



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### **Libmeldy (atidarsagen autotemcel)**

**we wskazaniu:**

**Leczenie leukodystrofii metachromatycznej odznaczającej się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku: dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby; dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 14/2022  
Data ukończenia: 09.02.2022

---

## Spis treści

|        |                                                                                                             |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1      | KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....                                                                     | 5  |
| 1.1    | Przedmiot analizy .....                                                                                     | 5  |
| 1.2    | Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....                                                              | 5  |
| 1.3    | Ocena populacji docelowej.....                                                                              | 6  |
| 1.4    | Ocena jakości dowodów naukowych .....                                                                       | 6  |
| 1.5    | Ocena siły interwencji.....                                                                                 | 6  |
| 1.6    | Ocena ekonomiczna.....                                                                                      | 8  |
| 1.7    | Ocena niepewności wnioskowania .....                                                                        | 8  |
| 2      | PRZEDMIOT ANALIZY .....                                                                                     | 9  |
| 2.1    | Informacje podstawowe.....                                                                                  | 9  |
| 2.2    | Szczegółowe warunki stosowania.....                                                                         | 12 |
| 2.2.1. | Przeciwwskazania .....                                                                                      | 12 |
| 2.2.2. | Diagnostyka.....                                                                                            | 12 |
| 3      | OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....                                                             | 15 |
| 3.1    | Zdefiniowanie stanu klinicznego .....                                                                       | 15 |
| 3.1.1  | Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....                                                              | 15 |
| 3.1.2  | Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....                                                                 | 17 |
| 3.1.3. | Kryteria populacji docelowej .....                                                                          | 20 |
| 3.2    | Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....                                                                | 22 |
| 3.3    | Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....                                                                   | 24 |
| 3.4    | Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....                                                    | 25 |
| 3.4.1. | Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .....                   | 25 |
| 3.4.2. | Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....                                             | 25 |
| 3.5    | Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....                                                      | 26 |
| 3.6    | Horizon scanning.....                                                                                       | 27 |
| 4      | WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....                                                                          | 28 |
| 4.1    | Szacowanie wielkości populacji .....                                                                        | 28 |
| 4.1.1. | Opis metodyki.....                                                                                          | 28 |
| 4.1.2. | Wyniki oszacowań .....                                                                                      | 29 |
| 4.2    | Podsumowanie szacowania populacji.....                                                                      | 29 |
| 5      | JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH .....                                                                              | 30 |
| 5.1    | Wyszukiwanie dowodów naukowych .....                                                                        | 30 |
| 5.2    | Opis badań .....                                                                                            | 31 |
| 5.3    | Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii..... | 33 |

|        |                                                                                                                                     |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.4    | Ocena jakości badań.....                                                                                                            | 35 |
| 5.4.1. | Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....                                                  | 35 |
| 5.4.2. | Opis komparatora .....                                                                                                              | 35 |
| 5.4.3. | Opis punktów końcowych .....                                                                                                        | 35 |
| 5.4.4. | Ocena innych elementów jakości badania.....                                                                                         | 36 |
| 5.4.5. | Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....                                                                            | 36 |
| 5.4.6. | Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....                                                                       | 37 |
| 5.5    | Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....                                                                                     | 38 |
| 6      | OCENA SIŁY INTERWENCJI.....                                                                                                         | 39 |
| 6.1    | Ocena skuteczności klinicznej .....                                                                                                 | 39 |
| 6.2    | Ocena bezpieczeństwa stosowania .....                                                                                               | 52 |
| 6.3    | Podsumowanie siły interwencji .....                                                                                                 | 56 |
| 7      | OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....                                                                                                  | 58 |
| 7.1    | Założenia i dane wejściowe do modelu.....                                                                                           | 58 |
| 7.1.1  | Założenia.....                                                                                                                      | 58 |
| 7.2    | Oszacowanie kosztów terapii.....                                                                                                    | 58 |
| 7.2.1. | Założenia .....                                                                                                                     | 58 |
| 7.2.2. | Podsumowanie .....                                                                                                                  | 58 |
| 7.3.   | Model farmakoekonomiczny .....                                                                                                      | 58 |
| 7.3.1. | Założenia .....                                                                                                                     | 58 |
| 7.4.   | Przegląd opublikowanych analiz HTA.....                                                                                             | 58 |
| 7.5.   | Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....                                                                                          | 59 |
| 7.6.   | Podsumowanie oceny ekonomicznej .....                                                                                               | 63 |
| 8.     | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....                                                                                                | 64 |
| 8.1.   | Niepewność metodyki materiału dowodowego .....                                                                                      | 64 |
| 8.2.   | Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....                                                         | 64 |
| 8.3.   | Niepewność dodatkowych danych .....                                                                                                 | 64 |
| 8.4.   | Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....                                                                                       | 64 |
| 8.5.   | Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....                                                                            | 64 |
| 8.6.   | Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania .....                                                                                   | 64 |
| 9.     | ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY<br>EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH ..... | 65 |
| 9.1.   | <b>Populacja docelowa</b> .....                                                                                                     | 65 |
| 9.2.   | <b>Wskaźniki oceny efektywności</b> .....                                                                                           | 65 |
| 9.3.   | <b>Oczekiwane korzyści zdrowotne</b> .....                                                                                          | 65 |
| 10.    | PIŚMIENNICTWO .....                                                                                                                 | 66 |
| 11.    | ZAŁĄCZNIKI.....                                                                                                                     | 67 |

---

|      |                      |    |
|------|----------------------|----|
| 11.1 | Załącznik nr 1 ..... | 67 |
| 11.2 | Załącznik nr 2 ..... | 67 |
| 11.3 | Załącznik nr 3 ..... | 67 |

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Libmeldy (atidarsagen autotemcel), produkt terapii genowej zawierający populację komórek wzbogaconą w autologiczne komórki CD34+, która zawiera krwiotwórcze komórki macierzyste i komórki progenitorowe (HSCP) transdukowane *ex vivo* za pomocą wektora lentiwirusowego kodującego gen ludzkiej arylosulfatazy A (ARSA). Produkt leczniczy Libmeldy zarejestrowany jest w leczeniu leukodystrofii metachromatycznej (ang. *metachromatic leukodystrophy*, MLD) odznaczającej się dwuallelowymi mutacjami ARSA prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej, w przypadku:

- dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby;
- dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych.

Decyzją wykonawczą KE z 13.04.2007 r. terapii tej nadano status leku sierocego (EU/3/07/446). Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Produkt Libmeldy przeznaczony jest do stosowania autologicznego i powinien być podany wyłącznie jednokrotnie.

Opakowanie produktu Libmeldy składa się z co najmniej jednego worka infuzyjnego zawierającego dyspersję  $2\text{--}10 \times 10^6$  komórek/ml zawieszonych w roztworze do kriokonserwacji, każdy worek infuzyjny zawiera 10–20 ml produktu Libmeldy, a całkowita liczba komórek i zawartość komórek CD34+ różnią się pomiędzy seriami dla poszczególnych pacjentów.

Podawana dawka produktu Libmeldy jest określana na podstawie masy ciała pacjenta w momencie podania infuzji. Minimalna zalecana dawka produktu Libmeldy wynosi  $3 \times 10^6$  komórek CD34+/kg mc (w badaniach klinicznych podawano dawki do  $30 \times 10^6$  komórek CD34+/kg mc). Maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wynosić <20% szacowanej objętości osocza u pacjenta.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Libmeldy oraz w oparciu o raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Leukodystrofia metachromatyczna jest rzadką (ok. 1,1 przypadków na 100 tys. żywych urodzeń w EU), dziedziczną autosomalnie recesywnie, lizosomalną chorobą spichrzeniową spowodowaną mutacjami w genie arylosulfatazy A (ARSA), które skutkują niedoborem kodowanego przez ten gen enzymu. Niedobór enzymu powoduje akumulację nieodegradowanego substratu w lizosomach komórek układu nerwowego oraz innych tkankach nienerwowych (np. pęcherzyku żółciowym, wątrobie, trzustce i nerkach). Akumulacja w układzie nerwowym prowadzi do uszkodzenia mikrogleju, postępującej demielinizacji, neurodegeneracji, a następnie utraty funkcji motorycznych i poznawczych oraz wczesnej śmierci, zwłaszcza u pacjentów z wczesnym początkiem choroby.

W raporcie EMA na podstawie retrospektywnej analizy przypadków MLD od 1921 r., że dla pacjentów z LI-MLD 5-letnie przeżycie od wystąpienia objawów wynosiło 25%, a 10-letnie przeżycie wynosiło 0%, natomiast od 1970 roku zaobserwowano zwiększone wskaźniki przeżycia w stanie wegetatywnym, prawdopodobnie z powodu poprawy opieki podtrzymującej. W przypadku pacjentów młodocianych (średni wiek rozpoznania 10 lat) wskaźniki 5-letniego i 10-letniego przeżycia wynosiły odpowiednio 70% i 44%.

Według informacji zawartych w dokumencie EPAR 2020 obecnie nie ma terapii leczniczej dla MLD, wniosek ten został potwierdzony przez analityków Agencji. EMA wskazuje, że dostępne terapie dotyczą jedynie objawów choroby i żadna z nich nie wykazała zapobiegania zgonom. Wskazano również, że w leczeniu MLD stosowano allogeniczny HSCT, ale dotychczas dostępne wyniki były niespójne i wiązały się z ryzykiem poważnych powikłań.

---

Opisane dokumenty wytycznych i konsensusy dotyczą szerszych grup chorobowych niż MLD. Ponadto mają charakter niesystematycznego przeglądu literatury, nie wskazano metodyki ich przygotowania, ani siły zaleceń. W dokumentach tych nie formułowano zaleceń/rekomendacji dot. leczenia przyczynowego MLD, a jedynie wskazano na możliwe terapie jak HSCT lub będące na etapie badań klinicznych terapie genowe lub enzymatyczne terapie zastępcze.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., obecnie ze środków publicznych dla wskazania leukodystrofia metachromatyczna nie ma finansowanych żadnych opcji terapeutycznych.

Zarówno produkt Libmeldy jak i wskazanie MLD nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

### 1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowana liczba pacjentów którzy mogliby być leczeni Libmeldy w Polsce oszacowano na 3 pacjentów rocznie (min – max: 1 – 10).

Ze względu na brak danych do oszacowania liczby pacjentów będących w stanie przedobjawowym i wczesnoobjawowym w ogólnej liczbie diagnozowanych przypadków, przyjęto że wszyscy pacjenci EJ- oraz LI-MLD będą się kwalifikować do leczenia, co będzie wiązało się z przeszacowaniem populacji. Natomiast ze względu na brak danych dot. aktualnej liczby chorych z LI- oraz EJ-MLD w Polsce, przyjęto zarówno dla pierwszego jak i drugiego roku analizy liczbę pacjentów równą liczbie nowych przypadków w roku, co wiąże się z możliwym niedoszacowaniem liczby pacjentów w pierwszym roku analizy, kiedy może dojść do kumulacji pacjentów zdiagnozowanych we wcześniejszych latach.

Ponieważ terapię stosuje się jednorazowo, nie będzie dochodziło do kumulacji chorych w kolejnych latach. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować Libmeldy. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Przedstawione powyżej oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne 201222 jest klinicznym jednoramiennym, otwartym badaniem I/II fazy, badanie w skali NICE otrzymało 6/8 punktów. Charakter wskazania wpływa na trudności związane z rekrutacją dużej ilości pacjentów badania, przez co liczba uczestników badania jest stosunkowo niewielka, co stanowi jedno z głównych ograniczeń analizy. Brak grupy równoczesnej grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone niepewnością, jednak pewnych danych dostarcza porównanie wyników leczenia z dopasowaną pod względem wieku pacjentów grupą nieleczoną z badania TIGET, dotyczącego historii naturalnej choroby.

W zakresie pierwszorzędowych punktów nie są oceniane istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak przeżycie całkowite czy jakość życia. Równorzędnymi punktami pierwszorzędowymi są poprawa aktywności ARSA oraz poprawa punktacji GMFM (ang. *gross motor function measurement*). Przeżycie oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych, jakość życia nie była oceniana bezpośrednio, większość punktów końcowych w analizie to punkty surogatowe.

Czas obserwacji wydaje się ograniczony dla tego typu terapii, wyniki przedstawione w raporcie EPAR oceniano po 2 latach obserwacji, jednak badanie jest w toku i nie jest to ostateczna analiza.

### 1.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność terapii Libmeldy przedstawiono na podstawie raportu EMA (EPAR 2020) w którym głównym badaniem było badanie rejestracyjne 201222 – jednoramienne badanie fazy 1 i 2 fazy, którego wyniki dla części punktów końcowych zestawiono z grupą badania TIGET, o naturalnej historii przebiegu choroby (grupa nieleczona, NHx). Do badania włączono 9 uczestników z postacią późno niemowlęcą MLD (LI-MLD) i 11 uczestników z postacią wczesną młodzieńczą MLD (EJ-MLD). Dane analizowano podgrupach podzielonych ze względu na postać choroby. W podgrupie EJ-MLD dodatkowo analizowano wyniki w podziale na subpopulacje pacjentów przedobjawowych i z objawami choroby. Mediana obserwacji w momencie składania wniosku

---

rejestracyjnego (data odcięcia: marzec 2018 r.) wynosiła dla LI- i EJ-MLD odpowiednio 5,4 roku (zakres: 2,98 do 7,51 roku) i 3,5 roku (zakres: 0,64 do 6,55 roku).

#### Pierwszorzędowe punkty końcowe:

**Aktywność ARSA** – 2 lata po leczeniu średnia aktywność ARSA w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosła 0,85 nmol/mg/h (95%CI: 0,58, 1,25) dla osób z LI-MLD i 0,64 nmol/mg/h (95%CI: 0,37, 1,13) dla pacjentów EJ-MLD.

**GMFM** – 2 lata po leczeniu, średni całkowity wynik GMFM u pacjentów leczonych Libmeldy w porównaniu do pacjentów NHx:

- W grupie LI-MLD wyniósł 72,5% vs 7,4% (różnica 65,1 punktów, 95% CI: 41,6, 88,6),  $p < 0,001$ );
- W całej grupie EJ-MLD wyniósł 76,5% vs 36,6% (różnica 39,8 punktów, 95% CI: 9,6, 80,1,  $p = 0,026$ ); należy mieć na uwadze małą liczbę badanych i dużą zmienność między pacjentami;
- W grupie przedobjawowej EJ-MLD dopasowana średnia dla leczonych wyniosła 96,7% vs średnia 44,3% dla NHx (różnica 52,4%, 95% CI: 25,1, 79,6,  $p = 0,008$ );
- W grupie EJ-MLD z objawami dopasowana średnia dla leczonych wyniosła 60,7% vs 32,0% dla NHx (różnica 28,7%, 95%CI: -14,1, 71,5,  $p = 0,35$ ).

#### Drugorzędowe punkty końcowe:

**MRI mózgu** – 2 lata po leczeniu średnia różnica w całkowitej punktacji MRI między pacjentami MLD leczonymi Libmeldy a pacjentami z grupy NHx, wyniosła

- W grupie LI-MLD -11,8 (2,1 vs 13,9; 95%CI: -15,4, -8,1;  $p < 0,001$ );
- W całej grupie EJ-MLD -4,1 (9,1 vs 13,2; 95%CI: -9,6, 1,3;  $p = 0,12$ );
- W grupie przedobjawowej EJ-MLD -10,7 (5,0 vs 15,7;  $p < 0,001$ );
- W grupie EJ-MLD z objawami -5,8 (95% CI: -4,0, 15,5;  $p = 0,21$ ).

**Przeżycie** – W grupie LI-MLD nie zmarł żaden leczony pacjent, natomiast w kohorcie NHx zmarło 12/19 osób, mediana szacowanego wieku do śmierci wyniosła 134,9 mies.; w leczonej grupie EJ-MLD zmarło 2 pacjentów (objawowych, z powodu progresji choroby), natomiast w grupie NHx zmarło 3 pacjentów (HR=1,85, 95%CI: 0,26, 13,3;  $p = 0,537$ ).

#### **Pozostałe punkty końcowe/funkcje poznawcze**

- LI-MLD – Wyniki dla GMFM-MLD, szybkość przewodzenia nerwowego, test neuropsychologiczny, wyniki zgłaszane przez rodziców były zgodne z efektami obserwowanymi dla GMFM. Funkcje poznawcze u większości pacjentów LI-MLD mieściły się w zakresie określonym dla osób zdrowych.
- EJ-MLD – ogólnie pacjenci EJ-MLD mieli wyniki dla GMFM-MLD, szybkość przewodzenia nerwowego, test neuropsychologiczny i wyniki zgłaszane przez rodziców zgodne z efektami obserwowanymi dla GMFM, przedobjawowi pacjenci uzyskali wyniki w zakresie podanym dla osób zdrowych. W drugim roku 6/8 osób z objawową EJ-MLD pozostawało stabilnych i powyżej progu poważnych zaburzeń poznawczych (IQ $\geq$ 55) z istotną statystycznie różnicą w porównaniu z grupą kontrolną NHx (IQ 88,9 vs 31,9 w grupie kontrolnej NHx; różnica w leczeniu 61,1,  $p = 0,029$ ).

#### Bezpieczeństwo

Leczenie produktem Libmeldy poprzedzają interwencje medyczne, tj. pozyskanie krwiotwórczych komórek macierzystych przez pobranie szpiku kostnego lub mobilizacja komórek krwi obwodowej, z następczą aferezą, a także kondycjonowanie mieloablacyjne (z zastosowaniem busulfanu), które każdorazowo niosą własne ryzyko. Oceniając bezpieczeństwo leczenia produktem Libmeldy obok zagrożeń związanych z terapią genową, należy uwzględnić profil bezpieczeństwa i charakterystykę produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji komórek krwi obwodowej i kondycjonowania mieloablacyjnego. Do działań niepożądanych związanych z produktem Libmeldy zaliczono, występującą bardzo często, dodatni wynik badań w kierunku przeciwciał anty-ARSA.

Wnioskowanie o efektywności klinicznej z raportu EPAR (rozdz. 2.7.2. EPAR):

---

Libmeldy u przedobjawowych pacjentów LI- oraz EJ-MLD wykazywać ma „imponującą” (cyt. oryg. „*impressive*”) skuteczność, ponieważ sprawność fizyczna i poznawcza mieści się w zakresie normy dla osób zdrowych u zdecydowanej większości pacjentów leczonych przedobjawowo w przedstawionym okresie obserwacji. Efekty leczenia są widoczne w zakresie funkcji motoryki dużej, funkcji poznawczych, MRI mózgu i przeżycia. Obserwuje się zmniejszenie liczby komórek o wysokiej liczbie kopii wektora (VCN) jak również poziom ARSA wydaje się zmniejszać z upływem czasu. Obecnie nie wiadomo czy efekt leczenia będzie się utrzymywał, czy też z czasem może dojść do progresji do choroby objawowej. Ponieważ obecnie dane są ograniczone, po wprowadzeniu do obrotu należy zebrać dalsze dane w celu potwierdzenia skuteczności, oraz utrzymywania się efektu.

Chociaż u wszystkich pacjentów z objawową EJ-MLD obserwuje się pogorszenie funkcji motorycznych, dane wskazują, że w przypadku pacjentów z wczesnymi objawami tempo pogarszania się funkcji motorycznych wydaje się być opóźnione, a funkcje poznawcze mieszczą się w zakresie lub powyżej zakresu osób zdrowych w tym samym wieku.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt terapii dla każdego pacjenta MLD jest taki sam, ponoszony jest jednorazowo i wynosi on [REDACTED] PLN brutto na jednego pacjenta (cena hurtowa netto za opakowanie na podstawie bazy EURIPID: [REDACTED]).

