



IGNORANTIA NOCET

Strensiq[®] (asfotaza alfa) stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 11.08.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 11 sierpnia 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.27.2023.11.IT z dnia 11 lipca 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 18 listopada 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> Koncepcja analizy; Kontrola jakości; Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> Opis problemu zdrowotnego; Oszacowanie liczebności populacji; Wyszukiwanie i opis wytycznych; Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; Opis wyboru komparatorów; Opis spodziewanych efektów zdrowotnych
	<ul style="list-style-type: none"> Opis problemu zdrowotnego; Oszacowanie liczebności populacji; Wyszukiwanie i opis wytycznych; Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; Opis interwencji; Opis komparatorów; Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
	<ul style="list-style-type: none"> Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych
	<ul style="list-style-type: none"> Wyszukiwanie wytycznych; Wyszukiwanie rekomendacji finansowych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	13
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania	30
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	32
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	35
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	36
3.7.1. Wytyczne kliniczne	36
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	44
3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	45
4. Interwencja – asfotaza alfa	49
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania asfotazy alfa	53

4.1.1. Rekomendacje AOTMiT	53
4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	53
5. Komparatory	61
5.1. BSC	62
5.2. Finansowanie świadczeń z zakresu BSC w Polsce	64
6. Efekty zdrowotne.....	67
7. Rodzaj i jakość dowodów	70
8. Kierunki analiz – PICOS	71
9. Załączniki	74
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	74
10. Spis tabel	75
11. Spis rysunków	76
12. Bibliografia.....	77

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>6 minute walk test</i> – test 6-minutowego chodu
ADA	ang. <i>antidrug antibodies</i> – przeciwciała przeciwko lekowi (tu: przeciwko asfotazie alfa)
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza alkaliczna (zasadowa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	adenozynotrifosforan
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BMD	ang. <i>bone mineral density</i> – gęstość mineralna kości
BSID-III	ang. <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition</i> – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
Ca ²⁺	jony wapnia
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHAQ	ang. <i>Children Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNO	ang. <i>chronic non-bacterial osteomyelitis</i> – przewlekłe niebakteryjne zapalenie kości i szpiku
CRMO	ang. <i>Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis</i> – przewlekłe nawracające wieloogniskowe zapalenie kości i szpiku
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
DXA	badanie densytometryczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HA	kryształy hydroksyapatytu
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HPP	ang. <i>hypophosphatasia</i> – hipofosfatazja
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JSPE	ang. <i>Committee of The Japanese Society for Pediatric Endocrinology</i> – Japońskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
MV	ang. <i>matrix vesicles</i> – pęcherzyki macierzy pozakomórkowej

Skrót	Rozwinięcie
NGS	ang. <i>next generation sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCho	ang. <i>phosphocholine</i> – fosfocholina
PEA	ang. <i>phosphoethanolamine</i> – fosfoetanolamina
Pi	ang. <i>inorganic phosphate</i> – fosforany nieorganiczne
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PODCI	ang. <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> – instrument gromadzenia danych dotyczących wyników pediatrycznych
PLP	ang. <i>pyridoxal 5-phosphate</i> – 5-fosforan pirydoksalu
PPi	ang. <i>inorganic pyrophosphate</i> – nieorganiczny pirofosforan
PTEiDD	Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
RGI-C	ang. <i>Radiographic Global Impression of Change</i> – skala ogólnego wrażenia zmiany według badań radiograficznych
RSS	ang. <i>Rickets Severity Score</i> – skala ciężkości krzywicy
RTG	ang. <i>roentgen</i> – badanie rentgenowskie
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TNAP	ang. <i>tissue-nonspecific ALP</i> – tkankowo niespecyficzna fosfataza alkaliczna
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – ultrasonografia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Hipofosfatazja jest bardzo rzadką, uwarunkowaną genetycznie, wieloukładową, a także potencjalnie śmiertelną chorobą, zaliczaną do grupy zaburzeń metabolizmu i mineralizacji kości, charakteryzującą się deficytem nieswoistej tkankowej fosfatazy alkalicznej (ALP). Przebieg hipofosfatazji jest zmienny i w znacznej mierze uzależniony od wieku wystąpienia objawów (pojawienie się objawów we wczesnym wieku determinuje cięższy przebieg choroby, z wyjątkiem HPP o początku prenatalnym), rodzaju mutacji i mechanizmu dziedziczenia.

Objawy hipofosfatazji są bardzo zróżnicowane. Obejmują wiele objawów kostnych, takich jak krzywica lub osteomalacja. Chorzy z HPP doświadczają anomalii stomatologicznych, objawów reumatologicznych czy powikłań ze strony układu mięśniowego i oddechowego, a także nerkowej manifestacji choroby. W przypadku perinatalnej i niemowlęcej HPP, które to postaci charakteryzują się niskim wskaźnikiem przeżywalności, specyficzne objawy mogące zagrażać życiu obejmują niewydolność oddechową, drgawki pirydoksynozależne (odpowiadające na witaminę B6), deformację klatki piersiowej i kraniosynostozę. Inne objawy obejmują upośledzenie wzrostu i ruchliwości, zmodyfikowany metabolizm wapnia i fosforanów, nefrokalcynozę i skrzywienie kości długich. Cechą charakterystyczną HPP w postaci dziecięcej jest krzywica. W przebiegu choroby często pojawia się ból i osłabienie mięśni.

Zgodnie z zapisami ChPL Strensiq® populację docelową stanowią chorzy z HPP w postaciach:

- hipofosfatazji perinatalnej i niemowlęcej;
- hipofosfatazji dziecięcej.

Zgodnie z zapisami Programu lekowego populacja chorych spełniających kryteria kwalifikacji obejmuje:

- dzieci, u których hipofosfatazja perinatalna i niemowlęca ujawniła się klinicznie w wieku < 6. miesiąca życia oraz
- dzieci, u których hipofosfatazja dziecięca ujawniła się w wieku > 6. miesiąca życia.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

HPP w postaciach o wczesnym początku, zwłaszcza w przypadku prenatalnej, perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP jest chorobą wyniszczającą i zagrażającą życiu chorego. Powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, wynikające z wieloukładowej specyfiki choroby, a także społeczne i ekonomiczne, związane z opieką nad chorymi. U chorych z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej objawami o największym wpływie na HRQoL są zaburzenia oddychania oraz drgawki. U chorych, którzy przeżyli pierwsze lata życia występuje znaczna liczba powikłań i często konieczność stosowania wentylacji inwazyjnej. Z kolei u chorych z HPP o początku w wieku młodzieńczym objawy choroby stanowiące największe obciążenie to niepełnosprawność funkcjonalna oraz ból. Należy podkreślić, że wysoki odsetek dzieci z HPP doświadcza bólu i trudności w poruszaniu się – uniemożliwia to uczestnictwo w aktywnościach, takich jak zabawa z przyjaciółmi czy uczęszczanie do szkoły. Dodatkowo, samopoczucie emocjonalne może się pogarszać w miarę wzrostu świadomości choroby. W takich sytuacjach odnotowuje się u chorych lęk lub depresję. Dorośli z HPP o początku w wieku dziecięcym często nie są zdolni do pracy, co spowodowane jest problemami z poruszaniem się, a także koniecznością przebycia wielu zabiegów chirurgicznych. Istotnym zagadnieniem jest związane z chorobą obciążenie opiekunów chorych z HPP. HPP w sposób znaczny wpływa na emocjonalne aspekty życia rodziny. Obejmuje obciążenie emocjonalne wynikające z wysokiego ryzyka przedwczesnej śmierci chorego oraz trudności w zaakceptowaniu przez rodziców stanu dziecka. Ponadto, często opiekunowie przebywają wiele dni w szpitalach wraz z chorym dzieckiem, co powoduje absencję w pracy, a w niektórych przypadkach wymusza całkowite zrezygnowanie z pracy zawodowej. W związku z ograniczoną liczbą ośrodków, w których prowadzone jest leczenie hipofosfatazji, terapia może wiązać się z koniecznością przemieszczania się do placówek oddalonych od miejsca zamieszkania.

Podstawę leczenia HPP w Polsce stanowi obecnie jedynie terapia lekowa obejmująca preparaty wapnia, preparaty witamin D i K, bisfosfoniany, stosowana w połączeniu z rehabilitacją i zabiegami i leczeniem ortopedycznym. Istotnym faktem jest, iż przepisywane chorym bisfosfoniany nie są uznawane za bezpieczne, z uwagi na redukcję obrotu kostnego, co prowadzi do zmniejszenia aktywności ALP. Ponadto zaobserwowano, że terapia bisfosfonianami może przyczyniać się do występowania nietypowych złamań kości udowej w trakcie leczenia. Ogólnie dostępne formy leczenia HPP nie zaspokajają potrzeb medycznych chorych.

Aktualnie leczenie HPP polega na stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), które polega na zastosowaniu u chorego wielodyscyplinarnej opieki specjalistycznej dostosowanej indywidualnie dla każdego z nich. Działania te mają jednak charakter wyłącznie leczenia objawowego.

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych na HPP stanowi jedyny lek dopuszczony do obrotu i wskazany w leczeniu HPP, tj. asfotaza alfa, stanowiąca lek pierwszy w swojej klasie. Jest on stosowany w ramach enzymatycznej terapii zastępczej i stanowi leczenie przyczynowe.

Stosowanie asfotazy alfa prowadzi do spowolnienia postępu choroby, a tym samym wpływa na wydłużenie oczekiwanej długości życia, jak również na rozwijanie, utrzymanie i przywrócenie sprawności fizycznej oraz obniżenie stopnia nasilenia objawów kostnych czy oddechowych.

Asfotaza alfa stosowana w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Strensiq®.

Zalecany schemat dawkowania asfotazy alfa to 2 mg/kg masy ciała podawane podskórnie trzy razy w tygodniu lub 1 mg/kg masy ciała podawane podskórnie sześć razy w tygodniu. Maksymalna zalecana dawka asfotazy alfa to 6 mg/kg/tydzień.

<p>KOMPARATOR</p>	<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w ramach którego stosuje się kombinację terapii dostosowanych do stanu klinicznego chorego, skupiającą się na łagodzeniu objawów, tj.: fizjoterapia, zajęcia rehabilitacyjne oraz zastosowanie udogodnień i sprzętu korekcyjnego; terapia bólu; stosowanie NLPZ, witaminy B6, diety ubogowapniowej, nawodnienia, leków wspomagających wydalanie wapnia np. niektórych leków moczopędnych oraz kalcytoniny; stosowanie wkładek ortopedycznych i ortez; pozostawanie pod opieką: stomatologa, reumatologa, ortopedy, nefrologa oraz lekarza chorób metabolicznych, czasem też neurochirurga, anestezjologa, psychologa oraz genetyków.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od wspomagania oddychania; • objawy kostne HPP (np. skala RGI-C, skala RSS); • stosowanie metod wspomagania oddychania; • ocena rozwoju somatycznego (np. wzrost, masa ciała, obwód głowy); • rozwój psychoruchowy (skala BSID-III, 6MWT); • profil bezpieczeństwa
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Strensiq® (asfotaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
-

- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Strensiq® jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją (HPP, ang. *hypophosphatasia*) dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby [ChPL Strensiq®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Strensiq® (asfotaza alfa) stosowanego w leczeniu hipofosfatazji dziecięcej w leczeniu objawów kostnych choroby w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej.

Biorąc pod uwagę zapisy ChPL Strensiq® oraz dostępne dowody naukowe, populację docelową powinni stanowić chorzy na HPP w postaciach:

- hipofosfatazji perinatalnej i niemowlęcej;
- dziecięcej.

Chorzy kwalifikujący się do Programu lekowego definiowani są jako:

- dzieci, u których hipofosfatazja perinatalna i niemowlęca ujawniła się klinicznie w wieku < 6. miesiąca życia oraz
- dzieci, u których hipofosfatazja dziecięca ujawniła się w wieku > 6. miesiąca życia.

Wnioskowane wskazanie jest więc zgodne z zapisami *ChPL Strensiq®*.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Hipofosfatazja jest bardzo rzadką, uwarunkowaną genetycznie, wieloukładową a także potencjalnie śmiertelną chorobą, zaliczaną do grupy zaburzeń metabolizmu i mineralizacji kości, charakteryzującą się deficytem nieswoistej tkankowej fosfatazy alkalicznej (zasadowej) (ALP, ang. *alkaline phosphatase*). Jej powstanie uwarunkowane jest rzadkim wrodzonym błędem metabolizmu – mutacją w genie ALPL, kodującym tkankowo niespecyficzną fosfatazę alkaliczną (TNAP, ang. *tissue-nonspecific ALP*), będącą kluczowym regulatorem mineralizacji kości. Obecnie zidentyfikowano ponad 400 różnych mutacji genu ALPL, z których wszystkie mogą powodować spadek aktywności TNAP [Bowden 2018, CADTH 2017, ChPL Strensiq®, Hofmann 2019, Kishnani 2021, Kitaoka 2017, Whyte 2016, Michałus 2022].

Mutacja (mutacje) powodująca utratę funkcji w genie kodującym tkankowo niespecyficzną fosfatazę alkaliczną prowadzi do pozakomórkowej akumulacji jej substratów, głównie nieorganicznego pirofosforanu (PPi, ang. *inorganic pyrophosphate*) i 5-fosforanu pirydoksalu (PLP, ang. *pyridoxal 5-phosphate*). Brak aktywności enzymów TNAP przyczynia się do poważnego upośledzenia mineralizacji kości. Pozakomórkowa akumulacja PPi może prowadzić do krzywicy u niemowląt i dzieci oraz osteomalacji u dorosłych. PLP natomiast stanowi główną postać witaminy B6, której niedobór upośledza syntezę neurotransmiterów, co z kolei przekłada się na pojawienie się drgawek [Chimeryczne białka podobne do alkalicznej fosfatazy 2018, Hofmann 2019].

Hipofosfatazja po raz pierwszy została opisana w 1948 roku przez J.C. Rathbun'a, który przedstawił patologię szkieletu, w przebiegu której zaobserwował wyjątkowo niskie poziomy ALP oraz drgawki [Bianchi 2020, Bulanda 2019].

Przebieg hipofosfatazji jest zmienny i w znacznej mierze uzależniony od wieku wystąpienia objawów (pojawienie się objawów we wczesnym wieku determinuje cięższy przebieg choroby, z wyjątkiem HPP o początku prenatalnym), rodzaju mutacji i mechanizmu dziedziczenia. Hipofosfatazja sklasyfikowana została w oparciu o wiek pojawienia się i nasilenia objawów klinicznych. Wyróżnia się siedem postaci HPP (istnieje również klasyfikacja uwzględniająca 6 postaci, która nie obejmuje pseudohipofosfatazji):

- postać okołoporodową (prenatalną);
 - postać noworodkową (perinatalną);
 - postać niemowlęcą;
-

- postać dziecięcą;
- postać dorosłą;
- odontohipofosfatazję;
- pseudohipofosfatazję [CADTH 2017, Bangura 2020, Bianchi 2020, Bulanda 2019, Michałus 2022].

Objawy hipofosfatazji są bardzo zróżnicowane. Obejmują wiele objawów kostnych, takich jak krzywica lub osteomalacja. Chorzy z HPP doświadczają anomalii stomatologicznych, objawów reumatologicznych czy powikłań ze strony układu mięśniowego i oddechowego, a także nerkowej manifestacji choroby [Bangura 2020]. W przypadku perinatalnej i niemowlęcej HPP, które to postacie charakteryzują się niskim wskaźnikiem przeżywalności, specyficzne objawy mogące zagrażać życiu obejmują niewydolność oddechową, drgawki pirydoksynozależne (odpowiadające na witaminę B6), deformację klatki piersiowej i kraniosynostozę. Inne objawy obejmują upośledzenie wzrostu i ruchliwości, zmodyfikowany metabolizm wapnia i fosforanów, nefrokalcynozę i skrzywienie kości długich. Cechą charakterystyczną HPP w postaci dziecięcej jest krzywica. W przebiegu choroby często pojawia się ból i osłabienie mięśni [CADTH 2017, ChPL Strensiq, Hofmann 2019, Whyte 2019, Michałus 2022].

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD 10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*) HPP określona jest kodem ICD-10: E83.3 (zaburzenia przemian fosforu, w tym: hipofosfatazja) [Klasyfikacja ICD-10].

3.3. Etiologia i patogeneza

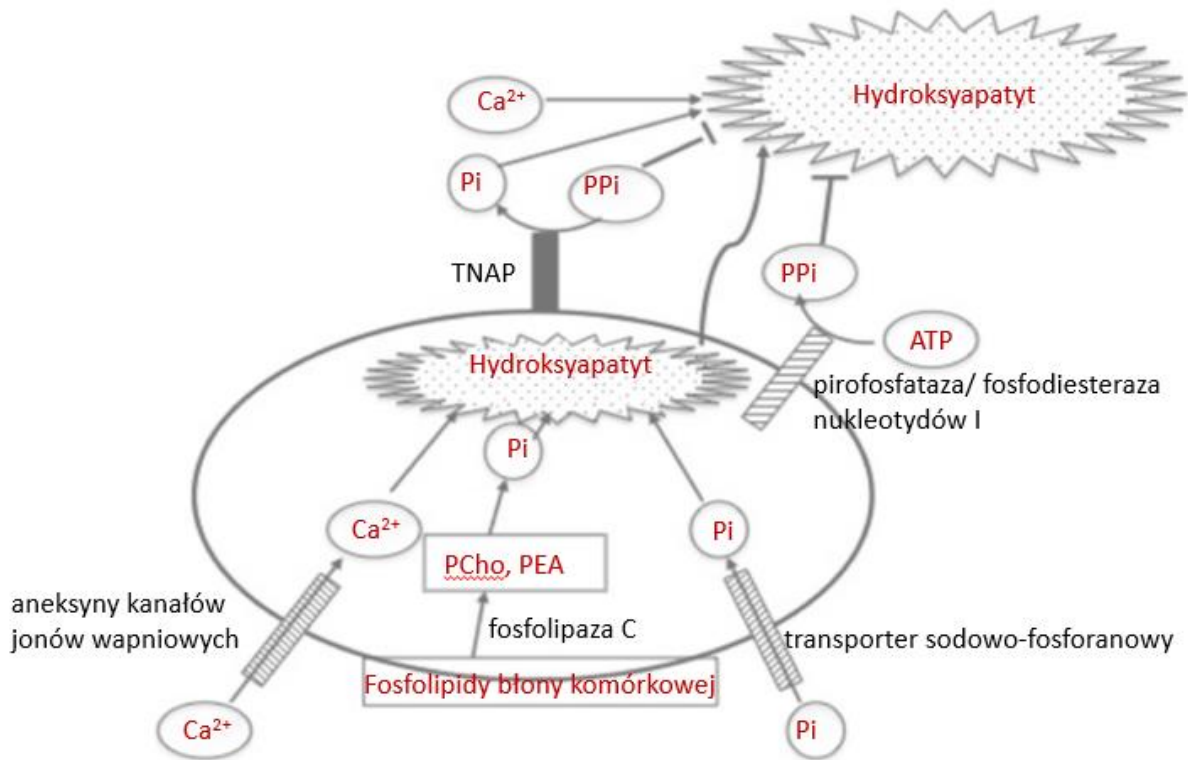
Na etiologię choroby składają się mutacje powodujące utratę funkcji genu ALPL, znajdującego się na krótkim ramieniu chromosomu pierwszego (locus 1p36.12), kodującego fosfatazę zasadową (alkaliczną) [Bangura 2020, Bulanda 2019, Michałus 2022].

