						
Średnia (SD)	30,0 ± 4,8	32,6 ± 4,8	43,6 ± 4,8	2,6 ± 1,7	13,7 ± 1,7	11,0 ± 1,7
P	--	--	--	0,12	<0,001	<0,001

Poziom GAG w moczu

W obu grupach leczenia u chorych wystąpiła istotna redukcja poziomu GAG w moczu po rozpoczęciu leczenia preparatem rhASB (zaobserwowana w tygodniu 1 w grupie rhASB / rhASB oraz w tygodniu 25 w grupie placebo / rhASB).

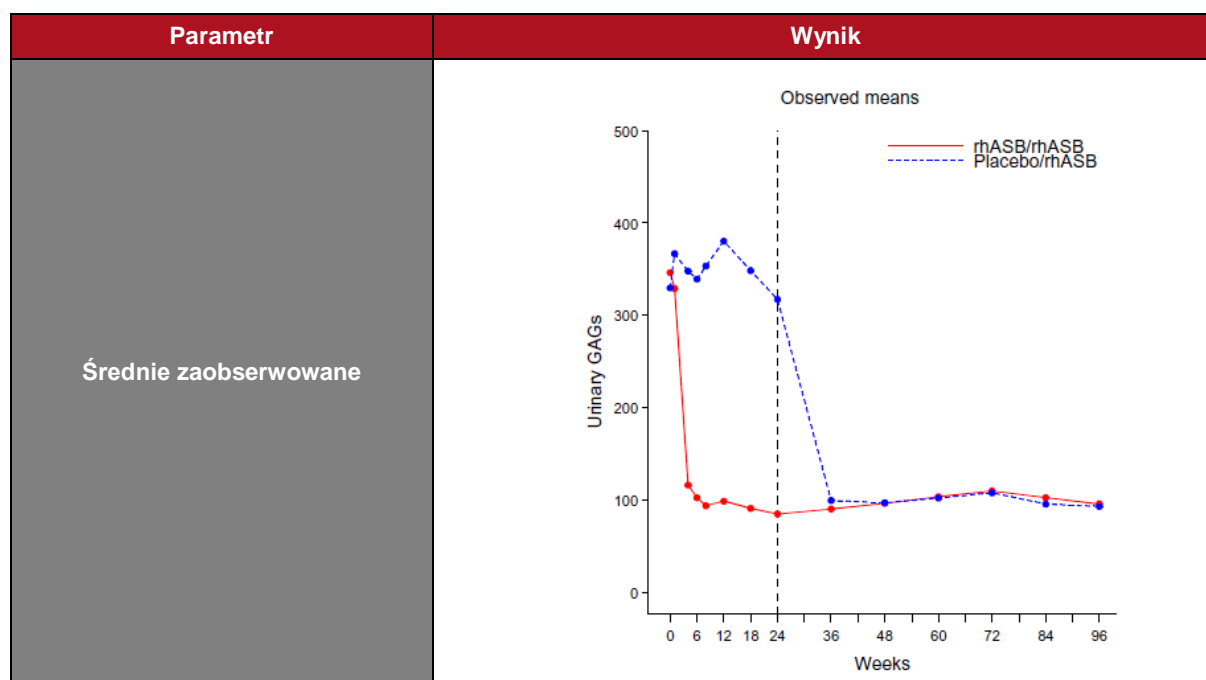
Podczas oceny wyjściowej poziom GAG w moczu był porównywalny w obu grupach. U chorych z grupy rhASB / rhASB analiza wariancji wykazała różnicę średnich oszacowaną na $-262 \pm 29 \mu\text{g/mg}$ kreatyniny ($p < 0,001$) pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 24 oraz $9 \pm 11 \mu\text{g/mg}$ kreatyniny ($p = 0,43$) pomiędzy tygodniami 24 i 96. W grupie placebo / rhASB średni poziom GAG w moczu nie uległ istotnemu zmniejszeniu w okresie pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 24 ($-12 \pm 32 \mu\text{g/mg}$ kreatyniny, $p = 0,71$), ale zmniejszył się o $-224 \pm 19 \mu\text{g/mg}$ kreatyniny ($p < 0,001$) w okresie pomiędzy tygodniami 24 i 96. W całym

okresie badania (od oceny wyjściowej do tygodnia 96) w obu grupach leczenia wystąpiło istotne zmniejszenie poziomu GAG w moczu ($p < 0,001$).

Odpowiedź zdefiniowano jako zmniejszenie poziomu GAG w moczu o co najmniej 50%. Pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 24 odpowiedź uzyskano u 17/19 chorych w grupie rhASB, lecz nie uzyskano jej u żadnego z chorych w grupie placebo / rhASB ($p < 0,001$). W okresie pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 96 odpowiedź uzyskano u 16/17 (94%) chorych w grupie rhASB / rhASB oraz u 19/19 (100%) chorych w grupie placebo / rhASB.

Skorygowane dane z modelu podłużnego były porównywalne z danymi zaobserwowanymi.

Tabela 22.
Średni poziom GAG w moczu w czasie – badanie ASB-03-06



Oceniane kryteria kliniczne

W okresie pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 96 zaobserwowano umiarkowaną redukcję bólu (w skali oceny bólu), zakresu ruchów w stawach (zakresu ruchów barku) oraz wyniku testu czynnościowego (testu chwytania monety). Szczegóły dotyczące wyników wszystkich przeprowadzonych testów przedstawiono w tabelach w raporcie z badania klinicznego ASB-03-06.

Czynność płuc, oceniana na podstawie maksymalnej wentylacji dowolnej (MVV), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) oraz natężonej pojemności życiowej (FVC), uległa poprawie w obu grupach leczenia w 96-tygodniowym okresie badania.

W obu grupach leczenia zaobserwowano stałą poprawę MVV w okresie pierwszych 24 tygodni po rozpoczęciu leczenia, tj. pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 24 w grupie rhASB / rhASB oraz pomiędzy tygodniami 24 i 48 w grupie placebo / rhASB. W grupie rhASB / rhASB poprawa MVV utrzymywała się, choć w mniejszym stopniu, pomiędzy tygodniami 24 i 48.

Wartość FEV1 uległa nieznacznej poprawie w obu grupach leczenia pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 24, przy czym wyraźniejszą poprawę zaobserwowano w fazie kontynuacyjnej (pomiędzy tygodniami 24 i 96). Wartość FVC nieznacznie zmniejszyła się w obu grupach leczenia pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 24, a następnie uległa statystycznie istotnej poprawie w trakcie fazy kontynuacyjnej oraz w całym okresie badania.

We wszystkich pomiarach czynności płuc skorygowane dane z modelu podłużnego oraz dane zaobserwowane były porównywalne.

Tabela 23.
Ocena czynności płuc, wyniki zaobserwowane – badanie ASB-03-06

	Tydzień 24 – ocena wyjściowa		Tydzień 96 – ocena wyjściowa		Tydzień 96 – tydzień 24	
	N	Średnia ± SD	N	Średnia ± SD	N	Średnia ± SD
MVV (l/min)						
rhASB / rhASB	15	2,1 ± 6,3	14	5,4 ± 10,4	14	3,7 ± 7,2
Placebo / rhASB	17	0,2 ± 4,9	17	3,0 ± 6,3	17	2,9 ± 4,6
FEV1 (l)						
rhASB / rhASB	19	0,01 ± 0,12	19	0,05 ± 0,15	19	0,04 ± 0,12
Placebo / rhASB	18	0,01 ± 0,08	18	0,06 ± 0,07	18	0,05 ± 0,05
FVC (l)						
rhASB / rhASB	19	-0,02 ± 0,13	19	0,11 ± 0,31	19	0,13 ± 0,30
Placebo / rhASB	18	-0,01 ± 0,08	18	0,07 ± 0,09	18	0,07 ± 0,07

Wniosek

U chorych w obu grupach leczenia wystąpiła poprawa przebytej odległości w 12 minutowym teście marszu pomiędzy tygodniami 24 i 96. Szacunkowa średnia zmiana (± SD) wynosiła 72 ± 116 m w grupie rhASB / rhASB oraz 118 ± 127 m w grupie placebo / rhASB. Leczenie preparatem Naglazyme® poprawiało również wyniki 3 minutowego testu wchodzenia po schodach; średnia poprawa pomiędzy tygodniami 24 i 96 wynosiła 5,6 ± 10,6 stopnia w grupie

rhASB / rhASB oraz $11,1 \pm 10,0$ stopnia w grupie placebo / rhASB. Wszystkie wyniki 6 minutowego i 12 minutowego testu marszu oraz 3-minutowego testu wchodzenia po schodach wskazywały na poprawę wydolności fizycznej u chorych leczonych preparatem Naglazyme®.

U chorych z obu grup leczenia wystąpiła szybka redukcja poziomu GAG w moczu po rozpoczęciu leczenia. Szacunkowa średnia zmiana (\pm SD) po 72 tygodniach leczenia wynosiła 231 ± 18 μ g/mg kreatyniny ($p < 0,001$). Łącznie u 95% chorych wystąpiła redukcja poziomu GAG w moczu o co najmniej 50% po 72 tygodniach leczenia.

W obu grupach leczenia w badaniu zaobserwowano średnią poprawę wszystkich ocenianych kryteriów klinicznych podczas fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, a następnie fazy kontynuacyjnej trwającej do 96 tygodni. W obu badanych grupach zaobserwowano poprawę wartości MVV, FEV1 oraz FVC pomiędzy tygodniami 24 i 96, jak również w całym okresie badania (od oceny wyjściowej do tygodnia 96). W obu grupach leczenia zaobserwowano szybką poprawę wartości MVV (w okresie pierwszych 24 tygodni).

10.1.1.3. Badanie CSP (program obserwacji klinicznej)

Metodologia programu obserwacji klinicznej

Program obserwacji klinicznej (CSP) to międzynarodowe, wielośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Europie i obejmujące chorych z MPS VI. Badanie to przeprowadzono na żądanie organów regulacyjnych (EMA i FDA). Jego celem była ocena naturalnego przebiegu oraz progresji choroby u chorych z długotrwałą MPS VI, niezależnie od tego, czy otrzymywali oni leczenie preparatem Naglazyme®, a także czy otrzymali przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Dane dotyczące skuteczności i tolerancji u leczonych chorych zebrano i poddano analizie.

Badanie rozpoczęło się w dniu 12 września 2005 roku (włączenie 1. chorego) i zaplanowano jego prowadzenie przez 15 lat. Wstępna publikacja wyników badania CSP po 5 latach jest już dostępna; jego wyniki okazały się porównywalne do badań klinicznych.

Ostateczne wyniki badania, które są opisane w niniejszej dokumentacji, obejmuje okres pomiędzy włączeniem 1. chorego i dniem 21 marca 2013 roku. Badanie CSP polega na dobrowolnym przekazywaniu danych przez uczestniczących w nim lekarzy.

Wyniki programu obserwacji klinicznej

Rozkład chorych

W okresie od 12 września 2005 roku do 21 marca 2013 roku do programu CSP włączono 172 chorych (65 w Stanach Zjednoczonych i 107 w Europie) z MPS VI. Czterech chorych wykluczono z analizowanej populacji z powodu niewłaściwego rozpoznania. Analizowana populacja objęła łącznie 168 chorych, z czego u 158 chorych wykonano co najmniej jedną infuzję preparatu Naglazyme®. Wśród 10 chorych, którzy nie byli leczeni preparatem Naglazyme® (grupa nieleczonej), u 1 chorego wykonano przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Łącznie 16 chorych przerwało udział w badaniu od chwili jego rozpoczęcia, w tym 4 z powodu nieprawidłowego rozpoznania. Odnotowano osiem zgonów, jeden chory wycofał zgodę, 2 chorych utracono z obserwacji, jeden chory przerwał udział w badaniu z innych powodów (brak współpracy chorego i możliwości kontynuowania jego ocen przez ośrodek), a udział jednego chorego zakończono, ponieważ jego ośrodek zrezygnował z udziału w tym badaniu.

Populację oceny tolerancji zdefiniowano jako chorych, którzy podpisali zgodę i którym przydzielono numer identyfikacyjny. Analizowaną populację (chorych spełniających kryteria oceny) zdefiniowano jako chorych, którzy spełniali kryteria włączenia, podpisali zgodę i którym przydzielono numer identyfikacyjny.

Charakterystyka chorych podczas oceny wyjściowej przedstawiona jest poniżej.

Tabela 24.
Charakterystyka chorych podczas oceny wyjściowej w programie obserwacji klinicznej

	Chorzy włączeni	Chorzy leczeni	Chorzy nieleczeni
Dane demograficzne			
Wszyscy włączeni chorzy (populacja oceny tolerancji), n	172	162	10
Nieprawidłowe rozpoznanie, n	4	4	0
Liczba chorych z MPS VI (populacja analizowana), n	168	158	10 (100)
Pochodzenie etniczne, n	168	107	0 (0,0)
Rasa biała, n (%)	117 (69,6)	107 (67,7)	0 (0,0)
Rasa czarna, n (%)	6 (3,6)	6 (3,8)	0 (0,0)
Pochodzenie azjatyckie, n (%)	5 (3,0)	5 (3,2)	0 (0,0)
Pochodzenie latynoamerykańskie, n (%)	19 (11,3)	19 (12,0)	0 (0,0)
Inne, n (%)	21 (12,5)	21 (13,3)	0 (0,0)
Płeć			
Męska, n (%)	83 (49,4)	78 (49,4)	5 (50,0)
Żeńska, n (%)	85 (50,6)	80 (50,6)	5 (50,0)
Inne cechy			
Aktualny wiek (lata życia), n	168	158	10
Średnia (SD)	19,6 (12,39)	19,5 (12,44)	24,8 (10,70)
Mediana	17,6	16,9	22,3
Min.–maks.	1,6–66,6	1,6–66,6	13,6–48,6
Wiek w chwili otrzymania 1. dawki preparatu Naglazyme® (lata życia), n		158	
Średnia (SD)		13,2 (12,32)	
Mediana		10,2	
Min.–maks.		0,3–63,3	

Leczenie preparatem Naglazyme®

Większość chorych leczonych preparatem Naglazyme® otrzymywała dawkę 1 mg/kg/tydzień, jednak 5 chorych nie otrzymywało preparatu Naglazyme® zgodnie z dawkowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego.