Odnaleziono 1 analizę HTA dotyczącą leku Libmeldy (OTL-200), tj. NICE 2021, jednakże jej wyniki nie są dostępne ze względu na zaczerpnięcie danych w dokumencie.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, w tym 1 rekomendację pozytywną (G-BA 2021) oraz rekomendację HAS 2021 – pozytywną w populacji dzieci przedobjawowych i bez klinicznych objawów choroby w postaci upośledzenia ruchowego, poznawczego i/lub behawioralnego, z postacią LI- lub EJ-MLD; a zarazem negatywną u dzieci z wczesnymi klinicznymi objawami choroby, które zachowały zdolność do samodzielnego chodzenia i przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: braku równoczesnej grupy kontrolnej, braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianego leku (badanie jest w toku i prezentowane dane nie są ostateczne), czy też małej grupy badanej. W ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, jak przeżycie całkowite i jakość życia. Dodatkowo pacjenci w badaniu rejestracyjnym leczeni byli „świeżą”, niemrożoną formulacją produktu leczniczego (Libmeldy-f), podczas gdy komercyjnie ma być dostępny pod postacią krioprezerwowaną (Libmeldy-c), a badanie porównujące te dwie postaci jest w toku.

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

Oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Libmeldy obarczone jest błędem i stanowi wartość orientacyjną.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie | Libmeldy, dyspersja do infuzji, 2–10 × 10 <sup>6</sup> komórek/ml, 1 worek (10-20 ml)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Substancja czynna                          | atidarsagen autotemcel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Oceniane wskazanie                         | <p>Leczenie leukodystrofii metachromatycznej (ang. <i>metachromatic leukodystrophy</i>, MLD) odznaczającej się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby;</li><li>- dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych.</li></ul> <p>Kod ICD10: E75.2</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kryteria diagnostyczne                     | <p>W ramach programu rozwoju klinicznego postacie (warianty) MLD definiowano na podstawie spełnienia następujących kryteriów</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• postać późna niemowlęca (LI): wiek pierwszego wystąpienia objawów u starszego rodzeństwa ≤30 miesięcy lub 2 zerowe (0) mutanty alleli ARSA lub występowanie neuropatii obwodowej w badaniu elektroneurograficznym (ENG);</li><li>• postać wczesna młodzieńcza (EJ): wiek pierwszego wystąpienia objawów (u pacjenta albo starszego rodzeństwa) od 30 miesięcy do &lt;7 lat lub 1 zerowy (0) i 1 rezydujący (R) mutant allelu ARSA lub występowanie neuropatii obwodowej w badaniu ENG.</li></ul> <p>[W powyższej definicji allele zerowe (0) lub rezydujące (R) odnoszą się do znanych lub nowych mutacji.]</p> <p>Status objawowości u pacjenta definiowano następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Status przedobjawowy:</b> w momencie włączenia do badań klinicznych pacjenci z postacią LI albo EJ nie wykazywali upośledzenia neurologicznego (objawów związanych z chorobą) i wykazywali objawy bądź nie wykazywali objawów choroby w badaniach instrumentalnych, tj. w badaniu elektroneurograficznym (ENG) i w obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego (RM).</li></ul> <p>Na podstawie analizy wyjściowej charakterystyki pacjentów z przedobjawową postacią LI albo EJ, leczonych w ramach programu rozwoju klinicznego, definicję statusu przedobjawowego dodatkowo uściślono, aby zwiększyć korzyści z leczenia.</p> <p>Uwzględniając wyniki tej analizy, leczenie produktem Libmeldy u pacjenta przedobjawowego należy rozważyć w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- u pacjenta z postacią LI choroby w przypadku braku opóźnień w uzyskaniu możliwości samodzielnego stania lub opóźnień w uzyskaniu możliwości samodzielnego chodzenia związanych z nieprawidłowymi objawami w badaniu neurologicznym.</li><li>- u pacjenta z postacią EJ choroby w przypadku braku neurologicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych choroby skutkujących upośledzeniem lub pogorszeniem czynności poznawczych, motorycznych lub behawioralnych (potwierdzonych w badaniu neurologicznym, ocenie umiejętności motoryki dużej lub w dostosowanych do wieku testach neuropsychologicznych).</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Status wczesnoobjawowy:</b> w momencie włączenia do badań klinicznych pacjenci wczesnoobjawowi z postacią EJ spełniają następujące 2 kryteria: iloraz inteligencji (IQ) ≥70 oraz zdolność do samodzielnego przejścia ≥10 kroków.</li></ul> <p>Na podstawie analizy istotnych klinicznie korzyści w zakresie czynności motorycznych i poznawczych skuteczność wykazano wyłącznie u pacjentów leczonych przed wystąpieniem pogorszenia funkcji poznawczych, w momencie gdy mogli jeszcze samodzielnie chodzić.</p> <p>Uwzględniając te wyniki, leczenie produktem Libmeldy pacjenta z wczesnoobjawową postacią EJ należy rozważyć w następujących przypadkach:</p> |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <p>- pacjent może samodzielnie chodzić, co oznacza, że uzyskał wynik GMFC-MLD <math>\leq 1</math> oraz</p> <p>- u pacjenta nie doszło do pogorszenia funkcji poznawczych, co oznacza, że jego IQ wynosi <math>\geq 85</math>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b> | brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Dawkowanie</b>                         | <p>Podawana dawka produktu Libmeldy jest określana na podstawie masy ciała pacjenta w momencie podania infuzji.</p> <p>Minimalna zalecana dawka produktu Libmeldy wynosi <math>3 \times 10^6</math> komórek CD34+/kg mc. W badaniach klinicznych podawano dawki do <math>30 \times 10^6</math> komórek CD34+/kg mc.</p> <p>Maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wynosić <math>&lt;20\%</math> szacowanej objętości osocza u pacjenta.</p> <p>Produkt Libmeldy przeznaczony jest do stosowania autologicznego i powinien być podany wyłącznie jednokrotnie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Droga podania</b>                      | infuzja dożylna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Mechanizm działania</b>                | <p>Produkt Libmeldy to modyfikowane genetycznie w warunkach <i>ex vivo</i> autologiczne komórki krwiotwórcze i progenitorowe (HSPC) CD34+, stanowiące terapię genową. Autologiczne HSPC CD34+ pobierane są z pozyskanego od pacjenta szpiku kostnego lub krwi obwodowej po mobilizacji komórek i są transdukowane wektorem lentiwirusowym (ARSA LVV), powodującym insercję jednej lub większej liczby kopii ludzkiego komplementarnego kwasu deoksyrybonukleinowego (cDNA) kodującego ARSA do genomu komórki, tak aby zmodyfikowane genetycznie komórki stały się zdolne do ekspresji funkcjonalnego enzymu ARSA. Po podaniu pacjentowi, po zastosowaniu schematu kondycjonowania mieloablacyjnego, wszczepiane zmodyfikowane genetycznie komórki są zdolne do zasiedlenia przedziału krwiotwórczego. Subpopulacja podanych w infuzji HSPC lub ich potomnych komórek mieloidalnych może przenikać barierę krew – mózg, przechodząc do mózgu, i ulec wszczępieniu jako mikroglej ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz przynaczyniowe makrofagi OUN i wewnątrznerwowe makrofagi obwodowego układu nerwowego. Takie zmodyfikowane genetycznie komórki mogą wytwarzać i wydzielać funkcjonalny enzym ARSA, który może być pobierany przez sąsiadujące komórki – w procesie nazywanym korekcją krzyżową (ang. <i>cross-correction</i>) – i wykorzystany do rozkładania szkodliwych sulfatydów lub zapobiegania ich gromadzeniu się.</p> <p>Po zakończonym powodzeniem, stabilnym przyjęciu się przeszczepu u pacjenta oczekuje się, że skutki podania produktu będą się utrzymywały.</p>                                            |
| <b>Grupa ATC</b>                          | A16AB21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Status leku sierociego</b>             | <p>Tak,</p> <p>Decyzja wykonawcza KE z dnia 13.04.2007 (EU/3/07/446)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>     | <p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania</b> (ang. <i>Periodic safety update reports, PSURs</i>)</li> </ul> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Plan zarządzania ryzykiem</b> (ang. <i>risk management plan, RMP</i>)</li> </ul> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul> |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</b></li> </ul> <p>Przed wprowadzeniem produktu Libmeldy w każdym z państw członkowskich podmiot odpowiedzialny ustali z właściwą krajową władzą treść i format programu szkoleniowego i kontrolowanej dystrybucji.</p> <p>Program szkoleniowy i kontrolowanej dystrybucji ma na celu zapewnienie informacji o bezpiecznym stosowaniu produktu Libmeldy.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym z państw członkowskich, w których produkt Libmeldy został wprowadzony do obrotu, wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej mający przepisywać lub wydawać produkt Libmeldy oraz pacjenci/opiekunowie pacjentów mających otrzymać produkt, mają dostęp lub otrzymają następujący pakiet materiałów szkoleniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- materiały szkoleniowe dla lekarzy</li> <li>- pakiet informacji dla pacjenta.</li> </ul> |
| <b>Data dopuszczenia do obrotu</b> | 2020-12-17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>      | Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp: 28.12.2022)

---

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sulfotlenek dimetylu, chlorek sodu, albumina ludzka).

Wcześniejsze leczenie terapią genową z krwiotwórczymi komórkami macierzystymi.

Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji i mieloablacji.

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

##### Gwałtownie postępująca faza choroby

Leczenie produktem Libmeldy należy zastosować przed gwałtownie postępującą fazą choroby.

Lekarz prowadzący powinien wstępnie ocenić kwalifikowalność do leczenia produktem Libmeldy na podstawie pełnego badania neurologicznego, oceny funkcji motorycznych i neurokognitywnych i w sposób dostosowany do wieku pacjenta.

Przed rozpoczęciem pobierania komórek lekarz prowadzący powinien upewnić się, że stan kliniczny pacjenta nie uległ pogorszeniu. Następnie przed rozpoczęciem kondycjonowania lekarz prowadzący powinien upewnić się, że podanie terapii genowej autologicznymi HSPC jest w przypadku pacjenta nadal właściwe ze względów klinicznych i wciąż istnieją wskazania do zastosowania produktu Libmeldy.

##### Testy serologiczne

Produktu Libmeldy nie badano u pacjentów z zakażeniami HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV ani mykoplazmą.

U wszystkich pacjentów przed pobraniem szpiku kostnego należy wykonać testy na obecność wirusa HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV i mykoplazmy, aby zapewnić, że źródłowy materiał komórkowy zostanie przyjęty do wytworzenia produktu Libmeldy.

##### Stosowanie leków antyretrowirusowych

Pacjenci nie powinni przyjmować antyretrowirusowych produktów leczniczych w okresie od co najmniej miesiąca przed mobilizacją lub pobraniem szpiku kostnego do upływu co najmniej 7 dni po podaniu produktu Libmeldy. Jeżeli pacjent wymaga zastosowania leków antyretrowirusowych po ekspozycji na wirusa HIV/HTLV, leczenie produktem Libmeldy należy opóźnić od momentu wykonania badania Western-Blot na obecność wirusa HIV/HTLV i oceny wirerii po 6 miesiącach od ekspozycji.

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

##### Powikłania związane z centralnym cewnikiem naczyniowym (ang. central venous catheter, CVC), w tym zakażenia i zakrzepy

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zakażeń związanych z zastosowaniem CVC. Z używaniem tego typu cewnika wiąże się też ryzyko zakrzepicy. Pacjentów należy dokładnie **monitorować** pod kątem potencjalnych zakażeń i zdarzeń związanych z użyciem cewnika.

##### Nadwrażliwość i reakcje związane z infuzją

Wiadomo, że sulfotlenek dimetylu (DMSO), jedna z substancji pomocniczych w produkcie Libmeldy, może spowodować reakcje anafilaktyczne w przypadku podania pozajelitowego. Należy dokładnie obserwować pacjentów wcześniej nieekspozowanych na DMSO. Przed rozpoczęciem infuzji, co około 10 minut w trakcie infuzji oraz co godzinę przez 3 godziny po jej zakończeniu, należy dokonywać pomiaru parametrów życiowych (ciśnienia krwi, tętna i saturacji tlenu) oraz **monitorować** występowanie jakichkolwiek objawów.

Jeśli konieczne jest podanie więcej niż jednego worka produktu Libmeldy, należy przed rozpoczęciem infuzji upewnić się, że podawana objętość produktu leczniczego odpowiada zalecanemu limitowi ilości DMSO,

---

tj. całkowita podana objętość DMSO powinna wynosić <1% szacowanej objętości osocza pacjenta. Maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wobec tego wynosić <20% szacowanej objętości osocza u pacjenta. Ponadto jeżeli konieczne jest podanie więcej niż jednego worka z produktem Libmeldy, nie należy przekraczać limitu jednego worka produktu leczniczego podawanego w infuzji na godzinę.

#### Nieprzyjęcie się przeszczepu

W badaniach klinicznych u żadnego z pacjentów nie doszło do niepowodzenia wszczepienia szpiku kostnego, co stwierdzano na podstawie liczby neutrofili we krwi obwodowej. Nieprzyjęcie się przeszczepu neutrofili to krótkotrwałe, ale potencjalnie istotne zagrożenie, definiowane jako niepowodzenie uzyskania bezwzględnej liczby neutrofili wynoszącej >500 komórek/ $\mu$ l, z towarzyszącym brakiem przesłanek na regenerację szpiku kostnego (tj. szpiku hipokomórkowego) do dnia 60 po podaniu produktu Libmeldy. W przypadku nieprzyjęcia się przeszczepu należy podać zgodnie z lokalnymi standardami nietransdukowane, zapasowe komórki macierzyste.

#### Długotrwała cytopenia

U pacjentów może dochodzić do ciężkich cytopenii, w tym ciężkiej neutropenii (definiowanej jako bezwzględna liczba neutrofili <500/ $\mu$ l) i długotrwałej trombocytopenii w okresie kilku tygodni po zastosowaniu kondycjonowania mieloablacyjnego i podaniu produktu Libmeldy. W badaniach klinicznych odnowę hematologiczną po kondycjonowaniu busulfanem zwykle obserwowano w ciągu 4 do 5 tygodni po podaniu produktu Libmeldy. W badaniu klinicznym z kriokonserwowaną (handlową) postacią produktu przyjęcie się przeszczepu neutrofili następowało po 36,5 (31–40) dniach od zastosowania terapii genowej (mediana, [wartość minimalna, wartość maksymalna]). Należy więc **monitorować** pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów cytopenii przez co najmniej 6 tygodni od podania infuzji.

Należy zgodnie z opinią lekarza **monitorować** liczbę erytrocytów do momentu przyjęcia się przeszczepu tych komórek i uzyskania odnowy. Zgodnie z opinią lekarza i praktyką stosowaną w placówce należy podawać pomocnicze transfuzje erytrocytów i płytek krwi. W przypadku wystąpienia objawów klinicznych sugerujących niedokrwistość należy bezzwłocznie rozważyć wykonanie badania morfologii krwi i innych, odpowiednich badań.

W przypadku utrzymywania się cytopenii po upływie 6 do 7 tygodni, pomimo stosowania produktów leczniczych mobilizujących granulocyty, należy podać w infuzji nietransdukowane, zapasowe komórki macierzyste. Jeśli cytopenia utrzymuje się pomimo podania nietransdukowanych, zapasowych komórek macierzystych, należy rozważyć inne możliwości leczenia.

#### Opóźnione przyjęcie się przeszczepu płytek krwi

Przyjęcie się przeszczepu płytek krwi definiuje się jako wystąpienie po raz pierwszy, w ciągu 3 kolejnych dni, liczby płytek  $\geq 20 \times 10^9/l$  w różnych dniach po podaniu produktu Libmeldy, jeśli w ciągu 7 dni bezpośrednio poprzedzających okres oceny i w samym okresie oceny (do 60 dni po zastosowaniu terapii genowej) nie dokonywano transfuzji płytek krwi.

W fazie opracowywania klinicznego u 4 z 35 pacjentów (11,4%) zgłoszono opóźnione przyjęcie się przeszczepu płytek krwi (mediana: 73,5 dnia, zakres: 65–109 dni), które nie korelowało ze zwiększoną częstością krwawienia. W ramach standardu postępowania i profilaktyki wszyscy pacjenci w zintegrowanej populacji do oceny bezpieczeństwa stosowania (N=29) otrzymywali pomocnicze transfuzje płytek krwi. Należy zgodnie z opinią lekarza **monitorować** liczbę płytek krwi do momentu przyjęcia się przeszczepu tych komórek i uzyskania odnowy. Zgodnie z opinią lekarza i praktyką stosowaną w placówce należy podawać pomocnicze transfuzje płytek krwi.

#### Kwasica metaboliczna

Przed zastosowaniem leczenia produktem Libmeldy należy ocenić występowanie kwasicy kanalików nerkowych, a także ryzyko związane ze stosowaniem kondycjonujących produktów leczniczych i procedury terapii genowej, które może przyczyniać się do rozwoju kwasicy metabolicznej. W czasie kondycjonowania, do momentu ustąpienia stresu metabolicznego u pacjenta, należy **monitorować** równowagę kwasowo-zasadową. Lekarz prowadzący powinien rozważyć zastępcze podawanie wodorowęglanu sodu oraz stosowanie innego, wymaganego leczenia, mającego na celu ograniczenie wszystkich współwystępujących działań niepożądanych mogących przyczyniać się do występowania kwasicy metabolicznej.

#### Transmisja czynnika zakaźnego

---

Choć w momencie zwolnienia produkt Libmeldy jest badany pod kątem jałowości i obecności mykoplazmy, istnieje niewielkie ryzyko transmisji czynnika zakaźnego. Pracownicy opieki zdrowotnej podający produkt Libmeldy powinni więc **monitorować** pacjentów pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia po podaniu leczenia oraz w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.

#### Monitorowanie czynności tarczycy

W trakcie badań klinicznych u niektórych pacjentów obserwowano przemijający wzrost stężenia tyreotropiny (TSH), wolnej frakcji T4 (FT4, tyroksyny) i wolnej frakcji T3 (FT3, trijodotyroniny). Uwzględniając fakt, że zaburzenia czynności tarczycy mogą być zamaskowane przez krytyczną chorobę lub wywołane przez jednocześnie stosowane leki, u pacjentów przed podaniem produktu Libmeldy należy sprawdzać czynność i budowę tarczycy. Czynność i budowę tarczycy należy także **monitorować** w krótkim okresie po podaniu leczenia, a następnie zgodnie z koniecznością.

#### Przeciwciała anty-ARSA

W fazie opracowywania klinicznego zgłoszono wystąpienie przeciwciał anty-ARSA (AAA) u 5 pacjentów. Ich miana były ogólnie niskie, a przeciwciała zanikały samoistnie lub po podaniu rytuksymabu. Nie obserwowano ich wpływu na skuteczność kliniczną czy parametry bezpieczeństwa.

Zaleca się prowadzenie **monitorowania** w kierunku AAA przed zastosowaniem leczenia, w okresie od 1 do 2 miesięcy po podaniu terapii genowej, a następnie po 6 miesiącach, po roku, po 3, 5, 7, 9, 12 i 15 latach od zastosowania leczenia.

W przypadku wystąpienia choroby lub znaczącej jej progresji zaleca się dodatkowe **monitorowanie** w kierunku AAA.

#### Po podaniu produktu Libmeldy

Po zakończeniu infuzji należy zastosować standardowe procedury postępowania z pacjentami po przeszczepieniu HSPC.

Należy utrzymywać stężenie immunoglobuliny G na poziomie powyżej 5 g/l, aby zapobiec potencjalnym zakażeniom późnym (występującym po upływie ponad 100 dni od leczenia) związanym z ciężką hipogammaglobulinemią, wynikającym z aferezy/poboru szpiku kostnego i kondycjonowania.

Wszelkie produkty krwiopochodne, których podanie jest konieczne w ciągu 3 miesięcy po podaniu produktu Libmeldy, należy poddać napromieniowaniu.

---

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Libmeldy stosowany we wskazaniu Leczenie leukodystrofii metachromatycznej (ang. *metachromatic leukodystrophy*, MLD) odznaczającej się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku: - dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby; - dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych, które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49) W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 0.0 nowych przypadków na 100 tys. ludności, chorobowość związana z Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49) wynosiła odpowiednio 4834.40 na 100 tys. ludności u obu płci.