ALP to błonowa fosfomonoesteraza, która katalizuje reakcje PPI i innych cząsteczek [Bianchi 2020, Bulanda 2019]. Istnieją cztery izoenzymy fosfatazy alkalicznej. Trzy z nich (ALPLI, ALPP, ALPPL2) to izoenzymy specyficzne tkankowo, które występują w postaciach: jelitowym, łożyskowym oraz zarodkowym. Czwarty izoenzym stanowi natomiast izoformę tkankowo niespecyficzną, znajdującą się we wszystkich tkankach organizmu, ale głównie w kościach, nerkach oraz wątrobie. Stanowi on około 95% całkowitej aktywności ALP w surowicy. TNAP ulega ekspresji na błonie komórkowej chondrocytów i osteoblastów. Wystąpienie hipofosfatazji

uwarunkowane jest mutacjami w jej obrębie – to zmniejszenie aktywności TNAP inicjuje sekwencję zdarzeń prowadzących do kostnej manifestacji choroby podobnych do krzywicy / osteomalacji [Bianchi 2020, Bulanda 2019, Kurcek 2013].

W przebiegu HPP, zmniejszona aktywność TNAP prowadzi do pozakomórkowej akumulacji PPI, PLP i fosfoetanolaminy (PEA, ang. *phosphoethanolamine*). TNAP jest niezbędne w procesie biomineralizacji tkanek. U osób z prawidłowym układem szkieletowym mineralizacja kości przebiega w dwóch etapach. Pierwszy etap, który nie ulega zmianom w przypadku chorych z HPP, obejmuje tworzenie kryształów hydroksyapatytu (HA) z jonów wapnia (Ca^{2+}) i Pi (ang. *inorganic phosphate*, fosforany nieorganiczne) w pęcherzykach macierzy pozakomórkowej (MV, ang. *matrix vesicles*). Drugi etap to uwolnienie HA z MV do macierzy zewnątrzkomórkowej, która rozciąga się wraz z pobieraniem zewnątrzkomórkowego Pi i Ca^{2+} . W przypadku chorych z hipofosfatazją, podwyższone poziomy PPI hamują propagację HA, w związku z czym pojawiają się objawy hipomineralizacji kości [Choida 2019, Martos-Moreno 2018, Orimo 2016]. TNAP oddziałuje więc na zaburzenie odpowiedniej mineralizacji kości, a także na powstanie nieprawidłowej struktury tkanek zębów [Bulanda 2019]. Mineralizacja wewnątrz i wokół pęcherzyka macierzy została przedstawiona na schemacie poniżej.

Rysunek 1.
Mineralizacja wewnątrz i wokół pęcherzyka macierzy



Źródło: Orimo 2016

ATP, adenosynotryfosforan

PCho, ang. *phosphocholine* – fosfocholina

Należy podkreślić, że za przyczynę napadów padaczkowych obserwowanych w przebiegu HPP (zwłaszcza HPP w postaci niemowlęcej) uważa się pozakomórkowy PLP, a dokładanie nadmiar witaminy B6, w przemianach których uczestniczy TNAP. W związku z tym, że niedobór TNAP może zaburzać syntezę neuroprzekaźników, u chorych z HPP pojawiają się objawy ze strony układu nerwowego (od napadów drgawkowych po przewlekły ból, lęk, niepokój i depresję), które są obserwowane w różnych postaciach HPP [Bianchi 2020, Bulanda 2019, Choida 2019, Michałus 2022]. Sugeruje się, że TNAP odgrywa rolę w występowaniu stanów zapalnych (zapalenie kości i szpiku, zapalenie stawów) oraz w uszkodzeniu mięśni, kości i chrząstek. Korelacja między działaniem TNAP a pozostałymi manifestacjami HPP (np. zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi) pozostaje nieznana [Bianchi 2020].

Jak zostało już wspomniane, dotychczas zidentyfikowano ponad 400 mutacji genu ALPL [Kishnani 2021]. Zgodnie z informacją podaną w artykule Bianchi 2020, do grudnia 2018 r. zgłoszono 381 mutacji genu ALPL, spośród których około 80% mutacji stanowią mutacje typu

missense, 10% stanowią małe delecje, 4% stanowią mutacje miejsca splicingowego, 3% to mutacje nonsensowne, 2% to małe insercje, natomiast $\leq 1\%$ obejmuje złożone insercje / delecje, duże delecje lub mutacje w regionach regulatorowych ludzkiego genomu. Zróżnicowany przebieg choroby skorelowany jest z mechanizmami dziedziczenia oraz uzależniony jest od liczby mutacji typu *missense* i ich zmiennego wpływu na aktywność TNAP [Bianchi 2020].

Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że w przypadku postaci choroby o początku w wieku wcześniejszym HPP dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny, natomiast w przypadku chorych z HPP o późniejszym początku występować może zarówno dziedziczenie autosomalne recesywne, jak i autosomalne dominujące [Bangura 2020].

Jest to znamienne w obliczu zależności, zgodnie z którą cięższe postaci HPP są dziedziczone autosomalnie recesywnie, a spowodowane są mutacjami ALPL, które prawie całkowicie tłumią aktywność TNAP. Niektóre mutacje (dziedziczone w sposób autosomalny recesywny lub autosomalny dominujący) powodują zmniejszenie, a nie całkowite zahamowanie aktywności ALP, co jest charakterystyczne dla łagodniejszych postaci HPP [Bianchi 2020].

Rodzaje dziedziczenia HPP w podziale na poszczególne postaci tej choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Rodzaje dziedziczenia HPP w podziale na poszczególne postaci HPP

Postać HPP	Dziedziczenie
Postać okołoporodowa (śmiertelna)	autosomalne-recesywne
Postać noworodkowa	autosomalne-recesywne lub autosomalne dominujące
Postać niemowlęca	zazwyczaj autosomalne-recesywne
Postać dziecięca	autosomalne-recesywne lub autosomalne dominujące
Postać dorosła	autosomalne-recesywne lub autosomalne dominujące
Odontohipofosfatazja	autosomalne-recesywne lub autosomalne dominujące

Źródło: Choida 2019, Martos-Moreno 2018

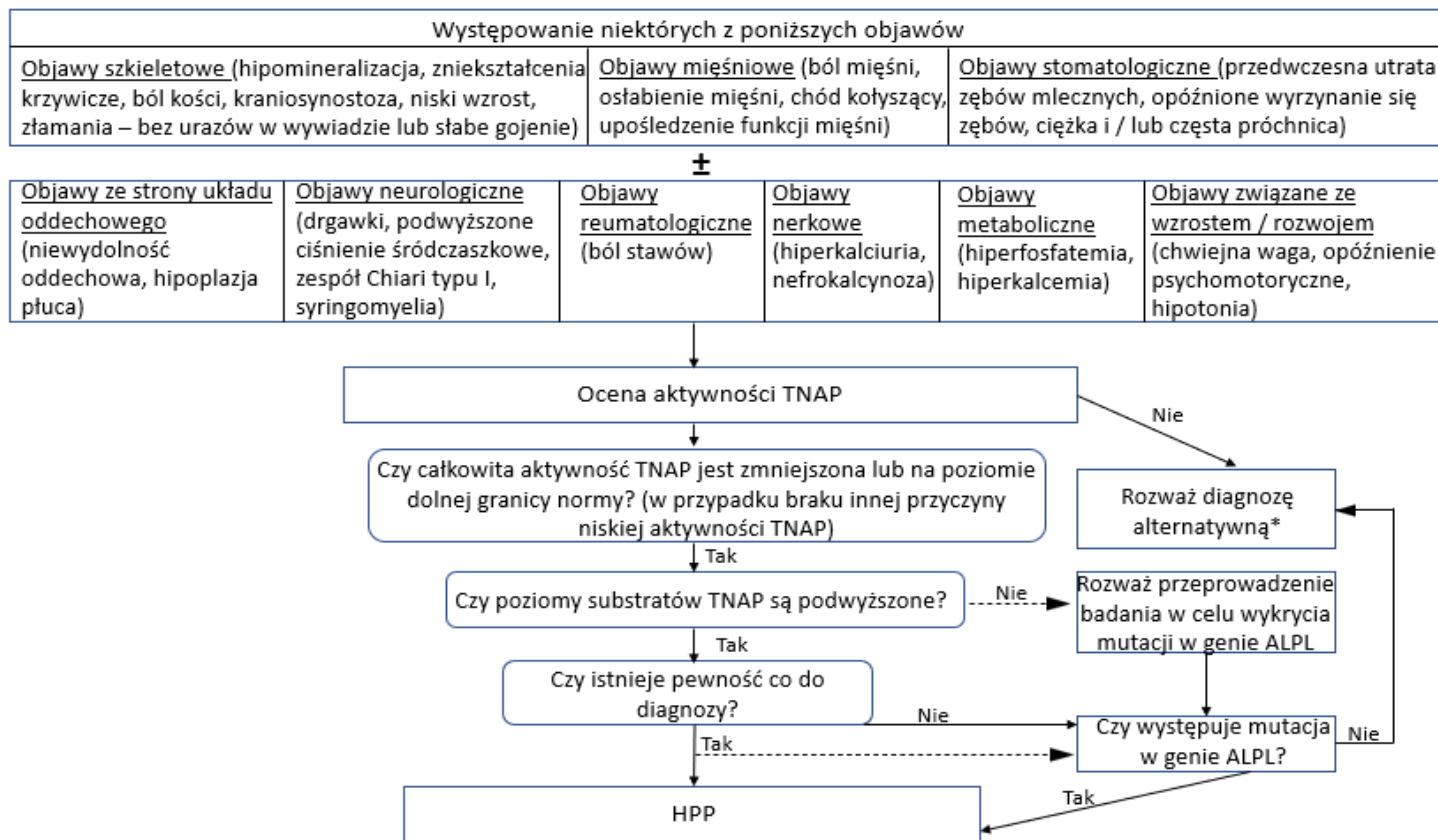
Warto zaznaczyć, że korelacja między genotypem a fenotypem nie jest całkowicie jednoznaczna, dlatego też możliwe jest wystąpienie różnych fenotypów HPP w obrębie tej samej rodziny [Bianchi 2020].

3.4. Rozpoznawanie

W związku z tym, że w przebiegu HPP obserwuje się obecność wielu różnych objawów, nawet wśród chorych posiadających ten sam genotyp choroby lub wśród chorych należących do tej samej rodziny, postawienie diagnozy HPP jako choroby pierwotnej stanowi duże wyzwanie dla lekarzy prowadzących [Vogt 2020, Michałus 2022].

Na schemacie poniżej przedstawiono algorytm diagnostyczny rozpoznania HPP u chorych pediatrycznych.

Rysunek 2.
Algorytm diagnostyczny rozpoznania HPP u chorych pediatrycznych



Źródło: Martos-Moreno 2018

*Nie należy wykluczać diagnozy HPP w przypadku chorych, u których nie można zidentyfikować innych czynników mogących powodować objawy kliniczne, niezależnie od poziomów substratów TNAP

Rozpoznanie HPP można postawić na podstawie obecności objawów, wywiadu rodzinnego, badań biochemicznych oraz radiologicznych [Bangura 2020, Bulanda 2019, Choida 2019, Michałus 2022]. Głównym czynnikiem pozwalającym na zdiagnozowanie HPP jest określenie poziomów biomarkerów [Bangura 2020].

Podstawę diagnostyki stanowi pomiar aktywności ALP w surowicy. Jest to czuły test przesiewowy rutynowo wykonywany w kierunku wykrycia HPP [Bayramli 2020, Bulanda 2019]. Biorąc pod uwagę fakt, że TNAP stanowi fosfatazę alkaliczną, u chorych z HPP odnotowuje się niski poziom ALP w osoczu. Prawidłowe poziomy ALP różnią się w zależności od wieku i płci chorego, dlatego istotne jest, aby do interpretacji uzyskanych wyników wykorzystywać zakres wartości referencyjnych odpowiednich dla wieku – prawidłowy poziom ALP u dzieci jest wyższy niż w przypadku dorosłych, co ma związek z procesem wzrostu kości – w przeciwnym razie diagnoza może zostać przeoczona. Należy pamiętać, że niski poziom ALP obserwuje się w przebiegu wielu różnych chorób, dlatego diagnoza HPP stawiana jest często w oparciu o ich wykluczenie [Bangura 2020, Buranda 2019, Choida 2019, Michałus 2022].

Dodatkowo, testy genetyczne wykonywane przy użyciu NGS (ang. *Next Generation Sequencing* – sekwencjonowanie nowej generacji) są szeroko stosowane w kierunku szybkiego wykrycia HPP, szczególnie w przypadku chorych, u których rozważa się rozpoczęcie leczenia terapią enzymatyczną. Wykonanie takiego testu jest przydatne w postawieniu jednoznacznej diagnozy w sytuacjach, w których nie jest ona pewna. Testy genetyczne obejmują także analizę DNA kosmków pobranych z obszaru kosmówki kosmatej w kierunku obecności mutacji genu ALPL [Bianchi 2020].

W związku z tym, że niedobór TNAP prowadzi do wzrostu poziomu jego substratów, badania biochemiczne wykonywane w celu rozpoznania HPP obejmują także pomiar stężeń substratów TNAP. Markerami stosowanymi do diagnostyki HPP są więc: PPi (stężenie w osoczu), PLP (stężenie w osoczu) i PEA (stężenie w moczu). U chorych z HPP występować może także podwyższone stężenie wapnia we krwi [Bangura 2020, Buranda 2019, Choida 2019, Martos-Moreno 2018].

Badanie radiologiczne należy przeprowadzić nie tylko w celu zdiagnozowania HPP, ale także w celu wykluczenia obecności innych zaburzeń [Bianchi 2020, Bulanda 2019]. Należy jednak pamiętać, że wyniki badań radiologicznych są bardzo zróżnicowane w zależności od wieku pojawienia się objawów i ciężkości HPP [Bangura 2020]. Zmiany obserwowane w badaniach radiologicznych mogą być podobne do zmian występujących w przebiegu krzywicy. Zalicza

się do nich m.in. cienkie żebra, klatkę piersiową w kształcie dzwonu, upośledzoną mineralizacją kości, deformacje kości czy łukowate wygięcia kości długich. W przypadku chorych, u których występują objawy przewlekłego niebakteryjnego zapalenia kości i szpiku (CNO, ang. *chronic non-bacterial osteomyelitis*) lub przewlekłego nawracającego wieloogniskowego zapalenia kości i szpiku (CRMO, ang. *Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis*), przeprowadzić należy obrazowanie metodą RTG (ang. *roentgen* – badanie rentgenowskie oraz metodą MRI (ang. *magnetic resonance imaging* – rezonans magnetyczny) – istotne jest, aby wykluczyć złośliwość na wczesnym etapie choroby. MRI całego ciała może być przydatne w identyfikacji utajonych zmian, występujących m.in. w żebrach lub kręgach w przypadku chorych z objawami CRMO lub CNO. Niska gęstość mineralna kości (BMD, ang. *bone mineral density*) nie jest charakterystyczną cechą ani typowym kryterium diagnostycznym w rozpoznawaniu HPP, jednak w ciężkich przypadkach może wskazać na obecność hipomineralizacji [Bangura 2020, Bianchi 2020]. W celu wykluczenia krzywicy lub osteomalacji zaleca się także wykonanie biopsji kości [Bulanda 2019].

W celu wczesnego wykrycia HPP zastosować należy badanie ultrasonograficzne płodu i analizę płodowego DNA komórek wyodrębnionych z płynu owodniowego. Odgrywają one najważniejszą rolę w diagnozowaniu śmiertelnej perinatalnej HPP, stanowiącej najcięższą postać tej choroby. Niektóre z objawów HPP widocznych w perinatalnej postaci HPP obejmują upośledzoną mineralizację kości i skróconą / zdeformowaną kość długą [Bangura 2020, Bulanda 2019].

Przy rozpoznawaniu HPP należy wziąć pod uwagę także łamliwość kości, obecność osteomalacji z brakiem mineralizacji tkanki osteoidalnej, dysplazji kampomelicznej, krzywicy hipofosfatemicznej, achondrogenezji oraz zmiany mikroarchitekturybeleczkowatej [Bulanda 2019].

Testy diagnostyczne wykonywane w celu rozpoznania określonych postaci HPP wraz z krótką charakterystyką zmian specyficznych w przebiegu HPP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Rozpoznanie poszczególnych postaci HPP w oparciu o metody diagnostyczne

Testy radiograficzne	Obrazowanie ultrasonograficzne / badanie gęstości kości	Testy laboratoryjne	Testy genetyczne	Pozostałe metody
Postać okołoporodowa (śmiertelna)*				
Charakterystyczne nieprawidłowości szkieletowe	Charakterystyczne wady rozwojowe widoczne w badaniu USG	Całkowita aktywność TNAP (próbka krwi pępowinowej): niska	Diagnostyka prenatalna przeprowadzona na próbce krwi pępowinowej lub kosmówki kosmówkowej; obecność mutacji w genie ALPL	-
Postać noworodkowa (perinatalna)*				
Charakterystyczne nieprawidłowości szkieletowe	Charakterystyczne wady rozwojowe widoczne w badaniu USG	Całkowita aktywność TNAP (próbka krwi pępowinowej): niska	Diagnostyka prenatalna przeprowadzona na próbce krwi pępowinowej; obecność mutacji w genie ALPL	-
Postać niemowlęca				
Charakterystyczne nieprawidłowości szkieletowe	Niska gęstość kości stwierdzona przy użyciu densytometrii kości	Całkowita aktywność TNAP: niska; poziomy substratów TNAP (PLP w surowicy, PEA w moczu): podwyższone	Badanie genetyczne przeprowadzone na próbce krwi; obecność mutacji w genie ALPL	Przeprowadzenie dokładnej anamnezy (wywiadu lekarskiego)
Postać dziecięca				
Charakterystyczne nieprawidłowości szkieletowe	Niska gęstość kości stwierdzona przy użyciu densytometrii kości	Całkowita aktywność TNAP: niska; poziomy substratów TNAP (PLP w surowicy, PEA w moczu): podwyższone	Badanie genetyczne przeprowadzone na próbce krwi; obecność mutacji w genie ALPL	Przeprowadzenie dokładnej anamnezy (wywiadu lekarskiego)
Odontohipofosfatazja				
-	-	Całkowita aktywność TNAP: niska; poziomy substratów TNAP (PLP w surowicy, PEA w surowicy i w moczu): podwyższone	Badanie genetyczne przeprowadzone na próbce krwi; obecność mutacji w genie ALPL	Ocena objawów klinicznych i stomatologicznych

Źródło: Martos-Moreno 2018

*w publikacji Martos-Moreno 2018 przedstawiono następujące postaci HPP, odpowiednio: *perinatal lethal form* i *benign perinatal form*

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny HPP obejmuje szerokie spektrum objawów, które różnią się w zależności od postaci choroby [Bulanda 2019, Orimo 2016]. Zazwyczaj obserwuje się zależność, zgodnie z którą wczesny początek choroby koreluje ze wzrostem nasilenia objawów HPP [Bowden 2018, Mori 2016]. Postacie HPP różnicuje się względem momentu pojawienia się symptomów choroby – manifestacja choroby może nastąpić w dowolnym momencie życia, zarówno w okresie życia płodowego, jak i w okresie dorosłości. Mimo tego, że objawy HPP są bardzo zróżnicowane należy podkreślić, że w przypadku niektórych chorych (szczególnie chorych dorosłych) HPP może przebiegać bezobjawowo [Bangura 2020, Kishnani 2019, Seefried 2020, Michałus 2022].