Wśród 162 chorych leczonych preparatem Naglazyme® 128 otrzymało ten lek przed włączeniem do CSP, a 34 rozpoczęło jego stosowanie już po włączeniu do tego badania. Dziesięciu chorych podało, że nigdy nie otrzymywali leczenia preparatem Naglazyme® (chorzy wcześniej nieleczeni). Ze względu na charakter tego badania istnieje możliwość, że chorzy byli wcześniej leczeni preparatem Naglazyme®, lecz nie zostało to zgłoszone w tym badaniu. Łącznie 31 chorych otrzymało pierwszą infuzję preparatu Naglazyme® w trakcie udziału we wcześniejszym badaniu klinicznym.

Kryteria oceny klinicznej

Poziom GAG w moczu

Poziom GAG w moczu był dostępny u 76 chorych, przy czym oznaczono go podczas oceny wyjściowej lub podczas co najmniej jednej wizyty kontrolnej. U chorych tych mediana poziomu GAG w moczu wynosiła 140,4 µg/mg kreatyniny podczas oceny wyjściowej oraz 39,1 µg/mg podczas wizyt kontrolnych. Średni poziom GAG w moczu w tej grupie chorych wynosił 282,1 µg/mg podczas oceny wyjściowej oraz 75,4 µg/mg podczas wizyt kontrolnych.

Podczas oceny wyjściowej mediana poziomu GAG w moczu u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 73) wynosiła 142,9 µg/mg w porównaniu z 19,8 µg/mg u chorych nieleczonych (n = 3). Średni poziom podczas oceny wyjściowej wynosił 286,8 µg/mg (po leczeniu) oraz 166,3 µg/mg (u chorych nieleczonych). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej mediana poziomu GAG w moczu u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 73) wynosiła 39,2 µg/mg w porównaniu z 20,9 µg/mg u chorych nieleczonych (n = 3).

Mediana zmniejszenia poziomu GAG w moczu w okresie pomiędzy wizytą wyjściową i ostatnią wizytą kontrolną wynosiła 89,3 µg/mg u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 73) oraz 0,0 µg/mg u chorych wcześniej nieleczonych (n = 3). Średni spadek wynosił odpowiednio 215 µg/mg i 3,1 µg/mg. Redukcję poziomu GAG w moczu zaobserwowano podczas ostatniej wizyty kontrolnej u 68 z 73 chorych leczonych preparatem Naglazyme®, dla których były dostępne dane z oceny wyjściowej oraz z co najmniej jednej wizyty kontrolnej.

Przeciwciała

Na wniosek badacza oznaczano przeciwciała całkowite w surowicy, przeciwciała neutralizujące oraz poziom IgE. Wyniki oznaczenia miana przeciwciał były dostępne u 54 chorych z oceny wyjściowej i z wizyt kontrolnych; u wszystkich tych chorych nastąpiła serokonwersja. Mediana okresu do wystąpienia pierwszego wzrostu poziomu przeciwciał wynosiła 5,6 miesiąca (0,7–32,0). Mediana okresu do wystąpienia największego wzrostu poziomu przeciwciał wynosiła 52,7 miesiąca (5,7–89,4).

Oznaczenia IgE wykonano u 6 chorych – we wszystkich przypadkach wynik był dodatni. Nie określono związku przyczynowego z zaobserwowanymi reakcjami anafilaktoidalnymi. Wykonano 19 testów w kierunku przeciwciał neutralizujących u 10 chorych. Wyniki były następujące: 13 ujemnych, 2 bardzo niskie, 3 umiarkowane i 1 wysokie. W 5 przypadkach test ten wykonano po stwierdzeniu wzrostu poziomu GAG w moczu, który następnie uległ

normalizacji w 4 przypadkach i utrzymywał się w 1 przypadku. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał neutralizujących i wzrostem poziomu GAG w moczu w pozostałych przypadkach.

Wskaźniki serokonwersji na poziomie 100% zaobserwowane u chorych, u których stwierdzono obecność przeciwciał w surowicy, są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami z badań klinicznych, w których u większości (98%, 53/54) chorych doszło do serokonwersji. Jak dotąd nie stwierdzono korelacji pomiędzy serokonwersją i wynikami klinicznymi i/lub tolerancją preparatu Naglazyme®.

Tabela 25.

Okres od włączenia do badania do wystąpienia wzrostu poziomu przeciwciał w surowicy u chorych z co najmniej jedną oceną – badanie CSP

	(N = 55)	
	Okres do pierwszego wzrostu poziomu przeciwciał w surowicy	Okres do maksymalnego wzrostu poziomu przeciwciał w surowicy
N	54 (98,2%)	54 (98,2%)
Średnia	7,3	49,4
SD	6,17	24,30
Mediana	5,6	52,7
Min.–maks.	0,7–32,0	5,7–89,4

Wzrost

Wyniki pomiarów wzrostu wykonanych podczas oceny wyjściowej były dostępne u 112 chorych, natomiast pomiarów wykonanych podczas ostatniej wizyty kontrolnej – u 161 chorych. Mediana wzrostu podczas oceny wyjściowej wynosiła 106,0 i 142,4 cm odpowiednio u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (N = 102) oraz tych, którzy leku tego nie otrzymywali (N = 10). Mediana wzrostu podczas ostatniej wizyty kontrolnej wynosiła 113,0 i 138,8 cm odpowiednio u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (N = 153) oraz tych, którzy leku tego nie otrzymywali (N = 8).

Mediana przyrostu długości ciała według grupy wiekowej wynosiła: 0–3 lata (n = 19): 18,5 cm, 4–9 lat (n = 32): 16,4 cm, 10–15 lat (n = 27): 11,3 cm oraz ≥16 lat (n = 29): 1,0 cm.

Masa ciała

Wyniki pomiarów masy ciała wykonanych podczas oceny wyjściowej były dostępne u 113 chorych, natomiast pomiarów wykonanych podczas ostatniej wizyty kontrolnej – u 161 chorych. Mediana masy ciała podczas oceny wyjściowej wynosiła 21,0 i 40,8 cm

odpowiednio u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (N = 103) oraz tych, którzy leku tego nie otrzymywali (N = 10). Mediana masy ciała podczas ostatniej wizyty kontrolnej wynosiła 29,0 i 39,8 cm odpowiednio u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (N = 153) oraz tych, którzy leku tego nie otrzymywali (N = 8).

Mediana przyrostu masy ciała według grupy wiekowej wynosiła: 0–3 lata (n = 19): 6,6 kg, 4–9 lat (n = 33): 8,0 kg, 10–15 lat (n = 27): 9,8 kg oraz ≥16 lat (n = 29): 1,6 kg.

6- i 12-minutowy test marszu

12-minutowy test marszu, jako pomiar wydolności fizycznej, był zalecany podczas oceny wyjściowej, a następnie co roku. Niektóre ośrodki nie wykonywały 12-minutowego testu marszu, ponieważ preferowały test 6-minutowy. Wśród ośrodków, które wykonywały 12-minutowy test marszu, niektóre zbierały również dane uzyskane po 6 minutach takiego 12-minutowego testu marszu.

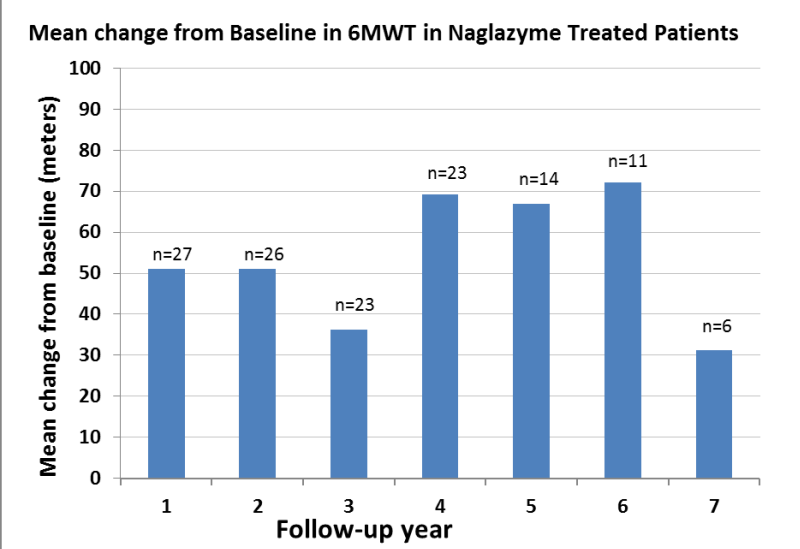
6-minutowy test marszu wykonano u 41 chorych podczas oceny wyjściowej oraz u 90 chorych podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Średnia odległość przebyta podczas oceny wyjściowej wynosiła 380,7 i 352,5 m odpowiednio u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 40) oraz tych, którzy leku tego nie otrzymywali (n = 1). Mediana przebytej odległości podczas ostatniej wizyty kontrolnej wynosiła 369,9 i 359,9 m odpowiednio u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 89) oraz tych, którzy leku tego nie otrzymywali (n = 1).

12-minutowy test marszu przeprowadzono u 23 chorych podczas oceny wyjściowej oraz u 51 chorych podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Średnia odległość przebyta podczas oceny wyjściowej wynosiła 829,7 i 726,1 m odpowiednio u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 22) oraz tych, którzy leku tego nie otrzymywali (n = 1). Mediana przebytej odległości podczas ostatniej wizyty kontrolnej wynosiła 725,8 i 767,2 m odpowiednio u chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 50) oraz tych, którzy leku tego nie otrzymywali (n = 1).

Zmiany przebytej odległości w tych 2 testach w porównaniu z oceną wyjściową wynosiły od 31 do 72 m.

Tabela 26.

Średnie zmiany przebytej odległości w 6 minutowym teście marszu w porównaniu z oceną wyjściową u chorych leczonych preparatem Naglazyme® – badanie CSP

Parametr	Wynik																								
zmiana wyjściowego wyniku testu 6MWT	 <table border="1"> <caption>Mean change from Baseline in 6MWT in Naglazyme Treated Patients</caption> <thead> <tr> <th>Follow-up year</th> <th>n</th> <th>Mean change from baseline (meters)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>27</td> <td>~51</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>26</td> <td>~51</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>23</td> <td>~36</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>23</td> <td>~69</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>14</td> <td>~67</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>11</td> <td>~72</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>6</td> <td>~31</td> </tr> </tbody> </table>	Follow-up year	n	Mean change from baseline (meters)	1	27	~51	2	26	~51	3	23	~36	4	23	~69	5	14	~67	6	11	~72	7	6	~31
Follow-up year	n	Mean change from baseline (meters)																							
1	27	~51																							
2	26	~51																							
3	23	~36																							
4	23	~69																							
5	14	~67																							
6	11	~72																							
7	6	~31																							

3-minutowy test wchodzenia po schodach

3-minutowy test wchodzenia po schodach wykonano u 20 chorych podczas oceny wyjściowej oraz u 52 chorych podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Średnia liczba stopni, na które wszedł chory, wynosiła 128,5 m podczas oceny wyjściowej oraz 143,0 m podczas ostatniej wizyty kontrolnej. 3-minutowy test wchodzenia po schodach wykonano u jednego chorego nieleczzonego w okresie obserwacji.

Wyniki tego testu wykonanego podczas oceny wyjściowej oraz podczas ostatniej wizyty kontrolnej były dostępne u 14 chorych. Średnia poprawa liczby stopni, na które wszedł chory, w porównaniu z oceną wyjściową, wynosiła 8,0 stopnia w grupie chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 13) oraz 0,0 stopnia w grupie chorych nieleczonych (n = 1).

Badanie czynności płuc

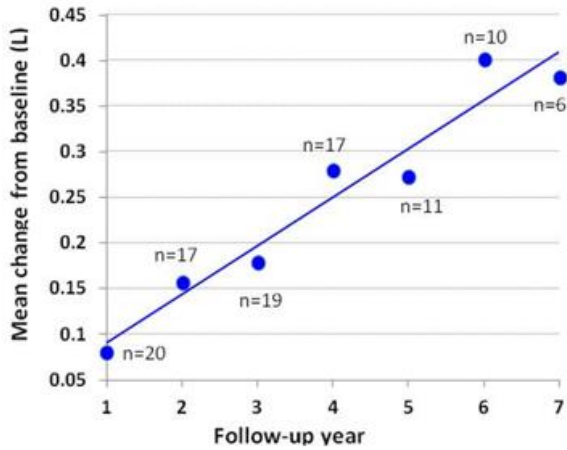
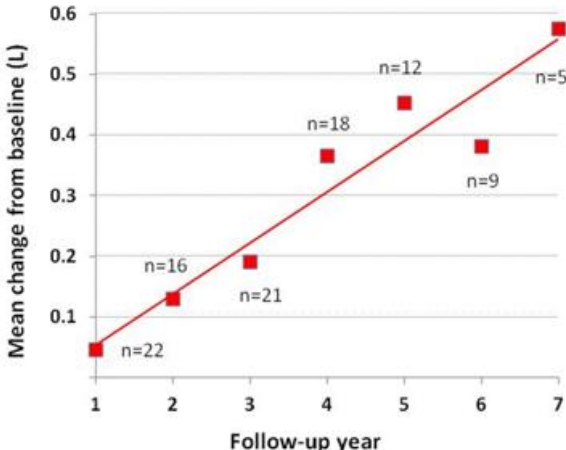
Badania czynności płuc były zalecane podczas oceny wyjściowej, a następnie co roku.

Wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) z oceny wyjściowej oraz z ostatniej wizyty kontrolnej była dostępna u 28 chorych leczonych preparatem Naglazyme® oraz u jednego chorego nieleczzonego. U chorych leczonych preparatem Naglazyme® wartość FEV1 wynosiła od 0,27 l do 3,37 l podczas oceny wyjściowej oraz od 0,29 l do 3,39 l podczas ostatniej wizyty.

Wartość natężonej pojemności życiowej (FVC) z oceny wyjściowej oraz z ostatniej wizyty kontrolnej była dostępna u 30 chorych leczonych preparatem Naglazyme® oraz u jednego chorego nieleczzonego. U chorych leczonych preparatem Naglazyme® wartość FVC wynosiła od 0,16 l do 4,16 l podczas oceny wyjściowej oraz od 0,32 l do 4,42 l podczas ostatniej wizyty. Średnia wartość FVC podczas oceny wyjściowej wynosiła 1,7 l. Średnia poprawa w 7-letnim okresie obserwacji wynosiła 0,4 l, co odpowiada ciągłej i długotrwałej poprawie czynności płuc u chorych leczonych preparatem Naglazyme®.

Tabela 27.

Średnie zmiany wartości FVC i FEV1 w porównaniu z oceną wyjściową u chorych leczonych preparatem Naglazyme® – badanie CSP

Parametr	Wynik
FEV1	
FVC	

Uwaga: Fakt, iż program CSP był badaniem ankietowym opartym na dobrowolnym udziale chorych i badaczy-lekarzy, wyjaśnia brak regularności w ocenach eksploracyjnych (w odróżnieniu od badania klinicznego). Różnice w liczbie chorych ocenianych pod względem FVC i FEV1 w poszczególnych latach obserwacji można częściowo wyjaśnić trudnościami ze

skuteczną mobilizacją objętości oddechowych u chorych z MPS VI, związanymi z uczuciem wyczerpania; z tego względu FVC rejestruje się nieco łatwiej niż FEV1.

Wartość maksymalnej wentylacji dowolnej (MVV) z oceny wyjściowej oraz ostatniej wizyty kontrolnej była dostępna u 3 chorych leczonych preparatem Naglazyme®. Wartość ta nie była dostępna u żadnego z chorych nieleczonych. U chorych leczonych preparatem Naglazyme® wartość MVV wynosiła od 0,40 l do 105,0 l podczas oceny wyjściowej oraz od 2,90 l do 119,0 l podczas ostatniej wizyty.

Oceny okulistyczne

Zalecane w protokole oceny okulistyczne wykonywane podczas oceny wyjściowej oraz podczas wizyt kontrolnych obejmowały następujące badania: oftalmoskopię, pomiar ciśnienia śródgałkowego, badanie w lampie szczelinowej, testy postrzegania światła. Ogólnie u większości chorych nie występowały żadne zmiany w tych badaniach podczas ostatniej oceny w porównaniu z oceną wyjściową.

Audiometria

Audiometrię wykonano u 31 ze 111 chorych podczas oceny wyjściowej oraz podczas wizyt kontrolnych, a także u 29 chorych (z czego 4 nie otrzymywało leku) podczas oceny wyjściowej oraz co najmniej jednej wizyty kontrolnej. Nieprawidłowe wyniki audiometrii uzyskano u 16 z 29 chorych podczas oceny wyjściowej oraz ostatniej wizyty kontrolnej. U trzech chorych wyniki audiometrii były prawidłowe podczas oceny wyjściowej, lecz nieprawidłowe podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Podczas ostatniej oceny nieprawidłowe wyniki audiometrii uzyskano u 84 ze 111 chorych, dla których dostępne były dane możliwe do oceny. Ogólnie wśród chorych, u których dostępne były dane z audiometrii wykonanej podczas oceny wyjściowej oraz podczas wizyt kontrolnych, wystąpiła bardzo niewielka poprawa słuchu. Najczęściej stwierdzanym zaburzeniem było upośledzenie słuchu.

Wniosek

To obserwacyjne badanie umożliwiło wykazanie redukcji mediany poziomu GAG w moczu o 72% pomiędzy oceną wyjściową i punktem czasowym po rozpoczęciu leczenia. W okresie obserwacji trwającym do 13 lat nie zaobserwowano wzrostu poziomu GAG w moczu.

We wszystkich grupach wiekowych <16 lat wśród chorych leczonych preparatem Naglazyme® utrzymywał się rozwój, a wzrost pozostawał na poziomie co najmniej 3. percentyla krzywej

rozwoju. Tempo wzrostu wśród dzieci w wieku 0–3 lat wynosiło 7,2 cm/rok po jednym roku obserwacji oraz 5,3 cm/rok podczas ostatniej oceny. W grupie dzieci w wieku 10–15 lat tempo wzrostu wynosiło 6,1 cm/rok po jednym roku obserwacji oraz 3,3 cm/rok podczas ostatniej oceny. Większe tempo wzrostu wśród dzieci w wieku 0–3 lat wskazuje na to, że u chorych leczonych w młodszym wieku można uzyskać większe tempo wzrostu.

Dostępne dane dotyczące parametrów wydolności wykazały ciągłą poprawę podczas ostatniej oceny w porównaniu z oceną wyjściową pod względem wyników testów 6MWT, 12MWT oraz 3MSCT. Na podstawie pomiarów wartości FEV1 i FVC wykazano również ciągłą poprawę czynności płuc.

W trakcie tego badania wykonywano wiele ocen czynności serca, audiometrii i ostrości widzenia, bez jakichkolwiek oznak istotnych zmian tych parametrów. Stabilność progresji choroby należy uznać za typową dla tego typu populacji.

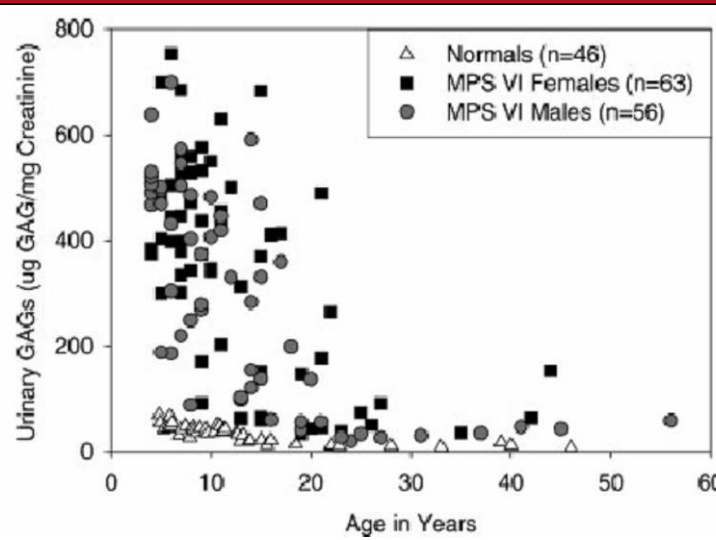
U wszystkich 54 chorych leczonych preparatem Naglazyme® wystąpiła serokonwersja. Nie zaobserwowano związku pomiędzy produkcją IgG i poziomem GAG w moczu. Indywidualne oceny wzrostu poziomu przeciwciał nie wykazywały tendencji do związku z obniżeniem skuteczności leczenia mierzonej na podstawie odpowiedzi pod względem poziomu GAG w moczu lub jakiegokolwiek wzrostu zagrożeń dotyczących tolerancji.

10.1.1.4. Badanie *Survey* i *ReSurvey*

Badanie *Survey*, obejmujące 121 chorych z MPS VI i reprezentujące największą dotychczas zbadaną kohortę, tj. około 10% wszystkich chorych na świecie, wykazało znaczną zmienność postaci klinicznych choroby. W pracy tej przedstawiono istotne dane na temat różnych stadiów choroby, przeanalizowanych w powiązaniu z poziomem GAG w moczu oraz z wiekiem: tylko 15% populacji było w wieku ≥ 25 lat, a tylko jeden chory był w wieku ≥ 50 lat, co potwierdza krótszy przewidywany czas przeżycia u chorych z MPS VI (Tabela 28).

Tabela 28.

Korelacja pomiędzy wiekiem i poziomem GAG w moczu w kohorcie reprezentującej około 10% ogólnościatowej chorych z MPS VI – badanie Survey

Parametr	Wynik
Korelacja pomiędzy wiekiem i poziomem GAG w moczu	
Urinary GAGs (ug GAG/mg Creatinine)	Poziom GAG w moczu (µg GAG/mg kreatyniny)
Normals (n=46)	Osoby zdrowe (n=46)
MPS VI Females (n=63)	Kobiety z MPS VI (n=63)
MPS VI Males (n=56)	Mężczyźni z MPS VI (n=56)

Autorzy doszli do wniosku, że poziom GAG w moczu jest czynnikiem predykcyjnym śmiertelności oraz że długoterminowe przeżycie jest związane z niskim poziomem GAG w moczu (<100 µg/mg kreatyniny). Ponadto podwyższony poziom GAG w moczu (>200 µg/mg kreatyniny) był związany z zaawansowanym stadium choroby poprzez porównanie z wiekiem chorych. Badanie to wykazało, że poziom GAG w moczu jest skorelowany z niskim wzrostem skorygowanym na wiek, niską masą ciała, a także z parametrami klinicznymi wskazującymi na większą progresję choroby (Tabela 29, Tabela 30).

Tabela 29.

Korelacja pomiędzy poziomem GAG w moczu i progresją choroby, mierzona na

podstawie nieprawidłowego wzrostu w kohorcie stanowiącej około 10% ogólnościatowej chorych z MPS VI – badanie Survey

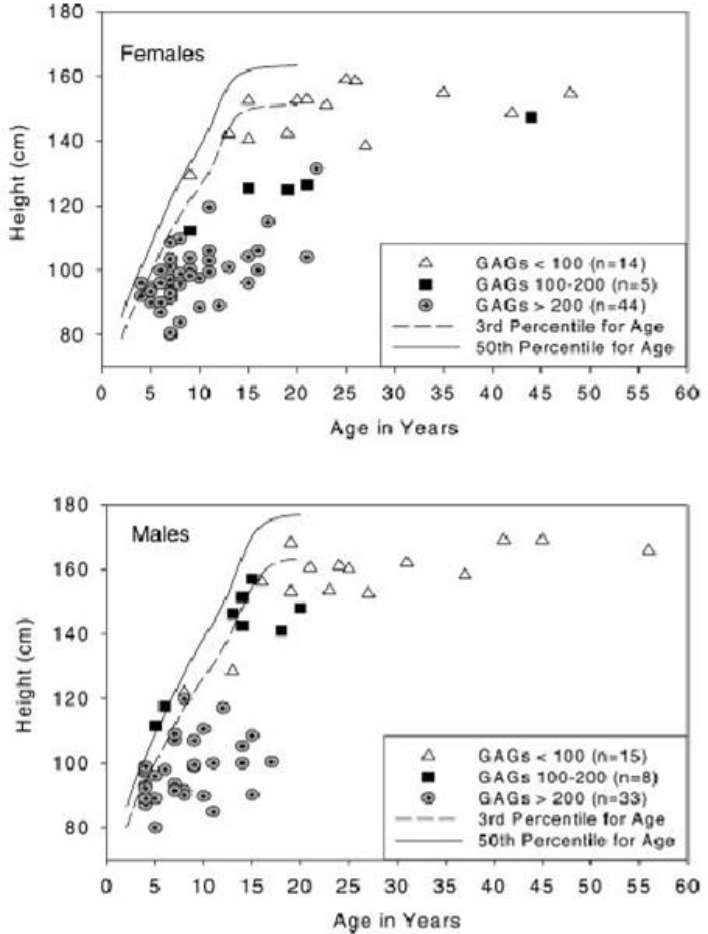
Parametr	Wynik
<p>Korelacja pomiędzy poziomem GAG w moczu i progresją choroby</p>	 <p>The figure consists of two scatter plots, one for Females and one for Males. Both plots show Height (cm) on the y-axis (ranging from 80 to 180) and Age in Years on the x-axis (ranging from 0 to 60). The data points are categorized by GAG levels: GAGs < 100 (represented by open triangles), GAGs 100-200 (represented by solid squares), and GAGs > 200 (represented by circles with a dot). Two reference lines are shown in each plot: a dashed line for the 3rd Percentile for Age and a solid line for the 50th Percentile for Age. In both plots, the height generally increases with age, and higher GAG levels are associated with lower height values, particularly in the younger age groups.</p>
Height (cm)	Wzrost (cm)
Females	Kobiety
Males	Mężczyźni
3rd Percentile for Age	3. percentyl dla wieku
50th Percentile for Age	50. percentyl dla wieku
Age in Years	Wiek w latach

Tabela 30.
Korelacja pomiędzy poziomem GAG w moczu i progresją choroby, mierzona na

podstawie wartości FVC w kohorcie stanowiącej około 10% ogólnoswiatowej populacji chorych z MPS VI – badanie Survey