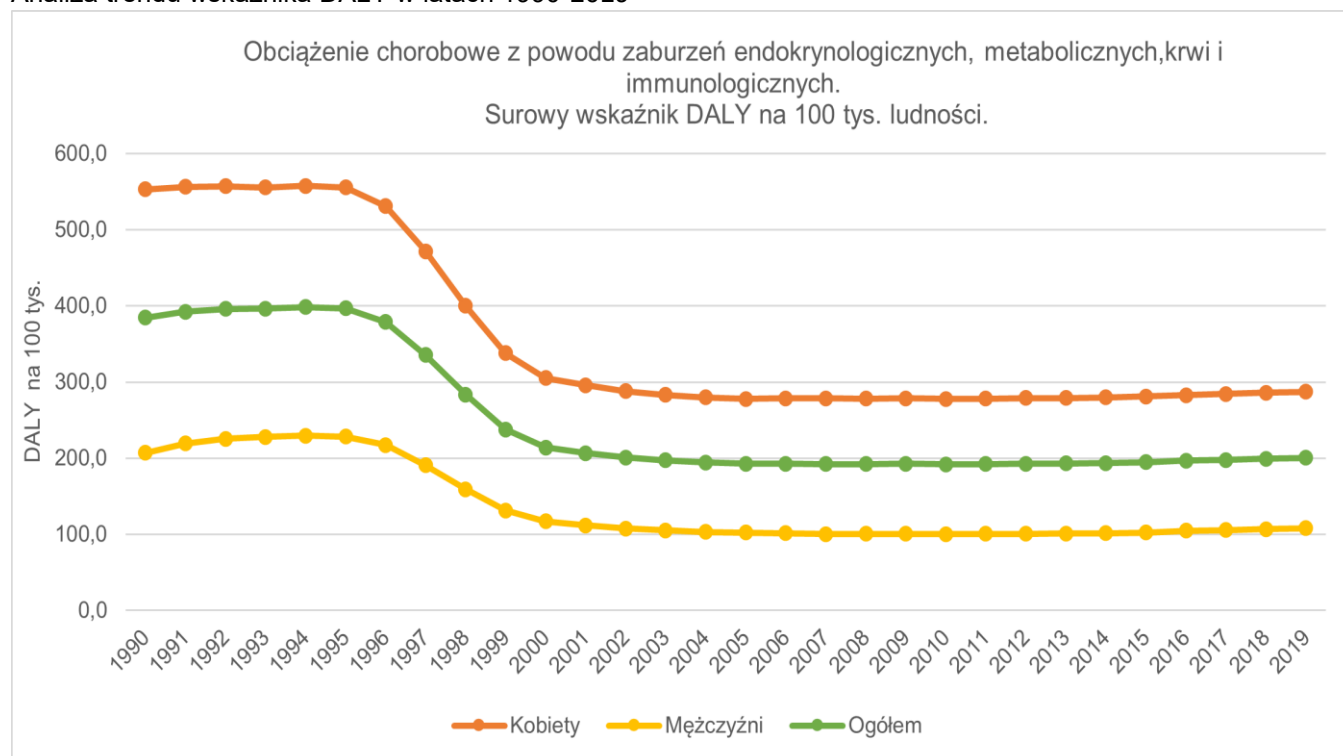
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 200,60 (145,3 - 267,9)
  - Kobiety: 287,20 (205,1 - 386,8)
  - Mężczyźni: 108,30 (78,8 - 161,8)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 38,40 (29,5 - 70,4)
  - Kobiety: 33,80 (25,8 - 60,1)
  - Mężczyźni: 43,40 (29,7 - 94,2)

#### Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



#### Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

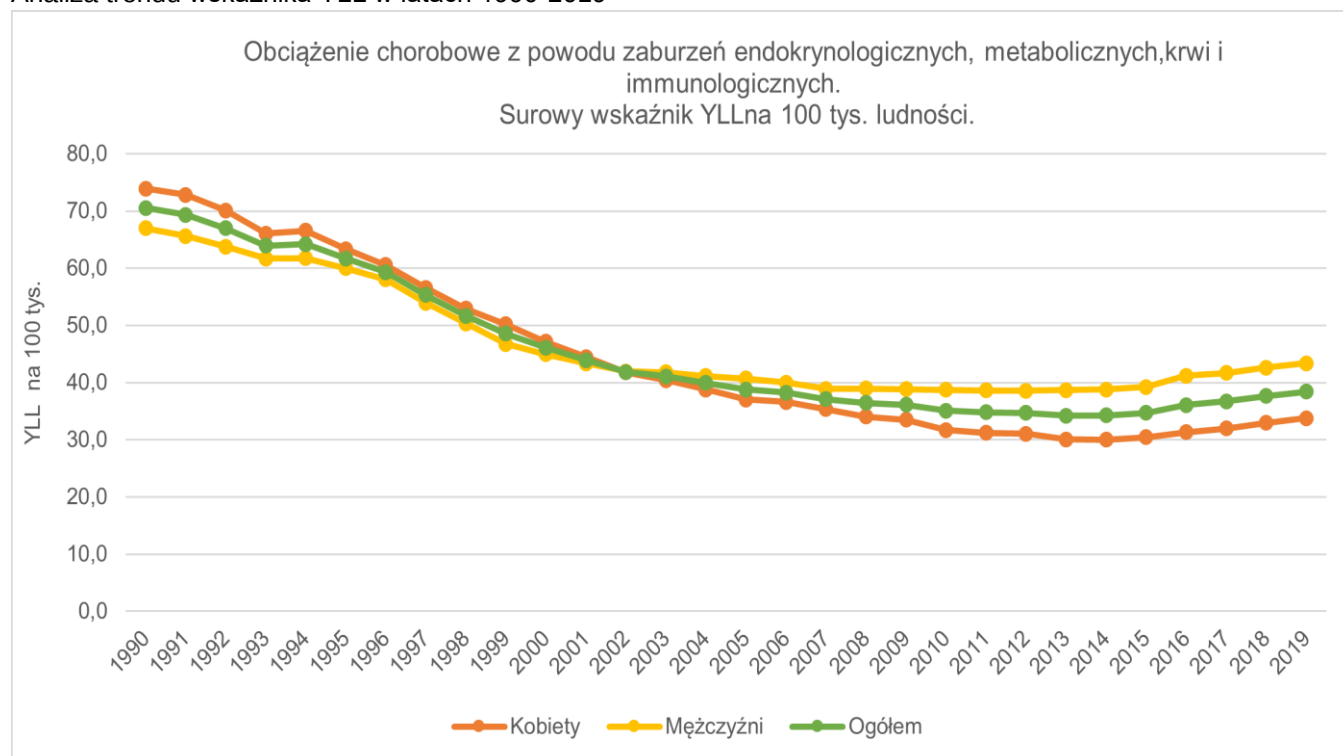


Tabela 2. Wagi niesprawności

| Rozpoznanie GBD                                                             | Stopień ciężkości choroby       | Opis stanu zdrowia                                                                                                                                                                                                                               | Waga niesprawności     |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne           | Anemia, łagodna                 | Pacjent czasami czuje się nieco zmęczony i osłabiony, ale nie ogranicza to wykonywania zwykłych, codziennych czynności.                                                                                                                          | 0.004<br>(0.001-0.008) |
|                                                                             | Anemia, umiarkowana             | Pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie i osłabienie oraz brak tchu (zadyszka) po wysiłku fizycznym, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności.                                                                                                | 0.052<br>(0.034-0.076) |
|                                                                             | Anemia, ostra                   | Pacjent odczuwa znaczne osłabienie i zmęczenie oraz brak tchu, ma trudności w wykonywaniu czynności wymagających wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji.                                                                                  | 0.149<br>(0.101-0.209) |
|                                                                             | Plamica małopłytkowa            | u Pacjenta łatwo dochodzi do powstawania siniaków, czasami krwawi z dziąseł i nosa; czuje się osłabiony i ma pewne trudności z wykonywaniem codziennych czynności.                                                                               | 0.159<br>(0.106-0.226) |
|                                                                             | Niedoczynność tarczycy          | Pacjent ma mało energii i jest mu zimno.                                                                                                                                                                                                         | 0.019<br>(0.01-0.032)  |
|                                                                             | Nadczynność tarczycy            | Pacjent jest nerwowy, ma kołatania serca, znacznie się poci i ma trudności ze snem.                                                                                                                                                              | 0.145<br>(0.096-0.202) |
|                                                                             | Niewydolność serca, łagodna     | Pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy przy umiarkowanym wysiłku fizycznym, tj. wchodzenie pod górę czy przejście ponad 400 m na płaskim terenie; czuje się komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku. | 0.041<br>(0.026-0.062) |
|                                                                             | Niewydolność serca, umiarkowana | Pacjent nie może złapać tchu, łatwo się męczy nawet przy minimalnym wysiłku fizycznym tj. krótki spacer; czuje się komfortowo będąc w stanie spoczynku, ale unika umiarkowanej aktywności fizycznej.                                             | 0.072<br>(0.047-0.103) |
|                                                                             | Niewydolność serca, ostra       | Pacjent nie może złapać tchu i odczuwa zmęczenie nawet będąc w stanie spoczynku; unika jakiegokolwiek aktywności fizycznej z obawy przed nasileniem problemów z oddychaniem.                                                                     | 0.179<br>(0.122-0.251) |
| Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków |                                 | Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.                                                                     | 0.049<br>(0.031-0.072) |

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49)

|      | Kobiety    | Mężczyźni  | Obie płcie |
|------|------------|------------|------------|
| YLL  | 6691,4000  | 8074,2000  | 14765,6000 |
| DALY | 56944,2000 | 20144,0000 | 77088,2000 |

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: E75.2

Leukodystrofie to genetyczne uwarunkowane choroby metaboliczne, w których dochodzi do nieprawidłowej mielinizacji neuronów obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Leukodystrofię metachromatyczną (MLD, metachromatic leukodystrophy) która jest rzadką dziedziczną autosomalnie recesywnie, lizosomalną chorobą spichrzeniową powodują mutacje w genie arylosulfatazy A (ARSA), które skutkują niedoborem kodowanego przez ten gen enzymu.

W przebiegu MLD w następstwie gromadzenia się sulfatydów w komórkach dochodzi do uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Głównymi objawami są: spastyczność, rozpoczynająca się przykurczem stawów skokowych, stopniowy zanik chodu, porażenie czterokończynowe, neuropatia i obniżenie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się podwyższone stężenie białka. Znane są postacie choroby, dziedziczone w sposób autosomalnie recesywny:

- Postać późnodziecięca, prowadząca do zgonu w pierwszej dekadzie życia (z dwoma allelami kodującymi brak aktywności enzymu;

- 
- Postać młodzieńcza o wolniejszy przebiegu (z jednym allelem każdego rodzaju kodującym aktywność resztkową i brak aktywności enzymu);
  - Postać dorosłych o powolnym, wieloletnim przebiegu (z dwoma allelami kodującym enzym o resztkowej aktywności).

Rozpoznaje się także warianty z deficytem wielu sulfataz, deficytem aktywatora sulfatydowego (saposyna), a także pseudodeficyt z obniżoną aktywności białka enzymatycznego.

[Źródło: Neurologia 2015; Neurologia Merrita]

### **Obraz biologiczny choroby**

MLD jest dziedziczone autosomalnie recesywnie spowodowana mutacjami w genie ARSA, które powodują niedobór odpowiadającego mu enzymu. Enzym ARSA rozkłada siarczan cerebrozydu 3 (sulfatyd), główny składnik błony mielinowej oligodendrocytów i komórek Schwanna w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i obwodowym układzie nerwowym (PNS). Niedobór ARSA powoduje akumulację niezdegradowanego substratu w lizosomach oligodendrocytów, mikrogleju, niektórych neuronach OUN, komórkach Schwanna i makrofagach PNS oraz innych tkankach nienerwowych (np. pęcherzyku żółciowym, wątrobie, trzustce i nerkach).

Akumulacja w układzie nerwowym prowadzi do uszkodzenia mikrogleju, postępującej demielinizacji, neurodegeneracji, a następnie utraty funkcji motorycznych i poznawczych oraz wczesnej śmierci, zwłaszcza u pacjentów z wczesnym początkiem choroby. Dlatego niedobór ARSA, zapalenie tkanki nerwowej, neurodegeneracja i aktywacja mikrogleju w wyniku akumulacji sulfatydu są kluczowymi elementami patofizjologii typowego przebiegu choroby w obrazie klinicznym MLD.

[źródło: EPAR 2020]

### **Objawy, przebieg choroby**

#### Późnodziecięca MLD

Dzieci, u których występuje ta choroba, mają trudności w chodzeniu po ukończeniu 1 r.ż., zwykle między 12 a 30 miesiącem. Zazwyczaj obserwuje się u nich porażenie wiotkie oraz osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgniastych. Czasami występuje porażenie spastyczne. Można zauważyć przeprost kolana. Sprawność umysłowa ulega pogorszeniu, występuje dyzartria.

Neuropatia obwodowa prowadzi do zaniku odruchów ścięgniastych i może jej towarzyszyć ból kończyn. W dalszym przebiegu dochodzi do unieruchomienia chorych, niedowładu czterech kończyn, zaburzeń połykania, porażenia opuszkowego lub rzekomoopuszkowego zaniku nerwu wzrokowego. W końcu dzieci tracą wzrok, rozpoczyna się u nich stan wegetatywny i umierają zwykle w pierwszej dekadzie życia. Występuje zwiększenie stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym i upośledzenie czynności pęcherzyka żółciowego. W materiale z biopsji nerwu łydkowego widoczne są metachromatyczne lipidy. Zwiększa się wydalanie sulfatydów z moczem.

Sulfatydy gromadzą się w mózgu i nerwach obwodowych oraz w niektórych innych tkankach poza układem nerwowym (np. w nerkach). Sulfatydy powodują brązową metachromazję w barwieniu fioletem octowego kwaśnego krezylu komórek gleju, komórek Schwanna, blaszek mielininy i neuronów. Charakterystyczne ciała o wyglądzie kamienia wulkanicznego widoczną są w mikroskopie elektronowym. Sulfatydy składają się pierwotnie z galaktozylosulfatydów, chociaż stwierdza się także mniejsze ilości laktozylosulfatydów. Rozpoznanie ustala się przede wszystkim na podstawie analizy enzymów i, w razie potrzeby, stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu histologicznym i ultrastrukturalnym włókien mielinowych pochodzących z biopsji nerwu łydkowego lub spojówki.

#### Młodzieńcza MLD

U pacjentów pojawiają się objawy kliniczne podobne do późnodziecięcej postaci MLD, ale z późniejszym początkiem i wolniejszym postępem choroby. Jako początkowe objawy częściej stwierdza się zaburzenia emocjonalne lub otępienie, chociaż mogą też wystąpić zaburzenia chodu. Czasem obserwuje się oczopląs i drżenie. Szybkość przewodzenia w nerwach jest zmniejszona, a stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym jest zwiększone.

---

## MLD dorosłych

U dorosłych MLD występuje zwykle w wieku ok. 30 lat jako choroba psychiczna lub postępujące otępienie. Inne objawy obejmują ataksję tułowiową, wygórowane odruchy i napady drgawkowe. Stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym zwykle nie jest zwiększone. Choroba ma przewlekły przebieg i trwa przeciętnie 15 lat.

[Źródło: Neurologia Merrita]

## **Diagnostyka**

Badania laboratoryjne:

- podwyższone stężenie sulfatydów w moczu;
- ocena aktywności enzymów lizosomalnych w leukocytach, w hodowli fibroblastów.

Rezonans magnetyczny:

- obszary demielinizacji obejmują symetrycznie przykomorową istotę białą i szerzą się od płatów czołowych do ciemieniowo-potylicznych i mózdzku;
- osłabiony sygnał ze wzgórza w obrazach T2-zależnych.

Rozpoznanie choroby utrudnia istnienie pseudoniedoboru sulfatazy A, choroby dziedziczonej autosomalnie recesywnie, w której przebiegu aktywność enzymu znacząco konwencjonalnymi metodami jest znacznie zmniejszona, ale nie dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego. Dodatkowe utrudnienie stanowi niezbędna dla aktywności sulfatazy A obecność białka aktywującego cerebrozydy zawierające siarkę. U pacjentów z genetycznie uwarunkowanym niedoborem białka aktywującego sulfatydy może występować MLD, ale stosowane powszechnie testy mogą jej nie wykryć. Dlatego dużej dozy krytycyzmu wymagają nawet przypadki, w których badania przesiewowe mają wynik prawidłowy.

[Źródło: Neurologia 2015; Neurologia Merrita]

## **Epidemiologia, rokowanie**

Około połowa pacjentów z wadliwym genem ARSA wykazuje pierwsze objawy do trzeciego roku życia. Gdy objawy pojawiają się u małych dzieci, przebieg choroby jest zwykle ciężki, większość dzieci traci zdolność chodzenia lub mówienia w ciągu kilku miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów, a ponad 75% umrze w ciągu pięciu lat. Dlatego istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla tych pacjentów.

[źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-rare-genetic-disorder-metachromatic-leukodystrophy> 04.02.2022] dostęp:

Chorobę opisywano w różnych populacjach, w tym w europejskiej, japońskiej, żydowskiej (w tym Habbani), libańskiej, w populacji arabów muzułmańskich i chrześcijańskich, RPA, irańskiej, indyjskiej, polinezyjskiej, algijskiej, Indian Navajo, Eskimosów z Alaski.

Badanie przeprowadzone na podstawie retrospektywnej analizy przypadków MLD od 1921 r. wykazało, że dla pacjentów z LI-MLD 5-letnie przeżycie od wystąpienia objawów wynosiło 25%, a 10-letnie przeżycie wynosiło 0%. Jednakże, od 1970 roku zaobserwowano zwiększone wskaźniki przeżycia w stanie wegetatywnym, prawdopodobnie z powodu poprawy opieki podtrzymującej. W przypadku pacjentów młodocianych (średni wiek rozpoznania 10 lat) wskaźniki 5-letniego i 10-letniego przeżycia wynosiły odpowiednio 70% i 44%.

Oszacowanie chorobowości i zapadalności na MLD jest utrudnione ze względu na dostępność danych, jednakże na podstawie przeglądu systematycznego wykazano ok. 1,1 przypadków na 100 tys. żywych urodzeń w EU. Liczba ta może być wyższa w społeczeństwach w których małżeństwa spokrewnione są bardziej powszechne. Europejskie badania sugerują, że 40 – 60% pacjentów choruje na wariant późno niemowlęcy (LI-MLD), 20 – 40% na wariant młodzieńczy (wczesny młodzieńczy [EJ-MLD] lub późny młodzieńczy [LJ-MLD]), a około 18 – 20% na wariant dorosły.

[Źródło: EPAR 2020]

W badaniu Ługowska 2011 na podstawie analizy dwóch niezależnych kohort (po około 3 tys. badanych każda) określono wskaźniki nosicielstwa powszechnych mutacji genów ARSA w polskiej populacji. Na tej podstawie oszacowano oczekiwaną częstość urodzeń z MLD w populacji ogólnej na 4,1 na 100 tys. (CI: 1,8 – 9,4, przy

---

założeniu braku selekcji przeciwko homozygotycznym płodom), co było wyższym wynikiem niż częstość uzyskana na podstawie zdiagnozowanych przypadków, tj. 0,38 na 100 tys. żywych urodzeń. Autorzy sugerują, że obserwowana rozbieżność między zmierzoną częstością MLD a przewidywanymi wskaźnikami nosicielstwa jest skutkiem istotnie zaniżonego diagnozowania w populacji polskiej (różnica niedodiagnozowania może być szczególnie wysoka wśród pacjentów z mutacją, dla których choroba charakteryzuje się głównie objawami psychiatrycznymi).

[Źródło: Ługowska 2011]

## **Leczenie**

Obecnie nie ma terapii leczniczej (ang. *curative treatment*) MLD. Dostępne terapie dotyczą jedynie objawów choroby i żadna z nich nie wykazała zapobiegania zgonom.