Hipofosfatazja charakteryzuje się występowaniem objawów kostnych i neurologicznych. Obraz kliniczny tej choroby obejmuje pojawienie się powikłań związanych ze wzrostem i rozwojem, a także powikłań wieloukładowych, w tym układu mięśniowego, oddechowego oraz ze strony nerek. Objawem specyficznym dla HPP jest także obecność nieprawidłowości zębowych. W przebiegu choroby często dochodzi do objawów reumatologicznych [Bangura 2020, Michałus 2022].

Objawy i powikłania związane z HPP mogą występować częściej w zależności od wieku chorego. W przypadku niemowląt, charakterystycznymi objawami są brak prawidłowego rozwoju, klatka piersiowa krzywicza, niewydolność płuc, kraniosynostoza czy drgawki odpowiadające na witaminę B6. W przypadku niemowląt, małych dzieci i młodzieży obserwuje się przedwczesną utratę zębów, deformacje kości, zmiany krzywice w kościach długich, a także opóźniony rozwój motoryczny. W przypadku dorosłych, charakterystycznymi objawami HPP są bóle mięśniowo-szkieletowe, chondrokalcynoza, nawracające złamania, opóźnione zrastanie kości czy występowanie złamań rzekomych [Bangura 2020, Högler 2019].

Tabelę przedstawiającą objawy i powikłania HPP umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Objawy i powikłania HPP w podziale na postaci choroby

Objawy i powikłania HPP	Postać okołoporodowa	Postać noworodkowa (okres życia płodowego do <4 tyg.)	Postać niemowlęca (4 tyg. - <6 mies.)	Postać dziecięca (≥ 6 mies. - <18 lat)	Postać dorosła (≥18 lat)	Odonto-hipofosfatazja	Pseudohipo-fosfatazja
Wady szkieletu stwierdzone za pomocą diagnostyki prenatalnej	✓	X	X	X	X	X	X
Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	X	X	X	X	X	X	✓
Wyłącznie fenotyp dentystryczny (ang. <i>dental phenotype</i>)	X	X	X	X	X	✓	X
Niedostateczna mineralizacja szkieletu	✓	✓	✓	✓	X	X	X
Wczesna utrata zębów	X	✓	✓	✓	✓	✓	X
Krzywica / Osteomalacja	X	✓	✓	✓	✓	X	X
Deformacje klatki piersiowej (np. klatka piersiowa krzywiczna)	X	✓	✓	✓	X	X	X
Złamania / złamania rzekome	X	✓	✓	✓	✓	X	X
Drgawki (odpowiadające na witaminę B6)	X	✓	✓	X	X	X	X
Brak prawidłowego rozwoju (zbyt niski wzrost i przyrost masy ciała w stosunku do oczekiwanego)	X	✓	✓	✓	X	X	X
Powikłania oddechowe	X	✓	✓	X	X	X	X
Kraniosynostoza	X	✓	✓	✓	X	X	X
Zwapnienie gałki ocznej (ang. <i>ophthalmic calcifications</i>)	X	✓	✓	✓	✓	X	X

Objawy i powikłania HPP	Postać okołoporodowa	Postać noworodkowa (okres życia płodowego do <4 tyg.)	Postać niemowlęca (4 tyg. - <6 mies.)	Postać dziecięca (≥ 6 mies. - <18 lat)	Postać dorosła (≥18 lat)	Odonto-hipofosfatazja	Pseudohipofosfatazja
Deformacje kości	X	✓	✓	✓	X	X	X
Skrócenie kończyny	X	✓	✓	X	X	X	X
Niski wzrost	X	X	X	✓	X	X	X
Opóźnienie wzrastania	X	X	✓	X	X	X	X
Opóźnione zrastanie kości	X	X	X	✓	✓	X	X
Miopatia	X	✓	✓	✓	✓	X	X
Nefrokalcynoza	X	X	✓	X	✓	X	X
Hiperkalcemia	X	X	✓	✓	X	X	X
Hiperkalciuria	X	X	✓	X	X	X	X
Przewlekły ból mięśni / kości	X	X	X	✓	✓	X	X
Artropatia z / bez chondrokalcykozy	X	X	X	X	✓	X	X
Entezopatia	X	X	X	X	✓	X	X
Chondrokalcykozyza / odkładanie się kryształów pirofosforanu wapnia / artropatia krystaliczna	X	X	X	X	✓	X	X
Zmieniony chód (ang. <i>altered gait</i>)	X	X	X	✓	✓	X	X
Zmiany chrzęstno-kostne (ang. <i>osteochondral spurs</i>)	X	✓	✓	X	X	X	X
Utrata słuchu	X	✓	✓	X	X	X	X
Krwotoki wewnątrzczaszkowe	X	✓	✓	X	X	X	X

Objawy i powikłania HPP	Postać okołoporodowa	Postać noworodkowa (okres życia płodowego do <4 tyg.)	Postać niemowlęca (4 tyg. - <6 mies.)	Postać dziecięca (≥ 6 mies. - <18 lat)	Postać dorosła (≥18 lat)	Odonto-hipofosfatazja	Pseudohipo-fosfatazja
Urodzenie martwego dziecka (ang. <i>stillbirth</i>)	X	✓	X	X	X	X	X
Śmierć	X	✓	✓	X	X	X	X

Źródło: Bangura 2020

Przebieg naturalny HPP został dotychczas poznany w ograniczonym zakresie. Prawdopodobnie związane jest to z niską częstością występowania HPP oraz niejednorodną prezentacją choroby. W dalszym ciągu brakuje danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących obciążenia chorych wynikającego z HPP, a także dotyczących wpływu HPP na sprawność fizyczną i jakość życia [Högler 2019].

HPP w postaci okołoporodowej (prenatalnej / perinatalnej łagodnej)

HPP w postaci okołoporodowej charakteryzuje się zwykle ciężkim przebiegiem. Łagodna postać choroby występuje u około 10% przypadków [Bulanda 2019]. Stanowi najcięższą postać HPP, która w większości przypadków prowadzi do zgonu – dzieci często umierają wkrótce po urodzeniu lub w trakcie porodu z powodu niewydolności oddechowej wynikającej z niedorozwoju płuc i deformacji klatki piersiowej, co skorelowane jest z brakiem odpowiedniej mineralizacji szkieletu. Okołoporodowe HPP rozpoznawane jest w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży za pomocą trójwymiarowej tomografii komputerowej, a także za pomocą badania płynu owodniowego [Bowden 2018, Bulanda 2019, Choida 2019].

HPP w postaci noworodkowej (perinatalnej)

Noworodkowe HPP jest postacią zagrażającą życiu od pierwszych godzin po porodzie. Definiowane jest poprzez pojawienie się objawów w okresie życia płodowego do <4 tygodni po narodzinach [Baujat 2017, Bangura 2020]. W okresie perinatalnym HPP w postaci noworodkowej zdiagnozować można za pomocą badania ultrasonograficznego, jednak nieprawidłowości w jego wynikach (wskazujące na obecność objawów HPP, takich jak: deformacje szkieletu czy krótkie i mocno wygięte nogi) nie we wszystkich przypadkach są widoczne przed trzecim trymestrem ciąży [Bowden 2018]. Objawy HPP w postaci noworodkowej obejmują:

- objawy ze strony układu oddechowego: niewydolność oddechowa noworodka z hipoplazją płuc, przy czym niewydolność oddechowa może pojawić się w momencie urodzenia, kilka godzin lub dni po porodzie lub może występować w postaci sporadycznych epizodów bezdechu, „rachityczne płuco” (ang. *rachitic lung*), hipotonia wymagająca stosowania wentylacji mechanicznej, wysoki płacz noworodka (związany z hipotonią krtani);
- objawy neurologiczne: apatia lub drgawki (drgawki są odporne na standardowe terapie, ale reagują na podanie pirydoksyny);

- objawy pseudo-metaboliczne: hiperkalcemia, której towarzyszy drżenie oraz hiperfosfatemia. We wszystkich przypadkach hiperkalcemia związana jest z występowaniem hiperkalciurii, co może prowadzić do pojawienia się trudności z karmieniem i wymiotów. Objawem hiperkalcemii może być także nefrokalcynoza. Obecność anemii i bradykardii przekłada się na gorsze rokowanie [Baujat 2017].

W postaci noworodkowej HPP wystąpić może nagły i niewyjaśniony zgon. W ciężkich postaciach HPP można zaobserwować niebieskawe zabarwienie spojówek, dlatego w diagnozowaniu różnicowym należy uwzględnić wrodzoną łamliwość kości [Baujat 2017].

HPP w postaci niemowlęcej

Postać niemowlęcą HPP rozpoznaje się w okresie od 4 tygodni do 6 miesięcy życia [Bangura 2020, Bowden 2018, Choida 2019, Martos-Moreno 2018]. Bezpośrednio po urodzeniu niemowlęta mogą wydawać się zdrowe, jednak zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, demineralizacja szkieletu może przyjmować charakter postępujący [Bowden 2018, Khan 2019]. U niemowląt dotkniętych tą postacią HPP w krótkim okresie rozwija się hipotonia, uogólniona hipomineralizacja występująca z ciężkimi deformacjami szkieletu, w tym defektami rachitycznymi klatki piersiowej prowadzącymi do niewydolności oddechowej, nawracające infekcje laryngologiczne (zapalenie błony śluzowej nosa i oskrzeli). Obserwuje się brak prawidłowego rozwoju oraz trudności z karmieniem [Baujat 2017, Bowden 2018]. Pierwotnymi objawami mogą być także zakrzywione kończyny (piszczele) i postępujące wgłębienie mostka [Baujat 2017].

W przeciwieństwie do innych postaci krzywicy genetycznej i żywieniowej, w momencie diagnozy HPP stężenie wapnia w surowicy jest na ogół wysokie, co spowodowane jest zaburzeniem odpowiedniej mineralizacji kości, powstałym na skutek podwyższonego poziomu PPI. W konsekwencji występowania hiperkalcemii u niemowląt pojawić się mogą hiperkalciuria i nefrokalcynoza. Niemowlęta mogą również odczuwać bóle mięśni i osłabienie wynikające z obecności miopatii, prawdopodobnie w wyniku nagromadzenia, spowodowanej prawdopodobnie wyższym poziomem PPI. W przypadku około 40% niemowląt z HPP występują kraniosynostoza i nieprawidłowości w budowie czaszki (ang. *skull abnormalities*), które mogą wymagać przeprowadzenia interwencji neochirurgicznej wskazanej z powodu nadciśnienia wewnątrzczaszkowego [Bowden 2018]. Obraz kliniczny postaci niemowlęcej obejmuje także: nadwrażliwość na bodźce (drażliwość), osłabienie mięśni, drgawki

odpowiadające na witaminę B6, zespół Arnoldda-Chiariego typu I, chwiejną wagę, kruchość kości czy zaburzenie rozwoju twarzoczaszki [Martos-Moreno 2018].

HPP w postaci dziecięcej

Objawy HPP w postaci dziecięcej pojawiają się po ukończeniu 6 miesiąca życia i obejmują szerokie spektrum objawów wraz ze zmiennym stopniem ich nasilenia [Bangura 2020, Bowden 2018, Bulanda 2019, Khan 2019]. W celu precyzyjnego określenia stopnia nasilenia objawów, HPP w postaci dziecięcej wyróżnić można postać łagodną i ciężką. U chorych z ciężką postacią dziecięcego HPP obserwuje się występowanie znacznych nieprawidłowości kostnych. W przebiegu łagodnej formy możliwe jest osiągnięcie dobrej sprawności fizycznej, a objawy choroby charakteryzują się niskim poziomem nasilenia i obecnością niewielkich zmian kostnych [Bowden 2018].

Charakterystyczne dla tej postaci choroby są przedwczesna utrata zębów mlecznych (często siekaczy) oraz nieprawidłowości kostne, obejmujące zwłaszcza krzywicę, objawiającą się pałąkowatymi nogami (wygiętymi w kształcie łuku) i przerostem kości w pobliżu stawów [Bowden 2018, Choida 2019, Khan 2019]. W badaniu radiograficznym widoczny jest charakterystyczny ogniskowy ubytek kości na końcach kości długich w postaci „języków półprzezroczystych” [Bulanda 2019, Choida 2019, Orimo 2018]. Należy podkreślić, że obrzęk szpiku kostnego zaobserwowany podczas badania MRI może być zbliżony do obrzęku szpiku występującego w przebiegu przewlekłego nawracającego wielogniskowego zapalenia kości i szpiku [Choida 2019]. W rzadkich przypadkach może pojawić się przewlekłe wielogniskowe niebakteryjne zapalenie kości i szpiku, podobne do zmian widocznych u chorych z nowotworem złośliwym, spowodowane odkładaniem się kryształów PPI [Bowden 2018].

Przewlekły ból kostny, nawracające złamania, niski wzrost, osłabienie mięśni, nieprawidłowy chód lub trudności w poruszaniu się (np. chód kaczkowaty), a także deformacje kończyn, niepokój i lęk należą do częstych objawów podmiotowych i przedmiotowych [Bowden 2018, Orimo 2018, Khan 2019]. W przebiegu dziecięcej postaci HPP mogą wystąpić też objawy takie jak: chwiejna waga, nisko wzrost, skolioza, częsta i ciężka próchnica, opóźnione zdobycie kamieni milowych rozwoju motorycznego (samodzielne chodzenie), nadmierne zmęczenie, utrata apetytu czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe [Martos-Moreno 2018].

W niektórych przypadkach chorych na dziecięcą postać HPP występuje także kraniosynostoza, prowadząca do podwyższenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego [Orimo 2018]. U około 20% chorych z HPP występuje wczesne zarośnięcie szwu

czaszkowego, dlatego należy je rozpoznać u wszystkich niemowląt lub dzieci z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, drgawkami, powolnym wzrostem obwodu głowy lub nieprawidłowym kształt czaszki. Wczesne zarośnięcie szwu czaszkowego może spowodować wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego i stworzyć ryzyko uszkodzenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego [Khan 2019].

HPP w postaci dorosłej

Początek postaci dorosłej HPP nastąpić może w dowolnym momencie dorosłego życia, zazwyczaj w wieku średnim. Objawy choroby mogą uwidocznić się po okresie dzieciństwa lub też mogą nie zostać odpowiednio rozpoznane wcześniej [Bowden 2018, Bulanda 2019, Choida 2019, Mori 2016, Orimo 2018].

Objawy dorosłej postaci HPP są różnorodne i obejmują szerokie spektrum symptomów: od złamań lub osteomalacji, przez objawy dentystryczne, aż po całkowity brak objawów. W przebiegu tej postaci HPP często występują objawy kostne, takie jak chondrokalcynoza, osteoartropatia i złamania przeciążeniowe. Złamania dotyczyć mogą biodra lub szyjki kości udowej, kręgosłupa lub małych kości w nadgarstkach lub stopach, a czasami także wystąpić mogą rzekome złamania kości udowej i złamania części podkrętarzowej (ang. *subtrochanteric fractures*). Istnieje zależność, zgodnie z którą u chorych z niższym poziomem ALP i wyższym poziomem PLP i PEA odnotowuje się większą liczbę złamań [Bowden 2018, Choida 2019]. Inne objawy HPP obejmują m.in. ból mięśniowo-szkieletowy, obrzęk stawów, chondrokalcynozę, niską gęstość kości i utratę słuchu. Ból mięśniowo-szkieletowy może powodować osłabienie organizmu (ang. *debilitating*) w związku z ograniczonym zakresem ruchu, co może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności [Bowden 2018]. Biorąc pod uwagę objawy występujące w przebiegu dorosłej postaci HPP, zwłaszcza niską gęstość kości, chorym często zostaje postawiona błędna diagnoza osteoporozy [Choida 2019].

Odontohipofosfatazja

Odontohipofosfatazja jest postacią HPP charakteryzującą się występowaniem wyłącznie objawów stomatologicznych przy jednoczesnym braku nieprawidłowości szkieletowych, w związku z czym nazywana jest najłagodniejszą formą tej choroby [Bowden 2018, Khan 2019]. W przebiegu odontohipofosfatazji obserwuje się przedwczesną utratę zębów mlecznych, a w niektórych przypadkach także zębów stałych, co stanowi bezpośrednie następstwo wysokiego poziomu PPI. U chorych z tą postacią HPP występują więc nieprawidłowości w badaniach biochemicznych specyficzne dla innych postaci choroby

[Bulanda 2019, Choida 2019, Khan 2019]. Inne objawy odontohipofosfatazji mogą obejmować np. nieprawidłowe tworzenie cementu i szkliwa, ciężką próchnicę zębów, zredukowaną grubość zębiny czy zwiększone przestrzenie miazgi [Bulanda 2019, Martos-Moreno 2018]. U chorych z odontohipofosfatazją rozwinąć się mogą objawy kostne choroby, przechodząc tym samym w łagodną postać HPP o początku w dzieciństwie lub w wieku dorosłym [Bowden 2018].

Pseudohipofosfatazja

Pseudohipofosfatazja stanowi formę HPP, w której odnotowuje się prawidłowy poziom wyników biochemicznych [Bangura 2020]. Jest niezwykle rzadką postacią hipofosfatazji, w której obraz kliniczny przypomina hipofosfatazję dziecięcą [Lam 2006].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Biorąc pod uwagę objawy kostne HPP i wieloukładową specyfikę tej choroby, w przypadku wielu chorych z HPP postawiona zostaje zła diagnoza (ang. *misdiagnosed*), stwierdzająca obecność częściej występujących chorób kości lub chorób reumatologicznych. HPP często mylona jest z krzywicą, osteomalacją, wrodzoną łamliwością kości (ang. *osteogenesis imperfecta*), osteoporozą, chorobą zwyrodnieniową stawów, chorobami przyzębia i chondrodysplazją z nieprawidłową mineralizacją kości. Błędna diagnoza może niekorzystnie wpłynąć na rokowanie w zakresie opóźnionego rozpoczęcia leczenia oraz wdrożenia leczenia przeciwwskazanego w przypadku HPP. Wiele leków stosowanych w większości chorób kości, takich jak bisfosfoniany, mogą nasilać objawy u chorych z HPP [Bangura 2020, Bayramli 2020]. Warto podkreślić, że badanie obserwacyjne stanowiące Globalny Rejestr HPP wskazało na powszechność opóźnień diagnostycznych u chorych z HPP. W przypadku dzieci, opóźnienie to wynosiło 12 miesięcy lub więcej, natomiast w przypadku chorych dorosłych – około 10 lat. W badaniu stwierdzono, że wyniki te odzwierciedlały ograniczoną świadomość choroby obserwowaną w skali globalnej [Bangura 2020, Högler 2019].