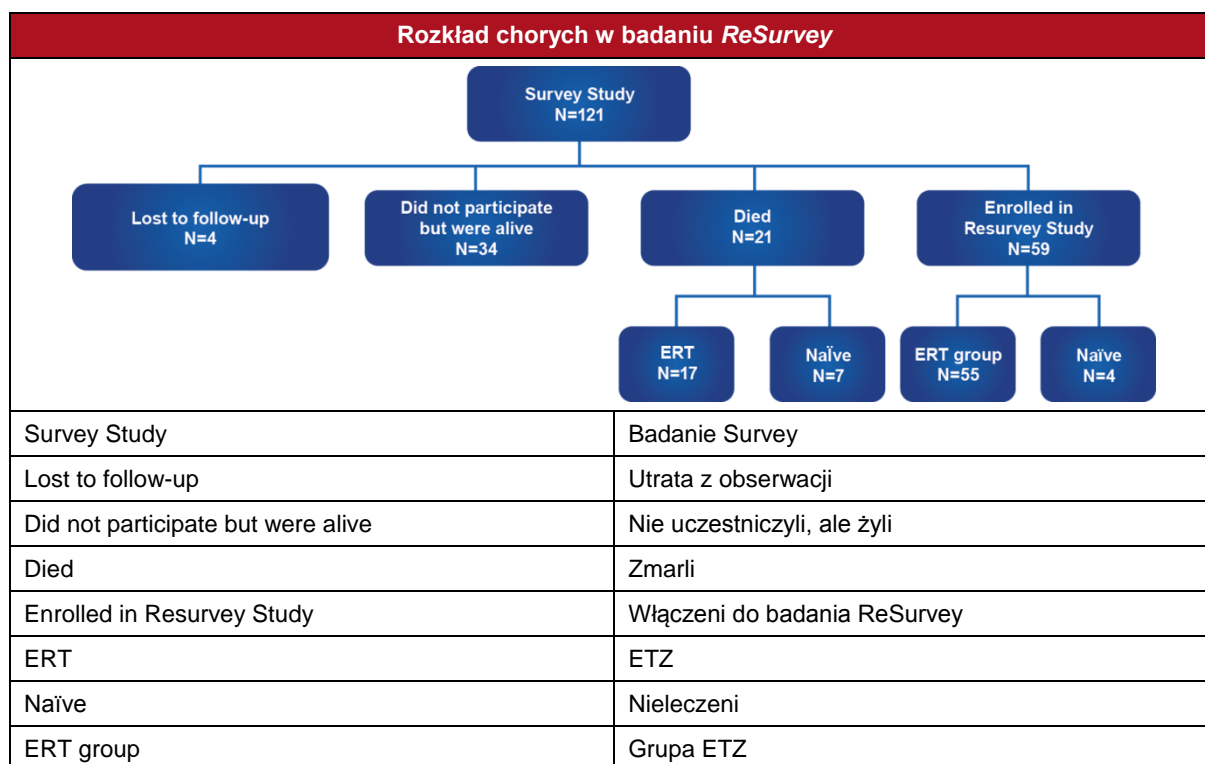
Parametr	Wynik
Korelacja pomiędzy poziomem GAG w moczu i progresją choroby	
FVC (Liters)	FVC (litry)
Females	Kobiety
Males	Mężczyźni
FVC Normal Females	FVC u zdrowych kobiet
FVC Normal Males	FVC u zdrowych mężczyzn
Age (years)	Wiek (lata)

Dane z tego badania wskazują na przedwczesną śmierć u wszystkich chorych z MPS VI, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Zaobserwowana zależność pomiędzy poziomem GAG w moczu i wiekiem sugeruje, że chorzy, u których poziom GAG w moczu wynosi >100 µg/mg kreatyniny, rzadko przeżywają dłużej niż 20–25 lat. U chorych w wieku powyżej 20 lat poziom GAG w moczu jest niższy, co jest skorelowane z pomiarami wskazującymi na wolniejszą progresję patologii (wzrostu, czynności płuc).

Celem badania *ReSurvey* było zebranie danych z 10-letniej obserwacji chorych uczestniczących w badaniu *Survey*. Wśród 121 chorych, którzy uczestniczyli w badaniu

Survey, 59 chorych (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych, 4 w Europie, 1 w Australii i 1 w Brazylii) włączono do badania *ReSurvey*. Informacje dotyczące statusu przeżycia były dostępne dla 117 ze 121 chorych w badaniu *Survey* w dniu 24 października 2013 roku, co odpowiadało łącznemu czasowi trwania obserwacji wynoszącemu 12 lat. Pozostałych 4 chorych uznano za utraconych z obserwacji, ponieważ nie uzyskano żadnych informacji po 3 próbach skontaktowania się z nimi przez personel ośrodka badawczego.

Tabela 31.
Rozkład chorych w badaniu *ReSurvey*



Źródło: Zaadaptowano z Giugliani i wsp., 2014 (w druku)

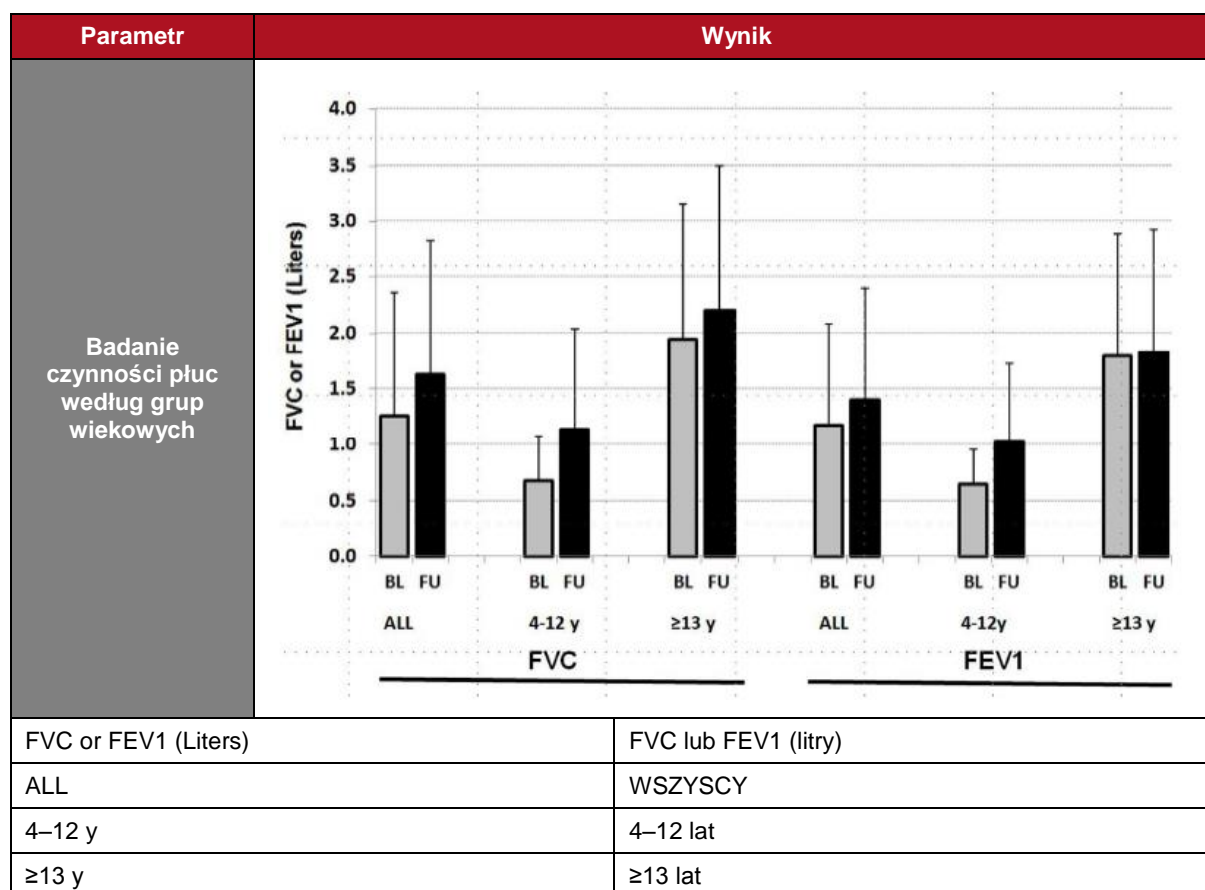
Spośród 59 chorych włączonych do badania 55 było leczonych preparatem Naglazyme®. Średni czas trwania (SD) leczenia preparatem Naglazyme® u 52 chorych, w przypadku których znana była data rozpoczęcia leczenia, wynosił 6,8 roku (2,2) pomiędzy włączeniem do badania *Survey* i zakończeniem okresu obserwacji.

Poziom GAG w moczu w okresie obserwacji wynosił <100 µg/mg kreatyniny u wszystkich chorych leczonych preparatem Naglazyme® (n = 55), w tym także chorych, u których poziom GAG wynosił >200 µg/mg w chwili włączenia do badania 10 lat wcześniej.

Wzrost chorych leczonych zwiększył się o 20,4 cm w grupie osób będących w wieku od 4 do 7 lat w chwili włączenia do badania oraz o 16,8 cm w grupie osób będących w wieku od 8 do 12 lat w chwili włączenia do badania.

U chorych w wieku poniżej 13 lat zaobserwowano wzrost FVC o 68% oraz wzrost FEV1 o 55%, natomiast u chorych w wieku ≥ 13 lat wartości FVC zwiększyły się o 12,8%, natomiast wartości FEV1 pozostawały stabilne (Tabela 32).

Tabela 32.
Badanie czynności płuc według grup wiekowych – badanie ReSurvey



U chorych z poziomem GAG w moczu >200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatyniny w chwili włączenia do badania wartość FVC zwiększyła się o 48% w grupie chorych w wieku <13 lat oraz o 15% w grupie chorych w wieku ≥ 13 lat.

U chorych leczonych, u których wykonano test 6MWT, zaobserwowano poprawę średniego przebytego dystansu (SD) o 65,7 m (100,6).

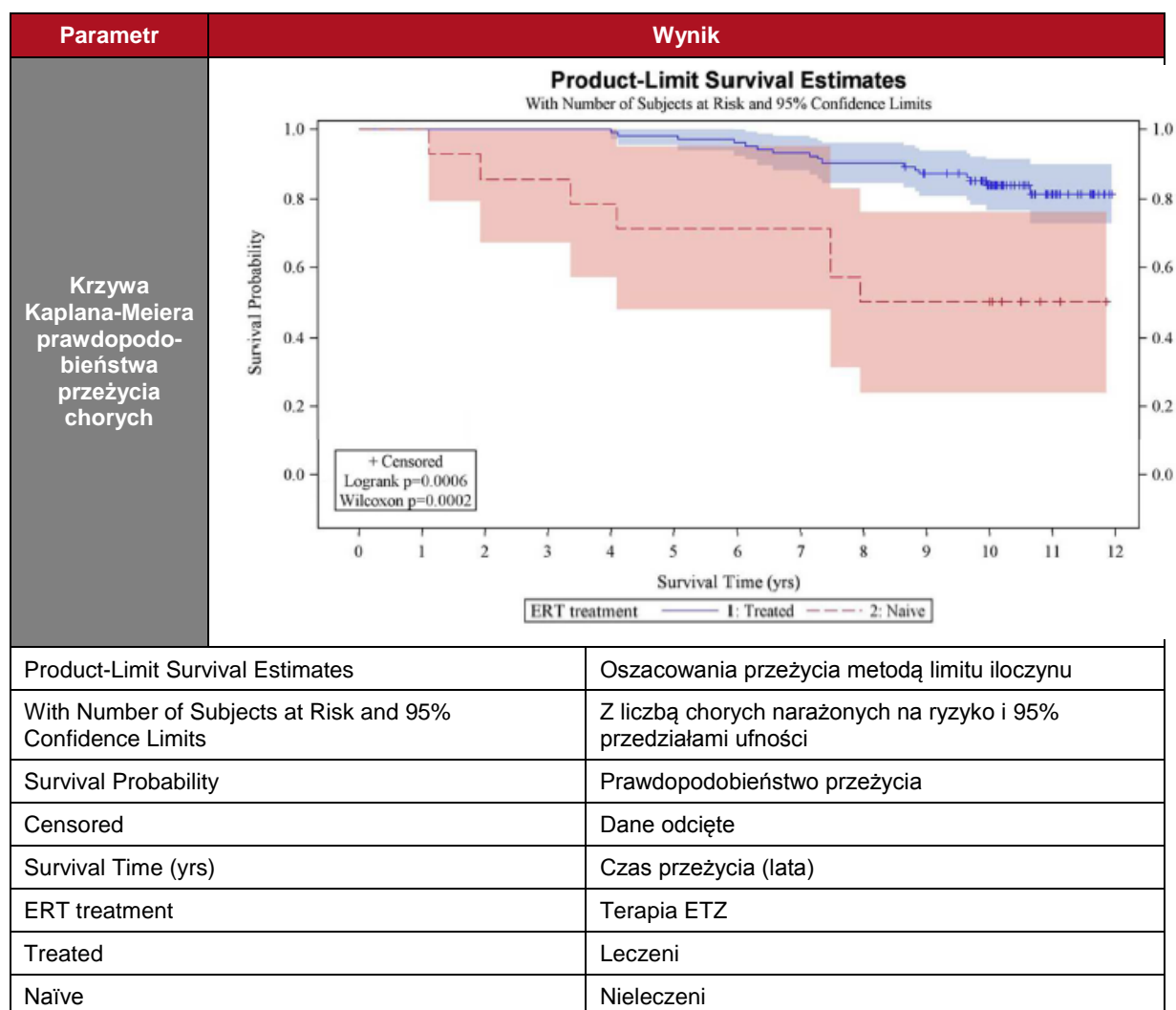
Zaburzenia dotyczące pracy serca nie wykazywały istotnego pogorszenia ani poprawy.

Analiza Kaplana-Meiera wykazała, że u chorych leczonych preparatem Naglazyme® wystąpiły istotne korzyści dotyczące czasu przeżycia w porównaniu z chorymi nieleczonymi. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiona w tabeli (Tabela 33), dotycząca chorych leczonych, wskazuje na statystycznie istotną różnicę (test log-rank: $p = 0,0006$, test Wilcoxon: $p = 0,0002$) w porównaniu z krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą chorych nieleczonych.

Pomimo faktu, iż liczba chorych w grupie nieleczonej była ograniczona ze względu na brak możliwości utworzenia równoważnej grupy kontrolnej, gdyż leczenie preparatem Naglazyme® otrzymywali wszyscy chorzy z MPS VI z wyjątkiem chorych w krajach o niewystarczających strukturach opieki zdrowotnej, w grupie tej możliwe było zaobserwowanie naturalnej ewolucji pewnych objawów odpowiedzialnych za zwiększoną chorobowość i śmiertelność. Porównanie tej grupy z grupą chorych leczonych preparatem Naglazyme® sugerowało jednak istotne korzyści z leczenia pod względem czasu przeżycia u chorych z MPS VI.