[źródło: EPAR 2020]

### **3.1.3. Kryteria populacji docelowej**

#### **Wskazanie rejestracyjne:**

do stosowania w leczeniu leukodystrofii metachromatycznej (ang. *metachromatic leukodystrophy*, MLD), odznaczającej się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku:

- dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby;
- dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych/

#### Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sulfotlenek dimetylu, chlorek sodu, albumina ludzka).
- Wcześniejsze leczenie terapią genową z krwiotwórczymi komórkami macierzystymi.
- Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji i mieloablacji.

#### **Kryteria kwalifikacji z badania rejestracyjnego (badanie 201222):**

##### Kryteria włączenia:

- postać LI-MLD przedobjawowa;
- postać EJ-MLD przedobjawowa lub z wczesnymi objawami
- podpisanie przez rodzica/opiekuna świadomej zgody na udział w badaniu.

##### Kryteria wykluczenia:

- pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność: HIV RNA i/lub HCV RNA, i/lub HBV DNA;
- pacjenci z chorobami nowotworowymi;
- pacjenci ze zmianami cytogenetycznymi typowymi dla zespołów mielodysplastycznych/ostrej białaczki szpikowej;
- pacjenci z krańcową wydolnością narządową lub jakąkolwiek inną chorobą ciężką, która w ocenie badacza uniemożliwia włączenia pacjenta do badania;
- pacjenci uczestniczący w innych badaniach;
- pacjenci, u których w ciągu ostatnich sześciu miesięcy przeprowadzono allogeniczny HSCT;
- pacjenci, u których są cechy pozostałości komórek dawcy po allogenicznym HSCT.

---

**Status objawowości w badaniach u pacjenta definiowano następująco (ChPL Libmeldy):**

Status przedobjawowy: w momencie włączenia do badań klinicznych pacjenci z postacią LI albo EJ nie wykazywali upośledzenia neurologicznego (objawów związanych z chorobą) i wykazywali objawy bądź nie wykazywali objawów choroby w badaniach instrumentalnych, tj. w badaniu elektroneurograficznym (ENG) i w obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego (RM).

Na podstawie analizy wyjściowej charakterystyki pacjentów z przedobjawową postacią LI albo EJ, leczonych w ramach programu rozwoju klinicznego, definicję statusu przedobjawowego dodatkowo uściślono, aby zwiększyć korzyści z leczenia. Uwzględniając wyniki tej analizy, leczenie produktem Libmeldy u pacjenta przedobjawowego należy rozważyć w następujących przypadkach:

- u pacjenta z postacią LI choroby w przypadku braku opóźnień w uzyskaniu możliwości samodzielnego stania lub opóźnień w uzyskaniu możliwości samodzielnego chodzenia związanych z nieprawidłowymi objawami w badaniu neurologicznym.
- u pacjenta z postacią EJ choroby w przypadku braku neurologicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych choroby skutkujących upośledzeniem lub pogorszeniem czynności poznawczych, motorycznych lub behawioralnych (potwierdzonych w badaniu neurologicznym, ocenie umiejętności motoryki dużej lub w dostosowanych do wieku testach neuropsychologicznych).

Status wczesnoobjawowy: w momencie włączenia do badań klinicznych pacjenci wczesnoobjawowi z postacią EJ spełniają następujące 2 kryteria: iloraz inteligencji (IQ)  $\geq 70$  oraz zdolność do samodzielnego przejścia  $\geq 10$  kroków.

Na podstawie analizy istotnych klinicznie korzyści w zakresie czynności motorycznych i poznawczych skuteczność wykazano wyłącznie u pacjentów leczonych przed wystąpieniem pogorszenia funkcji poznawczych, w momencie gdy mogli jeszcze samodzielnie chodzić. Uwzględniając te wyniki, leczenie produktem Libmeldy pacjenta z wczesnoobjawową postacią EJ należy rozważyć w następujących przypadkach:

- pacjent może samodzielnie chodzić, co oznacza, że uzyskał wynik GMFC-MLD  $\leq 1$  oraz
- u pacjenta nie doszło do pogorszenia funkcji poznawczych, co oznacza, że jego IQ wynosi  $\geq 85$ .

## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Orphanet, ([www.orpha.net](http://www.orpha.net));
- Turning Research Into Practise (<https://www.tripdatabase.com/>),

oraz strony polskich, zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych. Wyszukiwanie ograniczono pod względem daty opublikowania wytycznych do okresu 5 lat przed rejestracją leku (od 2015 roku).

Dodatkowo dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w wyszukiwarce Google. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *metachromatic leukodystrophy*, *lysosomal storage disease*, *sphingolipidosis*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 14 i 17 stycznia 2022 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link                                                                                                                                                       | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>American Academy of Pediatrics</b><br><b>AAP</b><br>2021<br>USA<br><a href="https://doi.org/10.1542/peds.2021-053126">https://doi.org/10.1542/peds.2021-053126</a>                                  | <b>Wytyczne dla lekarza w zakresie świadczenia opieki pediatrycznej – leukodystrofie u dzieci: diagnoza, opieka i leczenie*</b><br><br>Dokument zawiera rekomendacje postępowania dla lekarzy pediatrów, w szczególności dot. rozpoznawania objawów leukodystrofii i diagnozowania oraz opieki we współpracy ze specjalistami (zazwyczaj neurologii dziecięcej lub genetyki).<br><br>Dokument dotyczy szerszej grupy chorób, pośród których wymieniana jest MLD. Nie zawarto rekomendacji dot. zalecanego leczenia, a jedynie wskazano możliwe przedstawiane w literaturze terapie. Wśród opisywanych terapii w kontekście MLD wymieniono HSCT (przed znaczną progresją choroby) oraz lentiwirusową terapię genową z użyciem hematopoetycznych komórek macierzystych.<br><br>Dokument nie zawiera wskazania metodyki przygotowania ani siły zaleceń, wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.<br><br>* W dokumencie wskazano że wytyczne zawarte w raporcie nie wskazują wyłączonego sposobu leczenia ani nie służą jako standard opieki medycznej. |
| <b>Global Leukodystrophy Initiative Consortium</b><br><b>GLIA</b><br>2015<br>międzynarodowe<br><a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.mgme.2015.01.014">http://dx.doi.org/10.1016/j.mgme.2015.01.014</a> | <b>Terapie specyficzne dla choroby w leukodystrofiach i leukoencefalopatiach (konsensus)</b><br><br>Dokument dotyczy szerszej grupy chorób, pośród których wymieniana jest MLD. Nie zawarto rekomendacji/wytycznych dot. zalecanego leczenia, a jedynie wskazano możliwe terapie, w tym nowo pojawiające się opcje terapeutyczne.<br><br>Wśród opisywanych terapii w kontekście MLD wymieniono HSCT, a także będące w fazie badań klinicznych [na dzień powstawania dokumentu]: enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) oraz terapię genową w oparciu o lentiwirusy.<br><br>Dokument nie zawiera wskazania metodyki przygotowania, wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone. Odnaleziony dokument opublikowany został przed datą rejestracji ocenianego leku.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Global Leukodystrophy Initiative Consortium</b></p> <p><b>GLIA</b></p> <p>2017</p> <p>międzynarodowe</p> <p><a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.mgme.2017.08.006">http://dx.doi.org/10.1016/j.mgme.2017.08.006</a></p> | <p><b>Konsensus w sprawie profilaktyki i opieki objawowej nad pacjentami z leukodystrofiami</b></p> <p>Dokument dotyczy szerszej grupy chorób, pośród których wymieniana jest MLD. W wytycznych opisano opcje leczenia objawów specyficznych dla poszczególnych układów zaatakowanych przez choroby. Nie opisano leczenia przyczynowego.</p> <p>Dokument nie zawiera wskazania metodyki przygotowania ani siły zaleceń, wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone. Odnaleziony dokument opublikowany został przed datą rejestracji ocenianego leku.</p>                                                                                                           |
| <p><b>Konsensus Brazylijski</b></p> <p>2021</p> <p>Brazylia</p> <p><a href="https://doi.org/10.46765/2675-374X.2021v2n4p126">https://doi.org/10.46765/2675-374X.2021v2n4p126</a></p>                                          | <p><b>Brazylijski konsensus wytycznych dla przeszczepów hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) we wrodzonych wadach metabolizmu</b></p> <p>Dokument dotyczy szerszej grupy chorób, pośród których wymieniana jest MLD. W MLD HSCT nie jest wskazane w postaci późnodziecięcej, ponieważ nie zapobiega progresji choroby. W postaciach młodzieńczych lub dorosłych HSCT powinno być wskazane u pacjentów bez objawów lub u pacjentów z łagodnymi objawami. NIE zaleca się stosowania dawców od heterozygotycznych nosicieli.</p> <p>Dokument nie zawiera wskazania metodyki przygotowania ani siły zaleceń, wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.</p> |

#### Podsumowanie

Odnalezione dokumenty dotyczą szerszych grup chorobowych jak leukodystrofie (GLIA 2015, GLIA 2017, AAP 2021) lub wrodzone wady metabolizmu (Konsensus Brazylijski 2021). W GLIA 2015 i AAP 2021 dotyczących leukodystrofii nie formułowano zaleceń/rekomendacji dot. leczenia przyczynowego MLD, jedynie wskazano na możliwe terapie jak HSCT, czy też będące na etapie badań klinicznych terapie genowe w oparciu o lentiwirusy lub enzymatyczne terapie zastępcze. Konsensus GLIA 2017 dotyczy profilaktyki i opieki objawowej nad pacjentami, bez wskazania terapii przyczynowej. Konsensus Brazylijski to wytyczne stosowania HSCT we wrodzonych wadach metabolizmu, w przypadku MLD opisano, że leczenie to nie zapobiega progresji choroby MLD i powinno być wskazane u pacjentów bez lub z łagodnymi objawami. Ponadto w konsensusie nie zaleca się stosowania dawców od heterozygotycznych nosicieli choroby.

W żadnym z powyższych dokumentów nie zawarto wskazania metodyki ani siły rekomendacji/konsensusu, mają charakter niesystematycznego przeglądu literatury, wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

#### Informacje dot. postępowania na podstawie Raportu EPAR:

Obecnie nie ma terapii leczniczej (ang. *curative treatment*) MLD. Dostępne terapie dotyczą jedynie objawów choroby i żadna z nich nie wykazała zapobiegania zgonom.

W leczeniu MLD stosowano allogeniczny HSCT, ale dotychczas dostępne wyniki były niespójne i wiązały się z ryzykiem poważnych powikłań, takich jak odrzucenie przeszczepu, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi lub powikłania wynikające z intensywnego schematu kondycjonujące. Obecnie w badaniach klinicznych testowane są inne podejścia terapeutyczne takie jak dooponowa enzymatyczna terapia zastępcza (ERT). Ponadto trwają badania terapii genowej z użyciem samo-inaktywującego wektora lentiwirusowego TYF-ARSA

---

### **3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT**

Produkt leczniczy Libmeldy oraz substancja czynna atidarsagen autotemcel nie były przedmiotem oceny AOTMiT. Przedmiotowe wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

---

### **3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce**

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### **3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych**

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR - brak
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych - brak
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego - brak

Zgodnie z aktualnym Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., obecnie ze środków publicznych dla wskazania leukodystrofia metachromatyczna nie ma finansowanych żadnych opcji terapeutycznych.

#### **3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.**

W analizowanym wskazaniu nie ma dostępnych żadnych opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych.

---

### 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Leukodystrofia metachromatyczna jest rzadką dziedziczną autosomalnie recesywnie, lizosomalną chorobą spichrzeniową spowodowaną mutacjami w genie arylosulfatazy A (ARSA), które skutkują niedoborem kodowanego przez ten gen enzymu. Niedobór enzymu powoduje akumulację niezdegradowanego substratu w lizosomach komórek układu nerwowego oraz innych tkankach nienerwowych (np. pęcherzyku żółciowym, wątrobie, trzustce i nerkach). Akumulacja w układzie nerwowym prowadzi do uszkodzenia mikrogleju, postępującej demielinizacji, neurodegeneracji, a następnie utraty funkcji motorycznych i poznawczych oraz wczesnej śmierci, zwłaszcza u pacjentów z wczesnym początkiem choroby.

W raporcie EMA na podstawie retrospektywnej analizy przypadków MLD od 1921 r., że dla pacjentów z LI-MLD 5-letnie przeżycie od wystąpienia objawów wynosiło 25%, a 10-letnie przeżycie wynosiło 0%, natomiast od 1970 roku zaobserwowano zwiększone wskaźniki przeżycia w stanie wegetatywnym, prawdopodobnie z powodu poprawy opieki podtrzymującej. W przypadku pacjentów młodocianych (średni wiek rozpoznania 10 lat) wskaźniki 5-letniego i 10-letniego przeżycia wynosiły odpowiednio 70% i 44%.

Według informacji zawartych w dokumencie EPAR 2020 obecnie nie ma terapii leczniczej dla MLD, wniosek ten został potwierdzony przez analityków Agencji. EMA wskazuje, że dostępne terapie dotyczą jedynie objawów choroby i żadna z nich nie wykazała zapobiegania zgonom.

### 3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie przeprowadzone w bazie Biomedtracker w dniu 15.02.2022 r.

| Nazwa leku                      | Substancja czynna | Podmiot odpowiedzialny               | Obszar terapeutyczny                                                                        | Typ cząsteczki          | Faza/ etap     | Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) | Planowana data zatwierdzenia | Aktualne prawdopodobieństwo zatwierdzenia |
|---------------------------------|-------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|----------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| AGT-183                         | -                 | ArmaGen, Inc.                        | Ceramidy galaktozylo-3-siarczanowe (sulfatydy) / Receptor insuliny                          | białko                  | Przedkliniczna | nd                                     | nd                           | -                                         |
| Gene-Therapy Program (GSK/BLUE) | -                 | GlaxoSmithKline plc (GSK)            | nieznany                                                                                    | Wirusowa terapia genowa | zawieszone     | nd                                     | nd                           | -                                         |
| HMI-202                         | -                 | Homology Medicines, Inc. (FIXX)      | Arylosulfataza A (ARSA)                                                                     | Wirusowa terapia genowa | Przedkliniczna | nd                                     | nd                           | -                                         |
| MGTA-456                        | spanlecortemlocel | Magenta Therapeutics, Inc. (MGTA)    | Receptor węglowodorów arylowych (AhR) / Komórki macierzyste/Inne terapie komórkowe          | komórkowa               | Zawieszone     | nd                                     | nd                           | -                                         |
| OTL-200                         | -                 | Orchard Therapeutics Limited (ORTX)  | Ceramidy galaktozylo-3-siarczanowe (sulfatydy) / Komórki macierzyste/Inne terapie komórkowe | Wirusowa terapia genowa | III faza       | 58% (jak średnia)                      | nd                           | 49%                                       |
| PBML-04                         | -                 | Passage Bio (PASG)                   | Arylosulfataza A (ARSA)                                                                     | Wirusowa terapia genowa | przedkliniczne | nd                                     | nd                           | -                                         |
| TAK611                          | -                 | Takeda Pharmaceutical Co. Ltd. (TAK) | Ceramidy galaktozylo-3-siarczanowe (sulfatydy)                                              | białko                  | II faza        | 25% (jak średnia)                      | nd                           | 37%                                       |

---

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

W raporcie EPAR wskazano chorobowość/zapadalność na MLD w populacji Unii Europejskiej na 1,1 na 100 tys. żywych urodzeń. Wartość tą przyjęto jak wariant prawdopodobny.

Jako wariant minimalny i maksymalny przyjęto dane podane w Ługowska 2011, tj. 0,38 na 100 tys. żywych urodzeń (na podstawie zdiagnozowanych przypadków) oraz szacowaną oczekiwaną częstość 4,1 na 100 tys. (szczegóły w rozdz. 3.1.2.2.). Założenia dla tych wariantów należy traktować z ostrożnością, w szczególności dla wariantu maksymalnego, mając na względzie, że jest to oszacowany teoretyczny wskaźnik oczekiwanej częstości, odbiegający od danych populacji EU.

Liczbę żywych urodzeń przyjęto na podstawie danych GUS za rok 2020 (355 309 żywych urodzeń, dane wg stanu na 20.01.2022).

W dokumencie EPAR podano, że 40 – 60% pacjentów choruje na wariant późno niemowlęcy (LI-MLD), 20 – 40% na wariant młodzieńczy (wczesny młodzieńczy [EJ] lub późny młodzieńczy [LJ]), a około 18 – 20% na wariant dorosły MLD. Do oszacowania wielkości populacji przyjęto odpowiednio częstości 50% dla LI-MLD oraz 30% dla postaci młodzieńczej. Ponieważ wskazanie rejestracyjne dopuszcza dla postaci młodzieńczej stosowanie jedynie dla postaci EJ, założono, że będzie jej odpowiadać połowa przypadków postaci młodzieńczej, tj. 15% wszystkich przypadków MLD. W sumie dla postaci LI-MLD + EJ-MLD przyjęto 65% wszystkich przypadków MLD.

Ze względu na niezidentyfikowanie danych do oszacowania liczby pacjentów będących w stanie przedobjawowym i wczesnoobjawowym w ogólnej liczbie diagnozowanych przypadków, przyjęto że wszyscy zdiagnozowani pacjenci EJ- oraz LI- MLD będą się kwalifikować do leczenia, co będzie wiązało się z przeszacowaniem populacji.

Ze względu na brak danych dot. aktualnej liczby chorych z LI- oraz EJ-MLD w Polsce, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia Libmeldy, przyjęto zarówno dla pierwszego jak i drugiego roku analizy liczbę pacjentów równą liczbie nowych przypadków w roku. Założenie to wiąże się z prawdopodobnym niedoszacowaniem liczby pacjentów w pierwszym roku analizy, kiedy może dojść do kumulacji pacjentów zdiagnozowanych we wcześniejszych latach będących w stanie przedobjawowym i wczesnoobjawowym, z liczbą nowo zdiagnozowanych pacjentów w tym roku.

Zgodnie z zapisem ChPL produkt Libmeldy podaje się jednokrotnie, w związku z czym nie będzie następować kumulacja liczby osób leczonych.

W związku z tym, iż wnioskowana technologia jest jedyną potencjalną opcją terapeutyczną w analizowanej populacji chorych, przyjęto, że każdy zdiagnozowany pacjent kwalifikujący się do terapii Libmeldy, będzie nim leczony. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

Uczestnicy badania rejestracyjnego 201222 i kohorty NHx mieli rozpoznaną MLD na podstawie parametrów molekularnych, biochemicznych i klinicznych, a pseudodeficyty zostały wykluczone na podstawie obecności dwóch mutacji wywołujących chorobę i posiadaniu chorego rodzeństwa. Liczba pacjentów, która będzie poddana badaniom genetycznym w celu potwierdzenia MLD poprzez identyfikację wariantów patogennych w odpowiednich genach jest trudna do oszacowania.