Rokowanie w przypadku chorych z najcięższą postacią HPP określane jest jako bardzo złe, ponieważ związane jest z większym ryzykiem wystąpienia powikłań mogących doprowadzić do śmierci, takich jak: niewydolność oddechowa spowodowana znaczną hipomineralizacją kości, nieprawidłowości w budowie klatki piersiowej oraz drgawki. Zazwyczaj postaci HPP o wczesnym początku charakteryzują się gorszym rokowaniem [Bangura 2020, Kitaoka 2017, Michałus 2022]. Szacuje się, że wskaźniki przeżycia chorych z ciężkimi postaciami HPP

wynoszą 42% i 27% odpowiednio w wieku 1 i 5 lat [Kitaoka 2017]. W najcięższych okołoporodowych i niemowlęcych postaciach HPP śmiertelność wynosi 50-100% w ciągu pięciu lat – zazwyczaj śmierć następuje z powodu pojawienia się powikłań oddechowych [Whyte 2016].

Rokowania w przypadku chorych z HPP w postaci okołoporodowej i noworodkowej są złe – obie postaci zagrażają życiu, przy czym w postaci prenatalnej większość chorych umiera wkrótce po urodzeniu lub w trakcie porodu, natomiast w postaci perinatalnej ryzyko śmierci pojawia się w pierwszych godzinach po porodzie i wzrasta wraz z występowaniem objawów takich jak: anemia i bradykardia [Baujat 2017, Bowden 2018, Bulanda 2019]. Zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, w przypadku HPP w postaci okołoporodowej i niemowlęcej współczynnik przeżycia wynosi odpowiednio 42 i 27% w wieku 1 i 5 lat, przy czym w przypadku niemowląt z okołoporodową postacią HPP należących do społeczności mennonickiej, zaobserwowano śmiertelność na poziomie 100% [Khan 2019].

Śmiertelność w przypadku niemowlęcej postaci HPP szacuje się na około 50%. Niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi jest występowanie napadów drgawkowych i złamań żeber, a także deformacji klatki piersiowej [Bowden 2018, Choida 2019]. W przebiegu dziecięcej postaci HPP, u części dzieci nastąpić może całkowita remisja choroby, jednak w wieku dorosłym możliwy jest nawrót choroby [Choida 2019]. Rokowanie uzależnione jest od nasilenia objawów klinicznych choroby. W niektórych przypadkach u chorych po okresie dojrzewania wystąpić może spontaniczna remisja nieprawidłowości szkieletowych, jednak nieprawidłowości te mogą ponownie pojawić się w wieku dorosłym [Martos-Moreno 2018]. W odnalezionej literaturze nie opisano zależności, zgodnie z którą HPP w postaci dorosłej oraz odontohipofosfatazja wpływają na długość życia. W publikacji Martos-Moreno 2018 natomiast odnaleziono informację, zgodnie z którą odontohipofosfatazja wiąże się z dobrym rokowaniem [Martos-Moreno 2018].

Powikłania występujące u chorych na HPP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4
Powikłania u chorych z HPP

Wiek chorych	Powikłania
Okres płodowo-niemowlęcy	Złamania, deformacja kości, hipoplazja płuc, niewydolność oddechowa, infekcja dróg oddechowych, drgawki, przedwczesna kraniosynostoza, powikłania neurologiczne, hiperkalcemia / hiperekaliuria, zwapnienie nerek, niedostateczny wzrost i przyrost masy ciała (zbyt niski w stosunku do oczekiwanego)
Okres dzieciństwa	Złamania, deformacja kości, bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, osłabienie mięśni, opóźniony rozwój motoryczny, niski wzrost, zaburzenia chodu, słabo rozwinięte funkcje motoryczne, niski poziom sprawności fizycznej, upośledzenie sprawności w zakresie wykonywania czynności życia codziennego, przedwczesna utrata zębów mlecznych, choroby przyzębia, przedwczesna kraniosynostoza, drgawki, malformacja Chiariego, hiperkalcemia / hiperekaliuria, zwapnienie nerek
Okres dorosłości	Złamania, złamania rzekome, osteomalacja, zmniejszona masa kostna, deformacja kości, bóle kości, niski wzrost, bóle mięśni, bóle stawów, osłabienie mięśni, chondrokalcynoza, zaburzenia chodu, słabo rozwinięte funkcje motoryczne, niski poziom sprawności fizycznej, upośledzenie sprawności w zakresie wykonywania czynności życia codziennego, utrata zębów stałych, choroby przyzębia, zwapnienie nerek, kamienie nerkowe, zaburzenia czynności nerek

Źródło: Michigami 2020

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Hipofosfatazja jest jednostką chorobową, w przebiegu której może rozwijać się i współistnieć szerokie spektrum objawów oraz wiele powikłań, obejmujących w większości przypadków objawy kostne, neurologiczne, metaboliczne oraz oddechowe [Kishnani 2017].

Podstawowe skale stosowane powszechnie w celu monitorowania postępów choroby to:

1. skala RGI-C (ang. *Radiographic Global Impression of Change* – skala ogólnego wrażenia zmiany według badań radiograficznych);
2. skala RSS (ang. *Rickets Severity Score* – skala ciężkości krzywicy);
3. skala 6MWT (ang. *6 minute walk test* – test 6-minutowego chodu);
4. skala BSID-III (ang. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd Edition* – skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3).

Charakterystykę skal powszechnie wykorzystywanych w celu monitorowania postępów choroby oraz skuteczności leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 5
Powszechnie stosowane skale pomiarowe w HPP

Nazwa skali	Cel skali	Liczba podpunktów skali	Interpretacja wyników	Źródło
RSS (skala ciężkości krzywicy)	Ocena cech radiograficznych dotyczących nieprawidłowości w obrębie nadgarstków i stawów kolanowych w przebiegu krzywicy żywieniowej	Skala składa się z 10 punktów	Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 10. Wynik wynoszący 0 oznacza brak postrzępienia przynasad charakterystycznych w przebiegu krzywicy, a wynik wynoszący 10 oznacza obecność ciężkiej krzywicy. Cztery punkty dotyczą oceny nadgarstków, a sześć - stawów kolanowych.	Whyte 2018, Hofmann 2019
RGI-C (skala ogólnego wrażenia zmiany według badań radiograficznych)	Ocena zmian stopnia nasilenia krzywicy w zakresie kluczowych cech HPP u chorych przed leczeniem i po zastosowaniu leczenia	Skala składa się z 7 punktów	Wyniki zawierają się w zakresie od -3 do 3, przy czym wyniki od -3 do -1 oznaczają pogorszenie stanu chorego, wynik o wartości 0 oznacza brak zmian, a wynik mieszczący się w zakresie od 1 do 3 oznacza odnotowanie poprawy w zakresie zmian kostnych występujących u chorego	Whyte 2018
6MWT (test 6-minutowego chodu)	Ocena wydolności fizycznej – ocena dystansu, jaki chory może pokonać w czasie 6 minut; 6MWT stanowi prosty test wysiłkowy	Test 6MWT powinien być wykonywany na prostym korytarzu o twardej nawierzchni i długości 30 m. Do oceny liczby punktów przyjęto dystans 350 m, 250 m i 150 m	Obniżenie 6MWD < 82% wartości należnej lub poniżej dolnej granicy normy (jeśli dostępny jest wzór umożliwiający jej obliczenie) interpretowane jest jako istotne obniżenie dystansu chodu. Przy przeprowadzaniu oceny należy wziąć pod uwagę wartość bezwzględną oraz wynik 6MWD wyrażony w odsetku wartości należnej	Przybyłowski 2015
BSID-III (skala neurorozwojowa Bayley'a, wersja 3)	Ocena motoryki małej, motoryki dużej oraz funkcji poznawczych; BSID-III stosuje się do określenia opóźnień rozwojowych	Standaryzowany średni wynik wynosi 100	Wynik niższy niż 85 wskazuje na łagodne upośledzenie, a niższy niż 70 wskazuje na umiarkowane lub ciężkie upośledzenie	Burakevych 2017

Źródło: Burakevych 2017, Hofmann 2019, Przybyłowski 2015, Whyte 2018

Biorąc pod uwagę, że asfotaza alfa jest pierwszym i jedynym lekiem wskazanym w leczeniu chorych z HPP o początku w wieku pediatrycznym, opublikowano zalecenia dotyczące przeprowadzania ocen i monitorowania postępów choroby u chorych leczonych asfotazą alfa [Khan 2019, Kishnani 2017]. Podkreśla się w nich, że monitorowanie postępów choroby powinno uwzględniać wiek chorego. Zaleca się regularne przeprowadzanie ocen wyników biochemicznych (takich jak: pomiar aktywności ALP, stężenia PLP, PPI, PEA, poziomu wapnia, fosforu, parathormonu, witaminy D, poziomu przeciwciał przeciwko asfotazie alfa (ADA, ang.

antidrug antibodies), a także przeprowadzenie podstawowego badania krwi i profilu nerkowego), badań RTG, monitorowanie czynności układu oddechowego, ocenę cech antropometrycznych takich jak pomiar wzrostu, ocenę stopnia nasilenia bólu, sprawności ruchowej i motorycznej oraz jakości życia. Ze względu na wieloukładową specyfikę HPP, monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia powinno postępowaniem zindywidualizowanym, dostosowanym między innymi do historii leczenia chorego i objawów klinicznych [Kishnani 2017].

W kontekście monitorowania postępów hipofosfatazji istotne są zapisy Programu lekowego. Zgodnie z proponowanym Programem lekowym „Leczenie objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3) asfotazą alfa”, monitorowanie leczenia prowadzonego w ramach Programu obejmuje wykonywanie następujących badań:

- pomiary antropometryczne;
- test 6MWT (w przypadku chorych chodzących);
- fosfataza alkaliczna, 25-hydroksy witamina D w surowicy;
- fosfoetanolamina w moczu;
- wapń, magnez, fosfor w surowicy

oraz dodatkowo wymagane jest przeprowadzenie następujących badań:

- parathormon wyłącznie w trakcie wizyty w 3 miesiącu leczenia;
- konsultacja okulistyczna w 3-cim, 6- tym i 12-tym. miesiącu od chwili rozpoczęcia leczenia a następnie co 6 miesięcy;
- USG nerek w 3-cim, 6- tym i 12-tym. miesiącu od chwili rozpoczęcia leczenia a następnie co 6 miesięcy;
- konsultacja ortopedyczna w 3-cim, 6- tym i 12-tym. miesiącu od chwili rozpoczęcia leczenia a następnie co 6 miesięcy;
- RTG kośćca w 3-cim, 6- tym i 12-tym. miesiącu od chwili rozpoczęcia leczenia a następnie co 6 miesięcy;
- badanie densytometryczne DXA od 5 r.ż wykonywane po pierwszym roku leczenia, a potem raz na 2 lata [Program lekowy].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dokładne dane na temat rozpowszechnienia HPP w populacji nie są znane. Uzależnione jest ono od postaci HPP, badanej populacji i metod stosowanych w badaniach epidemiologicznych. Szacuje się, że wynosi ono od 1/100 000 do 1/900 000 żywych urodzeń [Bangura 2020, Bianchi 2020, CADTH 2017, Conti 2017].

Szacunkowa częstość występowania ciężkiej postaci hipofosfatazji w populacji europejskiej wynosi około 1:300 000 [Bangura 2020, Bianchi 2020, Conti 2017, Michałus 2022]. Rozpowszechnienie łagodniejszych postaci HPP jest trudne do oszacowania w związku z szerokim spektrum objawów klinicznych występujących w przebiegu HPP i wysokim odsetkiem przypadków niezdiagnozowanych. Szacunkowa częstość występowania łagodniejszych postaci hipofosfatazji w Europie wynosi około 1:6 370 [Bangura 2020, Bianchi 2020, Conti 2017, Galeano-Valle 2019]. Ze względu na niską presję selekcyjną oraz wysoką liczbę niezdiagnozowanych chorych podejrzewa się, że częstość występowania łagodnych postaci HPP jest znacznie wyższa [Vogt 2020].

Wobec danych przedstawionych w literaturze oraz definicji podanej przez Ministerstwo Zdrowia, chorobę rzadką definiuje się jako schorzenie o podłożu zazwyczaj genetycznym, które występuje bardzo rzadko, natomiast przebieg choroby określany jest jako ciężki i przewlekły. Kryterium kwalifikacji choroby jako choroby rzadkiej jest spójne zarówno w Polsce, jak i w Unii Europejskiej i obejmuje rozpowszechnienie choroby nie większe niż 5 na 10 000 osób [MZ 2017, Nicod 2019]. W związku z powyższym, HPP klasyfikowana jest jako choroba rzadka.

Podkreśla się znaczące obciążenie HPP w populacji chorych pediatrycznych. Badanie przeprowadzone w populacji 59 chorych w wieku <18 lat z 16 krajów wskazało, że dzieci z HPP doświadczają dużego obciążenia chorobą i obniżonej jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL, ang. *Health-related quality of life*), przy czym w miarę zwiększania się stopnia nasilenia objawów lub pojawienia się nowych objawów choroby, obciążenie HPP może się zwiększać, co oznacza pogorszenie HRQoL. Dwie trzecie chorych biorących udział w badaniu zgłosiło, że stopień nasilenia co najmniej jednego z objawów przedmiotowych / podmiotowych HPP mających wpływ na HRQoL zwiększył się w czasie 5 lat. W przypadku większości chorych pediatrycznych z HPP odnotowano zależność, zgodnie z którą choroba często ogranicza zdolność do wykonywania codziennych czynności – zazwyczaj z powodu pogorszonej sprawności fizycznej lub emocjonalnego obciążenia chorobą, które zgłosiło 33,4% dzieci.

Dodatkowo, wyniki zgromadzone w ramach tego badania zasadniczo są spójne z analogicznym badaniem przeprowadzonym w populacji 125 dorosłych chorych z HPP, które wykazało, że HPP może stanowić znaczne obciążenie w wieku dorosłym [Rush 2019].

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu hipofosfatazji dziecięcej przedstawiono w poniższym rozdziale (rozdział 3.7.1), w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne a ponadto dokonano omówienia wyników ankiety dotyczącej aktualnej praktyki klinicznej leczenia HPP w Polsce, która została przeprowadzona wśród ekspertów klinicznych (rozdział 3.7.2).

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipofosfatazji.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono łącznie 3 dokumenty: 2 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu hipofosfatazji.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
Committee of The Japanese Society for Pediatric Endocrinology (JSPE)	2020 [Michigami 2020]	Leczenie hipofosfatazji
International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation	2019 [Khan 2019]	Rozpoznanie i leczenie hipofosfatazji u dzieci i dorosłych

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej (PTEiDD)	2018 [Chlebna-Sokół 2018]	Leczenie chorób metabolicznych kości u dzieci i młodzieży, w tym leczenie hipofosfatazji

W wytycznych opublikowanych przez PTEiDD w 2018 roku choroby metaboliczne kości u dzieci i młodzieży podzielono na dwie grupy: choroby z zaburzoną mineralizacją tkanki kostnej i gospodarką wapniowo-fosforanową oraz dysplazje kostne, do których zaliczono hipofosfatazję. Podkreśla się konieczność wczesnego rozpoznania chorób, co ma szczególnie istotne znaczenie w dysplazjach kości [Chlebna-Sokół 2018].

Leczenie chorych z dysplazjami kostnymi z obniżoną lub zaburzoną mineralizacją stanowi leczenie wielodyscyplinarne i objawowe. Jest postępowaniem zindywidualizowanym, uwzględniającym wiek dziecka, rodzaj schorzenia, stopień aktywności choroby i obecność chorób współistniejących. **Leczenie opiera się o farmakoterapię stosowaną w połączeniu z systematyczną rehabilitacją i zabiegami, a także stosowaniem zaopatrzenia ortopedycznego. Podstawę leczenia stanowią kolejno: preparaty wapnia, preparaty witamin D i K, bisfosfoniany i przeciwciała monoklonalne** [Chlebna-Sokół 2018].

W przypadku chorych z dysplazją kości i nieprawidłową mineralizacją stosuje się terapię enzymatyczną oraz mieszanek fosforanową. W leczeniu zaburzeń mineralizacji kości stosuje się witaminę D wraz z wapniem. Bisfosfoniany, analogi nieorganicznego pirofosforanu, stosuje się w leczeniu dysplazji kości ze zmniejszoną i / lub upośledzoną mineralizacją kości, także u dzieci i młodzieży. Dawkowanie pamidronianu, najczęściej podawanego w praktyce szpitalnej, wynosi od 0,25 mg / kg masy ciała do 1 mg / kg masy ciała w cyklach trzydniowych co 2–4 miesiące. Wysokość dawki i odstępy między cyklami uzależnione są od wieku dziecka. W związku tym, że cykliczna terapia pamidronianem związana jest z koniecznością pobytów w szpitalu, a także obniża jakość życia, zarówno chorym, jak i ich rodzinom, coraz częściej rozważa się stosowanie tańszych oraz przystępniejszych organizacyjnie leków, takich jak Zolendronian, który jest podawany w pojedynczej dawce co 6 miesięcy. Każdy z bisfosfonianów powinien być stosowany w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D, a w niektórych krajach także z witaminą K [Chlebna-Sokół 2018].

W przypadku chorych z hipofosfatazją bardzo ważne jest określenie rodzaju mutacji genetycznej, co determinuje wybór metody leczenia o najwyższej oczekiwanej skuteczności.

Należy podkreślić, że w przypadku HPP, której przyczyną jest niedobór TNAP, stosowane jest leczenie enzymatyczne – asfotaza alfa [Chlebna-Sokół 2018].

Leczenie chorych z dysplazjami kości opiera się też o zabiegi ortopedyczne oraz rehabilitację. Zabiegi ortopedyczne mogą mieć charakter nagły (np. w przypadku złamań) lub zaplanowany (np. w przypadku konieczności stabilizacji osi kończyn), którego celem jest także zapobieganie złamaniom i narastania deformacji kości. Rehabilitacja u dzieci i młodzieży jest składową złożonej terapii prowadzonej w przebiegu chorób metabolicznych kości [Chlebna-Sokół 2018].

W przypadku wytycznych opublikowanych w 2020 roku przez JSPE **zaleca się stosowanie asfotazy alfa u chorych z HPP o niekorzystnym rokowaniu**. Oczekuje się, że terapia ta przyczyni się do wydłużenia długości życia chorych. Dodatkowo zaleca się, aby w przypadku chorych z HPP w postaci okołoporodowej (śmiertelnej) oraz niemowlęcej leczenie rozpocząć jak najszybciej [Michigami 2020].

