



**Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego
VPRIV[®] (welagluceraza alfa) w długotrwałej,
enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z
rozpoznananiem choroby Gauchera typu I**

Przegląd systematyczny badań.



Kraków, czerwiec-lisopad 2012 (aktualizacja na przełomie lipica i sierpnia 2013)



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Shire Polska Sp. z o.o.
Warsaw Financial Center
ul. Emilii Plater 53
02- 013 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa
Os. Mozarta 1/29
31-232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com
telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

[Redacted text block]

Konflikt interesów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	5
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	8
Kluczowe informacje z analizy	9
Streszczenie	12
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej	18
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej	19
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej	19
2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych).....	20
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	21
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego.....	22
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	23
2.6. Selekcja informacji.....	24
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych	25
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.....	26
2.9. Synteza danych	27
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	29
3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym	29
3.2. Populacja	30
3.3. Technologia wnioskowana	31
3.4. Interwencja alternatywna – komparator (refundowana technologia opcjonalna)	31
3.5. Efekty zdrowotne.....	32
4. Przegląd medycznych baz danych	33
4.1. Wstęp	33
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych.....	33
4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.....	37
5. Analiza kliniczna welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy.....	39
5.1. Analiza skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy (porównanie bezpośrednie)	40
5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy (porównanie bezpośrednie)	46
5.3. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy (porównanie bezpośrednie).....	50
6. Analiza kliniczna welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [badania o niższej wiarygodności].....	52
6.1. Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa dwóch różnych dawek welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej).....	53
6.2. Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej).....	63

6.3. Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej).....	71
6.4. Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej leczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej).....	79
6.5. Badanie o niższej wiarygodności dotyczące przedrejestracyjnego zastosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I oraz badanie retrospektywne	84
Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	84
6.6. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [badania o niższej wiarygodności]85	
7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa.....	89
7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych	89
7.2. Inne źródła danych dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa.....	93
7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa	102
8. Opracowania wtórne (badania wtórne)	104
8.1. Wstęp	104
8.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)	104
9. Dyskusja	107
10. Ograniczenia analizy klinicznej.....	116
11. Wnioski końcowe	120
12. Bibliografia	123
13. Spis tabel i schematów	132
14. Aneks.....	136
14.1. Przegląd medycznych baz danych	136
14.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	150
14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	152
14.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. <i>critical appraisal</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.....	157
14.5. Badania nieopublikowane	167
14.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	169
14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań wtórnych	172
14.8. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad	176
14.9. Opis skal/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.....	177
14.10. Analiza wyników w skali GRADE	178
14.11. Tabele pomocnicze.....	184

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPTT	ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> ; Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas kaolinowo-kefalinowy, parametr krzepliwości krwi.
BMB	ang. <i>Bone Marrow Burden</i> ; Obciążenie szpiku kostnego komórkami Gauchera
BMD	ang. <i>Bone Mineral Density</i> ; Mineralna gęstość kości
CCL18	ang. <i>Chemokine (C-C motif) ligand</i> ; Chemokina CCL18; biomarker w surowicy krwi specyficzny dla choroby Gauchera
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHQ-PF50	ang. <i>Childhood health questionnaire</i> ; Kwestionariusz ocny jakości życia u dzieci
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CT	ang. <i>Computer Tomography</i> ; Tomografia komputerowa
DEXA	ang. <i>Dual-energy x-ray absorptiometry</i> ; Metoda podwójnej absorpcjometrii energii
EAP	ang. <i>Early Access Program</i> ; Program ułatwionego, przedrejestracyjnego dostępu do terapii welaglucerazą alfa (poza badaniami klinicznymi)
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	Elektroencefalografia
ELISA	ang. <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> ; Test immunoenzymatyczny
EMA	ang. <i>European Medicine Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ERT	ang. <i>Enzyme Replacement Therapy</i> ;

	Zastępcza terapia enzymatyczna
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV	ang. <i>Forced Expiratory Volume</i> ; Natężona objętość wydechu
FN	ang. <i>Femoral Neck</i> ; Szyjka kości udowej
FVC	ang. <i>Forced Vital Capacity</i> ; Natężona pojemność życiowa
GA-GCB	ang. <i>Gene-activated human glucocerebrosidase</i> ; Welagluceraza alfa
GBA	ang. <i>Gene glucosidase, beta, acid</i> ; Gen kodujący kwaśną β -glukozydazę
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICCG	ang. <i>International Collaborative Gaucher Group Gaucher's Registry, ICGG Gaucher's Registry</i> ; Międzynarodowy rejestr choroby Gauchera
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
LS	ang. <i>Lumbag Spine</i> ; Odcinek lędźwiowy kręgosłupa
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej stosowany w celu klasyfikacji działań niepożądanych
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NDA	ang. <i>New Drug Application</i> ; Procedura dopuszczenia preparatu leczniczego do obrotu w USA sygnowana przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA)
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PFT	ang. <i>Pulmonary function test</i> ; Test funkcji płuc

PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wyniki zdrowotny, badanie
PPA (PP)	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ;
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia pacjentów
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RIA	ang. <i>Radioimmuno assay</i> ; Test radioimmunologiczny
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Medical outcomes study item Short Form 36</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów
SRT	ang. <i>Substrat Reduction Therapy</i> ; Leczenie polegające na redukcji substratu
U/kg m.c.	Jednostka welaglucerazy alfa (lub imiglucerazy) podawana na kilogram masy ciała pacjenta (jednostka enzymu definiowana jest, jako ilość enzymu potrzebna do przetworzenia jednego mikromola p-nitrofenolu-β-D-glukopiranozydu w p-nitrofenol w ciągu jednej minuty w temperaturze 37°C.)
USG	Badanie ultrasonograficzne
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [113]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Prezentacja badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Kluczowe informacje z analizy

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.
- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [111], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [112] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [113].
- III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do imiglucerazy (Cerezyme®) stanowiącej aktualnie standard postępowania w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.
- IV. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy o akronimie HGT-GCB-039 opisane w referencjach [1]-[6], [68], [69], w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. raz na 2 tygodnie w porównaniu do imiglucerazy podawanej w dawce 60 U/kg m.c. raz na 2 tygodnie w populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Z powodu ograniczonej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych zastosowania welaglucerazy alfa w porównaniu do imiglucerazy w analizowanym wskazaniu (zidentyfikowano 1 badanie RCT) zdecydowano, że niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej welaglucerazy alfa raportowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych bez grupy kontrolnej (lub bez aktywnej grupy kontrolnej). W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań klinicznych o akronimach: TKT025 oraz jego przedłużenie o akronimie TKT025EXT (opisane w referencjach [7]-[22], [68], [69]); TKT032 (opisane w referencjach [23]-[27], [68], [69]); HGT-GCB-044 opisane w referencjach [28]-[36], [52] (stanowiące kontynuację badań o akronimach HGT-GCB-039 oraz TKT032); TKT034 (opisane w referencjach [37]-[47], [68], [69]), w których oceniano efekty kliniczne stosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu I. We wszystkich referencyjnych badaniach klinicznych analizowano podanie welaglucerazy alfa lub imiglucerazy m.in. w zarejestrowanych dawkach wynoszących w obu przypadkach 60 U/kg m.c i zarejestrowanym schemacie podania: raz na 2 tygodnie [56], [118].

Ocenę efektywności klinicznej welaglucerazy alfa przedstawiono w oparciu o wszystkie dostępne źródła informacji: poza wymienionymi powyżej pierwotnymi badaniami klinicznymi dotyczącymi zastosowania analizowanego preparatu w leczeniu choroby Gauchera typu I, w niniejszej analizie uwzględniono również: publikację dotyczącą efektów zastosowania welaglucerazy alfa w ramach programu *Early Access Program* [48], badanie retrospektywne [49], badania nieopublikowane [50]-[55], dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego [56] oraz raporty o działaniach niepożądanych i inne doniesienia naukowe wykorzystane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [57]-[60], [66], [68], a także opracowania wtórne (badania wtórne) [61]-[70].

- V. Na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69] należy wnioskować, że **welagluceraza alfa stosowana w dawce 60 u/kg m.c. raz na 2 tygodnie** przez okres 9 miesięcy w grupie pacjentów wcześniej niepoddanych enzymatycznej terapii zastępczej **wykazuje skuteczność kliniczną porównywalną do imiglucerazy** stosowanej w takiej samej dawce i schemacie podania, **w zakresie klinicznie istotnego: wzrostu stężenia hemoglobiny, wzrostu liczby płytek krwi, redukcji nasilenia splenomegalii oraz hepatomegalii, wystąpienia odpowiedzi na zastosowane leczenie, a także redukcji aktywności/stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera** (chitotriozydazy oraz chemokiny CCL18) w surowicy krwi. Ponadto, na podstawie wyników badania o akronimie HGT-GCB-039 wykazano, że **profil**

bezpieczeństwa welagluceraży alfa jest istotnie statystycznie lepszy od imigluceraży w odniesieniu do niższego potencjału wywoływania odpowiedzi immunologicznej organizmu wraz z jej następstwami (immunogenność) oraz jest nie gorszy niż stosowanie imigluceraży w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek innych działań niepożądanych występujących w czasie terapii.