Do określenia związku enzymatycznej terapii zastępczej z długoterminowym przeżyciem chorych z MPS VI zastosowano model regresji hazardów proporcjonalnych Coxa. Enzymatyczna terapia zastępcza okazała się być związana z poprawą przeżycia (nieskorygowany współczynnik HR: 0,24; 95% CI [0,10–0,59]). Po wprowadzeniu korekty na wiek w chwili włączenia do badania oraz grupy poziomu GAG w moczu podczas oceny wyjściowej, skorygowany współczynnik HR dla enzymatycznej terapii zastępczej wynosił 0,11 (95% CI: od 0,04 do 0,29).

Choć w badaniu *Survey* występowały istotne różnice pod względem wieku w chwili włączenia do badania pomiędzy grupą chorych leczonych preparatem Naglazyme® i grupą chorych nieleczonych (średni wiek: odpowiednio 13,7 roku w porównaniu z 19,8 roku), wydaje się, że nie miało to wpływu na wyniki dotyczące śmiertelności. Średni wiek w chwili włączenia do badania chorych nieleczonych oraz leczonych, którzy zmarli w okresie obserwacji, wynosił odpowiednio 14,4 roku oraz 15,4 roku. Ponadto, wiek w chwili wystąpienia zgonu w obu grupach leczenia wynosił odpowiednio 19,2 roku oraz 22,9 roku.

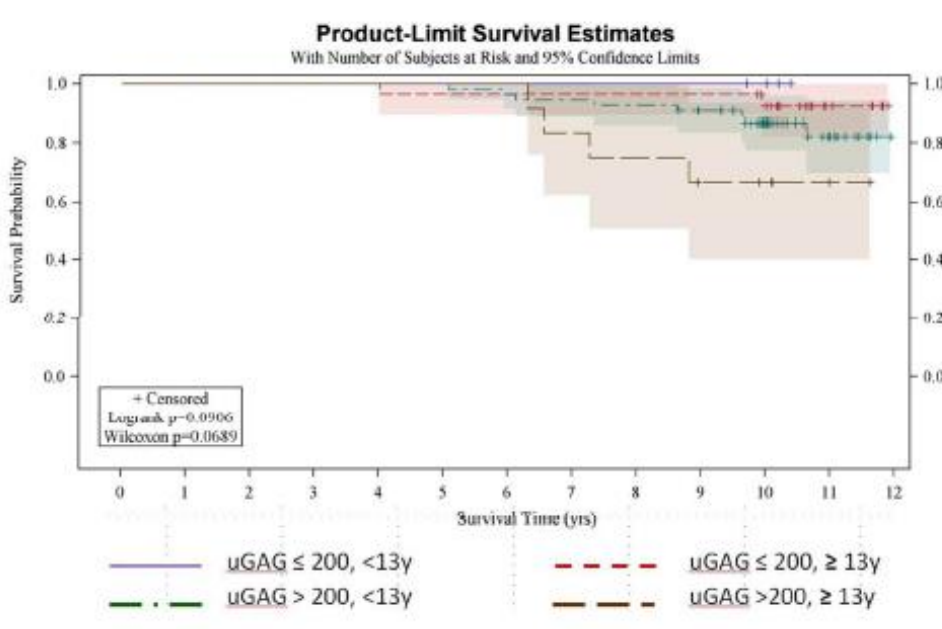
Tabela 33.
Krzywa Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa przeżycia chorych jako funkcja stosowania lub niestosowania leczenia preparatem Naglazyme® – badanie *ReSurvey*


Źródło: Giugliani i wsp., 2014 (w druku)

U chorych z poziomem GAG w moczu >200 mg podczas oceny wyjściowej (N = 74) wskaźnik śmiertelności wynosił 85,7% (6/7) w grupie chorych nieleczonych w porównaniu z 17,9% (12/67) w grupie chorych leczonych, co stanowi różnicę o 67,8% pomiędzy tymi dwoma grupami. Wiek chorych w tych 2 grupach w chwili włączenia do badania był porównywalny (odpowiednio 9,4 roku i 9,3 roku).

U chorych z poziomem GAG w moczu ≤200 mg podczas oceny wyjściowej (N = 40) wskaźnik śmiertelności wynosił 14,3% (1/7) w grupie chorych nieleczonych w porównaniu z 6,1% (2/33) w grupie chorych leczonych (odnotowano tylko 3 zgony), co stanowi różnicę o 8,2% pomiędzy tymi dwoma grupami.

Tabela 34.
Wskaźnik śmiertelności w zależności od poziomu GAG w moczu podczas oceny wyjściowej – badanie CSP

Parametr	Wynik
Wskaźnik śmiertelności	 <p>Product-Limit Survival Estimates With Number of Subjects at Risk and 95% Confidence Limits</p> <p>Survival Probability</p> <p>Survival Time (yrs)</p> <p>+ Censored Logrank p=0.0906 Wilcoxon p=0.0689</p> <p>— uGAG ≤ 200, <13y - - - uGAG ≤ 200, ≥ 13y - · - uGAG > 200, <13y - - - uGAG > 200, ≥ 13y</p>
Product-Limit Survival Estimates	Oszacowania przeżycia metodą limitu iloczynu
With Number of Subjects at Risk and 95% Confidence Limits	Z liczbą chorych narażonych na ryzyko i 95% przedziałami ufności
Survival Probability	Prawdopodobieństwo przeżycia
Censored	Dane odcięte
Survival Time (yrs)	Czas przeżycia (lata)
uGAG ≤ 200, <13y	uGAG ≤ 200, <13 lat
uGAG > 200, <13y	uGAG > 200, <13 lat
uGAG ≤ 200, ≥13y	uGAG ≤ 200, ≥13 lat
uGAG > 200, ≥13y	uGAG > 200, ≥13 lat

Źródło: Giugliani i wsp., 2014 (w druku)

Analiza podgrup według wieku i poziomu GAG w moczu podczas oceny wyjściowej u chorych leczonych preparatem Naglazyme® sugeruje zatem, że u chorych z niskim poziomem GAG w moczu podczas oceny wyjściowej prawdopodobieństwo przeżycia jest większe niż wśród chorych z wyższym poziomem GAG podczas oceny wyjściowej.

Tabela 35:
Dane dotyczące przeżycia w badaniu ReSurvey

Parametry ¹	Grupy leczenia	
	NAGLAZYME	Chorzy nieleczeni
Wszyscy chorzy z danymi dotyczącymi przeżycia		
n	103	14
Wiek w chwili włączenia do badania (lata życia)	13,7 (9,8)	19,8 (12,8)
Chorzy, którzy zmarli w trakcie obserwacji ²		
Śmiertelność ³	17/103 (16,5%)	7/14 (50%)
Wiek w chwili włączenia do badania (lata życia)	15,4 (12,4)	14,4 (13,5)
Wiek w chwili wystąpienia zgonu (lata życia)	22,9 (11,4)	19,2 (15,0)
Grupy chorych z określonym poziomem GAG w moczu podczas oceny wyjściowej		
≤200 µg/mg		
n	33	7
Wiek w chwili włączenia do badania (lata życia)	21,2 (11,4)	10,4 (9,3)
Śmiertelność	2/33 (6,1%)	1/7 (14,3%)
>200 µg/mg		
n	67	7
Wiek w chwili włączenia do badania (lata życia)	9,4 (4,2)	9,3 (3,4)
Śmiertelność	12/67 (17,9%)	6/7 (85,7%)
Brak danych na temat poziomu GAG w moczu		
n	3	
Wiek w chwili włączenia do badania (lata życia)	26,7 (19,5)	
Śmiertelność	3/3 (100%)	

¹ Wiek w chwili włączenia do badania lub wiek w chwili wystąpienia zgonu przedstawiono jako wartość średnia (SD) w latach. Śmiertelność przedstawiono jako łącznej liczby chorych (%).

² Wiek w chwili włączenia do badania lub wiek w chwili wystąpienia zgonu odpowiada 17 chorym w grupie preparatu Naglazyme® oraz 7 chorym nieleczonym.

³ Test log-rank, p = 0,0006.

Źródło: Giugliani i wsp., 2014 (w druku)

Wnioski

Długotrwałe leczenie preparatem Naglazyme® było związane z poprawą czynności płuc i wydolności wysiłkowej, a także stabilizacją czynności serca. Ponadto wykazano istotną poprawę przeżycia wśród chorych z MPS VI leczonych preparatem Naglazyme® w porównaniu z chorymi nieleczonymi (wskaźnik śmiertelności wśród chorych nieleczonych wynosił 50% (7/14) w porównaniu z 16,5% (17/103) wśród chorych leczonych).

Analiza podgrup wyróżnionych na podstawie wieku oraz poziomu GAG w moczu podczas oceny wyjściowej wśród chorych leczonych preparatem Naglazyme® sugeruje, że u chorych, u których poziom GAG w moczu jest niski podczas oceny wyjściowej, prawdopodobieństwo

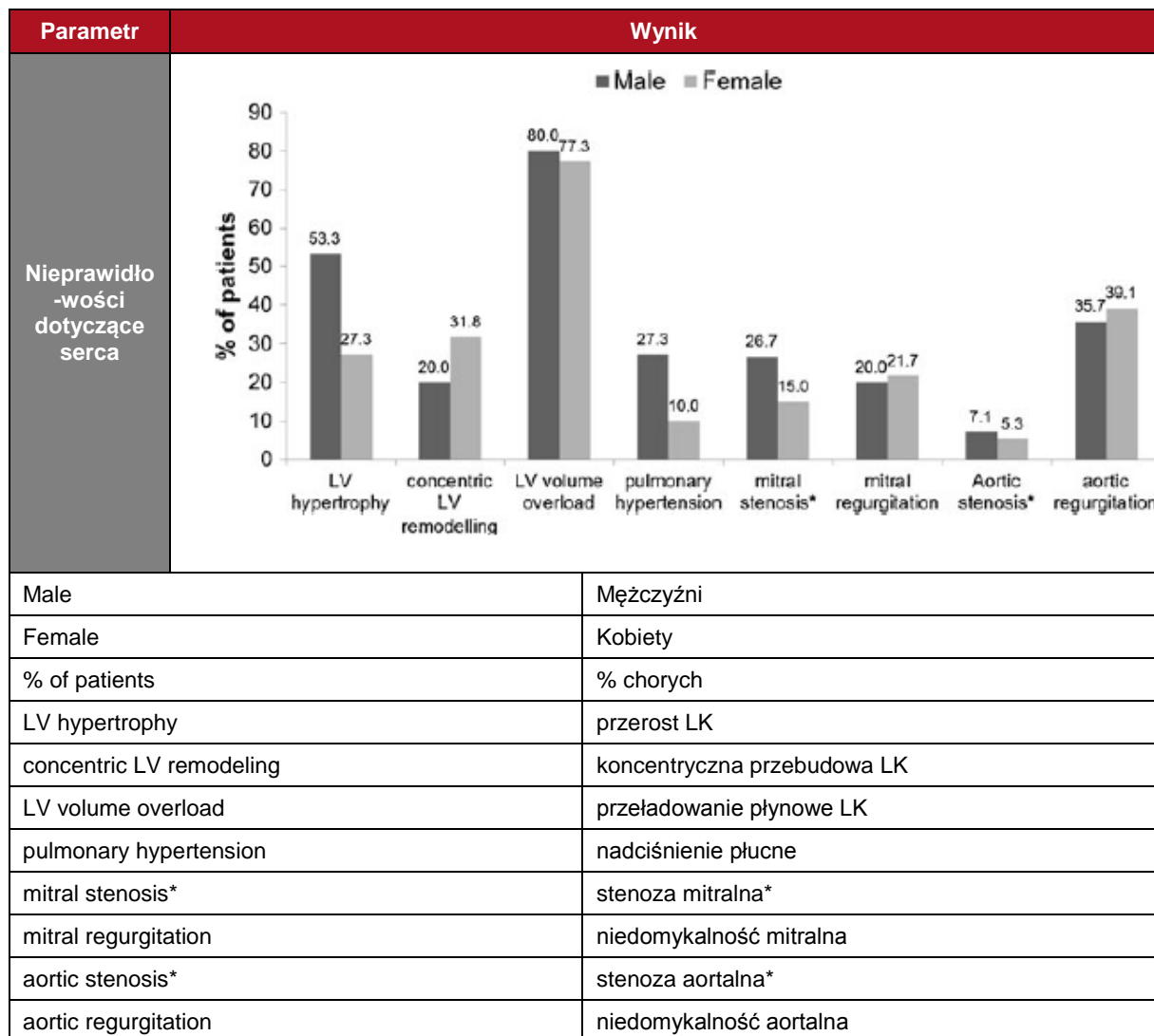
przeżycia jest większe niż w przypadku chorych z wyższym poziomem GAG podczas oceny wyjściowej (różnica pomiędzy wskaźnikami śmiertelności w tych dwóch grupach wyniosła 67,8% wśród chorych z poziomem GAG w moczu <200 µg/mg oraz 8,2% wśród chorych z poziomem GAG w moczu ≤200 µg/mg).

10.1.1.5. Badanie *Kampmann 2013*

Kampmann i wsp. (2013) przeprowadzili retrospektywną analizę danych elektrokardiograficznych i echokardiograficznych uzyskanych u chorych z MPS VI obserwowanych w szpitalu pediatrycznym w Moguncji w Niemczech. Celem było opisanie odnotowanych u tych chorych nieprawidłowości dotyczących serca, a także ocena wpływu leczenia preparatem Naglazyme® na strukturę i funkcję serca.