W wytycznych JSPE podkreślono ponadto, że **asfotaza alfa powinna być stosowana u chorych z HPP o stosunkowo korzystnym rokowaniu, w przebiegu której występują objawy kostne choroby i osłabienie mięśni** – dowody z badań klinicznych wskazują, że terapia ta obniża stopień nasilenia objawów kostnych i mięśniowych, poprawiając tym samym osiągnięte funkcje motoryczne oraz podwyższając jakość życia chorych [Michigami 2020].

W związku z tym, że dostępnych jest wiele opisów przypadków dowodzących, że po podaniu bisfosfonianów u chorych z HPP odnotowywano zaostrzenia objawów kostnych i atypowych złamań kości udowej i pomimo faktu, iż nie zostało to potwierdzone badaniem kliniczno-kontrolnym analizującym zależność między stosowaniem bisfosfonianów u chorych z HPP a ryzykiem wystąpienia atypowych złamań kości udowej, wytyczne JSPE rekomendują unikanie podawania bisfosfonianów u chorych z HPP [Michigami 2020].

W przypadku chorych z HPP zaleca się także prowadzenie obserwacji stomatologicznej oraz leczenia stomatologicznego. U chorych, u których odnotowano wystąpienie drgawek odpowiadających na witaminę B6 stosować można pirydoksynę, jednak odpowiedź na to leczenie nie jest odnotowywana u wszystkich chorych [Michigami 2020].

Wytyczne Khan 2019 stanowią kanadyjską publikację przedstawiającą dotychczasową wiedzę dotyczącą rozpoznawania i leczenia HPP, patofizjologii prowadzącej do rozwoju choroby, a także opis objawów HPP. W dokumencie podkreślono niespójność w wynikach badań dotyczących stosowania teriparatydu w leczeniu HPP – podczas, gdy kilka opisów przypadków

wykazało wpływ teriparatydu na poprawę gęstości kości, zmniejszenie stopnia nasilenia bólu kości i poprawę w zakresie gojenia się złamań, inni badacze nie potwierdzili tej zależności wskazując, że wpływ teriparatydu na HPP może być uzależniony od rodzaju występującej mutacji i ciężkości choroby. Teriparatyd byłby lekiem stosowanym *off-label*, ponieważ nie jest zarejestrowany w leczeniu HPP. Należy pamiętać, że nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego z grupą kontrolną, w której analizowaną populację stanowiliby chorzy z HPP. W dokumencie Khan 2019 podkreślono także, że dotychczas nie zaobserwowano pozytywnego wpływu kalcytoniny w populacji chorych z HPP [Khan 2019].

W dokumencie tym podkreślono, że produktem leczniczym dopuszczonym do leczenia chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym, będących w dowolnym wieku, jest asfotaza alfa. Zwrócono uwagę, że leczenie enzymatyczną terapią zastępczą w przypadku chorych ze śmiertelną postacią HPP przynosi szansę na normalne życie. Funkcjonuje zasada, zgodnie z którą wyłącznie chorzy z odontohipofosfatazją nie są kandydatami do enzymatycznej terapii zastępczej.

Zalecenia przedstawione w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipofosfatazji oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
JSPE 2020	Asfotaza alfa	<p>Wytyczne JSPE 2020 zalecają stosowanie asfotazy alfa w leczeniu chorych z hipofosfatazją, w przypadku których istnieje pewność co do postawionej diagnozy (wykluczono obecność innych chorób, oraz u których obserwuje się niski poziom ALP w surowicy). Bezwzględny wskazaniem do stosowania asfotazy alfa jest postać HPP o niekorzystnym rokowaniu. Oczekuje się, że w przypadku tych chorych leczenie asfotazą alfa wydłuży oczekiwaną długość życia [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: B].</p> <p>W przypadku chorych z HPP w postaci okołoporodowej (śmiertelnej) oraz niemowlęcej o złym rokowaniu zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie leczenia asfotazą alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: B].</p> <p>Populację względnie wskazaną do leczenia asfotazą alfa stanowią chorzy z HPP o stosunkowo korzystnym rokowaniu, w przebiegu której występują objawy kostne choroby i osłabienie mięśni obniżające HRQoL oraz stopień rozwinięcia funkcji motorycznych – oczekuje się, że stopień nasilenia objawów kostnych i mięśniowych powinien zostać zmniejszony na skutek stosowania asfotazy alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C]. W celu poprawy funkcji motorycznych u chorych z HPP JSPE rekomenduje stosowanie asfotazy alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].</p> <p>Równoczesne stosowanie terapii enzymatycznej oraz objawowego leczenia hiperkalcemii (ograniczenie spożycia wapnia poprzez spożywanie mleka o niskiej zawartości wapnia, stosowanie płynów infuzyjnych, podawanie leków moczopędnych i podawanie kalcytoniny) jest zalecane. W wytycznych podkreślono, że ww. leczenie objawowe może zwiększać nasilenie objawów kostnych [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].</p> <p>Obecnie nie są dostępne dowody wskazujące na skuteczność asfotazy alfa w przypadku chorych z HPP w postaci okołoporodowej łagodnej [Poziom dowodów: C].</p> <p>Obecnie nie są dostępne dowody wskazujące na skuteczność asfotazy alfa w leczeniu przedwczesnej kraniosynostozy w przebiegu HPP [Poziom dowodów: D].</p> <p>W związku z odnotowanymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, zaleca się zmienianie miejsca wstrzyknięcia i unikanie wykonywania wstrzyknięć w to samo miejsce [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C]. Po podaniu asfotazy alfa pojawić się może gorączka, dreszcze, drażliwość, nudności, bóle głowy i anafilaksja, w związku z czym należy monitorować stan chorego, a w przypadku wystąpienia takich reakcji należy przerwać podawanie asfotazy alfa. Należy także monitorować stężenie wapnia i fosforanów.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia asfotazą alfa powinno obejmować: wykonywanie badań biochemicznych, RTG kości, testów czynnościowych układu oddechowego, pomiar wzrostu, ocenę stopnia nasilenia bólu i zdobytych funkcji motorycznych, HRQoL, wykonywanie badań stomatologicznych oraz badań stwierdzających obecność zwapnienia ektopowego [Siła rekomendacji: 2, poziom dowodów: C].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019		<p>Zalecane dawkowanie asfotazy alfa wynosi 6 mg/kg masy ciała tygodniowo. Asfotazę alfa można podawać w schemacie 1 mg/kg 6 razy w tygodniu lub 2 mg/kg 3 razy w tygodniu podawane podskórnie. Zaleca się zmienianie miejsca wstrzyknięcia.</p> <p>W przypadku chorych z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej leczenie asfotazą alfa trwa do końca życia. Leczenie asfotazą alfa powinno być prowadzone w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu ciężkich postaci HPP. Co do zasady chorzy z odontohipofosfatazją nie są kandydatami do enzymatycznej terapii zastępczej. Dotychczas nie potwierdzono skuteczności asfotazy alfa w leczeniu chorych z HPP, u których jedynymi objawami choroby są osłabienie mięśni lub ból mięśniowo-szkieletowy. Enzymatyczna terapia zastępcza jest leczeniem dobrze tolerowanym. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z leczeniem zaliczono: reakcje w miejscu wstrzyknięcia z łagodnym rumieniem, stwardnienie (ang. <i>induration</i>), a także świąd.</p> <p>Leczenie asfotazą alfa należy rozważyć w przypadku dorosłych chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym, u których odnotowano obecność następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. osteomalacja i powikłania osteomalacji; 2. pseudozłamania; 3. trudny w leczeniu ból mięśniowo-szkieletowy wymagający stosowania opioidów lub nieodpowiadający na opioidy; 4. chondrokalcynoza (przebiegająca z bólem trudnym w leczeniu); 5. poważne złamania osteoporotyczne; 6. ppóźnione lub niecałkowite gojenie się złamań; 7. znaczne upośledzeniem chodu i zdolności poruszania się. <p>Przed rozpoczęciem leczenia asfotazą alfa należy potwierdzić diagnozę HPP, a także określić cele terapii. Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie osteoporozy, przed rozpoczęciem leczenia asfotazą alfa u dorosłych chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym należy rozważyć przeprowadzenie biopsji kości w celu potwierdzenia obecności osteomalacji. Po wykonaniu biopsji kości należy przeprowadzić znakowanie tetracykliną i wykonać pomiary histomorfometryczne na preparacie nieodwapnionej kości.</p>
PTEiDD 2018		<p>Wytyczne PTEiDD wskazują, że u chorych z hipofosfatazją (dysplazją kostną z nieprawidłową mineralizacją), w której przyczyną zaburzeń jest niedobór TNAP, zaleca się stosowanie asfotazy alfa.</p>
JSPE 2020	Bisfosfoniany	<p>Wytyczne JSPE rekomendują unikanie stosowania bisfosfonianów u chorych z HPP, ponieważ istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że poprawią one stopień nasilenia objawów kostnych [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C]. Podkreśla się, że zależność między stosowaniem bisfosfonianów u chorych z HPP a ryzykiem wystąpienia atypowych złamań kości udowej nie została potwierdzona w badaniu klinicznym, jednak istnieje wiele opisów przypadków, w których po podaniu bisfosfonianów u chorych z HPP odnotowywano zaostrzenia objawów kostnych i atypowych złamań kości udowej.</p>
PTEiDD 2018		<p>Bisfosfoniany stosuje się w leczeniu dysplazji kostnych z obniżoną lub/i zaburzoną mineralizacją kości. W warunkach szpitalnych najczęściej stosowanym bisfosfonianem jest pamidronian. Podawany jest on w dawce od 0,25 mg/kg masy ciała do 1 mg/kg masy ciała</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		co 2–4 miesiące, w cyklach trzydniowych. Wysokość dawki pamidronianu oraz schemat podawania (odstęp między cyklami) dostosowane są do wieku dziecka. Podawanie innego leku z grupy bisfosfonianów, zolendronianu, obejmuje podanie jednorazowej dawki co 6 miesięcy. Bisfosfoniany powinny być stosowane w skojarzeniu z preparatami wapnia i co najmniej witaminą D, a czasem także z witaminą K.
JSPE 2020	Pirydoksyna	W przypadku chorych z HPP, u których występują drgawki odpowiadające na witaminę B6, stosować można pirodoksynę [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C]. Należy jednak podkreślić, że u niektórych chorych nie odnotowuje się odpowiedzi na tą terapię.
International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019	Kalcytonina	Nie zaobserwowano zależności, zgodnie z którą kalcytonina wykazuje korzystny wpływ w leczeniu chorych z HPP.
International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019	Teriparatyd	Teriparatyd nie jest zarejestrowany w leczeniu chorych z HPP, dlatego w tym wskazaniu mógłby być stosowany <i>off -label</i> . Nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego z grupą kontrolną, w której analizowaną populację stanowiliby chorzy z HPP. Dotychczasowa wiedza nie pozwala na wysunięcie jednoznacznych wniosków. Kilka opisów przypadków wykazało korzystny wpływ teriparatydu w zakresie poprawy gęstości kości, zmniejszenia stopnia nasilenia bólu kości i poprawy w zakresie gojenia się złamań. Podkreślono jednak, że inni badacze nie potwierdzili tej zależności.
PTEiDD 2018	Witamina D + wapń	Wytyczne PTEiDD wskazują, że stosowanie witaminy D w połączeniu z wapnem wskazane jest w leczeniu zaburzeń mineralizacji kośćca. Wysokość dawek witaminy D uzależniona jest od stopnia jej niedoboru, wieku i masy ciała chorego i wahają się w granicach 1000–10000IU/dobę. W Polsce wskazuje się na konieczność stosowania większych dawek wapnia niż te, które zalecane są na poziomie globalnym. W publikacji Munnsa cytowanej w wytycznych PTEiDD poziom wapnia zapobiegający wystąpieniu krzywicy określono na 500 mg / dobę. Stosowane są preparaty farmakologiczne, takie jak Devicap, Vigantol czy Juvit D lub Vigantoletten. Możliwa jest także podaż suplementów diety (w profilaktyce oraz terapii przewlekłej). Stosowanie wapnia wskazane jest w przypadku chorych z obniżoną gęstością mineralną kości oraz stosujących bisfosfoniany, będących w fazie rozwoju.
PTEiDD 2018	Witamina K	Witamina K wpływa na mineralizację kości oraz gospodarkę wapniowo-fosforanową, dlatego stosowana jest w przebiegu chorób metabolicznych kości. Zalecana dzienna dawka witaminy K, zapewniająca udział witaminy K w metabolizmie kostnym i profilaktyce kalcyfikacji powinna wynosić około 1 mg/dobę.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>Biorąc pod uwagę wpływ na układ krzepnięcia, witamina K, w monoterapii lub w skojarzeniu z witaminą D, stosowana jest u dzieci w okresie niemowlęcym.</p> <p>Preparaty witaminy K w Polsce są powszechnie dostępne. Są to preparaty złożone z wapniem i witaminą D. Zarejestrowane są jako suplementy do stosowania w osteoporozie inwolucyjnej i pomenopauzalnej.</p>

Poziom dowodów i siła rekomendacji:

Michigami 2020

Siła rekomendacji:

1: rekomendacja mocna, opcja zalecana lub niezalecana

2: rekomendacja słaba, opcja zalecana lub niezalecana

Brak: nie można wydać jednoznacznej rekomendacji

Poziom dowodów:

A: dowody wysokiej jakości, silne przekonanie co do efektu szacowanego

B: dowody umiarkowanej jakości, umiarkowane przekonanie co do efektu szacowanego

C: dowodu niskiej jakości, ograniczone przekonanie co do efektu szacowanego

D: dowody bardzo niskiej jakości, szacowany efekt działania jest bardzo niepewny

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W związku z brakiem jednoznacznego określenia terapii wchodzących w skład najlepszej opieki wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*) oraz w celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród następujących ekspertów klinicznych w leczeniu hipofosfatazji dziecięcej (HPP)¹:

[Redacted text]

[Redacted text]

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez ekspertów, chorzy na HPP są obecnie w Polsce objęci leczeniem polegającym na:

[Redacted text]

¹ nazwiska ekspertów przedstawiono w kolejności alfabetycznej, bez przypisania do udzielonych w ankiecie odpowiedzi

Leczenie, które wskazali ankietowani eksperci, stanowi odzwierciedlenie praktyki klinicznej w Polsce.

Ekspertcy udzielili również odpowiedzi na pytania dotyczące wielkości populacji chorych na HPP w Polsce oraz populacji docelowej chorych na HPP kwalifikujących się do leczenia AA. Dane te zostały podsumowane oraz wykorzystane w części ekonomicznej niniejszego raportu.

3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

HPP w postaciach o wczesnym początku, zwłaszcza w przypadku prenatalnej, perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP jest chorobą wyniszczającą (ang. *debilitating*) i zagrażającą życiu chorego [Bangura 2020, Baujat 2017, Bowden 2018, Choida 2019, EMA 2015, Kitaoka 2017, Whyte 2016, Michałus 2022]. HPP powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, wynikające z wieloukładowej specyfiki choroby, a także społeczne i ekonomiczne, związane z opieką nad chorymi.

Należy podkreślić, że objawy choroby w sposób znaczący wpływają na jakość życia chorych. Istnienie istotnej niezaspokojonej potrzeby leczniczej zostało podkreślone przez grupy chorych

oraz ekspertów klinicznych i podniesione w rekomendacjach zagranicznych organizacji [EMA 2015, NICE 2017, CADTH 2016]. Środowiska pacjenckie zwracają uwagę na istotny wpływ HPP na jakość życia chorych, obejmujący następujące obszary:

- W przypadku chorych z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej objawami o największym wpływie na HRQoL są zaburzenia oddychania oraz drgawki. U chorych, którzy przeżyli pierwsze lata życia występuje znaczna liczba powikłań i często konieczność stosowania wentylacji inwazyjnej, co dodatkowo wpływa niekorzystnie na HRQoL;
- W przypadku chorych z HPP o początku w wieku młodzieńczym objawy choroby stanowiące największe obciążenie to niepełnosprawność funkcjonalna oraz ból. Należy podkreślić, że wysoki odsetek dzieci z HPP doświadcza bólu i trudności w poruszaniu się – uniemożliwia to uczestnictwo w aktywnościach, takich jak zabawa z przyjaciółmi czy uczęszczanie do szkoły. Dodatkowo, samopoczucie emocjonalne może się pogarszać w miarę wzrostu świadomości choroby. W takich sytuacjach odnotowuje się u chorych lęk lub depresję;
- Dorośli z HPP o początku w wieku dziecięcym często nie są zdolni do pracy, co spowodowane jest problemami z poruszaniem się, a także koniecznością przebycia wielu zabiegów chirurgicznych. Istotnym zagadnieniem jest związane z chorobą obciążenie opiekunów chorych z HPP, w szczególności chorych niemowląt;
- HPP jest chorobą oddziałującą w sposób znaczny na emocjonalne aspekty życia rodziny. Obejmuje obciążenie emocjonalne wynikające z wysokiego ryzyka przedwczesnej śmierci chorego oraz trudności w zaakceptowaniu przez rodziców stanu dziecka. Ponadto, często opiekunowie przebywają wiele dni w szpitalach wraz z chorym dzieckiem, co powoduje absencję w pracy, a w niektórych przypadkach wymusza całkowite zrezygnowanie z pracy zawodowej. Na codzienne funkcjonowanie opiekunów chorych oddziałują także napady padaczkowe występujące w przebiegu HPP i konieczność regularnego monitorowania poziomu tlenu chorego;
- W związku z ograniczoną ilością ośrodków, w których prowadzone jest leczenie hipofosfatazji, terapia może wiązać się z koniecznością przemieszczania się do placówek oddalonych od miejsca zamieszkania [NICE 2017].

Podstawę leczenia HPP w Polsce stanowi obecnie jedynie terapia lekowa obejmująca preparaty wapnia, preparaty witamin D i K, bisfosfoniany, stosowana w połączeniu z rehabilitacją i zabiegami i leczeniem ortopedycznym [Chlebna-Sokół 2018].

Istotnym faktem jest, iż przepisywane chorym bisfosfoniany nie są uznawane za bezpieczne, z uwagi na redukcję obrotu kostnego, co prowadzi do zmniejszenia aktywności ALP. Ponadto zaobserwowano, że terapia bisfosfonianami może przyczyniać się do występowania nietypowych złamań kości udowej w trakcie leczenia. Ogólnie dostępne formy leczenia HPP nie zaspokajają potrzeb osób chorych na tę dolegliwość [Högler 2019].

W Polsce istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna w populacji pacjentów z HPP, która mogłaby być zaadresowana poprzez finansowania ze środków publicznych nowej, skutecznej opcji terapeutycznej wpływającej na spowolnienie postępu choroby, która przede wszystkim wpłynęłaby na wydłużenie oczekiwanej długości życia, ale też na rozwijanie, utrzymanie i przywrócenie sprawności fizycznej oraz obniżenie stopnia nasilenia objawów kostnych czy oddechowych.

Należy podkreślić, że ze względu na zmniejszoną aktywność TNAP występującą w przebiegu HPP podstawowym leczeniem HPP jest enzymatyczna terapia zastępcza. Obecnie jedynym lekiem dopuszczonym do obrotu i wskazanym w leczeniu HPP jest asfotaza alfa (Strensiq®), stanowiąca pierwszy w swojej klasie lek [Bangura 2020, CADTH 2017].