- VI. Wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie TKT032 [23]-[27], [68], [69], w którym oceniano efektywność kliniczną 2 różnych dawek welagluceraży alfa tj. 45 oraz 60 U/kg m.c. sugerują, że **wpływ analizowanego preparatu na zmiany stężenia hemoglobiny, liczbę płytek krwi oraz aktywność chitotriozydazy, jak i stężenie chemokiny CCL18 jest porównywalny w przypadku zastosowania dawki 45 U/kg m.c., jak i dawki 60 U/kg m.c.**, podczas gdy **dawka 60 U/kg m.c. welagluceraży alfa wykazywała większy efekt terapeutyczny w odniesieniu do redukcji względnej masy wątroby (różnica nieistotna statystycznie dla dawki 45 U/kg m.c.) oraz śledziony w porównaniu do wartości początkowych oraz wiązała się z wcześniejszym wystąpieniem odpowiedzi na leczenie definiowanej jako istotny klinicznie wzrost stężenia hemoglobiny.** Ponadto, w trakcie 12-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą welagluceraży alfa **wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa obu stosowanych dawek preparatu;** raportowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem [23]-[27], [68], [69].
- VII. Wyniki otwartego badania klinicznego o akronimie TKT025 oraz jego kontynuacji (badanie o akronimie TKT025EXT) [7]-[22], [68], [69] wskazują, że **stosowanie welagluceraży alfa w dawce 60 U/kg m.c. przez okres 9 miesięcy w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych wiąże się z uzyskaniem istotnych klinicznie efektów terapeutycznych takich jak: wzrost stężenia hemoglobiny oraz wzrost liczby płytek krwi, a także redukcja objętości śledziony i wątroby względem wartości początkowych.** Co istotne, **uzyskana poprawa w zakresie analizowanych parametrów utrzymywała się przez okres 4-5 lat leczenia od rozpoczęcia terapii.** Ponadto, po 4 latach terapii wykazano, że **stosowanie welagluceraży alfa wiąże się z istotną, zarówno klinicznie, jak i statystycznie poprawą w zakresie wzrostu gęstości mineralnej kości oraz z redukcją patologicznych zmian kostnych.** Dodatkowo, działania niepożądane związane z terapią welaglucerażą alfa, w tym reakcje występujące w związku z dożylną infuzją analizowanego preparatu, były rzadko raportowane w długoterminowej fazie badania klinicznego o akronimie TKT025EXT, podobnie jak w pierwszej fazie badania o akronimie TKT025; obserwowane działania niepożądane były łagodnie lub umiarkowanie nasilone, o przejściowym ich charakterze [7]-[22], [68], [69].
- VIII. W otwartym badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] będącym kontynuacją badań o akronimach HGT-GCB-039 oraz TKT032 wykazano, że **2-letnia ekspozycja na welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c. u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, w tym także pacjentów pediatrycznych wiąże się z istotną klinicznie poprawą 4 kluczowych parametrów hematologicznych oraz wisceralnych** względem wartości początkowych oraz **osiągnięciem wyznaczonych celów terapeutycznych,** nawet u pacjentów z ciężką trombocytopenią oraz nasiloną splenomegalią. Ponadto, wyniki badania o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36] wskazują na **akceptowalny profil bezpieczeństwa welagluceraży alfa;** nie obserwowano żadnych działań niepożądanych o charakterze zagrażającym życiu, a także przypadków wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono również rozwoju humoralnej odpowiedzi immunologicznej przeciw podawanej dożylnie welagluceraży alfa.
- IX. Wyniki nierandomizowanego badania klinicznego o akronimie TKT034 [37]-[47], [68], [69], w którym oceniano efekty kliniczne stosowania welagluceraży alfa u pacjentów poddanych wcześniejszej terapii imiglucerażą wykazały, że **osiągnięta poprawa w zakresie parametrów hematologicznych, takich jak: wzrost stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, a także redukcja nasilenia hepatosplenomegalii utrzymywała się lub wzrosła w**