W badaniu tym uczestniczyły 44 osoby (16 płci męskiej oraz 28 płci żeńskiej). Podczas oceny wyjściowej niedomykalność zastawki (głównie aortalnej i mitralnej) oraz przeładowanie objętościowe lewej komory występowały u ponad połowy chorych. Innymi częstymi nieprawidłowościami dotyczącymi serca były: częstoskurcz zatokowy, przerost lewej komory, koncentryczne remodelowanie lewej komory oraz nadciśnienie płucne. U jednego chorego zaobserwowano poszerzenie lewego przedsionka i zastoinową niewydolność serca. U większości chorych pogrubienie przegrody międzykomorowej oraz tylnej przegrody lewej komory były większe od wartości prawidłowych. U 25 chorych odbyła się jedna wizyta w celu oceny przed leczeniem oraz co najmniej jedna wizyta kontrolna po rozpoczęciu leczenia. Średni okres obserwacji po rozpoczęciu leczenia wynosił 5,6 roku (2,3). Pomimo późnego rozpoczęcia leczenia (średnio w wieku 14,6 roku) wydaje się, że redukowało ono progresję remodelingu i przerostu lewej komory, jak też zatrzymywało postęp choroby zastawek.

Tabela 36.
Nieprawidłowości dotyczące serca wykryte w echokardiografii podczas oceny wyjściowej

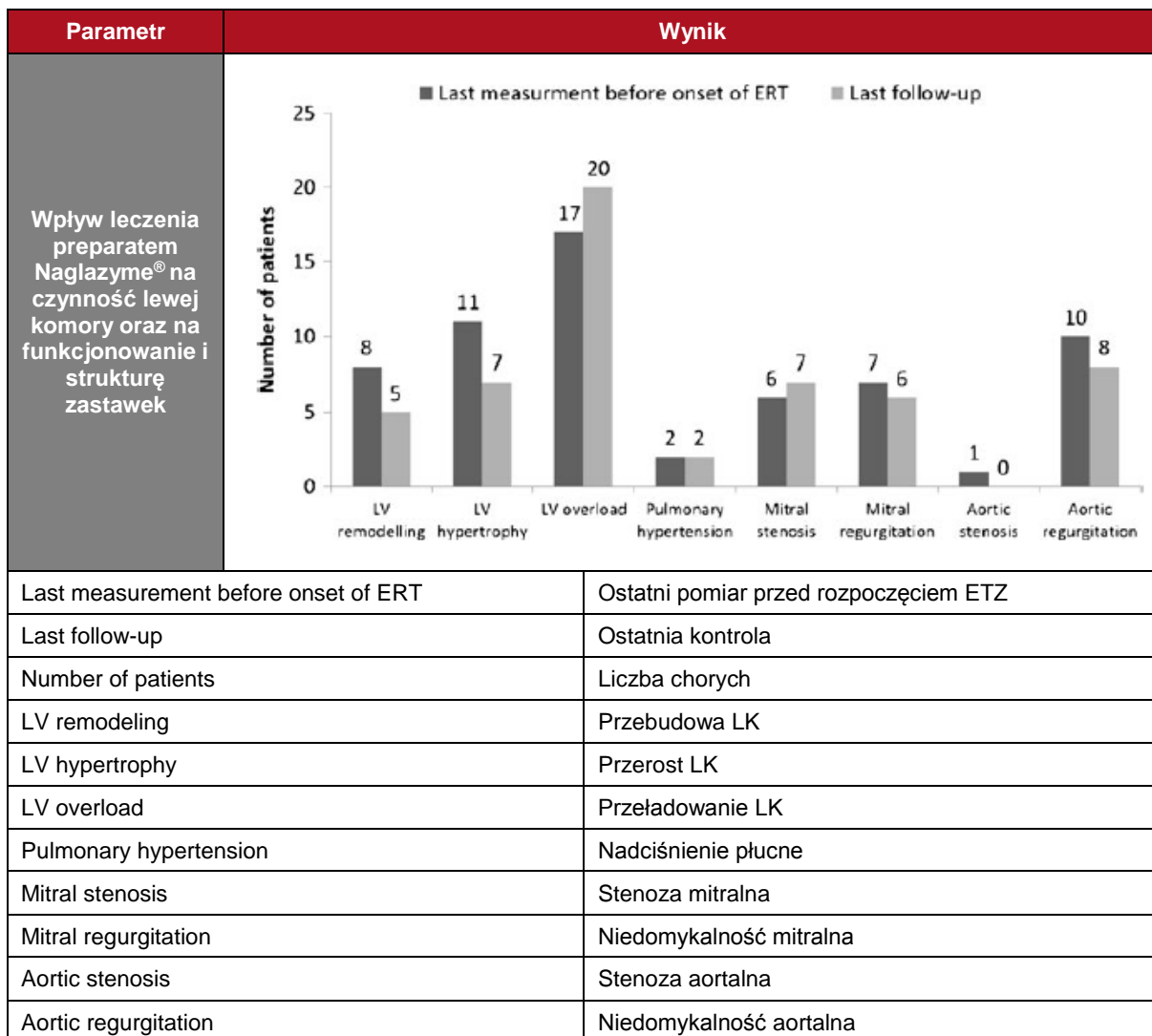


Odsetek chorych, u których rozpoznano nieprawidłowości dotyczące serca podczas oceny wyjściowej
Odsetki osób płci męskiej i żeńskiej objętych tą analizą są podane ponad paskami.

* Chorzy z umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem (stopnia ≥ 2)

Tabela 37.

Wpływ leczenia preparatem Naglazyme® na czynność lewej komory oraz na funkcjonowanie i strukturę zastawek



Liczba chorych z nieprawidłowościami dotyczącymi serca w echokardiografii podczas ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas ostatniej wizyty kontrolnej po rozpoczęciu leczenia

Łączna liczba chorych włączonych do analizy poszczególnych zmiennych jest wskazana ponad każdym paskiem

Wnioski

Długoterminowe wyniki kliniczne potwierdziły poprawę czynności płuc i rozwoju, a także stabilizację czynności serca u chorych leczonych preparatem Naglazyme®.

10.1.2. Profil bezpieczeństwa

10.1.2.1. Badanie ASB-01-04 z okresu do 214 tygodni

Choć u wszystkich chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE), większość (88%) z nich uznano za niezwiązane z badanym leczeniem, lecz z progresją choroby.

U 8 chorych wystąpiło 100 AE uznanych za związane z leczeniem, z czego większość (N = 80) miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za związane z leczeniem i które zgłaszano najczęściej, były wysypka i gorączka. U 10 chorych wystąpiło 20 ciężkich AE (SAE), z czego 5 uznano za związane z leczeniem. U 6 chorych wystąpiły 83 AE w trakcie infuzji, przy czym u dwóch chorych z profilem reakcji anafilaktoidalnej wystąpiło tego typu zdarzenie. Pięciu chorych zgłosiło 29 SAE. Cztery z tych SAE były potencjalnie lub prawdopodobnie związane z leczeniem – były to: obrzęk krtani, reakcja anafilaktoidalna, obrzęk naczynioruchowy oraz astma. U wszystkich chorych stwierdzono oznaczalny poziom przeciwciał anty-rhASB ($\geq 0,2$ OD/ μ l surowicy), lecz tylko u 3 chorych odnotowano poziom przekraczający 3,5 OD/ μ l surowicy; wśród tych chorych u jednego wystąpił obrzęk krtani, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktoidalna. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian parametrów klinicznych, biologicznych, morfologii krwi ani moczu.

W trakcie badania nie odnotowano zgonów ani przypadków przerwania leczenia.

10.1.2.2. Badanie ASB-03-06 – badanie będące kontynuacją badania ASB-03-05

Zdarzenia niepożądane

U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu ASB-03-06 będącym kontynuacją badania podstawowego wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE).

Tabela 38
Chorzy, u których wystąpiło AE w trakcie leczenia pomiędzy tygodniem 25 i zakończeniem badania – ASB-03-06

	rhASB / rhASB (n = 19)		Placebo / rhASB (n = 19)		Razem (N = 38)	
	Chorzy, n (%)	Zdarzenia	Chorzy, n (%)	Zdarzenia	Chorzy, n (%)	Zdarzenia
Wszystkie AE	19 (100)	942	19 (100)	884	38 (100)	1826
Zgony	0	0	0	0	0	0
Przerwanie leczenia związane z AE	0	0	0	0	0	0
AE związane z badanym leczeniem ¹	14 (74)	233	10 (53)	62	24 (63)	295
Ciężkie AE	10 (53)	12	9 (47)	22	19 (50)	34
Poważne AE	9 (47)	13	7 (37)	23	16 (42)	36
AE, które wystąpiły w trakcie infuzji ²	13 (68)	194	13 (68)	70	26 (68)	264

Uwaga: Wartości procentowe obliczono na podstawie liczby chorych zrandomizowanych w badaniu w tygodniu 25. Zdarzenia wielokrotne liczone, jeżeli u chorego wystąpiło to samo AE w różnych punktach czasowych w trakcie badania.

¹ Potencjalnie, prawdopodobnie lub na pewno związane z badanym leczeniem.

² W tym AE uznane przez badacza za związane lub niezwiązane z badanym leczeniem.

Źródło: Tabela 12.2.1 w raporcie z badania klinicznego ASB-03-06.

U 38 chorych uczestniczących w tym badaniu kontynuacyjnym odnotowano łącznie 1826 AE. Najwięcej chorych zgłaszało następujące AE: bóle głowy (74%), kaszel (74%), gorączka (63%), biegunka (55%), bóle stawów (53%) i bóle kończyn (50%). Wszystkie pozostałe AE występowały u mniej niż 50% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W trakcie tej fazy kontynuacyjnej u 19 chorych odnotowano 34 SAE. Tylko 2 SAE zostały uznane przez badacza za związane z badanym leczeniem: niewydolność oddechowa i gorączka.

Zgony

Podczas fazy będącej kontynuacją badania podstawowego nie odnotowano żadnych zgonów.

Zdarzenia niepożądane związane z badanym leczeniem

W trakcie tego badania kontynuacyjnego u 24 chorych zgłoszono 295 AE, które badacz uznał za związane z badanym leczeniem, przy czym większy odsetek takich zdarzeń wystąpił w grupie rhASB / rhASB (14 chorych [74%] zgłosiło 233 AE związane z badanym leczeniem) niż w grupie placebo / rhASB (10 chorych [53%] zgłosiło 62 AE związane z badanym leczeniem).

AE związane z badanym leczeniem i zgłaszane najczęściej obejmowały: świąd, pokrzywkę, duszność, wymioty, kaszel, nudności, bóle brzucha i bóle głowy. Wszystkie pozostałe AE związane z badanym leczeniem odnotowano u mniej niż 4 chorych.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie infuzji

U 36 chorych odnotowano 264 AE, które wystąpiły w trakcie infuzji. Odsetki chorych, u których wystąpiło AE w trakcie infuzji, były porównywalne pomiędzy obiema grupami leczenia. Jednak liczba AE była wyższa w grupie rhASB / rhASB niż w grupie placebo / rhASB (w grupie rhASB / rhASB 13 [68%] chorych zgłosiło 194 AE, a w grupie placebo / rhASB 13 [68%] chorych zgłosiło 70 AE). Żadne z 264 AE, które wystąpiły w trakcie infuzji, nie miały nasilenia poważnego, 203 miało nasilenie łagodne, a 61 miało nasilenie umiarkowane. W grupie rhASB / rhASB 11 z 19 chorych (58%) zgłosiło AE w trakcie infuzji, które uznano za związane z badanym leczeniem, podczas gdy liczba takich chorych w grupie placebo / rhASB wynosiła 8/19 (42%).

Sześciu chorych zgłosiło AE o charakterze reakcji anafilaktoidalnej. Większość z tych zdarzeń miała łagodne nasilenie, a żadnego zdarzenia nie sklasyfikowano jako poważnego. Gdy konieczna była interwencja, wówczas w przypadku wystąpienia takiej reakcji anafilaktoidalnej zazwyczaj tymczasowo przerywano infuzję, redukowano jej szybkość i/lub podawano leki przeciwhistaminowe, leki przeciwgorączkowe bądź kortykosteroidy.

Wniosek

Ocena różnych parametrów tolerancji rejestrowanych w trakcie tego badania kontynuacyjnego (badania przedmiotowe, podstawowe parametry życiowe, testy biologiczne, testy immunologiczne) wykazała, że długotrwałe podawanie preparatu Naglazyme® jest związane z korzystnym profilem tolerancji:

- ⊕ nie zaobserwowano zgonów.
- ⊕ żaden z chorych nie przerwał leczenia z powodu 1 AE.
- ⊕ u wszystkich chorych w obu grupach leczenia wystąpiło co najmniej 1 AE. Liczba AE była porównywalna w obu grupach leczenia. Większość AE występujących w obu grupach leczenia uznano za niezwiązane z leczeniem oraz wynikające z patologii podstawowej.
- ⊕ wśród chorych w grupie rhASB / rhASB odnotowano większą liczbę AE uznanych za związane z badanym leczeniem niż wśród chorych w grupie placebo / rhASB.
- ⊕ częstość występowania poważnych AE była porównywalna w obu grupach leczenia.

- ⊕ w obu grupach leczenia odnotowano AE, które wystąpiły w trakcie infuzji; niektórymi z tych zdarzeń były reakcje typu anafilaktoidalnego. Większość z tych zdarzeń miała łagodne nasilenie, a żadnego zdarzenia nie sklasyfikowano jako ciężkiego. Gdy konieczna była interwencja, wówczas w przypadku wystąpienia takiej reakcji anafilaktoidalnej zazwyczaj tymczasowo przerywano infuzję, redukowano jej szybkość i/lub podawano leki przeciwhistaminowe, leki przeciwgorączkowe bądź kortykosteroidy.
- ⊕ liczba chorych, u których zgłoszono co najmniej 1 SAE, była porównywalna w obu grupach leczenia.
- ⊕ u wszystkich chorych oprócz dwóch pojawiły się przeciwciała anti-rhASB w trakcie tego okresu kontynuacyjnego. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy wytwarzaniem przeciwciał i reakcjami anafilaktoidalnymi.

10.1.2.3. Badanie CSP (program obserwacji klinicznej)

Zdarzenia niepożądane

Łącznie 45 (26,2%) chorych zgłosiło co najmniej 1 AE w trakcie okresu CSP objętego ostatnim dostępnym raportem (8. raport roczny, dotyczący okresu od 23 marca 2012 roku do 21 marca 2013 roku).