W literaturze naukowej podkreśla się, że przed dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego Strensiq® leczenie HPP w większości przypadków polegało na stosowaniu terapii objawowej i opiece wspomagającej / paliatywnej, niedostępne były opcje terapeutyczne rozumiane jako enzymatyczna terapia zastępcza, ale również nie istniały żadne inne opcje dopuszczone do stosowania przez odpowiednie organy regulacyjne, a także nie prowadzono żadnych badań klinicznych wskazujących na skuteczność w leczeniu tej choroby [Bianchi 2020, CADTH 2017]. W związku z powyższym, istnieje bardzo duża niezaspokojona potrzeba medyczna w leczeniu HPP, które stanowiłoby terapię skuteczną i bezpieczną [EMA 2015].

Zgodnie z zapisami Ustawy refundacyjnej, zasady podejmowania decyzji refundacyjnych w Polsce dla leków sierocych oraz tych, które stosowane są w chorobach powszechnych formalnie są takie same. Należy jednak pamiętać, iż w przypadku chorób rzadkich, do których należy również HPP, podejście do analiz HTA powinno być inne. Wynika to z szeregu czynników związanych m.in. z niską liczebnością populacji docelowej, skutkującą mniejszą liczbą doniesień naukowych oraz niższymi standardami ich metodyki. Wyzwaniem w ocenie HTA jest również często konieczność oparcia oceny na surogatowych punktach końcowych, które nie zawsze są bezpośrednio związane z pierwszorzędowymi punktami końcowymi.

Dodatkowo, najczęściej komparatorem w przypadku chorób rzadkich jest BSC lub brak leczenia (naturalny przebieg choroby), dla których doniesienia również bywają ograniczone i/lub niskiej jakości. Całokształt tych, jak również wielu innych czynników, determinuje ograniczone możliwości uzyskania opłacalności kosztowej [Konsorcjum MCDA 2020].

W ocenach wniosków refundacyjnych dotyczących chorób rzadkich, a szczególnie tych, które dotyczą wskazań pediatrycznych, wyjątkowo istotnym aspektem jest uwzględnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej chorych. Warto też podkreślić konieczność wyrównywania szans na podjęcie skutecznego leczenia u osób z chorobami rzadkimi i, co szczególnie istotne, rozpoczęcie tego leczenia odpowiednio wcześnie. W przypadku wielu chorób rzadkich o ciężkim przebiegu, w tym również w HPP, wdrożenie skutecznej terapii na wczesnym etapie choroby zapobiega przedwczesnym zgonom, narastaniu powikłań i chorób współistniejących oraz postępowi niepełnosprawności.

4. Interwencja – asfotaza alfa

Produkt leczniczy Strensiq® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 28.08.2015 roku (data ostatniego przedłużenia pozwolenia to 28.04.2020 r.).

Zgodnie z informacją wskazaną w ChPL Strensiq®, podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alexion Europe SAS.

Strensiq® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 40 i 100 mg/ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Strensiq®

Kod ATC²	Kod ATC: A16AB13; grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy
Działanie leku	Asfotaza alfa jest to ludzka, rekombinowana, tkankowo niespecyficzna alkaliczna fosfataza-Fcdekaasparaginianowa (białko fuzyjne) posiadająca aktywność enzymatyczną, która wspiera mineralizację kośćca u chorych z hipofosfatazją. Białko fuzyjne jest wyrażane w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego. Asfotaza alfa jest rozpuszczalną glikoproteiną składającą się z dwóch identycznych łańcuchów polipeptydowych, każdy o długości 726 aminokwasów, składających się z (i) domeny katalitycznej ludzkiej, tkankowo niespecyficznej alkalicznej fosfatazy, (ii) fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 oraz (iii) domeny peptydowej dekaasparaginianu.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Strensiq® jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecany schemat dawkowania asfotazy alfa to 2 mg/kg masy ciała podawane podskórnie trzy razy w tygodniu lub 1 mg/kg masy ciała podawane podskórnie sześć razy w tygodniu. Maksymalna zalecana dawka asfotazy alfa to 6 mg/kg/tydzień. <i>Pominięcie dawki</i> W przypadku pominięcia dawki asfotazy alfa nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. <u>Szczególne grupy chorych</u> <i>Dorośli chorzy</i> Farmakokinetykę, farmakodynamikę i bezpieczeństwo stosowania asfotazy alfa badano u chorych z hipofosfatazją w wieku >18 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dorosłych chorych z hipofosfatazją dziecięcą. <i>Osoby w podeszłym wieku</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności asfotazy alfa u chorych w podeszłym wieku i w związku z tym nie można zalecić specyficznego dla nich schematu dawkowania. <i>Chorzy z zaburzeniami czynności nerek</i>

² klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności asfotazy alfa u chorych z zaburzeniami czynności nerek i w związku z tym nie można zalecić specyficznego dla nich schematu dawkowania.</p> <p><i>Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności asfotazy alfa u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i w związku z tym nie można zalecić specyficznego dla nich schematu dawkowania.</p> <p><u>Sposób przyjmowania</u></p> <p>Produkt leczniczy Strensiq® przeznaczony jest wyłącznie do podawania podskórnego. Nie jest on przeznaczony do wstrzyknięcia dożylnego lub domięśniowego.</p> <p>Objętość produktu leczniczego w pojedynczym wstrzyknięciu nie powinna przekraczać 1 ml. Jeżeli konieczne jest podanie ponad 1 ml, produkt należy podać w postaci kilku wstrzyknięć.</p> <p>Produkt Strensiq® należy podawać z wykorzystaniem sterylnych, jednorazowych strzykawek i igieł iniekcyjnych. Strzykawki powinny mieć pojemność wystarczająco małą, aby możliwe było pobranie z fiołki zalecanej dawki z wystarczającą dokładnością. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i prowadzić szczegółową obserwację miejsca wstrzyknięcia w kierunku wystąpienia objawów możliwej reakcji.</p> <p>Chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie produkt jedynie, jeżeli zostaną właściwie przeszkoleni w zakresie procedury podawania.</p> <p><u>Przeciwwskazania</u></p> <p>Ciężka lub zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, jeśli nadwrażliwość nie poddaje się kontroli.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy: „Leczenie objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3) asfotazą alfa”</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorych z zaburzeniami metabolicznymi lub kostnymi.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>U chorych leczonych asfotazą alfa zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym objawy przedmiotowe i podmiotowe zgodne z anafilaksją. Do objawów tych należały: trudności w oddychaniu, uczucie dławienia, obrzęk okołoczodołowy oraz zawroty głowy. Reakcje te występowały w ciągu kilku minut po podskórnym podaniu asfotazy alfa i możliwe jest ich wystąpienie u chorych poddawanych leczeniu przez czas dłuższy niż 1 rok. Do innych reakcji nadwrażliwości należały: wymioty, nudności, gorączka, ból głowy, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem skóry, drażliwość, dreszcze, rumień skóry, wysypka, świąd i hipestezja jamy ustnej. Jeżeli wystąpią takie reakcje, zaleca się natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. Należy uwzględnić obowiązujące standardy medyczne w leczeniu ratunkowym.</p> <p>Po wystąpieniu ciężkiej reakcji należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem asfotazy alfa poszczególnym chorym, uwzględniając inne czynniki mogące zwiększać ryzyko reakcji nadwrażliwości, takie jak współistniejące zakażenie i(lub) stosowanie antybiotyków. W przypadku podjęcia decyzji o ponownym podaniu produktu leczniczego należy tego dokonać pod nadzorem lekarza i można rozważyć zastosowanie odpowiedniej premedykacji. Chorych należy monitorować pod kątem nawrotu objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej reakcji nadwrażliwości.</p>

O tym, czy istnieje potrzeba nadzoru w czasie kolejnych podań produktu leczniczego i potrzeba leczenia ratunkowego w przypadku opieki w domu, powinien zdecydować lekarz prowadzący leczenie.

Ciężka lub zagrażająca życiu nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie do ponownego zastosowania produktu leczniczego, jeśli nadwrażliwość nie poddaje się kontroli.

Reakcje na wstrzyknięcie

Podawanie asfotazy alfa może prowadzić do reakcji w miejscu wstrzyknięcia (włączając w to rumień, wysypkę, odbarwienie skóry, świąd, ból, guzki, guzy, atrofię), zdefiniowanych jako jakiegokolwiek działania niepożądanego występującego podczas wstrzykiwania lub do końca dnia, w którym nastąpiło wstrzyknięcie. Zmiana miejsca wstrzyknięcia może pomóc w ograniczeniu tych reakcji do minimum.

Jeżeli u chorego wystąpi ciężka reakcja w miejscu wstrzyknięcia, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Strensiq® i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Lipodystrofia

Zgłaszano występowanie miejscowej lipodystrofii, w tym lipoatrofii i lipohipertrofii w miejscach wstrzyknięcia u chorych leczonych przez wiele miesięcy asfotazą alfa w badaniach klinicznych. Chorzy powinni przestrzegać odpowiedniej techniki wstrzykiwania i zmiany jego miejsc.

Kraniosynostoza

W badaniach klinicznych dotyczących asfotazy alfa zgłaszano jako objaw niepożądany kraniosynostozę (związaną z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym), w tym pogorszenie się stanu chorych z kraniosynostozą i wystąpienie malformacji Arnoldda-Chiariego, u chorych z hipofosfatazją w wieku <5 lat. Dostępne dane są niewystarczające, aby potwierdzić związek przyczynowy pomiędzy ekspozycją na produkt leczniczy Strensiq® a progresją kraniosynostozy. Występowanie kraniosynostozy jako manifestacji hipofosfatazji jest udokumentowane w dostępnej literaturze. Kraniosynostoza występowała u 61,3% nieleczonych chorych z hipofosfatazją niemowlęcą w okresie od urodzenia do piątego roku życia. Kraniosynostoza może prowadzić do zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego. Zaleca się okresowe kontrole (włączając w to badanie dna oka w kierunku oznak tarczy zastoinowej) oraz natychmiastową interwencję w przypadku zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego u chorych z hipofosfatazją w wieku poniżej 5 lat.

Zwapnienie pozakostne

W badaniach klinicznych dotyczących asfotazy alfa u chorych z hipofosfatazją zgłaszano występowanie zwapnienia w obrębie oczu (spojówki i rogówki) oraz wapnicy nerek. Dostępne dane są niewystarczające, aby potwierdzić związek przyczynowy pomiędzy ekspozycją na asfotazę alfa a zwapnieniem pozakostnym. Zwapnienia w obrębie oczu (spojówki i rogówki) oraz wapnica nerek jako manifestacja hipofosfatazji zostały opisane w dostępnej literaturze. Wapnica nerek wystąpiła u 51,6% nieleczonych chorych z hipofosfatazją niemowlęcą w okresie od urodzenia do piątego roku życia. U chorych z hipofosfatazją zaleca się wykonywanie badań okulistycznych oraz badań ultrasonograficznych nerek w momencie rozpoczęcia leczenia i następnie okresowo.

Poziom parathormonu i wapnia w surowicy

Stężenie parathormonu w surowicy może wzrastać u chorych z hipofosfatazją, którzy otrzymują asfotazę alfa, w szczególności podczas pierwszych 12 tygodni leczenia. Zaleca się kontrolowanie stężenia parathormonu i wapnia w surowicy u chorych leczonych asfotazą alfa. Konieczne może być dodatkowe podawanie wapnia i witaminy D.

Nieproporcjonalnie duży przyrost masy ciała

U chorych może wystąpić nieproporcjonalnie duży przyrost masy ciała. Zaleca się kontrolę diety.

Substancje pomocnicze

	<p>Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji przy stosowaniu asfotazy alfa. W oparciu o strukturę substancji czynnej i jej farmakokinetykę istnieje niewielka szansa, że asfotaza alfa będzie miała wpływ na metabolizm przez cytochrom P-450.</p> <p>Asfotaza alfa posiada domenę katalityczną posiadającą aktywność tkankowo niespecyficycznej alkalicznej fosfatazy. Podawanie asfotazy alfa może wpływać na wyniki rutynowych badań aktywności alkalicznej fosfatazy na surowicy w laboratoriach szpitalnych. Efektem będzie wynik wskazujący na aktywność alkalicznej fosfatazy na poziomie wielu tysięcy jednostek na litr. Ze względu na różne cechy enzymów, wyniki uzyskane dla aktywności asfotazy alfa nie mogą być interpretowane w taki sam sposób jak w przypadku alkalicznej fosfatazy.</p> <p>Fosfatazę alkaliczną (ang. <i>alkaline phosphatase</i>, ALP) stosuje się jako czynnik wykrywający w wielu rutynowych testach laboratoryjnych. Obecność asfotazy alfa w klinicznych próbkach laboratoryjnych może doprowadzić do odnotowania błędnych wartości. Lekarz prowadzący leczenie powinien poinformować laboratorium wykonujące test, że chory otrzymuje lek wpływający na aktywność ALP. U chorych otrzymujących produkt leczniczy Strensiq® można rozważyć przeprowadzenie alternatywnych testów (tj. niewykorzystujących systemu reporterowego ze skoniugowaną ALP).</p> <p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak wystarczających danych dotyczących stosowania asfotazy alfa u kobiet w okresie ciąży. Po wielokrotnym podaniu podskórnym myszom w okresie ciąży w zakresie dawek terapeutycznych (> 0,5 mg/kg), stężenia asfotazy alfa były mierzalne u płodów przy wszystkich badanych dawkach. Sugeruje to istnienie transportu przezłożyskowego asfotazy alfa. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające. Asfotaza alfa nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Brak wystarczających danych dotyczących przenikania asfotazy alfa do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie asfotazy alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Przeprowadzone badania przedkliniczne dotyczące płodności nie wykazały wpływu na płodność ani na rozwój embrionalny ani płodowy.</p> <p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p> <p>Produkt leczniczy Strensiq® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Oznaczono czarnym trójkątem – produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany pod kątem nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ($\geq 1/10$) należą: ból głowy (ICD-10*: R51), rumień (ICD-10: R21), ból kończyn (ICD-10: M79.6), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10: T80) (obejmujące: atrofie w miejscu wstrzyknięcia, ropień, rumień, odbarwienie, ból, świąd, grudki, obrzęk, kontuzje, siniaczenie, lipodystrofię (lipoatrofię lub lipohipertrofię), stwardnienia, reakcje, guzy, wysypkę, guzki, krwiaki, stan zapalny, pokrzywkę, zwapnienie, uczucie ciepła, krwotoki, zapalenie tkanki łącznej, blizny, narośl tkanki, wynaczynienie, złuszczenie oraz pęcherzyki), gorączka (ICD-10: R50.9), drażliwość (ICD-10: R45.4), kontuzje (ICD-10: T06).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Strensiq® obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

*ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Strensiq® [ChPL Strensiq®] oraz aktualnego Wykazu leków refundowanych [Obwieszczenie MZ]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania asfotazy alfa

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania asfotazy alfa w leczeniu hipofosfatazji dziecięcej wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

4.1.1. Rekomendacje AOTMiT

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu³ (terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT), jak również żadnych innych dokumentów dotyczących analizowanego wskazania.

4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁴ wydanych przez zagraniczne organizacje. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;

³ W tym również opinii oraz stanowisk (w przypadku braku rekomendacji)

⁴ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono 6 rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje, w tym 3 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendację pozytywną warunkową, 1 rekomendację negatywną oraz 1 wskazującą na brak możliwości wydania pozytywnej rekomendacji z przyczyn formalnych [SMC 2021, NICE 2017, PBAC 2017, CADTH 2016, HAS 2016, G-BA 2016].

Pozytywne rekomendacje dla asfotazy alfa stosowanej u chorych z HPP zostały wydane przez G-BA, NICE oraz przez HAS. W pozytywnej decyzji wydanej przez NICE dotyczącej finansowania HPP o początku w wieku dziecięcym podkreślono, że asfotaza alfa stanowi ważny postęp w leczeniu tej postaci choroby, a wyniki badań klinicznych wskazują na jej wysoką skuteczność w zakresie poprawy wskaźników przeżycia. G-BA wydała pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Strensiq® w „wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkość występowania choroby nie było możliwe uzyskanie pełnych informacji o tym produkcie leczniczym. W przypadku HAS, pozytywna rekomendacja została wydana dla asfotazy alfa w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z HPP w leczeniu objawów kostnych choroby, u których pierwsze objawy pojawiły się przed 18 rokiem życia [NICE 2017, G-BA 2016, HAS 2016].

Rekomendacja pozytywna warunkowa wydana została przez CADTH w 2016 i dotyczyła asfotazy alfa stosowanej u chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym w postaci niemowlęcej lub dziecięcej, nie będących osobami dorosłymi w momencie rozpoczęcia leczenia. Warunki, pod jakimi wydano pozytywną decyzję dotyczącą finansowania asfotazy alfa, dotyczyły określenia indywidualnego celu terapii dla każdego chorego, doprecyzowania, że leczenie asfotazą alfa powinno odbywać się w wyspecjalizowanych ośrodkach, a także dotyczyły obniżenia ceny wnioskowanej technologii [CADTH 2016]

Negatywna rekomendacja została wydana przez PBAC w 2017 roku. Powodem jej wydania był brak wystarczających dowodów, aby wykazać skuteczność asfotazy alfa u chorych do 18 r.ż. z HPP o początku w wieku dziecięcym. Mimo tego w rekomendacji podkreślono prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w zakresie wydłużenia oczekiwanej długości życia u chorych z HPP w postaci perinatalnej lub niemowlęcej (tj. do 6 miesiąca życia) o niekorzystnym rokowaniu [PBAC 2017].

Na stronie PBAC odnaleziono informację, zgodnie z którą wniosek dotyczący umieszczenia asfotazy alfa (produktu leczniczego Strensiq®), stosowanej u chorych z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej, w programie dla leków ratujących życie (ang. *Life Saving Drugs*

Program) został odrzucony. Uzasadniono to brakiem porozumienia w zakresie warunków finansowania i dostępu do technologii. Podkreślono jednak, że produkt leczniczy Strensiq® jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych na HPP, u których istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba lecznicza [PBAC 2020].

Ze względu na fakt, iż podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku o objęcie produktu leczniczego Strensiq® refundacją, SMC nie może rekomendować jego stosowania [SMC 2021].

Na stronie AWMSG zidentyfikowano ponadto informację o odrzuceniu wniosku ze względu na fakt, że proces oceny został już przeprowadzony przez NICE [AWMSG 2017].