- czasie całego okresu terapii welaglucerazą alfa** wynoszącego 12 miesięcy po zakończeniu uprzedniego leczenia imiglucerażą. Analizowany preparat (welagluceraza alfa) stosowany w zakresie dawek od 15 do 60 U/kg m.c. był dobrze tolerowany przez pacjentów, a obserwowane działania niepożądane cechowały się umiarkowanie nasilonym oraz przejściowym charakterem [37]-[47], [68], [69].
- X. W badaniach klinicznych przeprowadzonych bez grupy kontrolnej [7]-[22], [23]-[27], [28]-[36] i [52], [37]-[47], [68], [69] oraz na podstawie danych z programu *Early Access Program* [48] oraz badania retrospektywnego [49] **wykazano dobry profil bezpieczeństwa welagluceraży alfa stosowanej w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c., szczególnie w odniesieniu do niskiej immunogenności preparatu, zarówno w populacji pediatrycznej, jak i wśród pacjentów dorosłych.**
- XI. Wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych (przeglądu systematycznego, raportów HTA i opracowań przeglądowych) [61]-[70], w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa stosowanej w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I oraz publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [56]-[60], [66], [68], są zgodne z wynikami i wnioskami z niniejszej analizy.
- XII. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych wykazano, że **welagluceraza alfa jest preparatem o udokumentowanej skuteczności klinicznej oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów dorosłych oraz dzieci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Ponadto, analizowany preparat (welagluceraza alfa) wykazuje skuteczność kliniczną porównywalną do standardowo stosowanej imigluceraży, przy czym jest od niej istotnie statystycznie mniej immunogeny. Istotne korzyści kliniczne wynikające z zastosowania welagluceraży alfa w analizowanym wskazaniu przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.**

Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do stosowania imiglucerazy (Cerezyme[®]).

Metody:

- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [111], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [112] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [113];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*; badań o niższej wiarygodności nie oceniono na podstawie skali *NOS*, ponieważ były to badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej;
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*[®].

Badania włączone do analizy klinicznej:

- w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie kilkaset publikacji; na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych; ostatecznie do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69], w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w dawce 60 U/kg m.c. raz na 2 tygodnie w porównaniu do imiglucerazy podawanej w dawce 60 U/kg m.c. raz na 2 tygodnie w populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I; z powodu ograniczonej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych zastosowania welaglucerazy alfa w porównaniu do imiglucerazy w analizowanym wskazaniu (zidentyfikowano 1 badanie RCT) zdecydowano, że niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dotyczące efektywności klinicznej welaglucerazy alfa raportowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych bez grupy kontrolnej; w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań klinicznych o akronimach: TKT025 oraz jego przedłużenie o akronimie TKT025EXT [7]-[22], [68], [69]; TKT032 [23]-[27], [68], [69], HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] (kontynuacja badań o akronimach HGT-GCB-039 oraz TKT032) oraz TKT034 [37]-[47], [68], [69], w których oceniano efekty kliniczne stosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu I; uwzględniono również 1 badanie dotyczące realizacji programu *Early Access Program* [48], 1 retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej [49], 6 referencji dotyczących 5 nieopublikowanych badań klinicznych (będących w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) [50]-[55] (przy czym wstępne wyniki badania [52] zostały przedstawione w referencjach [28]-[36] uzyskanych od Zamawiającego), 8 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ([56]-[60] oraz [66], [68], [130]) oraz 10 opracowań wtórnych (badań wtórnych) [61]-[70].

Wyniki:

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych **odnaleziono randomizowane badanie kliniczne II fazy o akronimie HGT-GCB-039** opisane w referencjach [1]-[6], [68], [69] **umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektów klinicznych welaglucerazy alfa z imiglucerazą** (w dawkach wynoszących 60 U/kg m.c. raz na 2 tygodnie) w analizowanym wskazaniu;
- z powodu ograniczonej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych zastosowania welaglucerazy alfa w porównaniu do imiglucerazy w analizowanym wskazaniu zdecydowano, że niniejsza analiza zostanie uzupełniona o badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej tj.:
 - 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie TKT032, w którym oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa dwóch różnych dawek welaglucerazy alfa tj. 45 lub 60 U/kg m.c., zarówno w populacji pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych, opisane w referencjach [23]-[27], [68], [69];
 - 1 otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne I/II fazy o akronimie TKT025, w którym oceniano efekty kliniczne stosowania welaglucerazy alfa w dawkach 15, 30 lub 60 U/kg m.c. w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów dorosłych; badanie to było kontynuowane w ramach długoterminowej próby klinicznej o akronimie TKT025EXT [7]-[22], [68], [69];
 - 1 otwarte badanie kliniczne o akronimie HGT-GCB-044 stanowiące kontynuację badań o akronimach HGT-GCB-039 oraz TKT032 [28]-[36], [52];
 - 1 otwarte, nierandomizowane badania kliniczne II/III fazy o akronimie TKT034, które miało na celu oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa welaglucerazy *alfa stosowanej* w zakresie dawek od 15 do 60 U/kg m.c. w populacji pacjentów poddanych wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą imiglucerazy, opisane w referencjach [37]-[47], [68], [69];
- uwzględniono również 1 badanie dotyczące realizacji programu *Early Access Program* [48] oraz 1 badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej [49].