W okresie objętym ostatnim raportem rocznym AE wystąpiły u 5 chorych, lecz żadnego z nich nie zakodowano w systemie SOC ani PT: utrudnione przełykiwanie, obturacyjny bezdech senny, ponowne pojawienie się przerostu vegetacji i migdałków, języczek dwudzielny, połączenie czaszkowo-szyjne zwężone w wyniku przerostu więzadła grzbietowego, reakcja w trakcie infuzji oraz ból w wyprostowanej ręce oraz nadgarstku.

Osiem AE zgłoszono do Działu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii firmy BioMarin, lecz nie włączono ich do bazy danych z badania CSP: jeden przypadek wodogłowia, bóle brzucha w trakcie perfuzji przy 4 różnych okazjach, jeden przypadek nasilenia szponiastości rąk, jeden przypadek gorączki i wymiotów jeden dzień po infuzji oraz jeden przypadek zapalenia płuc.

W kolejności malejącej częstości występowania najczęściej zgłaszanymi typami AE były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 13), zmiany chorobowe, zatrucia i powikłania związane z procedurami (n = 10), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i systemowe (n = 9) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 8).

AE zgłoszone więcej niż jeden raz według terminu preferowanego (PT) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 39). Wśród chorych leczonych preparatem Naglazyme® AE związane z kręgosłupem i odcinkiem szyjnym rdzenia kręgowego (8 chorych) obejmowały jedno złamanie kręgosłupa (1 chory), jeden przypadek ucisku rdzenia (1 chory) i zwężenie szyjne (3 chorych), jeden przypadek zwężenia połączenia czaszkowo-szyjnego w wyniku przerostu więzadła grzbietowego (1 chory), jeden przypadek ucisku nerwu (1 chory) i jeden przypadek zwężenia kanału kręgowego (1 chory). PT był nieznany u 5 chorych w chwili zamrożenia danych, w związku z czym przedstawiono go jako „nieznany”.

Tabela 39
AE zgłoszone u co najmniej 2 chorych w badaniu CSP – populacja oceny tolerancji

<u>Termin preferowany (PT) według MedDRA</u>	<u>Wszyscy chorzy</u>
Zespół cieśni nadgarstka	2
Zwężenie kanału kręgowego w odcinku szyjnym	3
Drgawki	2
Nieprawidłowe działanie wyrobu medycznego	3
Reakcja związana z infuzją	3
Zapalenie ucha środkowego	2
Ból z powodu działań medycznych	2
Gorączka	2
Przepuklina pępkowa	2
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3
Pokrzywka	4
Wymioty	3
Nieznane	5

Źródło: Tabela 15 w raporcie rocznym z Programu Obserwacji Klinicznej z dnia 5 lipca 2013 r.

Nasilenie zdarzeń niepożądanych

Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Wśród chorych leczonych preparatem Naglazyme® odnotowano 10 poważnych AE (wśród 45 chorych), w tym jeden przypadek dysplazji stawu biodrowego (1 chory), jeden przypadek zmętnienia rogówki (1 chory), jeden przypadek zapalenia wyrostka robaczkowego z perforacją (1 chory), jeden przypadek zapalenia otrzewnej (1 chory), jeden przypadek zapalenia płuc (1 chory), jeden przypadek niepowodzenia przeszczepienia (1 chory), jeden przypadek zwężenia szyjnego (2 chorych), jeden przypadek kifozy (1 chory) oraz jedną próbę samobójczą (1 chory). Nie zgłoszono żadnych AE u chorych, którzy nie otrzymywali leczenia.

Zdarzenia związane z badanym leczeniem

Nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy pod względem liczby i nasilenia AE uznanych przez badacza za związane z badanym leczeniem zgłoszonych w okresie objętym ostatnim raportem rocznym z programu CSP w porównaniu z wcześniejszymi raportami lub z wynikami badań klinicznych. Zgłoszono 17 AE uznanych za związane z leczeniem, przy czym żadne z nich nie miało charakteru zdarzenia ciężkiego. Zgłoszono 3 zdarzenia, które wystąpiły w trakcie infuzji; żadne z nich nie miało charakteru zdarzenia ciężkiego.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie infuzji

Jedno AE, które wystąpiło w trakcie infuzji, jest zdefiniowane jako zdarzenie, które wystąpiło w trakcie infuzji oraz w okresie do 24 godzin po jej zakończeniu. Siedemnaście AE, które wystąpiły w trakcie infuzji, zgłoszono u 10 chorych. Żadnego z tych zdarzeń nie uznano za ciężkie, a wszystkie miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Żadne z tych AE nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Zgony

Nie odnotowano zgonów w okresie objętym ostatnim raportem rocznym z badania CSP.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Łącznie u 23 chorych zgłoszono SAE w okresie objętym ostatnim raportem rocznym z badania CSP; wszyscy ci chorzy otrzymywali leczenie preparatem Naglazyme®. Zdarzenia (występujące u 7 chorych) związane z kręgosłupem lub szyjnym odcinkiem rdzenia kręgowego były następujące: zwężenie szyjne (n = 3), zwężenie kanału kręgowego (n = 1), ucisk nerwu (n = 1), ucisk rdzenia kręgowego (n = 1), zwężenie połączenia czaszkowo-szyjnego w wyniku przerostu więzadła grzbietowego (n = 1).

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym leczeniem

U 3 chorych zgłoszono SAE uznane przez badacza za związane z badanym leczeniem w okresie objętym ostatnim raportem rocznym z badania CSP: drgawki (1 chory), kaszel (1 chory), wysypka skórna (1 chory), pokrzywka (1 chory) oraz jedno SAE, które nie zostało zakodowane do chwili zamrożenia danych.

Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Ucisk szyjny / rdzenia kręgowego, który może spowodować mielopatię, stanowi dobrze znane powikłanie MPS VI. Zaburzenie to jest oczekiwane w naturalnym przebiegu tej choroby, także u chorych leczonych preparatem Naglazyme®. Dane te zbierano w sposób proaktywny w trakcie badania CSP.

Łącznie u 8 chorych odnotowano AE o charakterze ucisku szyjnego lub ucisku rdzenia kręgowego. Wszystkie te AE uznano za mające łagodne lub umiarkowane nasilenie i niezwiązane z badanym leczeniem. Sześciu z 8 chorych było wyleczonych lub ustabilizowanych do dnia zamrożenia danych.

Nie zgłoszono przypadków przeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego ani przeszczepienia szpiku kostnego w okresie objętym ostatnim raportem rocznym z badania CSP. Nie nastąpiła zmiana ewolucji choroby u 8 chorych, u których wykonano przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego i którzy zostali włączeni do badania CSP.

Wniosek

AE zgłaszane w trakcie badania CSP były zgodne z aktualnym stanem wiedzy na temat MPS VI, a także z profilem tolerancji leku Naglazyme®. Charakter i częstość występowania AE w trakcie infuzji są podobne do obserwowanych we wcześniejszych badaniach klinicznych oraz do opisanych w ChPL leku opatentowanego. Zgodnie z doświadczeniami zgromadzonymi u chorych z tymi AE większości AE, które wystąpiły w trakcie infuzji, można było skutecznie zapobiegać, modyfikując szybkość infuzji bądź podając leki przeciwhistaminowe lub kortykosteroidy.

10.1.3. Immunogenność

Serokonwersja

W trakcie badań klinicznych, w tym także badań kontynuacyjnych, przeciwciała anty-rhASB (IgG) pojawiły się u 98% (53/58) chorych leczonych preparatem Naglazyme® po 4–8 tygodniach leczenia. Badanie kontrolne po 5 latach wykazało, że podwyższony poziom przeciwciał anty-rhASB utrzymuje się przez kilka lat.

Korelacja ze skutecznością i tolerancją preparatu NAGLAZYME®

Badania pod kątem obecności przeciwciał wykonano u 19 chorych leczonych preparatem Naglazyme® w trakcie badań klinicznych fazy III: przeciwciała anty-rhASB były obecne u 100% chorych. Przeciwciała neutralizujące zaobserwowano u 10/19 chorych, z czego u większości chorych (8/10) pozostawały one na poziomie 1 (poziom graniczny). Odpowiedź IgE na preparat Naglazyme® stwierdzono u 15/19 chorych.

Odpowiedź dotyczącą przeciwciał całkowitych lub IgE nie była skorelowana z wystąpieniem któregośkolwiek z AE, które wystąpiły w trakcie infuzji, ani też ze skutecznością leczenia (poziomem GAG w moczu lub wynikami testów 12MWT bądź 3MSCT).

Analiza regresji przeprowadzona na danych z badania CSP nie wykazała korelacji pomiędzy mianem przeciwciał anty-rhASB i (a) redukcją skuteczności [6MWT], (b) zwiększonym ryzykiem wystąpienia AE oraz (c) poziomem GAG w moczu podczas oceny wyjściowej.

10.2. R 

















































[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

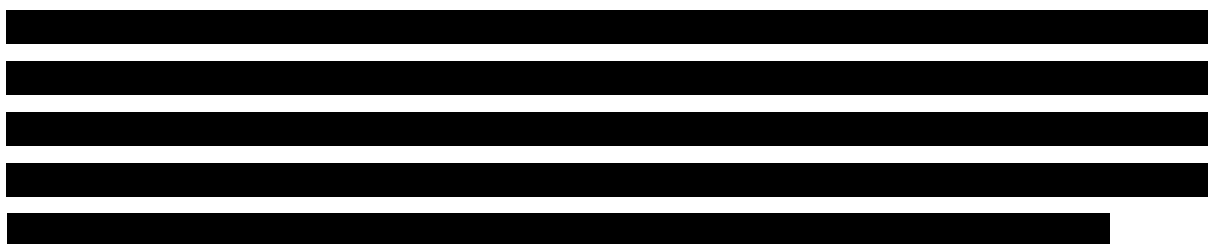
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

Tabela 43

Trwające lub planowane badania kliniczne galsulfazy w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Study of Administration of Intravenous Naglazyme® Following Allogeneic Transplantation for Maroteaux-Lamy Syndrome.	NCT02156674	Badanie planowane	Masonic Cancer Center, University of Minnesota	Eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte	Ocena skuteczności galsulfazy w dawce 1 mg/kg/tydz. w grupie chorych z MPS VI, których poddano uprzednio przeszczepieniu szpiku kostnego.	Sierpień 2015	Lipiec 2019
MPS VI Clinical Surveillance Program (CSP).	NCT00214773	Badanie trwające, rekrutujące chorych (wyniki dla krótszego okresu obserwacji zostały opublikowane [48])	BioMarin Pharmaceutical	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Charakterystyka naturalnego przebiegu choroby oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania galsulfazy w dawce 1 mg/kg/tydz. w grupie chorych z MPS VI.	Lipiec 2005	Lipiec 2020

Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2016 r.

10.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"mucopolysaccharidosis type VI" OR "mucopolysaccharidosis VI" OR "mucopolysaccharidosis 6" OR "mucopolysaccharidosis type 6" OR "Maroteaux-Lamy Syndrome" OR "Maroteaux Lamy Syndrome" OR "MPS VI" OR "Arylsulfatase B deficiency" OR "Arylsulfatase B Deficiencies" OR "Polydystrophic Dwarfism" OR "N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase Deficiency" OR "N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase Deficiencies"	661	17	793
#2	"N-acetylgalactosamine 4-sulfatase" OR "recombinant human arylsulfatase B" OR rhASB OR naglazyme OR arylplase OR galsulfase	237	17	353^
#3	#1 AND #2	179	16#	209
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	1 175 185	n/d	11 790 575^^
#5	#3 AND #4	116	n/d	125

#publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap) – 12, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 4 (I etap)

^dodatkowo tn dla #2 oraz pt dla #4

Data wyszukiwania: 30.12.2015 r.

10.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 45.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Naglazyme OR galsulfase	3
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Naglazyme	249
	galsulfase	222
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Naglazyme	1
	galsulfase	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Naglazyme	17
	galsulfase	17
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Naglazyme	4
	galsulfase	4
URPLWMIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Naglazyme	0
	galsulfase	0

Data wyszukiwania: 04.01.2016 r.

10.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 46.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>CAHIAQ 2010</i> [53]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy

Tabela 47.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Borlot 2014</i> [51]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone z udziałem mniej niż 10 chorych.
<i>Braunlin 2013</i> [52]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza dodatkowych danych z badań klinicznych – wyniki przedstawione łącznie dla chorych analizowanych w 3 badaniach klinicznych.
<i>Decker 2010</i> [54]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza dodatkowych danych z badań klinicznych – wyniki przedstawione łącznie dla chorych analizowanych w 3 badaniach klinicznych.
<i>Harmatz 2004</i> [55]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone z udziałem mniej niż 10 chorych.
<i>Harmatz 2010</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza dodatkowych danych z badań klinicznych – wyniki przedstawione łącznie dla chorych analizowanych w 3 badaniach klinicznych.
<i>Horovitz 2011</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone z udziałem mniej niż 10 chorych.
<i>Kantaputra 2014</i> [58]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu galsulfazę podawano 10/17 chorym (58,8%) – chorzy analizowani łącznie.
<i>Lin 2010</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone z udziałem mniej niż 10 chorych.
<i>Pitz 2009</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Harmatz 2006</i> – ocena zmian ocznych przeprowadzone z udziałem mniej niż 10 chorych.