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Asfotaza alfa (Strensiq®)	NICE 2017	pozytywna	Chorzy z hipofosfatazją o początku w wieku dziecięcym (ang. <i>paediatric-onset</i>)	<p>Do leczenia asfotazą alfa kwalifikują się chorzy z HPP w postaciach perinatalnej i niemowlęcej, niezależnie od obecnego wieku chorego. Można rozważyć stosowanie asfotazy alfa u chorych w wieku 1–4 lat i 5–18 lat, którzy nie osiągnęli kamieni milowych rozwoju, u których ból powoduje znaczną niepełnosprawność lub ograniczoną zdolność poruszania się. Asfotazą alfa mogą być także leczeni chorzy w wieku dorosłym z HPP o początku w wieku dziecięcym, u których odnotowano złamania (obecnie lub w wywiadzie) charakterystyczne dla przebiegu HPP, uporczywy lub nawracający ból powodujący niepełnosprawność albo ograniczoną zdolność poruszania (obecność 2 spośród wymienionych).</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że terapie, które mogą przyczynić się do wydłużenia długości życia chorych z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej, mają istotne znaczenie. W opinii rodziców i pracowników ochrony zdrowia jest to najważniejszy cel terapii. Poprawa HRQoL stanowi cel drugorzędowy.</p> <p>Komisja stwierdziła, że hipofosfatazja o początku w wieku dziecięcym stanowi rzadką, poważną, zagrażającą życiu chorobę, która w sposób istotny wpływa na życie chorych, a także ich rodzin i opiekunów. W terapii HPP dostępnych jest kilka opcji terapeutycznych; komisja zwróciła uwagę na istnienie znaczącej niezaspokojonej potrzeby medycznej.</p> <p>Po analizie wszystkich dostępnych dowodów oraz opinii ekspertów klinicznych i chorych, komisja stwierdziła, że asfotaza alfa stanowi ważny postęp w leczeniu hipofosfatazji o początku w wieku dziecięcym.</p> <p>Komisja zgodziła się, że leczenie asfotazą alfa było skuteczne w zakresie większości punktów końcowych, co stwierdzono na podstawie porównania z pomiarami przeprowadzonymi przed rozpoczęciem leczenia asfotazą alfa w ramach badań klinicznych lub z danymi pochodzącymi od grupy chorych przyjmujących BSC (naturalna historia choroby).</p> <p>Wykazano, że leczenie asfotazą alfa poprawia wskaźniki przeżycia u niemowląt z perinatalną i okołoporodową postacią HPP, a także wiąże się ze znacznym wzrostem QALY. Komisja zwróciła jednak uwagę na znaczną niepewność co do wiarygodności wyników i określenia dokładnej wielkości</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>osiągniętej korzyści klinicznej. W rekomendacji podkreślono także niepewność co do niektórych danych obejmujących naturalną historię choroby (w tym odsetek chorych z HPP w postaci perinatalnej i okołoporodowej, którzy przeżyli pierwsze lata życia). Uznano, że potencjalne korzyści związane ze stosowaniem asfotazy alfa nie są takie same dla wszystkich chorych z hipofosfatazją o początku w wieku młodzieńczym.</p> <p>Pomimo istnienia wątpliwości w stosunku do kosztów przedstawionych w modelu komisja stwierdziła, że leczenie asfotazą alfa zapewnia osiągnięcie wymiernych korzyści klinicznych chorym na HPP o początku w wieku dziecięcym, zwłaszcza u chorych z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP – w przypadku tej grupy chorych skuteczność jest najwyższą, a osiągnięte korzyści zdrowotne cechują się najwyższą wiarygodnością.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że mimo tego, iż koszt asfotazy alfa był wysoki, kosztami można było zarządzać w zakresie opieki wysokospecjalistycznej, co umożliwia zapewnienie odpowiedniego stosunku jakości do ceny.</p>
	G-BA 2016	pozytywna	Chorzy z hipofosfatazją, u których pierwsze objawy pojawiły się przed 18 rokiem życia	<p>Ze względu na ograniczenia metodologiczne badań, sposób porównania oraz ogólnie ograniczony zakres dowodów, G-BA oceniła, że nie można określić dodatkowej korzyści wynikającej z leczenia.</p> <p>Na podstawie przedstawionych danych nie jest możliwe ilościowe oszacowanie zakresu efektu lub dodatkowej korzyści w jednej z trzech kategorii „niski”, „znaczny” lub „znaczący”. Stwierdzono, iż dodatkowa korzyść istnieje, ale nie można jej określić ilościowo, ponieważ nie pozwala na to ilość danych naukowych.</p> <p>Produkt leczniczy Strensiq® został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkość występowania choroby nie było możliwe uzyskanie pełnych informacji o tym produkcie leczniczym.</p> <p>Ogólnie dostępne dane dotyczące dorosłych chorych są ograniczone, dlatego organy zatwierdzające powinny przeprowadzić badania w celu zebrania dalszych danych dotyczących dawkowania u dorosłych.</p> <p>Ponadto nie badano chorych w wieku poniżej 5 lat z hipofosfatazją w wieku młodzieńczym (początek choroby ≥6 miesięcy).</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Wskazano, iż dla populacji chorych objętej wskazaniem, w tym chorych szczególnie narażonych (niemowlęta i dzieci), nie są obecnie dostępne żadne alternatywy leczenia dla długoterminowej enzymatycznej terapii zastępczej.</p> <p>Dodatkowo, G-BA uważa, że do wystarczająco wiarygodnej oceny zakresu dodatkowych korzyści wynikających z asfotazy alfa w odniesieniu do punktów końcowych istotnych dla chorego potrzebne są dalsze dowody naukowe, ale także, że firma farmaceutyczna powinna utworzyć rejestr kliniczny, w którym odnotowywane będą dodatkowe dane dotyczące chorych leczonych asfotazą alfa w Niemczech, wykraczające poza wymogi EMA. Celem tego rejestru byłoby rejestrowanie reprezentatywnych danych dotyczących punktów końcowych istotnych dla chorego, charakterystycznych dla niemieckiego systemu opieki zdrowotnej, które w przeciwnym razie nie byłyby w pełni i wystarczająco reprezentowane w rejestrze EMA.</p>
	HAS 2016	pozytywna	Chorzy z hipofosfatazją, u których pierwsze objawy pojawiły się przed 18 rokiem życia	<p>Rekomendacja HAS dotyczy stosowania asfotazy alfa w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z HPP w leczeniu objawów kostnych choroby, u których pierwsze objawy pojawiły się przed 18 rokiem życia.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że skuteczność asfotazy alfa w leczeniu chorych z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP w zakresie poprawy w obrębie nadgarstków i stawów kolanowych mierzonych za pomocą badania radiologicznego wykazano w dwóch badaniach nieporównawczych i w jednym badaniu porównującym skuteczność asfotazy alfa z historyczną grupą kontrolną (N=75). Zgromadzone dane wskazują także na poprawę w zakresie czynności układu oddechowego u chorych leczonych produktem leczniczym Strensiq®.</p> <p>W przypadku HPP w postaci młodzieńczej wyniki skuteczności przedstawiono dla populacji liczącej 20 chorych (dzieci i dorosłych).</p> <p>Produkt leczniczy Strensiq® powinien być podawany w ośrodkach referencyjnych posiadających doświadczenie w leczeniu rzadkich chorób metabolizmu wapnia i fosforu oraz konstytucjonalnych chorób kości chorym z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej (wiek pojawienia się pierwszych objawów: ≤ 6 miesięcy) i chorym z objawowym HPP w postaci młodzieńczej (wiek pojawienia się pierwszych objawów: od 6 miesięcy do 18 lat), u których stwierdzono progresję choroby.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	CADTH 2016	pozytywna warunkowa	Chorzy z hipofosfatazją o początku w wieku dziecięcym (ang. <i>paediatric-onset</i>) potwierdzoną testami genetycznymi – chorzy z HPP w postaci niemowlęcej lub dziecięcej, nie będący osobami dorosłymi w momencie rozpoczęcia leczenia	<p>Rekomenduje się finansowanie asfotazy alfa w leczeniu chorych z HPP potwierdzonymi testami genetycznymi o początku w wieku dziecięcym w postaci niemowlęcej lub dziecięcej, nie będących osobami dorosłymi w momencie rozpoczęcia leczenia pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chorych powinno być rozpoczęte i prowadzone w specjalistycznej klinice posiadającej doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu HPP; • Cel terapii (indywidualny dla każdego chorego) powinien zostać zdefiniowany przed rozpoczęciem leczenia; w przypadkach, w których założone cele nie zostaną spełnione po upływie 24 tygodni, leczenie nie powinno być kontynuowane • Znaczne obniżenie ceny leku. <p>Uzasadnienie:</p> <p>Wyniki trzech otwartych badań klinicznych (ENB-010-10 (N=59), ENB-006-09 (N=13) i ENB-008-10 (N=12)) wskazują na skuteczność leczenia asfotazą alfa podawaną w dawce 2 mg/kg mc. trzy razy w tygodniu w zakresie poprawy rozwoju szkieletu.</p> <p>W przypadku chorych leczonych asfotazą alfa współczynnik umieralności był niższy w porównaniu z wartością współczynnika umieralności oszacowaną dla chorych z HPP zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby.</p> <p>Analiza modelu farmakoeconomicznego przeprowadzona przez CADTH wskazała, że inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) może wahać się od 4,02 mln USD do 8,8 mln USD w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC, ang. <i>best supportive care</i>). W związku z tym CADTH stwierdził, że asfotaza alfa w przedstawionej cenie (102,00 USD za mg) nie może być uważana za opłacalną opcję leczenia.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że HPP jest chorobą o dużej niezaspokojonej potrzebie leczniczej, dlatego asfotaza alfa może stanowić odpowiedź na potrzeby takich chorych.</p>
	PBAC 2017	negatywna	Chorzy z hipofosfatazją o początku w wieku dziecięcym (ang. <i>paediatric-onset</i>)	<p>PBAC nie rekomenduje finansowania asfotazy alfa w leczeniu chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym.</p> <p>W rekomendacji podkreślono prawdopodobieństwo uzyskania korzyści terapeutycznych dotyczących przeżycia związanych ze stosowaniem asfotazy</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>alfa w grupie chorych z HPP w postaci perinatalnej lub niemowlęcej (tj. do 6 miesiąca życia), w przypadku których istnieje wysokie ryzyko przedwczesnej śmierci (spowodowanej zaburzeniami oddechowymi, napadami drgawkowymi reagującymi na witaminę B6 i / lub deformacją klatki piersiowej). Stwierdzono jednak, że wyższa skuteczność asfotazy alfa w badaniach porównawczych obejmujących populację szerszą, czyli chorych z HPP o początku w wieku dziecięcym do 18 r.ż. nie została w sposób jednoznaczny wykazana. Przedstawioną wartość ICER określono jako wysoką i bardzo niepewną, zwłaszcza w przypadku chorych, u których nie oczekuje się, że leczenie wpłynie na wydłużenie długości życia (chorych z HPP w postaciach innych niż perinatalna lub niemowlęca). PBAC zwróciła także uwagę na niepewność związaną z przyjętym rozmiarem próby oraz oszacowań finansowych – prawdopodobnie były one znacznie wyższe niż oszacowano w zgłoszeniu, co związane jest z tym, że częstość występowania łagodniejszych postaci HPP wynosi prawdopodobnie 1:6 000.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że główny komparator stanowiło BSC. PBAC oceniło przyjęcie takiego komparatora jako właściwe.</p>
	SMC 2021	negatywna (brak możliwości wydania pozytywnej rekomendacji z przyczyn formalnych)	Chorzy z hipofosfatazją o początku w wieku dziecięcym (ang. <i>paediatric-onset</i>)	<p>Wydano dokument zawierający informację o braku pozytywnej rekomendacji dla zastosowania AA w związku z brakiem złożenia wniosku o objęcie refundacją przez podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Strensiq® (asfotaza alfa).</p> <p>Wskazanie w przeglądzie: długoterminowa terapia zastępcza enzymu u chorych z hipofosfatazją o początku w wieku dziecięcym w leczeniu objawów kostnych.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [AOTMiT 2016] 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* [Rozporządzenie MZ 2021] 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) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, 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 leczeniu hipofosfatazji dziecięcej (rozdział 3.7) stwierdzono, że aktualnie nie istnieje żadna inna opcja leczenia przyczynowego niż enzymatyczna terapia zastępcza w postaci asfotazy alfa, która stanowi przedmiot wniosku refundacyjnego.

Chorzy są leczeni wyłącznie objawowo, dlatego też jako komparator dla analizowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiący aktualną praktykę kliniczną, zdefiniowano najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które polega na zastosowaniu u chorego wielodyscyplinarnej opieki specjalistycznej dostosowanej indywidualnie dla każdego z nich. Ze względu na duże zróżnicowanie opcji terapeutycznych dostępnych do zastosowania w ramach BSC, nie jest możliwe wyodrębnienie poszczególnych, stałych schematów postępowania.

5.1. BSC

Brak możliwości stosowania leczenia enzymatycznego lub też innej skutecznej opcji terapeutycznej skutkuje tym, że terapia **HPP stanowi leczenie objawowe i obejmuje opiekę wspomagającą lub paliatywną.**

Leczenie wspomagające w przypadku chorych z HPP, mające na celu złagodzenie stopnia nasilenia objawów choroby, obejmuje stosowanie metod wspomagania oddychania, terapię zajęciową, fizjoterapię, stosowanie diety ubogiej w wapń, opiekę stomatologiczną i leczenie złamań [Bianchi 2020, CADTH 2017]. Istotnym aspektem leczenia pediatrycznego jest prowadzenie terapii uwzględniającej metody leczenia, które zmniejszają nasilenie dolegliwości bólowych. Podkreśla się, że leczenie wspomagające HPP obejmuje leczenie bólu przewlekłego i stosowanie metod mających na celu uśmierzenie bólu [Bangura 2020, Bianchi 2020, Chlebna-Sokół 2018]. W zależności od przebiegu choroby niektórzy chorzy (np. z kraniosynostozą lub niegojącymi się złamaniami) mogą wymagać przeprowadzania interwencji chirurgicznej [Bangura 2020].

W leczeniu hipofosfatazji rodzaj stosowanego BSC uzależniony jest od objawów choroby. W przebiegu HPP stosuje się następujące formy BSC:

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

Leczenie niechirurgiczne HPP stosowane w celu skorygowania nieprawidłowości szkieletu, obejmujące między innymi fizjoterapię i używanie aparatu dentystycznego, stanowi leczenie zachowawcze i wdrażane jest przed przeprowadzeniem interwencji chirurgicznej. Szczególnie w przypadku młodszych chorych istotne znaczenie może mieć wyrównanie deficytów metabolicznych, które ma na celu skorygowanie nieprawidłowości kostnych w okresie wzrostu dziecka. Leczenie uszkodzeń szpiku kostnego we wczesnym stadium również jest leczeniem zachowawczym, w którym uwzględnić należy często występujący niedobór witaminy D. Należy przyjąć założenie, że proces gojenia będzie trwał dłużej w przypadku chorych z HPP niż w przypadku zdrowych osób [Seefried 2019].

Mimo zastosowania leczenia niechirurgicznego w wielu przypadkach operacja jest wskazana, aby odzyskać sprawność i zapobiec całkowitym przerwaniom ciągłości kości lub potencjalnym deformacjom. W przypadku nieprawidłowości szkieletowych rozważa się przeprowadzanie małoinwazyjnych procedur, które wpływają na zmniejszenie uszkodzeń w obrębie tkanek miękkich i / lub nie wymagają cięcia ani zmiany kształtu kości. U niektórych chorych, np. z heterotopowym zwapnieniem opornym na leczenie, może także pojawić się konieczność przeprowadzenia operacji tkanek miękkich [Seefried 2019]. Warto pamiętać także, że skutkiem leczenia bisfosfonianami jest zwiększone ryzyko pojawienia się złamań atypowych [Simon 2020].

Należy zwrócić uwagę, że wszystkie złamania powstałe w przebiegu HPP wymagają zastosowania leczenia zachowawczego lub chirurgicznego w celu zapewnienia odpowiedniego procesu gojenia. Deformacje kości, takie jak deformacje kręgosłupa, skolioza, kraniosynostoza, wymagają prowadzenia obserwacji oraz leczenia ortopedycznego i neurochirurgicznego [Baujat 2017, Simon 2020].

W ramach rehabilitacji stosowanej w przebiegu HPP podejmowane są działania mające na celu m.in.:

- zapobieganie zaburzeniom funkcji narządów ruchu;
- profilaktykę kalectwa;
- ograniczenie niepełnosprawności chorych;
- wspomaganie rozwoju dziecka (zdobycie zdolności samodzielnego siadania, stania ze wspomaganie i użyciem zewnętrznych stabilizatorów);
- rozwijanie, utrzymanie i przywrócenie sprawności fizycznej [Chlebna-Sokół 2018].

W przypadku noworodków z ciężkimi postaciami HPP, u których obserwuje się osłabienie mięśni, deformacje klatki piersiowej lub liczne złamania żeber, występuje konieczność stosowania metod wspomaganie oddychania [Simon 2020]. W zależności od stopnia ciężkości oddechowych objawów choroby stosuje się różne metody wentylacji: od wąsów tlenowych do wentylacji mechanicznej, włączając to metody nieinwazyjnej wentylacji ciśnieniem dodatnim, stosowanej u noworodków. W przypadku ciężkich postaci HPP po ukończeniu 3 miesięcy życia często pojawia się konieczność wprowadzenia rurki tracheotomijnej. Należy podkreślić, że ze względu na występowanie hipotonii i łamliwości kości stosowanie fizjoterapii oddechowej jest znacząco utrudnione [Baujat 2017].

Trudności z karmieniem występujące u chorych z HPP mogą powodować konieczność prowadzenia żywienia dojelitowego za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego lub, w przypadku chorych stosujących długotrwałą wentylację, karmienia przez gastrostomię. Żywienie dojelitowe o charakterze nieciągłym jest zazwyczaj lepiej tolerowane przez chorych względem żywienia dojelitowego w sposób ciągły, które powodują zastój pokarmu i sprzyjają wymiotom. Należy podkreślić, że utrzymanie i stymulowanie odruchów ustnych jest istotne. Charakterystyczne dla refluksu żołądkowo-przełykowego jest to, iż jest to choroba długotrwała, a jej kontrolowanie standardowymi metodami (przyjęcie odpowiedniej pozycji ciała, stosowanie środków zagęszczających pokarm, leków prokinetycznych czy przeciwwydzielniczych) jest utrudnione. Możliwe jest także przeprowadzenie operacji antyrefluksowej. W kontekście trudności z karmieniem istotne jest więc prowadzenie konsultacji dietetycznych [Baujat 2017].

Leczenie drgawek zależnych od witaminy B6, występujących często u noworodków, obejmować może podawanie pirydoksyny, co ma na celu uzyskanie poprawy w zakresie rokowania. Suplementy witaminy D powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności, ponieważ wywołują nasilenie hiperkalcemii i hiperkalciurii – suplementację tą należy przerwać w momencie zdiagnozowania hiperkalcemii. Wobec tego leczenie hiperkalcemii polega na zaprzestaniu przyjmowania witaminy D, stosowaniu diety o niskiej zawartości wapnia, a także na wprowadzeniu nawadniania doustnego lub dojelitowego [Baujat 2017, Simon 2020].

Dodatkowo, leczenie wspomagające obejmuje także monitorowanie zwapnienia nerek za pomocą badania ultrasonograficznego [Simon 2020].