Bezpośrednie porównanie efektów klinicznych welaglucerazy alfa z imiglucerazą stosowanych w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I

Analizę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. w porównaniu do imiglucerazy w dawce 60 U/kg m.c. podawanych raz na 2 tygodnie (dawkowanie i schemat podania w obu przypadkach zgodny z zarejestrowanym [56], [118]) oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69].

Na podstawie wyników badania [1]-[6], [68], [69] **wykazano, że terapia welaglucerażą alfa jest równie skuteczne ($p>0,05$) jak stosowanie imiglucerazy w odniesieniu do istotnych klinicznie zmian parametrów, takich jak: wzrost stężenia hemoglobiny, wzrost liczby płytek krwi, redukcja względnej masy wątroby oraz śledziony, wystąpienie odpowiedzi na zastosowane leczenie, a także zmniejszenie aktywności chitotriozydazy oraz stężenia chemokiny CCL18 w surowicy krwi w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 9 miesięcy.**

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy grupą pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej imiglucerażę, w zakresie ryzyka wystąpienia:

- co najmniej 1 działania niepożądanego, w tym jakiegokolwiek działania niepożądanego związanego bezpośrednio z zastosowanym leczeniem lub podaniem preparatu w postaci dożylniej infuzji, co najmniej 1 działania niepożądanego o ciężkim nasileniu, a także odnośnie ryzyka wycofania pacjenta z dalszego udziału w badaniu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy;
- jakichkolwiek, ciężkich działań niepożądanych ogółem, w tym wystąpienia trombocytopenii, infekcji lub/i zakażeń, epizodów drgawkowych, a także alergicznego zapalenia skóry o ciężkim przebiegu w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy;

- suchości oka, wymiotów, nudności, wzrostu temperatury ciała, obrzęków obwodowych, obrzęków twarzy, dreszczy, uczucia zimna lub gorąca, nadwrażliwości, wydłużenia czasu kaolinowo-kefalinowego, wydłużenia czasu protrombinowego, wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenia saturacji krwi tlenem, bólu stawów, zapalenia stawów, bólu kończyn, bólu głowy, bólu w obrębie miednicy, parestezji, pokrzywki, świądu, alergicznego zapalenia skóry, liszaju płaskiego, hipotensji oraz uderzeń gorąca w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 9 miesięcy [1]-[6], [68], [69].

Podanie welagluceraza alfa w grupie badanej w dawce 60 U/kg m.c. raz na 2 tygodnie **w porównaniu do imiglucerazy** stosowanej w grupie kontrolnej **wiąże się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia odpowiedzi immunologicznej** w postaci powstania przeciwciał skierowanych przeciw podanemu dożylnie preparatowi w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 9 miesięcy [1]-[6], [68], [69].

Analiza efektów klinicznych stosowania welaglucerazy alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych bez grupy kontrolnej [badania o niższej wiarygodności]

Analizę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I oparto dodatkowo o wyniki: randomizowanego badania klinicznego o akronimie TKT032, w którym analizowany preparat stosowano w dawce 45 lub 60 U/kg m.c. [23]-[27], [68], [69]; otwartego badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-044, stanowiącego kontynuację badań o akronimach HGT-GCB-039 oraz TKT032 [28]-[36], [52]; badania klinicznego o akronimie TKT034, w którym oceniano efekty kliniczne welaglucerazy alfa w populacji pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu imiglucerazą [37]-[47], [68], [69], a także nierandomizowanego badania klinicznego I/II fazy o akronimie TKT025 oraz jego kontynuacji o akronimie TKT025EXT, w których oceniano długoterminowe efekty kliniczne stosowania welaglucerazy alfa w analizowanym wskazaniu [7]-[22], [68], [69]. W badaniach analizowano zakres dawek welaglucerazy alfa od 15 do 60 U/kg m.c. (warto zauważyć, że maksymalna zastosowana w badaniach dawka jest zgodna z zarejestrowaną dawką leku w analizowanym wskazaniu [56]).