10.7. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 48.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ⊗ metodyki badań 	Tak Rozdział 6
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdziały 6.3.3, 6.7
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdziały 6.4, 6.7.2, 10.1

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział 6.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 6.3.1, 6.4.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 6.3, 6.4, 10.6
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdziały 6.7.2, 6.8.1, 10.1
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdziały 6.7.2, 6.8.1, 10.1
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdziały 6.7.2, 6.8.1, 10.1
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdziały 6.7.2, 6.8.1, 10.1
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdziały 6.7.2, 6.8.1, 10.1
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdziały 6.7.2, 6.8.1, 10.1
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdziały 6.7.2, 6.8.1, 10.1
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdziały 6.7.2, 6.8.1
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 6.7.2, 6.8.2.1, 6.8.2.2, 10.1

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdziały 6.1, 10.2

10.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 49.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 50.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 51.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 52.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 53.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

11. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych	19
Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Naglazyme®	20
Tabela 3 Sposób finansowania oraz poziom odpłatności przykładowych terapii nieenzymatycznych stosowanych w Polsce	25
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	28
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	33
Tabela 6. Charakterystyka włączonego przeglądu systematycznego	40
Tabela 7. Charakterystyka oraz wnioski z badań pierwotnych włączonych do analizy, przedstawionych w raporcie BioMarin	44
Tabela 8. Charakterystyka badań <i>Brands 2013</i> oraz <i>Horovitz 2013</i>	51
Tabela 9. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Brands 2013</i> oraz <i>Horovitz 2013</i>	55
Tabela 10. Wyniki i wnioski z badania <i>Brands 2013</i>	61
Tabela 11. Wyniki i wnioski z badania <i>Horovitz 2013</i>	68
Tabela 12. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Naglazyme®	76
Tabela 13. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych galsulfazą	79
Tabela 14. Metodologia badania <i>ASB-01-04</i>	88
Tabela 15. Charakterystyka chorych uczestniczących w badaniu <i>ASB-01-04</i>	90
Tabela 16. Metodologia badania <i>ASB-03-06</i>	92
Tabela 17. Charakterystyka chorych w chwili włączenia do badania <i>ASB-03-05</i>	94
Tabela 18. Średni wynik 12-minutowego testu marszu w czasie – badanie <i>ASB-03-06</i>	97
Tabela 19. 12 minutowy test marszu – podsumowanie wyników uzyskanych podczas oceny wyjściowej, w tygodniach 24 i 96, a także różnic – badanie <i>ASB-03-06</i>	98

Tabela 20. Średnie wyniki 3 minutowego testu wchodzenia po schodach w czasie – badanie <i>ASB-03-06</i>	99
Tabela 21. 3 minutowy test wchodzenia po schodach – podsumowanie wyników uzyskanych podczas oceny wyjściowej, w tygodniach 24 i 96, a także różnic – badanie <i>ASB-03-06</i>	101
Tabela 22. Średni poziom GAG w moczu w czasie – badanie <i>ASB-03-06</i>	102
Tabela 23. Ocena czynności płuc, wyniki zaobserwowane – badanie <i>ASB-03-06</i>	103
Tabela 24. Charakterystyka chorych podczas oceny wyjściowej w programie obserwacji klinicznej	106
Tabela 25. Okres od włączenia do badania do wystąpienia wzrostu poziomu przeciwciał w surowicy u chorych z co najmniej jedną oceną – <i>badanie CSP</i>	108
Tabela 26. Średnie zmiany przebytej odległości w 6 minutowym teście marszu w porównaniu z oceną wyjściową u chorych leczonych preparatem Naglazyme® – badanie <i>CSP</i>	110
Tabela 27. Średnie zmiany wartości FVC i FEV1 w porównaniu z oceną wyjściową u chorych leczonych preparatem Naglazyme® – badanie <i>CSP</i>	111
Tabela 28. Korelacja pomiędzy wiekiem i poziomem GAG w moczu w kohorcie reprezentującej około 10% ogólnoswiatowej chorych z MPS VI – badanie <i>Survey</i>	114
Tabela 29. Korelacja pomiędzy poziomem GAG w moczu i progresją choroby, mierzona na podstawie nieprawidłowego wzrostu w kohorcie stanowiącej około 10% ogólnoswiatowej chorych z MPS VI – badanie <i>Survey</i>	114
Tabela 30. Korelacja pomiędzy poziomem GAG w moczu i progresją choroby, mierzona na podstawie wartości FVC w kohorcie stanowiącej około 10% ogólnoswiatowej populacji chorych z MPS VI – badanie <i>Survey</i>	115
Tabela 31. Rozkład chorych w badaniu <i>ReSurvey</i>	117
Tabela 32. Badanie czynności płuc według grup wiekowych – badanie <i>ReSurvey</i>	118
Tabela 33. Krzywa Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa przeżycia chorych jako funkcja stosowania lub niestosowania leczenia preparatem Naglazyme® – badanie <i>ReSurvey</i>	120







Tabela 34. Wskaźnik śmiertelności w zależności od poziomu GAG w moczu podczas oceny wyjściowej – badanie CSP.....	121
Tabela 35: Dane dotyczące przeżycia w badaniu <i>ReSurvey</i>	122
Tabela 36. Nieprawidłowości dotyczące serca wykryte w echokardiografii podczas oceny wyjściowej.....	124
Tabela 37. Wpływ leczenia preparatem Naglazyme® na czynność lewej komory oraz na funkcjonowanie i strukturę zastawek.....	125
Tabela 38 Chorzy, u których wystąpiło AE w trakcie leczenia pomiędzy tygodniem 25 i zakończeniem badania – <i>ASB-03-06</i>	127
Tabela 39 AE zgłoszone u co najmniej 2 chorych w badaniu CSP – populacja oceny tolerancji	130
 	134
 	135
  ..	136
Tabela 43 Trwające lub planowane badania kliniczne galsulfazy w populacji docelowej	138
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	139
Tabela 45. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	140
Tabela 46. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	141
Tabela 47. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	141
Tabela 48. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	142
Tabela 49. Kryteria Cook.....	145
Tabela 50. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	145
Tabela 51. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	145

Tabela 52. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....146

Tabela 53. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹146

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	31
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	37

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych; *Rekomendacja nr 41/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamy)” w zakresie programu zdrowotnego*
3. All Wales Medicines Strategy Group, *Galsulfase (Naglazyme®)*, 2013, 1, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/155> (data dostępu: 18.01.2016)
4. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Naglazyme®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000640/WC500024289.pdf (data dostępu: 14.01.2016)
5. Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1; 126(5): 376–80
6. EUCERD, *State of the art of rare disease activities in Poland*, 2014 <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesPL.pdf> (data dostępu: 12.01.2016)
7. European Medicines Agency, *EPAR summary for the public, EMA/763262/2010*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000640/WC500024284.pdf (data dostępu: 14.01.2016)
8. European Medicines Agency, *Public summary of opinion on orphan designation (EMA/COMP/1276/2003)*, 4 maja 2011, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006278.pdf (data dostępu: 14.01.2016)
9. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J., *Management Guidelines for Muchopolysaccharidosis VI*, *Pediatrics* 2007, 405-418
10. Giugliani R., Fererhen A., Munoz Rojas M. V. i in., *Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment*, *Genetics and Molecular Biology*, 2010, 33 (4): 589-604
11. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490

12. Harmatz P., Yu Z.F., Giugliani R., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase*, J Inherit Metab Dis. 2010 Feb;33(1):51-60
13. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence, Avis 1er octobre 2014, Naglazyme® 1 mg/ml, solution a diluer pour perfusion*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/naglazyme_reeval_avis_2_ct_13567_2014-11-07_10-04-50_789.pdf (data dostępu: 14.01.2016)
14. Higgins J. P. T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011*, www.cochrane-handbook.org
15. Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. et al., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1–12
16. Jurecka A., Rózdżyńska A., Marucha J. i in., *Mukopolisacharydoza typu VI (choroba Maroteaux-Lamy'ego) – opis przypadku*, Pediatr Med. Rodz 2010, 6 (2), 151-155
17. Jurecka A., Rózdżyńska A., Marucha J. i in., *Choroba Maroteaux-Lamy'ego (mukopolisacharydoza typu VI): obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie*, Pediatr Pol 2010, 85 (4): 305-310
18. Jurecka A., Rózdżyńska A., Marucha J. i in., *Polscy pacjenci z chorobą Maroteaux-Lamy'ego (mukopolisacharydozą typu VI)*, Pediatr Pol 2010, 85 (4): 511-519
19. Jurecka A., Opoka-Winiarska V., Szczepański J. i in., *Kostno-stawowa manifestacja mukopolisacharydozy typu VI (choroba Maroteaux-Lamy'ego)*, Reumatologia 2011, 49 (4): 288-293
20. Konturek S. (ed.), *Human physiology. Textbook for medical students*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007, pp. 396 – 402
21. Łanda K. (ed.), *Pricing. Prices of reimbursed medicines, negotiations and risk sharing*, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, pp. 244-258
22. Narodowy Kurier zdrowia. *Benefits for patients with specific health problems. Home treatment of respiratory failure: assisted respiration with a ventilator, treatment using oxygen condenser (part II)*, <http://www.nfz-krakow.pl/UserFiles/kurier36.pdf> (data dostępu: 14.01.2016)
23. National MPS Society, *Treatments Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)*, <http://mpssociety.org/treatments/treatments-hsct/> (data dostępu: 18.01.2016)

-
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.
 25. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document – Galsulfase-rch, solution concentrate for i.v. infusion, 5 mg in 5 ml, Naglazyme®*, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/GALSULFASE-rch%20Naglazyme%205.5%20%20BioMarin%20Pharmaceuticals%20PSD%20FINAL%202007-07.pdf> (data dostępu: 14.01.2016)
 26. pharmindex.pl website; <http://pharmindex.pl/index.php/page,News.NewsList> (data dostępu: 14.01.2016)
 27. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (data dostępu: 14.01.2016)
 28. Quality assessment for Case series, NICE Form, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu: 14.01.2016)
 29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (data dostępu: 14.01.2016)
 30. Siatki centylowe, <http://www.siatkicentylowe.com/>, (data dostępu: 18.01.2016)
 31. Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę i Choroby Rzadkie, *Choroba Maroteaux-Lamy (MPS VI)*, chorobyrazadkie.pl/?s=5&p=ch15 (data dostępu: 18.01.2016)
 32. Swiedler S., Beck M., Bajbouj M. i in., *Threshold Effect of Urinary Glycosaminoglycans and the Walk Test as Indicators of Disease Progression in a Survey of Subjects With Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy Syndrome)*, *American Journal of Medical Genetics* 2005, 134A: 144-150
 33. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 Poz. 696
-

34. Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P., Turbeville S., *Mucopolysaccharidosis VI*, Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5 (5): 1-20
35. Valayannopoulos V., Wijburg F.A., *Therapy for the mucopolysaccharidoses*, Rheumatology 2011;50:v49, v59
36. Zarządzenie nr 16/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 marca 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne program zdrowotne
37. Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
38. *Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami)*

Badania włączone do analizy:

39. BioMarin Europe Ltd., *Raport dotyczący przejrzystości: Wniosek o ponowną ocenę leku z inicjatywy Komisji ds. Przejrzystości, Naglazyme (1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, galsulfaza)*
40. Brands M., Oussoren E., Ruijter G. I in., *Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients*, Molecular Genetics and Metabolism 2013, 109 (1): 70-76, 2013
41. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (data dostępu: 13.01.2016)
42. El Dib R. P., Pastores G. M., *A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase*, Biologics 2009, 3: 459-68
43. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information Naglazyme (galsulfase) injection, for intravenous use, Revised 3/2013*, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125117s111lbl.pdf (data dostępu: 14.01.2016)
44. Giugliani R., Lampe C., Guffon N. i in., *Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)-10-year follow-up of*

patients who previously participated in an MPS VI survey study, American Journal of Medical Genetics, Part A 2014, 164 (8): 1953-1964

45. Harmatz P., Ketteridge D., Giugliani R. i in., *Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase*, Pediatrics 2005, 115 (6): e681-689
46. Harmatz P., Giugliani R., Schwartz I. i in., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study*, Journal of Pediatrics 2006, 148 (4): 533-533
47. Harmatz P., Giugliani R. D., Schwartz I.V. i in., *Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final RESULTS of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase*, Molecular Genetics and Metabolism 2008, 94 (4): 469-475
48. Hendriksz C.J., Giugliani R., Harmatz P. i in., *Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP)*, Journal of inherited metabolic disease 2013, 36 (2): 373-384
49. Horovitz D., Magalhaes T., Acosta A. i in., *Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI*, Molecular Genetics and Metabolism 2013, 109 (1): 62-69
50. Kampmann C., Lampe C., Whybra-Trümppler C. i in., *Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy*, J Inherit Metab Dis 2014, 37: 269–276

Badania wykluczone z analizy:

51. Borlot F., Arantes P. R., Quao C. R., i in., *New insights in mucopolysaccharidosis type VI: neurological perspective*, Brain Dev. 2014, 36 (7): 585-92
52. Braunlin E., Rosenfeld H., Kampmann C. i in., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme) therapy*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2013, 36 (2): 385-394
53. Catalan Agency for Health Information, *Assessment and Quality (CAHIAQ), Galsulfase (Naglazyme) for the treatment of mucopolysaccharidosis type VI (Structured abstract)*, Health Technology Assessment Database, 2010, 4

-
54. Decker C., Yu Z. F., Giugliani R. i in., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase*, J Pediatr Rehabil Med. 2010, 3 (2): 89-100
 55. Harmatz P., Whitley C. B., Waber L. i in., *Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome)*, Journal of Pediatrics 2004, 144 (5): 574-580
 56. Harmatz P., Yu Z. F., Giugliani R. i in., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2010, 33 (1), 51-60
 57. Horovitz D. D., Magalhaes T. D., Costa A. P. i in., *Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis*, Molecular Genetics and Metabolism 2011, 104 (3): 295-300
 58. Kantaputra P. N., Kayserili H., Guven Y. i in., *Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2014, 37 (2): 263-268
 59. Lin H. Y., Chen M. R., Chuang C. K., i in., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI--experience in Taiwan*, J Inherit Metab Dis. 2010, 33 Suppl 3: S421-7
 60. Pitz S., Ogun O., Arash L. i in., *Does enzyme replacement therapy influence the ocular changes in type VI mucopolysaccharidosis?*, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2009, 247 (7): 975-980
-