Wczesna diagnoza jest bardzo istotna dla szybkiego rozpoczęcia odpowiednich metod leczenia. MLD jest chorobą występującą niezwykle rzadko, a pacjent zazwyczaj jest diagnozowany w jej kierunku już po wystąpieniu objawów. Obecnie niektórzy pacjenci są diagnozowani przedobjawowo, po przeprowadzeniu badań przesiewowych, w wyniku zdiagnozowania MLD u starszego rodzeństwa. Wobec braku programu badań przesiewowych i jasnej klasyfikacji wariantów MLD (tj. LI-MLD, EJ-MLD i LJ-MLD) nie jest jasne, w jaki sposób można zidentyfikować do leczenia przedobjawowych pacjentów z MLD, bez rodzeństwa ze zdiagnozowanym MLD. Co ważne, problemem jest identyfikacja pacjentów, ponieważ lek Libmeldy wykazuje istotny efekt u osób z LI- i EJ-MLD przed wystąpieniem objawów, a efekt leczenia jest mniejszy, gdy pacjenci stają się objawowi

---

i wydaje się być ograniczony lub nawet utracony, gdy pacjenci już wykazują oznaki upośledzenia funkcji poznawczych i/lub znacznego upośledzenia poruszania w czasie leczenia (co wydaje się szczególnie istotnie w kontekście szacowania efektywności kosztowej terapii). [EPAR 2020, NICE 2021]

Powyższe stanowią ograniczenia oszacowania populacji kwalifikującej się do leczenia, szczególnie w związku z brakiem danych dotyczących odsetka pacjentów (nowych żywych urodzeń), u których zaleca się wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia MLD. **Brak jest możliwości określenia liczby pacjentów (nowych żywych urodzeń), u których niezbędne jest wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia MLD.**

Z uwagi na złożony proces diagnostyczny, oraz bardzo małą grupę docelową oszacowanie populacji kwalifikującej się do badania genetycznego wymaga konsultacji z ekspertami klinicznymi. **Biorąc powyższe istotne ograniczenia odstąpiono od szacowania populacji kwalifikującej się do badań genetycznych w kierunku potwierdzenia MLD.**

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

- Nowe przypadki rocznie: 3 (1-10)
- Liczba osób leczonych rocznie: 3 (1-10)
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 3, (1 - 10)
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 3, (1 - 10)
- Szacowana populacja w drugim roku: 3, (1 - 10)
- Populacja w okresie stabilnym:
- Oszacowania w okresie stabilnym będą takie same jak przedstawiono powyżej.

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Wielkość populacji w wariancie prawdopodobny oszacowano na podstawie danych z EPAR 2020 dla zapadalności dla populacji EU, natomiast dla wariantów skrajnych wskaźniki chorobowości przyjęto na podstawie badania Ługowska 2011 z polskiej populacji (chorobowość obserwowana oraz oczekiwana).

Liczbę nowych przypadków LI- oraz EJ-MLD w Polsce rocznie w wariancie prawdopodobnym oszacowano na 3 osoby (min: 1, max: 10 osób). Przyjęto że wszyscy pacjenci będą stosowali Libmeldy. Prawdopodobnie jednak nie wszyscy pacjenci będą zdiagnozowani na etapie choroby która umożliwi im zakwalifikowanie do leczenia ocenianą technologią (tj. na etapie przedobjawowym lub z wczesnymi objawami klinicznymi). Należy mieć na względzie liczne ograniczenia dotyczące zarówno przyjętych założeń, oraz niedostępności informacji jak i jakości dostępnych danych na podstawie których wyznaczano wskaźniki epidemiologiczne.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących atidarsagen autotemcel we wskazaniu leukodystrofia metachromatyczna odznaczająca się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku: - dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby; - dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-11 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

|                | Kryterium włączenia badań                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kryterium wyłączenia badań                                                                                                                    |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja      | leukodystrofia metachromatyczna odznaczająca się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku:<br><br>- dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby;<br><br>- dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych. | populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia                                                                                         |
| Interwencja    | atidarsagen autotemcel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia                                                                                                |
| Komparator     | brak ograniczeń                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                               |
| Punkty końcowe | brak ograniczeń                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                               |
| Typ badań      | poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                               |
| Inne           | publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> |

## 5.2 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego nie włączono żadnego badania pierwotnego. W opracowaniu uwzględniono dane o skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie raportu EPAR oraz ChPL Libmeldy. Dane dla skuteczności przedstawiono na podstawie EPAR pomimo wcześniejszej daty odcięcia danych niż w ChPL Libmeldy, ze względu na dokładność przedstawionych informacji.

**Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

| Badanie                                                                                                                                                                                                                                                             | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Interwencja / Komparator                                                                                                                                         | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Typ:</p> <p>otwarte, prospektywne, nierandomizowane badanie kliniczne (porównanie z niejednoczasową kontrolą o naturalnym przebiegu choroby)</p> <p>Akronim:</p> <p><b>201222</b> (raport EPAR) 2020</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Orchard Therapeutics</p> | <p>liczba ośrodków (wieloośrodkowe):</p> <p>jednoośrodkowe</p> <p>liczba ramion: 1</p> <p>randomizacja: nd</p> <p>zaślepienie: nd</p> <p>typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>okres obserwacji: średni czas dla populacji leczonej badania 201222 LI-MLD - 5,4 lat, dla EJ-MLD 3,5 lat</p> <p>(dla grupy nieleczonej NHx średnio 6,8 lat)</p> <p>inne informacje: przeprowadzono porównanie z danymi dla dopasowanych wiekowo pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby (z badania TIGET NHx)</p> | <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- postać LI-MLD przedobjawowa;</li> <li>- postać EJ-MLD przedobjawowa lub z wczesnymi objawami</li> <li>- podpisanie przez rodzica/opiekuna świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność: HIV RNA i/lub HCV RNA, i/lub HBV DNA;</li> <li>- pacjenci z chorobami nowotworowymi;</li> <li>- pacjenci ze zmianami cytogenetycznymi typowymi dla zespołów mielodysplastycznych/ostrej białaczki szpikowej;</li> <li>- pacjenci z krańcową wydolnością narządową lub jakąkolwiek inną chorobą ciężką, która w ocenie badacza uniemożliwia włączenia pacjenta do badania;</li> <li>- pacjenci uczestniczący w innych badaniach;</li> <li>- pacjenci, u których w ciągu ostatnich sześciu miesięcy przeprowadzono allogeniczny HSCT;</li> <li>- pacjenci, u których są cechy pozostałości komórek dawcy po allogenicznym HSCT.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów ogółem:</b></p> <p>51</p> <p>w grupie interwencji:</p> <p>20 (badanie 201222)</p> | <p><b>Interwencja:</b></p> <p>Libmeldy</p> <p>2-20 × 10<sup>6</sup>, CD34+ komórek/kg</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>NHx</p> <p>naturalny przebieg choroby</p> | <p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywność ARSA - znaczący wzrost resztkowej aktywności ARSA w 2 roku po leczeniu w porównaniu do wartości przed leczeniem; aktywność mierzona w PBMC.</li> <li>- punktacja GMFM (ang. <i>gross motor function measurement</i>) - zmniejszenie progresji klinicznej zaburzeń ruchowych w okresie 2 lat po leczeniu w porównaniu do progresji u nieleczonych chorych MLD z badania TIGET - NHx.</li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- % LV - trwałe wszczepienie komórek poddanych transdukcji, co jest niezbędnym warunkiem wstępnym do osiągnięcia korzyści klinicznych korzyści.</li> <li>- MRI mózgu - ocena skuteczności procedury w zmniejszeniu postępu demielinizacji w centralnym i PNS (jak również atrofii w OUN) w ciągu 2 lat po leczeniu w porównaniu do uczestników badania TIGET NHx.</li> <li>- test neuro-psychologiczny - ocena skuteczności w zmniejszeniu progresji zaburzeń poznawczych 2 lata po leczeniu.</li> <li>- przeżycie - ocena przeżycia pomiędzy osobami leczonymi i danymi NHx.</li> <li>- aktywność ARSA mierzona w BM i CSF.</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul> |

|  |  |                                                                                 |  |  |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------|--|--|
|  |  | w grupie komparatora:<br>31 (niejednoczesna nieleczona kohorta z badania TIGET) |  |  |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------|--|--|

Głównym źródłem w EPAR było badanie rejestracyjne o nazwie 201222 – otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne z jedną grupą, oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność na podstawie analizy wyników pacjentów z MLD o wczesnym początku, leczonych produktem Libmeldy w postaci świeżej (niepoddanej kriokonserwacji). W raporcie EPAR wymieniono także dodatkowe badania: 3 programów rozszerzonego dostępu z Libmeldy w postaci świeżej: CUP 207394 (n=1 pacjent EJ-MLD), HE 205029 (n= 3 pacjentów LI-MLD), CUP 206258 (5 pacjentów, w tym 4 pacj. LI-MLD i 1 pacj. EJ-MLD), oraz badanie 205756 (n= 4 pacjentów, w tym 2 pacj. EJ i 2 pacj. LI) – otwarte badanie z jedną grupą, mające na celu ocenę kriokonserwowanej (handlowej) postaci produktu Libmeldy. Dla części punktów końcowych przeprowadzono porównanie z wynikami niejednoczesnej kontroli z innego badania, gdzie pacjenci nie byli poddawani leczeniu (naturalny przebieg choroby, NHx).

### 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W wyniku przeglądu badań na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono 3 zarejestrowane badania kliniczne dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania Libmeldy (OTL-200, atidarsagene autotemcel) w populacji MLD, w tym badanie 201222, które jest badaniem rejestracyjnym. Jedno badanie jest w fazie rekrutacji uczestników, 2 badania są aktywne nie rekrutujące (planowane zakończenie badań w latach od 09 kwietnia 2023 do stycznia 2032). Jedno odnalezione badanie jest fazy 1/2, jedno badań fazy 2 oraz jedno badanie fazy 3.

1.

**Nazwa badania** OTL-200-7, NCT04283227 (Tytuł: *An Open Label, Non-randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Infusion of OTL-200 in Patients With Late Juvenile (LJ) Metachromatic Leukodystrophy (MLD)*)

**Faza** 3

**Aktualny status badania** Rekrutacja

**Linia leczenia** nie dotyczy

**Data rozpoczęcia** 31 grudnia 2020

**Data międzyokresowa** brak informacji

**Data zakończenia** styczeń 2032 (szacowana)

**Liczba pacjentów** 6 (szacowana)

**Źródło informacji** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283227>

**Data publikacji wyników** brak informacji

2.

**Nazwa badania** 205756, NCT03392987 (Tytuł: *A Single Arm, Open Label, Clinical Study of Cryopreserved Autologous CD34+ Cells Transduced With Lentiviral Vector Containing Human ARSA cDNA (OTL-200), for the Treatment of Early Onset Metachromatic Leukodystrophy (MLD)*)

**Faza** 2

**Aktualny status badania** aktywne, nie rekrutuje

**Linia leczenia** nie dotyczy

**Data rozpoczęcia** 25 stycznia 2018

**Data międzyokresowa** brak informacji

**Data zakończenia** sierpień 2028 (szacowana)

**Liczba pacjentów** 10 (aktualnie)

**Źródło informacji** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03392987>

**Data publikacji wyników** brak informacji

3.

**Nazwa badania** 201222, NCT01560182 (Tytuł: *A Phase I/II Clinical Trial of Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy*)

**Faza** I/II

**Aktualny status badania** aktywne, nie rekrutuje

**Linia leczenia** nie dotyczy

**Data rozpoczęcia** 9 kwietnia 2010

**Data międzyokresowa** brak informacji

---

**Data zakończenia** 9 kwietnia 2023 (szacowana)

**Liczba pacjentów** 20 (aktualnie)

**Źródło informacji** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01560182>

**Data publikacji wyników** *brak informacji*

## 5.4 Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z *Risk of bias Tool 2.0* w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

#### **Badanie 201222**

**Tabela 7. Ocena jakości badania wg NICE**

| Oceniana domena                                                    | Wynik oceny |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe?                                   | Nie         |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?                 | Tak         |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?   | Tak         |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych?                      | Tak         |
| Czy badanie było prospektywne?                                     | Tak         |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | Nie         |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?              | Tak         |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?                   | Tak         |

Suma punktów: 6

#### **Podsumowanie oceny jakości badań:**

Jakość badania rejestracyjnego 201222 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 6/8 pkt. Jeden punkt odjęto z uwagi na fakt, że badanie było prowadzone wyłącznie w jednym ośrodku, oraz jeden punkt za brak stwierdzenia, iż rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekwentny.

### 5.4.2. Opis komparatora

W badaniu nie stosowano komparatora. Wyniki porównano z naturalnym przebiegiem choroby (wyniki dopasowane wiekowo z populacji pacjentów z innego badania, TIGET NHx).

Ze względu na brak skutecznych opcji terapeutycznych dla MLD, porównanie z przebiegiem naturalnym choroby można uznać za wystarczające.

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

#### **Śmiertelność**

W ramach drugorzędowego punktu oceniano przeżycie.

#### **Jakość życia**

---

Nie oceniano bezpośrednio jakości życia.

### **Wyleczenie**

Nie oceniano.

### **Surowotowe**

Skuteczność kliniczną oceniano pierwotnie na podstawie wyniku w skali *Gross Motor Function Measure* (GMFM)\*, pierwszorzędnym punktem końcowym. Całkowity wynik GMFM dwa lata po leczeniu stanowiła pierwszorzędnym punktem końcowym. Opóźnienie progresji o 10% w całkowitym wyniku GMFM u leczonych uczestników w porównaniu do równoległej historycznej grupy kontrolnej (NHx, naturalny przebieg) było docelową wielkością efektu.

Drugim równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym była aktywność ARSA (w komórkach krwi obwodowej [PBMC] i płynie mózgowo-rdzeniowym). Istotny ( $\geq 2$  SD) wzrost resztkowej aktywności ARSA mierzonej w PBMC po dwóch latach w porównaniu z wartościami sprzed leczenia, było docelową wielkością efektu.

Pozostałe, drugorzędowe surowotowe punkty końcowe obejmowały szybkość przewodnictwa nerwowego (NCV), obrazowanie mózgu rezonansem magnetycznym (MRI), klasyfikację funkcji motoryki dużej (GMFC-MLD, testy neuropsychologiczne, ocenę neurologiczną, wszczepienie (komórki transdukowane wektorem lentiwirusowym, liczba kopii wektora [VCN]).

Dane bezpieczeństwa przedstawiono dla zintegrowanej populacji badań 201222 oraz badań dodatkowych (w sumie 29 pacjentów).

\* GMFM to narzędzie do oceny funkcji motoryki dużej (w badaniu użyto prawdopodobnie GMFM-88) składa się z 88 pozycji podzielonych na pięć domen: leżenie i obracanie się; siedzenie; pełzanie i kłęczenie; stanie; oraz chodzenie, bieganie i skakanie. Każde z 88 pytań jest punktowane od 0 do 3 (maksymalna liczba punktów = 264), a wynik prezentowany jest procentowo (0–100%) na podstawie stosunku do wyniku maksymalnego, gdzie 0% odpowiada utracie wszelkich dobrowolnych ruchów. Wynik GMFM jest również związany z wiekiem; w wieku 60 miesięcy (5 lat) większość zdrowych dzieci osiągnie swój maksymalny wynik, zbliżony do 100%.

#### **5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania**

Badanie było jednoramienne, typu otwartego, jednak przeprowadzono porównanie dla części punktów końcowych z danymi dopasowanych wiekowo pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby (z badania TIGET, NHx).

Analizę przeprowadzono w subpopulacjach podzielonych ze względu na postać choroby – LI-MLD oraz EJ-MLD. Dodatkowo, w ramach subpopulacji EJ-MLD wydzielono grupy chorych przedobjawowych oraz z wczesnymi objawami choroby.

Łącznie do badania 201222 włączono 22 osoby. Dwoje z tych 22 pacjentów zostało wycofanych z badania przed rozpoczęciem leczenia. Jeden pacjent z EJ-MLD został wycofany przez badacza podczas wizyty początkowej ze względu na szybką progresję choroby. Drugi badany wycofał zgodę przed leczeniem.

Na poszczególnych wykresach aktywności ARSA w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) można zauważyć spadek poziomu aktywności ARSA, którego nie można wyjaśnić zmiennością testu. Pozostaje niejasne, czy poziomy aktywności ARSA w CSF utrzymują się w czasie, ponieważ obserwowany spadek poziomów ARSA miał miejsce w ostatniej części obserwacji. Postawiono hipotezę, że ponieważ aktywność ARSA jest znormalizowana w oparciu o całkowite białko CSF, spadek jest spowodowany wzrostem białka w CSF w czasie u pacjentów z MLD, jednak nie udało się tego zweryfikować. Wnioskodawca wskazał na dalszą ocenę tego związku, co umożliwiłoby ocenę aktywności ARSA w CSF jako czynnika predykcyjnego powodzenia leczenia lub wyjaśnienia niepowodzenia.

Nie można było określić spójnej korelacji między przywróceniem normalnej aktywności ARSA a korzyścią kliniczną pod względem zmniejszenia pogorszenia funkcji motoryki dużej, co kwestionuje aktywność ARSA jako równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym do przewidywania korzyści klinicznych.

#### **5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania**

Na podstawie raportu EPAR zidentyfikowano najważniejsze ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- 
- brak równoległej grupy kontrolnej w badaniu klinicznym;
  - porównanie przeprowadzono z grupą pacjentów z naturalną historią choroby z innego badania (TIGET, NHx);
  - badanie otwarte;
  - badanie w toku; przedstawione dane nie są ostateczne;
  - w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, jak przeżycie całkowite i jakość życia;
  - jakość życia nie była oceniana bezpośrednio;
  - mała liczebność populacji badanej;
  - niezintegrowane wyniki pacjentów z badania 201222 z wynikami pacjentów z badań dodatkowych;
  - pacjenci w badaniu rejestracyjnym leczeni byli „świeżą”, nie mrożoną formacją produktu leczniczego, podczas gdy komercyjnie produkt leczniczy ma być dostępny pod postacią krioprezerwowaną, a badanie porównujące te dwie postaci jest w toku (205756);
  - czas obserwacji jest ograniczony dla tego typu terapii, co uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa, długoterminowa skuteczność będzie oceniona w dalszych badaniach po rejestracyjnych;
  - wysoka międzyosobnicza zmienność różnych wyników klinicznych wpływająca na oszacowanie ostatecznych wyników odnoszących się do skuteczności.

#### **5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania**

- mała liczebność populacji,
- nierandomizowana i niejednoczesna grupa kontrolna (dane z badania naturalnego przebiegu choroby),
- dane z badania nie są ostateczne, ocena pierwszorzędowych punktów końcowych zawarta w raporcie EMA miała miejsce po 2 latach, badanie jest w toku;
- w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, jak przeżycie całkowite i jakość życia;
- czas obserwacji jest ograniczony dla tego typu terapii, co uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat długoterminowej skuteczności.

---

## 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

### Badanie 201222

Badanie rejestracyjne 201222 jest klinicznym jednoramiennym, otwartym badaniem I/II fazy. Jakość metodologiczna badania w skali NICE została oceniona na 6/8 punktów. Charakter wskazania wpływa na trudności związane z rekrutacją dużej liczby pacjentów do badania, przez co liczba uczestników badania jest stosunkowo niewielka, co stanowi jedno z głównych ograniczeń analizy. Ponadto brak równoczesnej grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone niepewnością, jednak pewnych danych dostarcza porównanie wyników leczenia pacjentów z badania TIGET z dopasowaną pod względem wieku grupą z badania dotyczącego historii naturalnej choroby.

W zakresie pierwszorzędowych punktów nie są oceniane istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak przeżycie całkowite czy jakość życia. Równorzędnymi punktami pierwszorzędowymi są poprawa aktywności ARSA oraz poprawa punktacji GMFM (ang. *gross motor function measurement*). Przeżycie oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych, jakość życia nie była oceniana bezpośrednio, większość punktów końcowych w analizie to punkty surogatowe.

W ramach przeglądu systematycznego na dzień wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji pełnotekstowej dla badania głównego/rejestracyjnego. W opracowaniu uwzględniono dane o skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie raportu EPAR oraz ChPL Libmeldy. Dane dla skuteczności przedstawiono na podstawie EPAR pomimo wcześniejszej daty odcięcia danych niż w ChPL Libmeldy, ze względu na dokładność przedstawionych informacji.