W badaniu o akronimie TKT032, w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, wykazano, że:

- terapia **welaglucerazą alfa w dawkach 45 U/kg m.c. jak i 60 U/kg m.c. wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wzrostem stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, a także istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją względnej masy śledziony, zmniejszeniem aktywności chitotriozydazy oraz stężenia chemokiny CCL18** w surowicy krwi w porównaniu do wartości początkowych;
- terapia **welaglucerazą alfa w dawce 60 U/kg m.c. wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją względnej masy wątroby w porównaniu do wartości wyjściowych**, natomiast dawka **45 U/kg m.c.** nie wpływa na istotną statystycznie ($p > 0,05$) redukcję względnej masy wątroby w porównaniu do wartości początkowych;
- subanaliza przeprowadzona **w populacji pediatrycznej** wykazała, że **wszystkie analizowane punkty końcowe**, takie jak zmiany: stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz względnej objętości śledziony i wątroby **uległy poprawie w grupach dzieci otrzymujących różne dawki welaglucerazy alfa** w okresie leczenia/obserwacji wynoszącym 12 miesięcy;
- w trakcie 12-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą welaglucerazy alfa wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa obu stosowanych dawek preparatu; raportowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem [23]-[27], [68], [69].

W badaniu klinicznym o akronimie TKT025 oraz jego kontynuacji (badanie o akronimie TKT025EXT), w populacji 12 dorosłych pacjentów wykazano, że:

- terapia **welaglucerazą alfa w dawkach 15, 30 lub 60 U/kg m.c. wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,04$) poprawą parametrów hematologicznych (wzrost stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi) oraz**

wisceralnych (redukcja objętości śledziony oraz wątroby) względem wartości początkowych zarówno w 9. oraz 48. miesiącu terapii, a także ich dalszą poprawą w czasie kolejnych miesięcy leczenia;

- terapia **welaglucerazą alfa w dawkach 30 lub 60 U/kg m.c. wiąże się z istotnym klinicznie oraz statystycznie wzrostem mineralnej gęstości kości** w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w obrębie szyjki kości udowej w okresie obserwacji wynoszącym 69 miesięcy, a także **istotną statystycznie redukcją parametru BMB w odcinku lędźwiowym, czyli redukcją obciążenia szpiku kostnego komórkami Gauchera** w okresie obserwacji wynoszącym 5 lat;
- po upływie 48 miesięcy terapii **wszyscy pacjenci osiągnęli predefiniowane cele terapeutyczne w zakresie 5 analizowanych parametrów** tj. zmiany stężenia hemoglobiny, zmiany liczby płytek krwi, redukcji objętości wątroby oraz śledziony, a także w zakresie redukcji nasilenia patologicznych zmian w układzie szkieletowym;
- działania niepożądane związane z terapią welaglucerazą alfa, w tym reakcje występujące w związku z dożylną infuzją analizowanego preparatu były rzadko raportowane w długoterminowej fazie badania klinicznego o akronimie TKT025EXT, podobnie jak w pierwszej fazie badania (akronim TKT025); obserwowane działania niepożądane były łagodnie lub umiarkowanie nasilone, o przejściowym ich charakterze [7]-[22], [68], [69].

Wyniki analiz przeprowadzonych na podstawie wstępnych wyników otwartego badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-044 wskazują, że **stosowanie welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. w czasie 2-letniej enzymatycznej terapii zastępczej** u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, zarówno w subpopulacji dzieci, jak i populacji pacjentów dorosłych, w tym także z ciężką trombocytopenią oraz nasiloną splenomegalią wiąże się z:

- **istotną klinicznie poprawą parametrów hematologicznych, takich jak: wzrost stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, a także redukcją stopnia nasilenia hepatosplenomegalii, a w przypadku dzieci – hepatomegalii,**
- **osiągnięciem wyznaczonych celów terapeutycznych** w zakresie 4 kluczowych parametrów klinicznych (tj.: wzrost stężenia hemoglobiny, wzrost liczby płytek krwi, zmniejszenie względnej masy śledziony i zmniejszenie względnej masy wątroby) przez 93% pacjentów [28]-[36];
- **korzystnym wpływem na wzrost i osiągnięcie odpowiedniej masy ciała u dzieci** z wyjściowym niedoborem wzrostu wynikającym z choroby Gauchera [31];
- **akceptowalnym profilem bezpieczeństwa welaglucerazy alfa;** nie obserwowano żadnych działań niepożądanych o charakterze zagrażającym życiu, a także przypadków wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; u żadnego z pacjentów nie stwierdzono również rozwoju humoralnej odpowiedzi immunologicznej przeciw podawanej dożylnie welaglucerazie alfa [28]-[36].