Po rozpoznaniu HPP powinien zostać opracowany indywidualny plan postępowania dostosowany do postaci choroby i stopnia jej aktywności, wieku chorego, a także do obecności innych schorzeń. Należy podkreślić, że leczenie HPP jest leczeniem wysokospecjalistycznym i wielodyscyplinarnym [Baujat 2017, Chlebna-Sokół 2018].

5.2. Finansowanie świadczeń z zakresu BSC w Polsce

Przy poszczególnych objawach i powikłaniach występujących w przebiegu HPP stosuje się szeroki zakres świadczeń.

Najważniejsze z nich przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Świadczenia realizowane w ramach BSC

Objawy/komplikacje	Świadczenie
Problemy oddechowe	Wentylacja oddechowa
	Przewlekła wentylacja w oddziale
	Konsultacja związana z funkcjami oddechowymi
Funkcje motoryczne (poruszanie się, siła, zwinność)	Konsultacja fizjoterapeutyczna
Ból	Konsultacja w zakresie leczenia bólu
Złamania	Operacja ortopedyczna
	Konsultacja ortopedyczna
Stomatologiczne	Hospitalizacja związana z komplikacjami stomatologicznymi
	Konsultacja stomatologiczna
Opieka ogólna	Konsultacja z pediatrą/lekarzem POZ

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted area]

Na podstawie danych z Zarządzeń Prezesa NFZ oraz danych z opracowania AOTMiT nr WT.541.12.2020 zidentyfikowano jednostkowe koszty świadczeń.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszty jednostkowe świadczeń

Świadczenie	Koszt (PLN)	Komentarz	Źródło
Świadczenia szpitalne			
Hospitalizacja z wentylacją oddechową	4 321,14	Przyjęto za równy dziennemu kosztowi zajętego łóżka na OIOM	AOTMiT Opracowanie nr WT.541.12.2020
Przewlekła wentylacja w oddziale	337,00	Koszt za osobodzień. Kod: 5.52.01.0000243	Zarządzenie leczenie szpitalne
Operacja ortopedyczna	4 135,00	Przyjęto koszt średniego zabiegu na kończynie dolnej. Kod: 5.51.01.0008033	Zarządzenie leczenie szpitalne
Hospitalizacja w związku z komplikacjami stomatologicznymi	4 351,18	Średni koszt hospitalizacji związanej z komplikacjami stomatologicznymi, w zarządzeniu leczenie szpitalne, ważony liczbą hospitalizacji w 2020 roku. Szczegóły dotyczące tego oszacowania zostaną przedstawione w Analizie ekonomicznej	Zarządzenie leczenie szpitalne
Świadczenia ambulatoryjne			
Konsultacja związana z funkcjami oddechowymi	75,00	Przyjęto koszt W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Konsultacja fizjoterapeutyczna	75,00	Przyjęto koszt W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Konsultacja w zakresie leczenia bólu	75,00	Przyjęto koszt W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Konsultacja ortopedyczna	75,00	Przyjęto koszt W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Konsultacja z pediatrą/lekarzem POZ	75,00	Przyjęto koszt W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Ponadto przyjęto koszt punktu równy 1,00 PLN.

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla asfotazy alfa w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Zgodnie ze zgromadzonymi publikacjami i dowodami naukowymi za zasadne uznano przeprowadzenie dalszych analiz w oparciu o punkty końcowe odnoszące się do objawów kostnych występujących w przebiegu HPP, mierzonych skalami RGI-C oraz RSS; ocen rozwoju motorycznego i rozwoju poznawczego mierzonych skalą BSID-III; przeżycia i czasu przeżycia bez konieczności stosowania metod wspomaganie oddechu, a także rodzaju stosowanej metody wspomaganie oddechu i profilu bezpieczeństwa asfotazy alfa.

Wyniki testu 6MWT pozwalają na zintegrowaną analizę odpowiedzi ze strony wszystkich układów biorących udział w procesie chodzenia, w tym układu oddechowego, sercowo-naczyniowego oraz nerwowo-mięśniowego [Russo 2020]. Odzwierciedlają poziom aktywności układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i mięśniowo-szkieletowego wymaganej do wykonywania codziennych czynności życiowych. Test 6MWT jest testem zwalidowanym do oceny wydolności fizycznej w wielu chorobach, w tym w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego (np. dystrofia mięśniowa Duchenne'a i dystrofia mięśniowa Beckera, dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa). Stosowany był w celu oceny skuteczności technologii analizowanych w populacji chorych z zaburzeniami mięśniowymi i metabolicznymi oraz w populacji chorych z chorobami rzadkimi (takich jak choroba Pompego, zespół Huntera czy zespół Morquio typu A) w ramach badań klinicznych. Należy podkreślić, że analizy wykazały korelację między 6MWT a wskaźnikami / punktami końcowymi wykorzystywanymi w celu monitorowania chorób układu kostnego, oceniającymi stopień niepełnosprawności i stopień nasilenia bólu u dzieci z HPP, a także stopień sprawności i stopień nasilenie bólu kończyn dolnych u młodzieży i dorosłych z HPP. 6MWT koreluje więc z RSS i RGI-C [Phillips 2019].

Dodatkowo, wyniki testu 6MWT wykorzystywane są jako czynnik predykcyjny ryzyka wystąpienia powikłań i śmiertelności w przypadku szeregu chorób, w tym chorób układu oddechowego (w przypadku zastoinowej niewydolności serca, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, nadciśnienia tętniczego, idiopatycznego włóknienia płuc) [Dajczman 2015, Heresi 2011].

6MWT jest więc odpowiednim wskaźnikiem zastępczym umożliwiającym pomiar nasilenia objawów mięśniowo-szkieletowych choroby, oprócz pomiaru jakości życia, bólu oraz sprawności fizycznej i poziomu funkcjonowania społecznego.

Wykazano także siłę korelacji od umiarkowanej do silnej między skalą RGI-C a skalą RSS, a także ze skalami PODCI (ang. *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument* – instrument gromadzenia danych dotyczących wyników pediatrycznych), CHAQ (ang. *Childhood Health*

Assessment Questionnaire – kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci), 6MWT, a także *Z-score* dotyczącego pomiaru wzrostu, jednocześnie wskazując na ich równoważność. Podkreśla się użyteczność skali RGI-C jako punktu końcowego stosowanego w badaniach klinicznych przeprowadzanych w populacji chorych z HPP. Skala ta została opracowana jako odpowiedź na potrzebę stworzenia narzędzia, za pomocą którego możliwe byłoby przeprowadzenie ilościowej oceny zmian w zakresie objawów kostnych choroby [Whyte 2018].

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników.

W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.3 [Higgins 2022].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Strensiq®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 12.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Zgodnie z zapisami ChPL Strensiq® populację docelową stanowią chorzy z HPP w postaciach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipofosfatazji perinatalnej i niemowlęcej; • hipofosfatazji dziecięcej. <p>Zgodnie z zapisami Programu lekowego populacja chorych spełniających kryteria kwalifikacji obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci, u których hipofosfatazja perinatalna i niemowlęca ujawniła się klinicznie w wieku < 6. miesiąca życia oraz • dzieci, u których hipofosfatazja dziecięca ujawniła się w wieku > 6. miesiąca życia. <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na HPP perinatalną, niemowlęcą lub dziecięcą w wieku powyżej 18 lat, u których leczenie nie zostało rozpoczęte przed ukończeniem 18 r.ż.
Interwencja	<p>Asfotaza alfa stosowana w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Strensiq®.</p> <p>Zalecany schemat dawkowania asfotazy alfa to 2 mg/kg masy ciała podawane podskórnie trzy razy w tygodniu lub 1 mg/kg masy ciała podawane podskórnie sześć razy w tygodniu.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka asfotazy alfa to 6 mg/kg/tydzień.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory⁵	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w ramach którego stosuje się kombinację terapii dostosowanych do stanu klinicznego chorego, skupiającą się na łagodzeniu objawów, tj.: fizjoterapia, zajęcia rehabilitacyjne oraz zastosowanie udogodnień i sprzętu korekcyjnego; terapia bólu; stosowanie NLPZ, witaminy B6, diety ubogowapniowej, nawodnienia, leków wspomagających wydalanie wapnia np. niektórych leków moczopędnych oraz kalcytoniny; stosowanie wkładek ortopedycznych i ortez; pozostawanie pod opieką: stomatologa, reumatologa, ortopedy, nefrologa oraz lekarza chorób	Niezgodny z założonym

⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	metabolicznych, czasem też neurochirurga, anesteziologa, psychologa oraz genetyków.	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od wspomaganego oddychania; • objawy kostne HPP (np. skala RGI-C, skala RSS); • stosowanie metod wspomaganego oddychania; • ocena rozwoju somatycznego (np. wzrost, masa ciała, obwód głowy); • rozwój psychoruchowy (skala BSID-III, 6MWT); • profil bezpieczeństwa 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁶).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

9. Załączniki


9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 13.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem 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, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Rodzaje dziedziczenia HPP w podziale na poszczególne postaci HPP	16
Tabela 2. Rozpoznanie poszczególnych postaci HPP w oparciu o metody diagnostyczne.....	21
Tabela 3. Objawy i powikłania HPP w podziale na postaci choroby	23
Tabela 4 Powikłania u chorych z HPP.....	32
Tabela 5 Powszechnie stosowane skale pomiarowe w HPP	33
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipofosfatazji oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.....	40
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Strensiq®	49
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	56
Tabela 9. Świadczenia realizowane w ramach BSC	65
	65
Tabela 10. Koszty jednostkowe świadczeń.....	66
Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	71
Tabela 14. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	74

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Mineralizacja wewnątrz i wokół pęcherzyka macierzy	15
Rysunek 2. Algorytm diagnostyczny rozpoznania HPP u chorych pediatrycznych.....	18

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT Opracowanie nr WT.541.12.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie nr WT.541.12.2020 <i>Propozycja modelu szacowania kosztów funkcjonowania szpitala tymczasowego</i> , 03.11.2020 r.
AWMSG 2017	Status rekomendacji dla asfotazy (AWMSG 2017): https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/asfotase-alfa-strensiq/ (data dostępu: 7.10.2022 r.)
Bangura 2020	Bangura A, Wright L, Shuler T., Hypophosphatasia: Current Literature for Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. <i>Cureus</i> 2020, 12(6): e8594
Baujat 2017	Baujat G., Michot C., Le Quan Sang K.H., Cormier-Daire V., Perinatal and infantile hypophosphatasia: clinical features and treatment, <i>Arch Pediatr.</i> 2017, 24 (5S2): 5S61-5S65
Bayramli 2020	Bayramli R., Cevlik T., Guran T. i in., Clinical Significance of Hypophosphatasemia in Children, <i>Calcif Tissue Int.</i> 2020, 106(6): 608-615
Bianchi 2020	Bianchi M.L., Bishop N.J., Guañabens N. et al., Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment, <i>Osteoporos Int.</i> 2020, 31(8): 1445-1460
Bowden 2018	Bowden S.A., Foster B.L., Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy, <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2018, 12: 3147-3161
Bulanda 2019	Bulanda S., Lau K., Joško-Ochojski J., Hipofosfatazja – rzadka choroba genetyczna [w: Nauka, badania i doniesienia naukowe : nauki przyrodnicze i medyczne. Część 2 / Wysoczański Tobiasz (eds.), Idea Knowledge Future 2019], 26-34
Burakevych 2017	Burakevych N., Mckinlay C.J., Alsweiler J.M. i in., Bayley-III motor scale and neurological examination at 2 years do not predict motor skills at 4.5 years, <i>Dev Med Child Neurol.</i> 2017, 59(2): 216-223
CADTH 2017	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Asfotase Alfa (Strensiq), https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29356465/ (data dostępu: 7.10.2022 r.)
Chimeryczne białka podobne do alkalicznej fosfatazy 2018	Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej, Chimeryczne białka podobne do alkalicznej fosfatazy, PL/EP 3097189, 2018
Choida 2019	Choida V., Bubbear J.S., Update on the management of hypophosphatasia, <i>Ther Adv Musculoskelet Dis.</i> 2019, 11:1759720X19863997
ChPL Strensiq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Strensiq®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/strensiq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 7.10.2022 r.)
Conti 2017	Conti F., Ciullini L., Pugliese G., Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients, <i>Clin Cases Miner Bone Metab.</i> 2017, 14(2):230-234
Dajczman 2015	Dajczman E., Wardini R., Kasymjanova G. i in., Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation, <i>Can Respir J.</i> 2015, 22(4):225-9
EMA 2015	European Medicines Agency, Assessment report Strensiq®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/strensiq-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 7.10.2022 r.)
Galeano-Valle 2019	Galeano-Valle F., Vengoechea J., Galindo, R.J., A rare mutation in hypophosphatasia: a case report of adult form and review of the literature, <i>Archives of endocrinology and metabolism</i> 2019, 63 1, 89-93

Referencja	Opis bibliograficzny
Heresi 2011	Heresi G.A., Dweik R.A.. Strengths and limitations of the six-minute-walk test: a model biomarker study in idiopathic pulmonary fibrosis, <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2011, 183(9):1122-4
Higgins 2022	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.3. Cochrane, 2022. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 7.10.2022 r.)
Hofmann 2019	Hofmann C.E., Harmatz P., Vockley J. i in., Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study, <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2019, 104(7): 2735-2747
Hogler 2019	Högler W., Langman C., Gomes da Silva H. i in., Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry, <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2019, 20(1):80
Khan 2019	Khan A.A., Josse R., Kannu P. i in., Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management, <i>Osteoporos Int.</i> 2019, 30(9):1713-1722
Kishnani 2017	Kishnani P.S., Rush E.T., Arundel P. i in., Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa, <i>Mol Genet Metab.</i> 2017, 122(1-2): 4-17
Kishnani 2019	Kishnani P.S., Rockman-Greenberg C., Rauch F. i in., Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia, <i>Bone</i> 2019, 121: 149-162
Kishnani 2021	Kishnani P.S., Del Angel G., Zhou S., Rush E.T., Investigation of ALPL variant states and clinical outcomes: An analysis of adults and adolescents with hypophosphatasia treated with asfotase alfa, <i>Mol Genet Metab.</i> 2021, 133(1): 113-121
Kitaoka 2017	Kitaoka T., Tajima T., Nagasaki K. i in., Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial, <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2017, 87(1): 10-19
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 7.10.2022 r.)
Konsorcjum MCDA 2020	Konsorcjum MCDA, Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa 2020. Polska
Kurcek 2013	Kurcek A., Fosfatazy, e-biotechnologia.pl 2013 https://www.e-biotechnologia.pl/Artykuly/Fosfatazy/ (dostęp 12.04.2021 r.)
Lam 2006	Lam A.C.F. Lam C.W., Tang M.H.Y. i in., A Case of Perinatal Lethal Form of Hypophosphatasia; and Review of Literatures, <i>HK J Paediatr (New Series)</i> 2006, 11: 341-346
Martos-Moreno 2018	Martos-Moreno G.A., Calzada J., Couce M.L., Argente J., Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options, <i>An Pediatr (Barc).</i> 2018, 88(6): 356.e1-356.e11
Michałus 2022	Michałus I., Gawlik A., Wieczorek-Szukała K., Lewiński A., The Clinical Picture of Patients Suffering from Hypophosphatasia-A Rare Metabolic Disease of Many Faces, <i>Diagnostics (Basel).</i> 2022 Mar 30;12(4):865.
Mori 2016	Mori M., DeArme S.L., Weber T.J., Kishnani P.S., Case series: Odontohypophosphatasia or missed diagnosis of childhood/adult-onset hypophosphatasia? - Call for a long-term follow-up of premature loss of primary teeth, <i>Bone Rep.</i> 2016, 5: 228-232
MZ 2017	Ministerstwo Zdrowia, Choroby rzadkie, https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-rzadkie (data dostępu: 7.10.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Nicod 2019	Nicod E., Annemans L., Bucsics A. i in., HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries, Health Policy 2019; 123:140–151
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 r.
Orimo 2016	Orimo H., Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa, Ther Clin Risk Manag. 2016, 12: 777-86
Phillips 2019	Phillips D., Tomazos I.C, Moseley S. i in., Reliability and Validity of the 6-Minute Walk Test in Hypophosphatasia, JBMR Plus 2019, 3(6): e10131
Przybyłowski 2015	Przybyłowski T., Tomalak W., Siergiejko Z. i in., Polish Respiratory Society guidelines for the methodology and interpretation of the 6 minute walk test (6MWT), Pneumonol Alergol Pol 2015, 83: 283–297
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rush 2019	Rush E.T., Moseley S., Petryk A., Burden of disease in pediatric patients with hypophosphatasia: results from the HPP Impact Patient Survey and the HPP Outcomes Study Telephone interview, Orphanet J Rare Dis. 2019, 14(1): 201
Russo 2020	Russo M., Lunetta C., Zuccarino R. i in., The 6-min walk test as a new outcome measure in Amyotrophic lateral sclerosis, Sci Rep. 2020, 10(1): 15580
Seefried 2019	Seefried L., Orthopedic Treatment Considerations for Patients with Hypophosphatasia, Soft Bones Foundation 2019
Simon 2020	Simon S., Resch H., Treatment of hypophosphatasia, Wien Med Wochenschr. 2020, 170 (5-6):112-115
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 19.10.2022 r.)
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Ustawa 2011	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
Vogt 2020	Vogt M., Girschick H., Schweitzer T. i in., Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children, Orphanet J Rare Dis. 2020, 15(1): 212
Whyte 2018	Whyte M.P., Fujita K.P., Moseley S. i in., Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale, J Bone Miner Res. 2018, 33(5): 868-874
Whyte 2019	Whyte M.P., Simmons J.H., Moseley S. i in., Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial, Lancet Diabetes Endocrinol. 2019, 7(2): 93-105
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 października 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Referencja	Opis bibliograficzny
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne Zarządzenie nr 87/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 15 lipca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Asfotase Alfa, Indication: Pediatric-onset Hypophosphatasia, 2016
Chlebna-Sokół 2018	Chlebna-Sokół D., Woźniak E., Jakubowska-Pietkiewicz E., Aktualne zasady rozpoznawania i leczenia chorób metabolicznych kości u dzieci i młodzieży, Endokryinol. Ped. 2018, tom 17, nr 1, 62: 47-58
HAS 2016	Haute Autorité de santé, Strensiq (asfotase alfa), enzyme replacement therapy, Substantial clinical added value in the treatment of hypophosphatasia, 2016
Khan 2019	Khan A.A., Josse R., Kannu P. i in., Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management, Osteoporos Int. 2019, 30(9):1713-1722
Michigami 2020	Michigami T., Ohata Y., Fujiwara M. i in., Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia, Clin Pediatr Endocrinol. 2020, 29(1): 9-24
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia, Highly specialised technologies guidance 2017
PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Asotase Alfa, Public Summary Document - July 2017 PBAC meeting, 2017
SMC 2021	Statement of advice SMC2433, asfotase alfa 40mg/mL and 100mg/mL solution for injection (Strensiq®), Scottish Medicines Consortium 8 October 2021; https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6427/asfotase-alfa-strensiq-non-sub-final-october-2021-for-website.pdf (data dostępu: 7.10.2022 r.)