Czas obserwacji wydaje się ograniczony dla tego typu terapii, wyniki przedstawione w raporcie EPAR oceniano po 2 latach obserwacji, jednak badanie jest w toku i nie jest to ostateczna analiza. Uwzględniając powyższe ograniczenia wnioskowanie na podstawie zebranych danych obarczone jest niepewnością.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Badanie 1                                 | 201222 (raport EPAR), 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Punkt końcowy 1                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Charakterystyka populacji                 | Postać późna niemowlęca LI-MLD<br>(LI-MLD TIGET NHx (n = 9) vs LI-MLD Libmeldy (n = 8))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Poziom dowodów naukowych                  | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),<br>Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną                                                                                                                                                                                            |
| Kategoria punktów końcowych               | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Typ punktu końcowego                      | Pierwszorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Nazwa punktu końcowego                    | punktacja GMFM (%), 2 lata po terapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Parametr                                  | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Typ parametru                             | MD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Wartość parametru                         | 65,10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 41,60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 88,60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Wartość p                                 | <0,001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Parametr interwencja                      | 72,50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Parametr komparator                       | 7,40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Wykres Kaplana-Meiera                     | [wykresy: Całkowity wynik GMFM (%) pacjentów, którzy otrzymali Libmeldy (kolor niebieski) i nieleczonych pacjentów z MLD włączonych do badania TIGET NHx (kolor żółty) przedstawiono graficznie na wykresach. Czarną ciągłą linią przedstawiono wynik nieleczzonego rodzeństwa, jeśli dostępny. Przewidywana mediana wyniku dla zdrowych dzieci jest reprezentowana przez szarą linię. Pionową przerywaną linią oznaczono przewidywany lub rzeczywisty wiek zachorowania każdego pacjenta leczonego Libmeldy] |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <p><b>Figure 13: Late Infantile Subgroup: Panel Plot of Gross Motor Function Measure Total Score (%) Over Time Compared to TIGET NHx Data**</b></p> <p>[1] Untreated sibling data is a subset of NHx data.<br/> [2] If there are 2 reference lines for "Age/Predicted Age of Onset," this reflects the range given in the eCRF.<br/> [3] Healthy children data from Dr. Palisano and colleagues, who provided access to the anonymous age and GMFM-88 data on 60 subjects in the "No CP" group as reported in (Palisano, 1997).<br/> **figure adapted by Assessor to include:<br/> - Dose (CD 34+ cells/kg)<br/> - ARSA CSF activity levels indicated measured 2 years post treatment (primary endpoint marked by applicant).<br/> *neurological scores hinting at early progression (Patient 1, 5, 6, 9)<br/> - busulfan conditioning: SMAC and MAC treatment indicated with corresponding AUCs.<br/> Note: As of Protocol Amendment 11, the drug product name has been changed from GSK2696274 to Libmeldy-f.</p> |
| Komentarz                                 | <p>Średni całkowity wynik GMFM u pacjentów LI-MLD leczonych Libmeldy w drugim roku po leczeniu wyniósł 72,5 w porównaniu z 7,4 u pacjentów z NHx (różnica 65,1 punktów, 95% CI 41,6; 88,6), <math>p &lt; 0,001</math>.</p> <p>U większości pacjentów LI-MLD wynik GMFM był wyższy w porównaniu do nieleczzonego rodzeństwa, lub nieleczzonej grupy TIGET NHx.</p> <p>Spośród 8 przedobjawowych pacjentów LI-MLD w czasie leczenia, 4 przez cały okres obserwacji znajdowało się w zakresie funkcji motoryki dużej obserwowanej w zdrowej kohorcie dzieci w podobnym wieku. Wszyscy 4 przedobjawowi pacjenci z LI-MLD, którzy po terapii wykazali wyniki GMFM poniżej wyników w zdrowej kohorcie w podobnym wieku, mieli nieprawidłowe wyniki badania neurologicznego w punkcie wyjściowym.</p>                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Punkt końcowy 2</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Charakterystyka populacji                 | <p>Postać późna niemowlęca LI-MLD<br/> (LI-MLD (n=15) vs LI-MLD Libmeldy (n=8))</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Poziom dowodów naukowych                  | <p>E:<br/> Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (&gt;2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),<br/> Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kategoria punktów końcowych               | Punkty końcowe zastępcze/surowaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Typ punktu końcowego                      | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Nazwa punktu końcowego                    | MRI mózgu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Parametr                                  | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Typ parametru                             | MD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Wartość parametru                         | -11,80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | -15,40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | -8,10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Wartość p                                 | <0,001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Parametr interwencja                      | 2,10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Parametr komparator                       | 13,90                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Wykres Kaplana-Meiera                     | <p><b>Figure 16: Late Infantile Subgroup: Panel Plot of Brain Magnetic Resonance Imaging Total Score Over Time Compared to TIGET NHx Data</b></p> <p>[1] Untreated sibling data is a subset of NHx data.<br/> [2] If there are 2 reference lines for "Age/Predicted Age on Onset," this reflects the range given in the eCRF.<br/> Note: As of Protocol Amendment 11, the drug product name has been changed from GSK2696274 to Libmeldy-f. Source: Listing 2.44</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Komentarz                                 | <p>Stabilizację całkowitego wyniku MRI mózgu zaobserwowano między 2. a 3. rokiem po terapii u wszystkich pacjentów z LI z wyjątkiem dwóch pacjentów (Pacjenci 4 i 6, rysunek), u których nastąpiła stabilizacja później w 3. roku. Średnia różnica w całkowitej punktacji MRI między pacjentami LI-MLD leczonymi Libmeldy a pacjentami z grupy NHx, która wyniosła -11,8 (2,1 vs 13,9; 95%CI: -15,4, -8,1; p&lt;0,001)</p> <p>U wszystkich uczestników LI-MLD przedobjawowych w momencie leczenia (8/9), ustabilizował się znacząco niższy całkowity wynik MRI (≤4,25) niż u nieleczonych uczestników NHx w porównywalnym wieku 53 miesięcy, co potwierdza istotny efekt leczenia Libmeldy w odniesieniu do typowych zmian w mózgu (demielinizacja i atrofia) obserwowanych w MLD.</p> |
| <b>Punkt końcowy 3</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Charakterystyka populacji                 | <p>Postać późna niemowlęca LI-MLD</p> <p>(LI-MLD TIGET NHx (n=19) vs LI-MLD Libmeldy (n=9))</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Poziom dowodów naukowych                  | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Kategoria punktów końcowych               | przeżycie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Typ punktu końcowego                      | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nazwa punktu końcowego                    | przeżycie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parametr                                  | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Typ parametru                             | Mediana szacowanego wieku do śmierci (miesiące)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 68,40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 160,80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Wartość p                                 | 0,062                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Parametr komparator                       | 134,90                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Komentarz                                 | <p>Podczas ostatniej wizyty obserwacyjnej z badania objętej raportem EPAR 2020, średni czas obserwacji dla wszystkich leczonych pacjentów z LI-MLD wynosi 5,4 roku (zakres od 2,98 do 7,51 lat) i wszyscy pacjenci pozostawali przy życiu (całkowite przeżycie 100%). W kohorcie NHx nastąpiło 12/19 zgonów (szacowana mediana wieku do śmierci – 134,9 mies vs wartość nieznana, 95%CI: 68,4, 160,8, p = 0,062).</p> <p>Ponieważ w podgrupie LI-MLD leczonej preparatem Libmeldy nie wystąpiły żadne zgony, nie jest dostępna żadna mediana czasu przeżycia.</p> |
| <b>Punkt końcowy 4</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Charakterystyka populacji                 | Postać wczesna młodzieńcza EJ-MLD, cała grupa (EJ-MLD TIGET NHx (n=11) vs EJ-MLD L bmeldy (n=9))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Poziom dowodów naukowych                  | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Kategoria punktów końcowych               | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Typ punktu końcowego                      | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Nazwa punktu końcowego                    | MRI mózgu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Parametr                                  | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Typ parametru                             | MD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Wartość parametru                         | -4,10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | -9,60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 1,30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Wartość p                                 | 0,123                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Parametr interwencja                      | 9,10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Parametr komparator                       | 13,20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komentarz                                 | W pełnej populacji EJ-MLD różnica pomiędzy EJ-MLD a NHx w badaniu MRI mózgu wynosiła -4,1 punktu, (9,1 vs 13,2; 95%CI: -9,6, 1,3; p = 0,12).                                                                                                                                                                       |
| <b>Punkt końcowy 5</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Charakterystyka populacji                 | Postać wczesna młodzieńcza EJ-MLD, cała grupa<br>(EJ-MLD TIGET NHx (n=11) vs EJ-Libmeldy (n=9))                                                                                                                                                                                                                    |
| Poziom dowodów naukowych                  | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),<br>Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną |
| Kategoria punktów końcowych               | Punkty końcowe zastępcze/surowaty                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Typ punktu końcowego                      | Pierwszorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nazwa punktu końcowego                    | punktacja GMFM (%), 2 lata po terapii                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Parametr                                  | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Typ parametru                             | MD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Wartość parametru                         | 39,80                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 9,60                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 70,10                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Wartość p                                 | 0,026                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Parametr interwencja                      | 76,50                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Parametr komparator                       | 36,30                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Komentarz                                 | Dla pełnej grupy EJ-MLD średni całkowity wynik GMFM po 2 latach wyniósł 76,5 dla grupy leczonej L bmeldy w porównaniu z 36,3 punktu dla NHx (różnica 39,8 punktów; 95% CI: 9,6; 70,1; p = 0,026).                                                                                                                  |
| <b>Punkt końcowy 6</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Charakterystyka populacji                 | Postać wczesna młodzieńcza EJ-MLD, cała grupa<br>(EJ-MLD TIGET NHx (n=12) vs EJ-MLD L bmeldy (n=11))                                                                                                                                                                                                               |
| Poziom dowodów naukowych                  | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),<br>Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną |
| Kategoria punktów końcowych               | przeżycie                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Typ punktu końcowego                      | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Nazwa punktu końcowego                    | Przeżycie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Parametr                                  | Parametr względny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Typ parametru                             | HR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Wartość parametru                         | 1,85                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 0,26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 13,30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Wartość p                                 | 0,537                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Komentarz                                 | <p>W grupie EJ-MLD leczonych lekiem Libmeldy z powodu progresji choroby zmarło 2 z 11 (18%) pacjentów, a wśród uczestników badania TIGET NHx 3 z 12 (21%) zmarło w czasie analizy okresowej.</p> <p>W podgrupach ze względu na stan pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- żaden z leczonych przedobjawowych pacjentów z EJ-MLD nie zmarł;</li> <li>- 2 z 7 pacjentów z objawowej podgrupy EJ-MLD leczonych lekiem Libmeldy zmarło z powodu progresji choroby.</li> </ul> |
| <b>Punkt końcowy 7</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Charakterystyka populacji                 | Postać wczesna młodzieńcza przedobjawowa EJ-MLD<br>(Pre-symptomatic EJ-MLD Libmeldy vs EJ-MLD NHx)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Poziom dowodów naukowych                  | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną                                                                                                                                                                            |
| Kategoria punktów końcowych               | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Typ punktu końcowego                      | Pierwszorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Nazwa punktu końcowego                    | punktacja GMFM (%), 2 lata po terapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Parametr                                  | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Typ parametru                             | MD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Wartość parametru                         | 52,40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 25,10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 79,60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wartość p                   | 0,008                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Parametr interwencja        | 96,70                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Parametr komparator         | 44,30                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Wykres Kaplana-Meiera       | <p><b>Figure 14: Pre-Symptomatic Early Juvenile subgroup: Panel Plot of Gross Motor Function Measure Total Score (%) Over Time Compared to TIGET NHx Data*</b></p>                                                                                                                                              |
| Komentarz                   | W przypadku przedobjawowej EJ-MLD średni skorygowany wynik całkowity GMFM w 2. roku po leczeniu wyniósł 96,7%. Różnica w porównaniu z grupą NHx wyniosła 52,4% (95% CI: 25,1; 79,6, p = 0,008).                                                                                                                 |
| <b>Punkt końcowy 8</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Charakterystyka populacji   | Postać wczesna młodzieńcza przedobjawowa EJ-MLD<br>(Pre-symptomatic EJ-MLD Libmeldy vs EJ-MLD NHx)                                                                                                                                                                                                              |
| Poziom dowodów naukowych    | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Typ punktu końcowego        | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Wyniki dla punktu końcowego |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Nazwa punktu końcowego      | MRI mózgu                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Parametr                    | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Typ parametru               | różnica                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Wartość parametru           | -10,70                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Wartość p                   | <0,001                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Parametr interwencja        | 5,00                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parametr komparator                       | 15,7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Komentarz                                 | <p>W przypadku przedobjawowego EJ-MLD, różnica w skorygowanej średniej całkowitej punktacji MRI pomiędzy pacjentami leczonymi Libmeldy a uczestnikami NHx wynosiła -10,7 (95%CI: bd; p&lt;0,001)*.</p> <p>*Wynik z tabeli 25, str.148 – 150 raportu EPAR. W tabeli 10 str. 80-83 raportu EPAR zaprezentowano różnicę jako wartość dodatnią 10,7, dla której 95% CI: 7,00, 14,40; p&lt;0,001.</p> |
| <b>Punkt końcowy 9</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Charakterystyka populacji                 | <p>Postać wczesna młodzieńcza objawowa EJ-MLD</p> <p>(symptomatic EJ-MLD Libmeldy vs EJ-MLD NHx)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Poziom dowodów naukowych                  | <p>E:</p> <p>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (&gt;2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną</p>                                                                    |
| Kategoria punktów końcowych               | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Typ punktu końcowego                      | Pierwszorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Nazwa punktu końcowego                    | punktacja GMFM (%), 2 lata po terapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Parametr                                  | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Typ parametru                             | MD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Wartość parametru                         | 28,70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | -14,10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 71,50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Wartość p                                 | 0,35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Parametr interwencja                      | 60,70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Parametr komparator                       | 32,00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wykres Kaplana-Meiera       | <p><b>Figure 15: Early-Symptomatic Early Juvenile Subgroup: Panel Plot of Gross Motor Function Measure Total Score (%) Over Time Compared to TIGET NHx Data*</b></p> <p>[1] Untreated sibling data is a subset of NHx data.<br/> [2] If there are 2 reference lines for "Age/Predicted Age of Onset," this reflects the range given in the eCRF.<br/> [3] Healthy children data from Dr. Palisano and colleagues, who provided access to the anonymous age and GMFM-88 data on 60 subjects in the "No CP" group as reported in (Palisano, 1997).<br/> The triangle included in all panels represent the baseline value measured for one subject who was not treated due to rapid disease progression.<br/> *figure adapted by Assessor to include:<br/> - Dose (CD 34+ cells/kg)<br/> - ARSA CSF activity levels indicated measured 2 years post treatment (primary endpoint marked by applicant).<br/> - busulfan conditioning: SMAC and MAC treatment indicated with corresponding AUCs<br/> Note: As of Protocol Amendment 11, the drug product name has been changed from GSK2696274 to Libmeldy-f.</p> |
| Komentarz                   | <p>W przypadku objawowej EJ-MLD średni skorygowany wyn k całkowity GMFM w 2. roku po leczeniu wyniósł 60,7%. Różnica w porównaniu z grupą NHx wyniosła 28,7% (95% CI: -14,1; 71,5, p = 0,35).</p> <p>W 3. roku różnica w efekcie leczenia wyniosła 43,9% (59,8% vs 15,9%; p = 0,054). W 4. i 5. roku różnica ta została potwierdzona (42,9% dla obu: 53,6% vs. 10,7% [p = 0,054] i 50,3% vs. 7,4% [p = 0,107]).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Punkt końcowy 10</b>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Charakterystyka populacji   | <p>Postać wczesna młodzieńcza objawowa EJ-MLD<br/> (symptomatic EJ-MLD Libmeldy vs EJ-MLD NHx)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Poziom dowodów naukowych    | <p>E:<br/> Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (&gt;2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),<br/> Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Typ punktu końcowego        | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Wyniki dla punktu końcowego |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Nazwa punktu końcowego      | MRI mózgu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Parametr                    | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Typ parametru               | różnica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Wartość parametru           | -5,80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Wartość p                   | 0,21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Parametr interwencja        | 13,50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Parametr komparator         | 19,30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komentarz                                 | <p>Dla objawowej postaci EJ-MLD, różnica w średniej całkowitej punktacji MRI pomiędzy leczonymi uczestnikami badania i nieleczoną grupą NHx wynosiła -5,8 (95% CI: bd; p = 0,21)*.</p> <p>*Wynik z tabeli 25, str.148 – 150 raportu EPAR. W tabeli 10 str. 80-83 raportu EPAR zaprezentowano różnicę jako wartość dodatnią 5,8, dla której 95% CI: -4,00, 15,50; p=0,21.</p> |
| <b>Punkt końcowy 11</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Charakterystyka populacji                 | postać późna niemowlęca LI-MLD, Libmeldy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Poziom dowodów naukowych                  | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną                                                              |
| Kategoria punktów końcowych               | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Typ punktu końcowego                      | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Nazwa punktu końcowego                    | aktywność ARSA (nmol/mg/h) w CSF, 2 lata po terapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Parametr                                  | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Typ parametru                             | średnia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Wartość parametru                         | 0,8520                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 0,5810                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 1,2510                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Komentarz                                 | Poziom aktywności ARSA w CSF na początku badania przed leczeniem był poniżej dolnej granicy oznaczalności (LLOQ, 0,0032 nmol/g/h). Po leczeniu, w 6 miesiącu poziom aktywności ARSA w CSF był wykrywalny, rok po leczeniu osiągnięto poziom 0,9745 nmol/mg/h, po 2 latach 0,852 nmol/mg/h (95%CI: 0,581, 1,251), a po 5 latach aktywność wyniosła 0,4726 nmol/mg/h.          |
| <b>Punkt końcowy 12</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Charakterystyka populacji                 | postać wczesna młodzieńca EJ-MLD, L bmeldy, cała grupa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Poziom dowodów naukowych                  | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną                                                              |
| Kategoria punktów końcowych               | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Typ punktu końcowego                      | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Nazwa punktu końcowego                    | aktywność ARSA (nmol/mg/h) w CSF, 2 lata po terapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parametr                                  | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Typ parametru                             | średnia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Wartość parametru                         | 0,64                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Przedział ufności (95%CI) - dolna granica | 0,37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Przedział ufności (95%CI) - górna granica | 1,13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Wykres Kaplana-Meiera                     | <p><b>Figure 11: Pre-symptomatic Early Juvenile: Panel Plot of ARSA Activity in Cerebrospinal Fluid Over Time (nmol/mg/h)</b></p> <p><b>Figure 12: Early-symptomatic Early Juvenile Subgroup (ITT Population; N=7) Panel Plot of ARSA Activity in Cerebrospinal Fluid Over Time (nmol/mg/h)</b></p> <p>Note: Values <math>\leq 0</math> were imputed at LLOQ. LLOQ was 0.0032 nmol/mg/h.<br/> Note: Geometric mean and 95% CI were presented where there were at least 3 subjects with non-missing data.<br/> Note: The reference range represents data from a cohort of paediatric reference donors as per Perugia reference range report.</p> <p>Note: Four subjects (Patient 10, 11, 12, 13) were pre-symptomatic at Libmeldy-f administration, and seven subjects (Patient 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) were early-symptomatic at Libmeldy-f administration.</p> |
| Komentarz                                 | <p>Podobnie jak w subpopulacji LI-MLD, poziom aktywności ARSA w CSF wzrosły z poziomu poniżej progu wykrywalności do zakresów raportowanych dla zdrowych pacjentów. Po 6. miesiącach poziom aktywności ARSA był wykrywany u wszystkich pacjentów przy średnim poziomie 0,47 nmol/mg/h (95% CI: 0,34, 0,65) i średnim poziomie 0,6352 nmol/mg/h po roku od zakończenia leczenia, po 2 latach 0,64 nmol/mg/h (95%CI: 0,37, 1,13), a 5 lat po leczeniu średnia aktywność ARSA w CSF wynosiła 1,67 nmol/mg/h dla całej grupy EJ-MLD.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Punkt końcowy 13</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Charakterystyka populacji                 | postać późna niemowlęca, LI-MLD Libmeldy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Poziom dowodów naukowych                  | <p>E:</p> <p>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (&gt;2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kategoria punktów końcowych               | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Typ punktu końcowego                      | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Wyniki dla punktu końcowego               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Nazwa punktu końcowego                    | Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Komentarz                                 | Wyniki dla GMFM-MLD, szybkość przewodzenia nerwowego, test neuropsychologiczny, wyniki zgłaszane przez rodziców były zgodne z efektami obserwowanymi dla GMFM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Punkt końcowy 14            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Charakterystyka populacji   | postać wczesna młodzieńcza EJ-MLD, L bmeldy, cała grupa                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Poziom dowodów naukowych    | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),<br>Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną                 |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Typ punktu końcowego        | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Wyniki dla punktu końcowego |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nazwa punktu końcowego      | Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Komentarz                   | W pełnej grupie pacjentów EJ-MLD wyniki dla GMFM-MLD, szybkość przewodzenia nerwowego, test neuropsychologiczny, wyniki zgłaszane przez rodziców były zgodne z efektami obserwowanymi dla GMFM. Funkcje poznawcze (ang. cognitive performance) u większości pacjentów LI-MLD mieściły się w zakresie określonym dla osób zdrowych. |
| Punkt końcowy 15            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Charakterystyka populacji   | Postać wczesna młodzieńcza przedobjawowa EJ-MLD, Libmeldy                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Poziom dowodów naukowych    | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),<br>Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną                 |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Typ punktu końcowego        | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Wyniki dla punktu końcowego |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nazwa punktu końcowego      | Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Komentarz                   | Przedobjawowi pacjenci EJ-MLD uzyskali wyniki GMFC-MLD, prędkości przewodnictwa nerwowego, testów neuropsychologicznych w zakresie podanym dla osób zdrowych.                                                                                                                                                                      |
| Punkt końcowy 16            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Charakterystyka populacji   | Postać wczesna młodzieńcza objawowa EJ-MLD, Libmeldy                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Poziom dowodów naukowych    | E:<br>Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),<br>Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną                 |
| Kategoria punktów końcowych | Punkty końcowe zastępcze/surogaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Typ punktu końcowego        | Drugorzędowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Wyniki dla punktu końcowego |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa punktu końcowego      | Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Komentarz                   | Przez cały okres obserwacji, 6/8 osób z objawową EJ-MLD pozostawało stabilnych i powyżej progu poważnych zaburzeń poznawczych ( $IQ \geq 55$ ) z istotną statystycznie różnicą w porównaniu z grupą kontrolną NHx w roku 2 ( $IQ$ 88,9 vs. 31,9 w grupie kontrolnej NHx; różnica w leczeniu 61,1, $p = 0,029$ ), w roku 3 (89,4 vs. 17,6; różnica w leczeniu 71,8, $p = 0,013$ ), w roku 4 (81,9 vs. 15,2; różnica w leczeniu 66,8, $p = 0,026$ ), ale nie w roku 5 (48,2 vs. 9,8). U 4/5 osób, które spełniałyby obecnie proponowane kryteria leczenia (tj. $IQ > 85$ i $GMFC-MLD \leq 1$ ), funkcje poznawcze mieściły się w normalnym zakresie osób zdrowych. |

---

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

### Badanie 201222

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Libmeldy

Należy mieć na uwadze, że dane w ChPL są przedstawione dla liczniejszej populacji niż w raporcie EPAR, ze względu na aktualizację ChPL (aktualny z dn. 24.11.2021) i późniejszą datę odcięcia danych, niż w EPAR opublikowanym w dn. 22.12.2020 (podano daty odcięcia danych: badanie 201222 – w dn. 30.03.2018, program rozszerzonego dostępu – w dn. 05.01.2018 i 5.12.2018, oraz badanie 205756 – w dn. 14.03.2019).

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Libmeldy oceniano u 35 pacjentów z MLD.

Mediana czasu obserwacji kontrolnej w zintegrowanym zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, obejmującym 29 pacjentów leczonych postacią świeżą (badaną), wynosiła 4,51 roku (zakres: 0,64 do 8,85 lat). Zmarło 3 pacjentów a w fazie obserwacji kontrolnej pozostało 26 pacjentów.

- Postać późna niemowlęca:

W momencie zintegrowanej analizy danych, tj. przy medianie czasu obserwacji kontrolnej wynoszącej 3,035 roku po leczeniu (zakres: 0,99 do 7,51), żaden z 16 pacjentów w leczonej podgrupie LI-MLD (wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego w momencie leczenia przedobjawowi) nie zmarł (przeżycie całkowite 100%). Czwerej przedobjawowi pacjenci LI-MLD przeżyli 6 albo więcej lat po leczeniu, a 2 przedobjawowi pacjenci LI-MLD przeżyli 7 albo więcej lat po leczeniu. Dla porównania 12 z 19 (63,2%) nieleczonych pacjentów LI-MLD w badaniu NHx zmarło w momencie analizy.

- Postać wczesna młodzieńcza:

Porównywalne przeżycie całkowite obserwowano w leczonych i nieleczonych grupach EJ-MLD, z medianą czasu obserwacji kontrolnej wynoszącą 3,49 roku po leczeniu (zakres: 0,64 do 6,55). Jeden z 5 (20%) pacjentów EJ-MLD leczonych w stadium przedobjawowym zmarł na skutek zawału niedokrwionego mózgu, uznanego za niezwiązany z produktem Libmeldy. Wystąpiły 2 zgony spośród 8 (25,0%) pacjentów EJ-MLD leczonych w stadium wczesnoobjawowym. Obydwa zgony wystąpiły na skutek progresji choroby i także zostały uznane za niezwiązane z leczeniem produktem Libmeldy. Także 3 z 12 (25%) nieleczonych pacjentów EJ-MLD w badaniu NHx zmarło w momencie analizy.

Mediana czasu obserwacji kontrolnej 6 pacjentów leczonych postacią krikonserwowaną (handlową) wynosiła 0,87 roku (zakres: 0,0 do 1,47 roku). Wszyscy ci pacjenci pozostali w fazie obserwacji kontrolnej. Wstępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania wskazują, że produkt Libmeldy był dobrze tolerowany. Profil bezpieczeństwa obserwowany w tym badaniu z zastosowaniem postaci krikonserwowanej odpowiada profilowi ustalonemu w przypadku pacjentów leczonych postacią świeżą w zakresie charakteru, momentu wystąpienia i częstości zgłoszonych zdarzeń niepożądanych.

Leczenie produktem Libmeldy poprzedzają interwencje medyczne, tj. pozyskanie krwiotwórczych komórek macierzystych przez pobranie szpiku kostnego lub mobilizacja komórek krwi obwodowej za pomocą G-CSF i ewentualnie pleryksaforu, z następczą aferezą, a także kondycjonowanie mieloablacyjne (najlepiej z zastosowaniem busulfanu), które każdorazowo niosą własne ryzyko. Oceniając bezpieczeństwo leczenia produktem Libmeldy obok zagrożeń związanych z terapią genową, należy uwzględnić profil bezpieczeństwa i charakterystykę produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji komórek krwi obwodowej i kondycjonowania mieloablacyjnego.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ze względu na niewielką populację pacjentów działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli nie dają pełnego poglądu na charakter i częstość takich działań.

---

Działania niepożądane podzielono na klasy układów i narządów według MedDRA i częstość. Częstości definiuje się jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

**Tabela Działania niepożądane potencjalnie związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym\***

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często                          | Często                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             |                                        | wiremia cytomegalowirusa, zapalenie płuc, zakażenie gronkowcem, zakażenie układu moczowego, zakażenie wirusowe                                     |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | gorączka neutropeniczna, neutropenia   | niedokrwistość, trombocytopenia                                                                                                                    |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | kwasicca metaboliczna                  | hiperwolemia                                                                                                                                       |
| Zaburzenia psychiczne                                          |                                        | bezsenność                                                                                                                                         |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    |                                        | ból głowy                                                                                                                                          |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                        | krwawienie z nosa, ból części ustnej gardła                                                                                                        |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | zapalenie jamy ustnej, wymioty         | wodobrzusze, biegunka, krwotok z przewodu pokarmowego, nudności                                                                                    |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | hepatomegalia, niedrożność żył wątroby | hipertransaminazemia                                                                                                                               |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |                                        | łuszczenie się skóry                                                                                                                               |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              |                                        | ból pleców, ból kości                                                                                                                              |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              |                                        | skąpomocz                                                                                                                                          |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                         | niewydolność jajników                  |                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    |                                        | gorączka                                                                                                                                           |
| Badania diagnostyczne                                          |                                        | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, dodatni wynik w kierunku aspergilozy |

\* Na podstawie 29 pacjentów w zintegrowanym zbiorze danych, poddanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu busulfanem.

**Tabela Działania niepożądane związane z produktem Libmeldy**

| Klasyfikacja układów i narządów    | Bardzo często                                                        | Często |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał (przeciwciał anty-ARSA) |        |

Opis wybranych działań niepożądanych

*Występowanie przeciwciał anty-ARSA*

U 5 z 35 pacjentów stwierdzono dodatni wynik testu w kierunku przeciwciał anty-ARSA (AAA) w różnych momentach po zakończeniu leczenia, a badacz zgłosił wystąpienie zdarzenia „Dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał/Występowanie przeciwciał przeciwko arylosulfatazie A”.

Miana przeciwciał były zwykle niskie, a przeciwciała zanikały samoistnie bądź po krótkim cyklu leczenia rytuksymabem.

U wszystkich pacjentów z dodatnim wynikiem testu w kierunku AAA nie zaobserwowano negatywnych skutków związanych z aktywnością ARSA w przypadku subpopulacji komórek krwi obwodowej lub szpiku kostnego ani z aktywnością ARSA w płynie mózgowo-rdzeniowym.

*Pobieranie szpiku kostnego oraz mobilizacja i afereza krwi*

W trakcie badań klinicznych profile bezpieczeństwa dotyczące poboru BM i mobilizacji/aferezy odpowiadały znanym profilom bezpieczeństwa i tolerancji obydwu procedur oraz informacjom podanym w ChPL leków wykorzystywanych do mobilizacji (G-CSF i pleryksafor).

Nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych potencjalnie powiązanych z pobieraniem BM w zakresie objętości pobieranego BM (mediana objętości wynosiła 35,5 ml/kg, zakres: 15,1–56,4 ml/kg). W zintegrowanej populacji do oceny bezpieczeństwa stosowania (n = 29) u jednego pacjenta wystąpił ból kości, zakwalifikowany jako działanie niepożądane stopnia 2, które uznano za związane z procedurą poboru BM, ale niezwiązane z pobieraną objętością.

Nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych potencjalnie związanych z mobilizacją i aferezą, a u żadnego z pacjentów, u których przeprowadzono mobilizację, w fazie przed leczeniem nie wystąpiły żadne działania niepożądane o potencjalnym związku z lekami stosowanymi do mobilizacji.

**Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa**

W wyniku wyszukiwania na stronach EMA, URPL i FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na dzień 04.02.2022 dla produktu leczniczego Libmeldy.

---

## 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność terapii Libmeldy przedstawiono na podstawie raportu EMA (EPAR 2020) w którym głównym badaniem było badanie rejestracyjne 201222 – jednoramienne badanie fazy 1 i 2 fazy, którego wyniki dla części punktów końcowych zestawiono z grupą badania TIGET, o naturalnej historii przebiegu choroby (grupa nieleczonej, NHx). Do badania włączono 9 uczestników LI-MLD i 11 uczestników EJ-MLD i dane analizowano podgrupach podzielonych ze względu na postać choroby, oraz dodatkowo w podgrupie EJ-MLD analizowano wyniki w podziale na subpopulacje pacjentów przedobjawowych i z objawami choroby.

Wszyscy pacjenci LI-MLD byli przedobjawowi w czasie badania przesiewowego, jednak u jednego uczestnika (pacjent nr. 7) wystąpiły objawy przed rozpoczęciem leczenia. W grupie EJ-MLD 4 uczestników było w fazie przedobjawowej, a 7 było w fazie wczesnoobjawowej w badaniu przesiewowym (co nie zmieniło się w trakcie fazy leczenia). Mediana obserwacji w momencie składania wniosku rejestracyjnego (data odcięcia: marzec 2018 r.) wynosiła 5,4 roku (zakres: 2,98 do 7,51 roku) i 3,5 roku (zakres: 0,64 do 6,55 roku) dla LI- i EJ-MLD, odpowiednio.

### Pierwszorzędowe punkty końcowe:

**Aktywność ARSA** – 2 lata po leczeniu średnia aktywność ARSA w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosła 0,85 nmol/mg/h (95%CI: 0,58, 1,25) dla osób z LI-MLD i 0,64 nmol/mg/h (95%CI: 0,37, 1,13) dla pacjentów EJ-MLD.

**GMFM** – 2 lata po leczeniu, średni całkowity wynik GMFM u pacjentów leczonych Libmeldy w porównaniu do pacjentów NHx:

- W grupie LI-MLD wyniósł 72,5% vs 7,4% (różnica 65,1, 95% CI: 41,6, 88,6),  $p < 0,001$ );
- W całej grupie EJ-MLD wyniósł 76,5% vs 36,6% (różnica 39,8, 95% CI: 9,6, 80,1,  $p = 0,026$ ); należy mieć na uwadze małą liczbę badanych i dużą zmienność między pacjentami;
- W grupie przedobjawowej EJ-MLD dopasowana średnia dla leczonych wyniosła 96,7% vs średnia 44,3% dla NHx (różnica 52,4%, 95% CI: 25,1, 79,6,  $p = 0,008$ );
- W grupie EJ-MLD z objawami dopasowana średnia dla leczonych wyniosła 60,7% vs 32,0% dla NHx (różnica 28,7%, 95%CI: -14,1, 71,5,  $p = 0,35$ ).

### Drugorzędowe punkty końcowe:

**MRI mózgu** – 2 lata po leczeniu średnia różnica w całkowitej punktacji MRI między pacjentami MLD leczonymi Libmeldy a pacjentami z grupy NHx, wyniosła

- W grupie LI-MLD -11,8 (2,1 vs 13,9; 95%CI: -15,4, -8,1;  $p < 0,001$ );
- W całej grupie EJ-MLD -4,1 (9,1 vs 13,2; 95%CI: -9,6, 1,3;  $p = 0,12$ );
- W grupie przedobjawowej EJ-MLD -10,7 (5,0 vs 15,7;  $p < 0,001$ );
- W grupie EJ-MLD z objawami -5,8 (13,5 vs 19,3;  $p = 0,21$ ).

**Przeżycie** – W grupie LI-MLD nie zmarł żaden leczony pacjent, natomiast w kohorcie NHx zmarło 12/19 osób, mediana szacowanego wieku do śmierci wyniosła 134,9 mies.; w leczonej grupie EJ-MLD zmarło 2 pacjentów (objawowych, z powodu progresji choroby), natomiast w grupie NHx zmarło 3 pacjentów ( $HR=1,85$ , 95%CI: 0,26, 13,3;  $p = 0,537$ ).

### **Pozostałe punkty końcowe/funkcje poznawcze –**

- LI-MLD – Wyniki dla GMFM-MLD, szybkość przewodzenia nerwowego, test neuropsychologiczny, wyniki zgłaszane przez rodziców były zgodne z efektami obserwowanymi dla GMFM. Funkcje poznawcze u większości pacjentów LI-MLD mieściły się w zakresie określonym dla osób zdrowych.
- EJ-MLD – ogólnie pacjenci EJ-MLD mieli wyniki dla GMFM-MLD, szybkość przewodzenia nerwowego, test neuropsychologiczny i wyniki zgłaszane przez rodziców zgodne z efektami obserwowanymi dla GMFM, przedobjawowi pacjenci uzyskali wyniki w zakresie podanym dla osób zdrowych. W drugim roku 6/8 osób z objawową EJ-MLD pozostawało stabilnych i powyżej progu poważnych zaburzeń poznawczych ( $IQ \geq 55$ ) z istotną statystycznie różnicą w porównaniu z grupą kontrolną NHx ( $IQ$  88,9 vs 31,9 w grupie kontrolnej NHx; różnica w leczeniu 61,1,  $p = 0,029$ ).

---

## Bezpieczeństwo

Leczenie produktem Libmeldy poprzedzają interwencje medyczne, tj. pozyskanie krwiotwórczych komórek macierzystych przez pobranie szpiku kostnego lub mobilizacja komórek krwi obwodowej, z następczą aferezą, a także kondycjonowanie mieloablacyjne (z zastosowaniem busulfanu), które każdorazowo niosą własne ryzyko. Oceniając bezpieczeństwo leczenia produktem Libmeldy obok zagrożeń związanych z terapią genową, należy uwzględnić profil bezpieczeństwa i charakterystykę produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji komórek krwi obwodowej i kondycjonowania mieloablacyjnego. Do działań niepożądanych związanych z produktem Libmeldy zaliczono, występującą bardzo często, dodatni wynik badań w kierunku przeciwciał anti- ARSA.

Analizując wyniki, należy mieć na względzie ograniczenia które wynikają z badania, takie jak m.in. mała grupa badana, brak równoległej grupy kontrolnej, czy krótki czas obserwacji (wyniki przedstawione w raporcie EPAR oceniano po 2 latach obserwacji), jednak badanie 201222 jest w toku i nie jest to ostateczna analiza (obserwacja skuteczności i bezpieczeństwa w ramach tego badania planowana jest na 8 lat).

### Wnioskowanie o efektywności klinicznej w raporcie EPAR (rozdz. 2.7.2. EPAR):

Libmeldy u przedobjawowych pacjentów LI- oraz EJ-MLD wykazuje „imponującą” (cyt. oryg. *impressive*) skuteczność ponieważ sprawność fizyczna i poznawcza mieści się w zakresie normy dla osób zdrowych u zdecydowanej większości pacjentów leczonych przedobjawowo w przedstawionym okresie obserwacji. Efekty leczenia są widoczne w zakresie funkcji motoryki dużej, funkcji poznawczych, MRI mózgu i przeżywalności. Obserwuje się zmniejszenie liczby komórek o wysokiej liczbie kopii wektora (VCN) i poziom ARSA wydaje się zmniejszać z upływem czasu, nie wiadomo jeszcze, czy efekt leczenia będzie się utrzymywał, czy też z czasem może dojść do progresji do choroby objawowej. Ponieważ obecnie dane są ograniczone, po wprowadzeniu do obrotu należy zebrać dalsze dane w celu potwierdzenia skuteczności, oraz utrzymywania się efektu. Zgodnie z wytycznymi wnioskodawca zobowiązał się do obserwacji uczestników programu klinicznego do 15 lat w planowanym badaniu po wydaniu pozwolenia.

Chociaż pogorszenie funkcji motorycznych obserwuje się u wszystkich pacjentów z objawową EJ-MLD, dane wskazują, że w przypadku pacjentów z wczesnymi objawami tempo pogarszania się funkcji motorycznych wydaje się być opóźnione, a funkcje poznawcze mieszczą się w zakresie lub powyżej zakresu osób zdrowych w tym samym wieku. Ponadto, ponieważ obecnie nie ma programu badań przesiewowych w kierunku MLD, większość pacjentów zostanie zidentyfikowana, gdy wystąpią u nich objawy, dążono do określenia punktów „odcięcia”, po przekroczeniu których objawowi pacjenci z EJ-MLD tracą szansę na leczenie. Proponowany punkt odcięcia dla tych pacjentów, tj. wiek: 30 mies. do 7 r.ż., oraz IQ $\geq$ 85 lub GMFC-MLD $<$ 1, zostaje przyjęty. W chwili gdy dostępnych będzie więcej danych z obserwacji, kryteria te mogą wymagać dostosowania. Dalsza identyfikacja czynników prognostycznych dla odpowiedzi na leczenie, tj. populacji docelowej, powinna być częścią badania bezpieczeństwa i skuteczności po wydaniu pozwolenia.

---

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

#### 7.1.1 Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii

#### 7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: "Podawana dawka produktu Libmeldy jest określana na podstawie masy ciała pacjenta w momencie podania infuzji. Minimalna zalecana dawka produktu Libmeldy wynosi  $3 \times 10^6$  komórek CD34+/kg mc. W badaniach klinicznych podawano dawki do  $30 \times 10^6$  komórek CD34+/kg mc. Maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wynosić <20% szacowanej objętości osocza u pacjenta. Produkt Libmeldy przeznaczony jest do stosowania autologicznego i powinien być podany wyłącznie jednokrotnie".
- Dawkowanie leku jest uzależnione od masy ciała pacjenta. Zgodnie z ChPL, całkowita zawartość komórek żywotnych, objętość dyspersji i całkowitej liczby komórek CD34+ na worek różnią się pomiędzy seriami dla poszczególnych pacjentów i są dostosowywane do potrzeb dawkowania poszczególnych pacjentów. Nie odnaleziono informacji na temat zależności ceny leku od zawartości opakowania w związku z czym przyjęto, że koszt terapii jest taki sam niezależnie od masy ciała pacjenta.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 11.01.2021, dane o cenie leku Libmeldy były dostępne dla rynku holenderskiego. Z opisu zawartego w bazie wynika, że wyceniona terapia odnosiła się do 15 worków, z których miał 15 ml objętości. Nie podano informacji o liczbie komórek CD34+. Dostępna cena była ceną hurtową *Wholesale price (in local currency)*. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą następnie przeliczono na cenę hurtową brutto.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 4,5303 PLN za 1 EUR (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).
- Koszt terapii został oszacowany zgodnie z danymi dostępnymi w bazie EURIPID. Terapia ocenianą technologią wymaga dodatkowo podania prednizolonu (24 godziny przed podaniem leku, 30 dni po podaniu włączając dzień przyjęcia terapii oraz przez kolejne 28 dni; w przypadku pacjentów z nieprawidłowościami w wynikach badań czynności wątroby kontynuacja leczenia do poprawy). Ze względu na bardzo wysoki koszt ocenianego leku oraz niski koszt prednizolonu, odstąpiono od oszacowania kosztów jego podania – koszt nie wpływa na wyniki analizy i wnioskowanie.

#### 7.2.2. Podsumowanie

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt terapii dla każdego pacjenta MLD jest taki sam, ponoszony jest jednorazowo i wynosi on [REDACTED] PLN brutto na jednego pacjenta (cena hurtowa netto za opakowanie na podstawie bazy EURIPID: [REDACTED]).

### 7.3. Model farmakoekonomiczny

#### 7.3.1. Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.

- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Libmeldy we wskazaniu leukodystrofia metachromatyczna, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 27-28 stycznia 2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1. Strategie wyszukiwania.

Na podstawie przeglądu systematycznego nie włączono żadnej analizy.

Na podstawie wyszukiwania w innych źródłach (m.in. strony agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia) odnaleziono 1 analizę – NICE 2021, jednakże wyniki analizy ekonomicznej nie są dostępne ze względu na zaczernienie danych.

**Tabela 8. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

| Organizacja, rok | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Porównanie      | Wynik Analizy                                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| NICE, 2021       | <p><b>Populacja:</b> dzieci &lt; 7 r.ż z genetycznie potwierdzoną LI-MLD lub EJ-MLD na podstawie aktywności ARSA poniżej zakresu normy i identyfikacji dwóch alleli ARSA powodujących chorobę. Modelowana populacja składa się z kombinacji następujących trzech grup pacjentów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przedobjawowa późna postać LI-MLD: Dzieci z potwierdzonym rozpoznaniem MLD w późnym wieku niemowlęcym bez klinicznych objawów choroby.</li> <li>2. Przedobjawowa EJ-MLD: Dzieci z potwierdzoną diagnozą wczesnej młodzieńczej MLD bez klinicznych objawów choroby.</li> <li>3. Wczesnoobjawowy EJ-MLD: Dzieci z EJ-MLD mające wczesne kliniczne manifestacje choroby, ze zdolnością do samodzielnego chodzenia (<math>GMFC-MLD \leq 1</math>) i przed wystąpieniem pogorszenia funkcji poznawczych (<math>IQ \geq 85</math>).</li> </ol> <p><b>Stopa dyskontowa:</b> 1,5% dla kosztów i efektów (0 oraz 3,5% w analizie wrażliwości)</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni</p> <p><b>Perspektywa analizy:</b> NHS, England (<i>National Health Service</i>)</p> <p><b>Typ analizy:</b> CEA (<i>cost-effectiveness analysis</i>)</p> | Libmeldy vs BSC | Dane kosztowe dla OTL-200, wyniki LYG, QALY oraz ICER zaczernione w analizie. |

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Libmeldy (atidarsagen autotemcel) we wskazaniu leukodystrofia metachromatyczna, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

**Tabela 9. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

| Organizacja<br>rok<br>kraj/region/zasięg<br>link                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Wskazanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|
| <b>National Institute for Health and Care Excellence</b><br><br><b>NICE</b><br><b>2022</b><br><b>(Wielka Brytania)</b><br><br><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10028">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10028</a>                                                                                          | Leczenie leukodystrofii metachromatycznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | w trakcie   | Brak informacji o dacie opublikowania oceny. |
| <b>National Centre for Pharmacoeconomics</b><br><br><b>NCPE</b><br><b>2022</b><br><b>(Irlandia)</b><br><br><a href="https://www.ncpe.ie/drugs/otl-200-autologous-cd34-cells-encoding-arylsulfatase-a-arsa-gene-libmeldy-hta-id-21009/">https://www.ncpe.ie/drugs/otl-200-autologous-cd34-cells-encoding-arylsulfatase-a-arsa-gene-libmeldy-hta-id-21009/</a> | W leczeniu leukodystrofii metachromatycznej charakteryzującej się białkowymi mutacjami w genie ARSA prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, u dzieci z późną niemowlęcą lub wczesną infekcją postaci młodzieńczej bez klinicznych objawów choroby oraz u dzieci z wczesną postacią młodzieńczą, z wczesnymi klinicznymi objawami choroby, które nadal mają zdolność samodzielnego chodzenia i przed wystąpieniem pogorszenia funkcji poznawczych. | w trakcie   | Brak informacji o dacie opublikowania oceny. |
| <b>Zorginstituut Nederland</b><br><br><b>ZINL</b><br><b>2022</b><br><b>(Holandia)</b><br><br><a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/stofwisseling-en-hormoonhuishouding/pakketaadvies-sluisgeneesmiddel-">https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/stofwisseling-en-hormoonhuishouding/pakketaadvies-sluisgeneesmiddel-</a>       | ICD-10: E75.25 leukodystrofia metachromatyczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | w trakcie   | Brak informacji o dacie opublikowania oceny. |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| atidarsagene-autotemcel-libmeldy-bij-mlld                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Scottish Medicines Consortium</b><br><br><b>SMC 2022 (Szkocja)</b><br><br><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atidarsagene-autotemcel-libmeldy-ultra-orphan-smc2413/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atidarsagene-autotemcel-libmeldy-ultra-orphan-smc2413/</a>                           | <p>Do leczenia leukodystrofii metachromatycznej (MLD) charakteryzującej się biallelicznymi mutacjami w genie arysulfatazy A (ARSA) prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u dzieci z postacią późno niemowlęcą lub wczesną młodzieńczą, bez klinicznych objawów choroby</li> <li>- u dzieci z wczesną postacią młodzieńczą, z wczesnymi klinicznymi objawami choroby, które nadal mają zdolność samodzielnego chodzenia i przed wystąpieniem pogorszenia funkcji poznawczych</li> </ul> | w trakcie             | Brak informacji o dacie opublikowania oceny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</b><br><br><b>TLV 2022 (Szwecja)</b><br><br><a href="https://www.tlv.se/lakemedel/klin_lakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html">https://www.tlv.se/lakemedel/klin_lakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html</a>                                            | Leukodystrofia metachromatyczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | w trakcie             | Brak informacji o dacie opublikowania oceny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Haute Autorite de Sante</b><br><br><b>HAS 2021 (Francja)</b><br><br><a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263782/fr/libmeldy-2-10-x-106-cellules/ml-dispersion-pour-perfusion-atidarsagene-autotemcel">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263782/fr/libmeldy-2-10-x-106-cellules/ml-dispersion-pour-perfusion-atidarsagene-autotemcel</a> | <p>W leczeniu MLD :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u dzieci z postacią późno niemowlęcą lub wczesną młodzieńczą, bez klinicznych objawów choroby</li> <li>- u dzieci z wczesną postacią młodzieńczą, z wczesnymi klinicznymi objawami choroby, które nadal mają zdolność samodzielnego chodzenia i przed wystąpieniem pogorszenia funkcji poznawczych</li> </ul>                                                                                                                                                                            | Pozytywna / negatywna | <p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u dzieci przedobjawowych, bez klinicznych objawów choroby w postaci upośledzenia ruchowego, poznawczego i/lub behawioralnego, z postacią LI-MLD (przed 30 mies. życia) lub EJ-MLD (między 30 mies., a 6 r.ż.) MLD.</li> </ul> <p><u>Rekomendacja negatywna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u dzieci z wczesnymi klinicznymi objawami choroby, które zachowały zdolność do samodzielnego chodzenia i przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych, z postacią EJ-MLD (między 30 mies., a 6 r.ż.).</li> </ul> <p><u>Rzeczywista korzyść</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- korzyść ze stosowania L bmeldy jest znaczna u pacjentów przedobjawowych, bez klinicznych objawów choroby w postaci upośledzenia ruchowego, poznawczego i/lub behawioralnego, z postacią LI-MLD (przed 30 mies. życia) lub EJ-MLD (między 30 mies., a 6 r.ż.) MLD;</li> <li>- rzeczywista korzyść płynąca z tego produktu leczniczego jest niewystarczająca, aby uzasadnić refundację u pacjentów z wczesnymi klinicznymi objawami choroby, które zachowały zdolność do samodzielnego chodzenia i przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych, z postacią EJ-MLD (między 30 mies., a 6 r.ż.).</li> </ul> <p><u>Poprawa rzeczywistej korzyści</u></p> |

|                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           | Komitet ds. Przejrzystości uważa, że Libmeldy zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR III) w leczeniu przedobjawowych dzieci bez klinicznych objawów choroby w postaci upośledzenia ruchowego, poznawczego lub behawioralnego, z LI-MLD (przed 30 mies. życia) lub EJ-MLD (między 30 mies., a 6 r.ż.).                                                                                                                                |
| <b>Gemeinsamer Bundesausschuss</b><br><br><b>G-BA</b><br>2021<br><br>Niemcy <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/684/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/684/#english</a> | Leczenie MLD, charakteryzującej się biallelicznymi mutacjami w genie arylosulfatazy A (ARSA), prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA: u dzieci z postacią późno niemowlęcą lub wczesną młodzieńczą, bez klinicznych objawów choroby; u dzieci z wczesną postacią młodzieńczą, z wczesnymi klinicznymi objawami choroby, które nadal mają zdolność samodzielnego chodzenia i przed wystąpieniem pogorszenia funkcji poznawczych. | pozytywna | W populacji dzieci z LI-MLD lub EJ-MLD bez objawów klinicznych choroby:<br>- wskazano dowody na istnienie znaczącej dodatkowej korzyści<br><br>W populacji EJ-MLD z wczesnymi klinicznymi objawami choroby, ale którzy nadal są w stanie chodzić samodzielnie, przed początek pogorszenia zdolności poznawczych:<br>- wskazano istnienie dodatkowej korzyści, której nie można wyrazić ilościowo, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na kwantyfikację. |

#### Podsumowanie

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.01.2022 przy zastosowaniu słów kluczowych *libmeldy*, *atidarsagene autotemcel*, *OTL-200*.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, w tym 1 rekomendację pozytywną (G-Ba 2021) i 1 rekomendację zarówno pozytywną jak i negatywną zależnie od ocenianej subpopulacji (HAS 2021). Ponadto, w 5 instytucjach postępowanie jest w trakcie.

W obu rekomendacjach wskazano na dodatkową korzyść, którą niesie ze sobą stosowanie leku Libmeldy.

---

## 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt terapii dla każdego pacjenta MLD jest taki sam, ponoszony jest jednorazowo i wynosi on 4 892 724,00 PLN brutto na jednego pacjenta (cena hurtowa netto za opakowanie na podstawie bazy EURIPID: 1 000 000,00 EUR).

Odnaleziono 1 analizę HTA dotyczącą leku Libmeldy (OTL-200), tj. NICE 2021, jednakże jej wyniki nie są dostępne ze względu na zaczerpnięcie danych w dokumencie.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, w tym 1 rekomendację pozytywną (G-BA 2021) i 1 rekomendację zarówno pozytywną jak i negatywną zależnie od ocenianej subpopulacji (HAS 2021).

---

## **8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

### **8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego**

- Liczba uczestników badania jest stosunkowo niewielka, co wynika m.in. z rzadkiego charakteru choroby, ale także z ograniczenia populacji do pacjentów pod względem wieku, a także braku objawów, lub do występowania jedynie wczesnych objawów.
- Brak równoczesnej grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone niepewnością, jednak pewnych danych dostarcza porównanie wyników leczenia pacjentów z badania TIGET z dopasowaną pod względem wieku grupą z badania dotyczącego historii naturalnej choroby.
- Badanie jest w toku, a przedstawione w EPAR dane nie są ostateczne.
- W ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, jak przeżycie całkowite i jakość życia.
- Pacjenci w badaniu rejestracyjnym leczeni byli „świeżą”, nie mrożoną formulacją produktu leczniczego, podczas gdy komercyjnie ma być dostępny pod postacią krioprezerwowaną, a badanie porównujące te dwie postaci jest w toku.

### **8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)**

Opisane badanie rejestracyjne jest badaniem jednośrodkowym realizowanym we Włoszech, nie było prowadzone w warunkach polskich. W EPAR podano jedynie informację że 7 pacjentów z wczesną objawową EJ-MLD było rasy białej, dla pozostałych pacjentów nie podano takiej informacji.

### **8.3. Niepewność dodatkowych danych**

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań zawierających inne dane o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie.

### **8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### **8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego**

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### **8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania**

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

---

## **9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH**

### **9.1. Populacja docelowa**

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym:

Chorzy z leukodystrofią metachromatyczną odznaczającą się dwuallelowymi mutacjami genu arylosulfatazy A prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej ARSA, w przypadku:

- dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby;
- dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych.

### **9.2. Wskaźniki oceny efektywności**

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym 201222, analizowane w podgrupach określonych wskazaniem rejestracyjnym. Proponowane:

- Przeżycie;
- inne punkty końcowe:
  - punktacja GMFM (*gross motor function measurement*) – ocena progresji klinicznej zaburzeń ruchowych;
  - pomiar IQ powyżej 55 pkt (próg dla poważnej niepełnosprawności) w badaniach neuropsychologicznych;
  - MRI mózgu – ocena demielinizacji i atrofii w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym.

### **9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne**

Korzyści zdrowotne dla powyższych na podstawie badania rejestracyjnego wynoszą:

- Przeżycie – brak zgonów dla pacjentów LI-MLD przez okres odpowiadający długości obserwacji w badaniu; 20% zgonów dla pacjentów EJ-MLD leczonych w stadium przedobjawowym oraz 25% zgonów wśród pacjentów EJ-MLD leczonych w stadium wczesnoobjawowym przez okres odpowiadający długości obserwacji w badaniu.
- Punktacja GMFM oceniana 2 lata po leczeniu Libmeldy – dla pacjentów LI-MLD – 72,5%, dla pacjentów EJ-MLD 76,5% (w tym dla pacjentów przedobjawowych EJ-MLD – 96,7%, oraz dla pacjentów objawowych EJ-MLD – 60,7%).
- Pomiar IQ – w grupach LI-MLD oraz przedobjawowych EJ-MLD – wyniki mieszczące się w zakresie określonym dla osób zdrowych; w grupie objawowych pacjentów EJ-MLD – 75% osób z wynikiem powyżej progu poważnych zaburzeń poznawczych (IQ≥55).
- MRI mózgu oceniane 2 lata po leczeniu Libmeldy - dla pacjentów LI-MLD – 2,1, dla pacjentów EJ-MLD – 9,1 (w tym dla pacjentów przedobjawowych EJ-MLD – 5,0, oraz dla pacjentów objawowych EJ-MLD – 13,5).

## 10. PIŚMIENNICTWO

| Badania pierwotne i wtórne                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Raport EPAR 2020                                        | CHMP assessment report. L bmeldy. Procedure No. EMEA/H/C/005321/0000. 15 October 2020. EMA/584450/2020; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (dostęp: 11.01.2021) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libmeldy-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libmeldy-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| HAS 2021                                                | <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263782/fr/libmeldy-2-10-x-106-cellules/ml-dispersion-pour-perfusion-aiidarsagene-autotemcel">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263782/fr/libmeldy-2-10-x-106-cellules/ml-dispersion-pour-perfusion-aiidarsagene-autotemcel</a> (dostęp: 27.01.2021)                                                                                                                   |
| G-BA 2021                                               | <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/684/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/684/#english</a> (dostęp: 27.01.2021)                                                                                                                                                                                                                                   |
| Konsensus Brazylijski 2021                              | Rodrigues AM, et al. Brazilian Consensus Guidelines For Hematopoietic Stem Cell Transplantation - Inborns Errors Of Metabolism. Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy 2021, 2.4: 126. DOI: 10.46765/2675-374X.2021v2n2p126                                                                                                                                                               |
| AAP 2021 (American Academy of Pediatrics)               | Bonkowsky JL, Keller S; AAP Section on Neurology, Council on Genetics. Leukodystrophies in Children: Diagnosis, Care, and Treatment. Pediatrics. 2021;148(3):e2021053126 DOI: <a href="https://doi.org/10.1542/peds.2021-053126">https://doi.org/10.1542/peds.2021-053126</a>                                                                                                                                  |
| GLIA 2015 (Global Leukodystrophy Initiative Consortium) | Helman G, et al. Disease specific therapies in leukodystrophies and leukoencephalopathies. Molecular Genetics and Metabolism 2015; 114: 527–536. DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.01.014">http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.01.014</a>                                                                                                                                                |
| GLIA 2017 (Global Leukodystrophy Initiative Consortium) | Adang LA, et al. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. Molecular Genetics and Metabolism 2017; 122: 18–32. DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.08.006">http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.08.006</a>                                                                                                                      |
| Pozostałe publikacje                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Raport EPAR 2020                                        | CHMP assessment report. L bmeldy. Procedure No. EMEA/H/C/005321/0000. 15 October 2020. EMA/584450/2020; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (dostęp: 11.01.2021) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libmeldy-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libmeldy-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> |
| ChPL Libmeldy                                           | Charakterystyka Produktu Leczniczego L bmeldy, 24.11.2021 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 28.12.2022)                                                                                                           |
| NICE 2021                                               | Highly Specialised Technology Evaluation OTL-200 for treating metachromatic leukodystrophy [ID1666] Committee Papers. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10028/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10028/documents/committee-papers</a> (dostęp: 27.01.2021)                                                                                                     |
| Neurologia 2015                                         | Neurologia, Tom 3. Red. A. Stępień. Medical Tribune Polska, Warszawa 2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ługowska 2011                                           | Ługowska A, et al. Population Carrier Rates of Pathogenic ARSA Gene Mutations: Is Metachromatic Leukodystrophy Underdiagnosed? PLoS ONE 2011; 6(6): e20218. doi:10.1371/journal.pone.0020218                                                                                                                                                                                                                   |
| Neurologia Merrita                                      | Neurologia Merrita, Tom 2, red. Lewis P. Rowland. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| GUS                                                     | <a href="https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/tablica">https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/tablica</a> (data dostępu: 26.01.2022)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| -                                                       | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-rare-genetic-disorder-metachromatic-leukodystrophy">https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-rare-genetic-disorder-metachromatic-leukodystrophy</a> dostęp: 04.02.2022                                                                                                                                                       |

---

## **11. ZAŁĄCZNIKI**

### **11.1 Załącznik nr 1**

Strategie wyszukiwania badań oraz diagram PRISMA, strategia wyszukiwania analiz HTA.

[Otwórz](#)

### **11.2 Załącznik nr 2**

Dane GUS

[Otwórz](#)

### **11.3 Załącznik nr 3**

Raport EPAR 2020 Libmeldy.

[Otwórz](#)