W badaniu klinicznym o akronimie TKT034, w populacji pacjentów poddanych uprzednio leczeniu imiglucerażą wykazano, że w czasie 12-miesięcznej terapii welaglucerażą alfa:

- **średni wzrost stężenia hemoglobiny oraz redukcja względnej masy wątroby utrzymywały się na porównywalnym lub liczbowo nieznacznie większym poziomie względem wartości początkowych będących efektem wcześniejszego leczenia imiglucerażą;**
- **poprawie uległa średnia liczba płytek krwi oraz stopień redukcji względnej masy śledziony w porównaniu do wartości wyjściowych;**
- **wszystkie raportowane zmiany analizowanych parametrów zostały określone jako istotne kliniczne** na podstawie zdefiniowanych kryteriów skuteczności zastosowanego leczenia;
- analizowany preparat stosowany w zakresie dawek od 15 do 60 U/kg m.c. był dobrze tolerowany przez pacjentów, a obserwowane działania niepożądane cechowały się umiarkowanie nasilonym oraz przejściowym ich charakterem [37]-[47], [68], [69].

Early Access Program oraz badanie retrospektywne [badanie o niższej wiarygodności]

Wyniki uzyskane w ramach jednośrodkowego programu *Early Access Program* [48] wskazują, że welagluceraza alfa charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa oraz skutecznością kliniczną zarówno w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio imiglucerazą, jak i w grupie pacjentów niepoddanych wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej. Poprawę parametrów hematologicznych, jak i wisceralnych raportowano już w pierwszych 6. miesiącach terapii w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych. Uzyskanie poprawy w zakresie zmian stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, a także redukcji hepatolub/i splenomegalii było najbardziej widoczne w przypadku pacjentów, którzy wcześniej poddani byli długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej, co stanowi potwierdzenie założeń, że **zastosowanie welaglucerazy alfa u pacjentów słabo odpowiadających na wcześniejsze leczenie imiglucerażą może wpływać na uzyskanie większej poprawy parametrów hematologicznych i wisceralnych oraz stanowić racjonalną opcję terapeutyczną** [48]. Wyniki retrospektywnej analizy [49], w której uwzględniono pacjentów otrzymujących wcześniej imiglucerażę w malejących dawkach (ze względu na niedobory preparatu na rynku) i poddanych ostatecznie zmianie terapii na welaglucerażę alfa potwierdziły, że analizowany preparat jest skuteczny m.in. w zakresie wzrostu liczby płytek krwi i zmniejszenia aktywności chitotriozydazy. Ponadto, stosowanie welaglucerazy alfa nie wiązało się z wystąpieniem żadnych istotnych klinicznie działań niepożądanych zarówno w czasie pierwszej infuzji dokonywanej w ośrodku klinicznych, jak i przez pozostały czas trwania enzymatycznej terapii zastępczej w warunkach domowych [49].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa

W badaniach klinicznych uwzględnionych m.in. w niniejszej analizie najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa były reakcje nadwrażliwości oraz reakcje wywołane podaniem leku w postaci infuzji dożylniej. Cechowały się one łagodnym nasileniem oraz przejściowym charakterem. Nielicznie raportowane działania niepożądane o poważnym lub/i ciężkim nasileniu w większości zostały określone jako niezwiązane ze stosowaniem welaglucerazy alfa [56], [66], [68]. Większość obserwowanych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem welaglucerazy alfa była podobna w populacji pacjentów dorosłych oraz subpopulacji dzieci (w wieku 3-17 lat), a odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych był relatywnie niski [68], [130]. Na podstawie przeanalizowanych badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych można stwierdzić, że **welagluceraza alfa jest preparatem o akceptowalnym dobrym profilu bezpieczeństwa i niskiej immunogenności, co stwarza możliwość podawania leku w warunkach domowych.**

Opracowania (badania) wtórne

Do niniejszej analizy włączono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach (badaniach) wtórnych [61]-[70], które dotyczyły zastosowania welaglucerazy alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, dlatego też wyniki z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych nie wnoszą nowych, dodatkowych informacji w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu. Wnioski z przeanalizowanych opracowań wtórnych wskazują na wysoką efektywność welaglucerazy alfa stosowanej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy poddawani są długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej.

Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej

Wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej skłaniają do uznania welaglucerazy alfa za lek o wysokiej skuteczności klinicznej oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w analizowanym wskazaniu klinicznym. Wyniki randomizowanego badania klinicznego [1]-[6], [68], [69] wskazują, że welagluceraza alfa stosowana w enzymatycznej terapii zastępczej jest równie skuteczna jak imigluceraza standardowo stosowana w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. W zakresie występowania jakichkolwiek działań niepożądanych nie raportowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi preparatami, niemniej jednak wykazano, że welagluceraza alfa jest istotnie statystycznie mniej immunogenna od imiglucerazy, a zatem potencjalnie bezpieczniejsza i skuteczniejsza w leczeniu, ponieważ przeciwciała skierowane przeciw enzymowi

mogą ograniczyć jego aktywność, a także wywołać u pacjentów reakcje nadwrażliwości. Analizowany preparat wykazuje dobry, akceptowalny profil bezpieczeństwa, zarówno w populacji pacjentów pediatrycznych, jak i u dorosłych, a także osób wcześniej nieleczonych, jak i poddawanych wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej. Wyniki badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie wskazują, że welagluceraza alfa może być skuteczną alternatywną opcją terapeutyczną dla imiglucerazy, zwłaszcza dla pacjentów, którzy w trakcie długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej nie osiągają dalszej poprawy stanu zdrowia lub/i nie osiągają wyznaczonych celów terapeutycznych lub też nie mogą przyjmować imiglucerazy z jakichkolwiek przyczyn.

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii) w porównaniu do imiglucerazy (Cerezyme[®]).

2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 [111], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [112] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [113].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji (I), komparatorów (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja (I), komparatory (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,

- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [111], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania wtórne (badania wtórne), tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych) projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) i EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia badań wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych czy analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań wtórnych (badań wtórnych), w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Wyszukiwanie opracowań wtórnych (badań wtórnych)

przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 07.05 – 14.11. 2012 wraz z aktualizacją wyszukiwania przeprowadzoną w dniach 25.07 – 05.08. 2013 roku (data ostatniego wyszukiwania – 05.08. 2013 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań wtórnych (badań wtórnych) przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz Dyskusji. Badania wtórne w postaci przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych przedstawiono w formie tabel.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach wtórnych (badaniach wtórnych), które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisów internetowych m.in. <http://www.eurogaucher.org>, <http://www.gaucher.org.uk> (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej - rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 07.05 – 14.11. 2012 wraz z aktualizacją wyszukiwania przeprowadzoną w dniach 25.07 – 05.08. 2013 roku (data ostatniego wyszukania – 05.08. 2013 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

Predefiniowane kryteria, zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – chorzy z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I bez współistniejącej neuropatii,
- (I) interwencję (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) w analizowanym wskazaniu,
- (C) komparator - refundowaną technologię opcjonalną (ang. *comparison*) – stosowanie imiglucerazy (Cerezyme[®]) w analizowanym wskazaniu,
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne (zmiany stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, zmiany w zakresie objętości śledziony i wątroby, zmiany w układzie kostnym, poziom biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera, przede wszystkim: chitotriozydazy i chemokiny CCL18, a także jakość życia pacjentów) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w tym ryzyko wystąpienia odpowiedzi humoralnej skierowanej przeciw rekombinowanemu enzymowi,

a także ryzyko wycofania z dalszego udziału w badaniu lub wystąpienia zgonu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych),

- (S) rodzaj badań klinicznych (*ang. study*) - randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności dotyczące profilu bezpieczeństwa (jeśli takie zidentyfikowano).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowili pacjenci z chorobą Gauchera typu I (bez neuropatii),
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa względem imiglucerazy,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, obserwacyjne).
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, *ang. European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (*ang. Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*ang. The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,

- *Thompson Micromedex®*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań wykonano szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wykluczenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z PRISMA przedstawiono w Aneksie.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora lub zestawienie danych odrębnych badań dla technologii wnioskowanej i komparatora (refundowanej technologii wnioskowanej) w analizowanym wskazaniu.

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTM [111].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* [132] (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie, w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks) [133], [134], [135].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności interwencji podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (A.M., N.W.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując informacje z badań, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi czy badanie nie gorszy).

2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo, dla każdego z badań podano następujące informacje: liczba ośrodków biorących udział w badaniu, lista sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych, włączonych do opracowania, przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [119].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p<0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowalnych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect[®].

3. Analiza problemu decyzyjnego

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego, jak również opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [120].

3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

Choroba Gauchera jest rzadkim schorzeniem genetycznym, dziedziczonym autosomalnie, recesywnie. Wywoływana jest przez mutacje w genie dla lizosomalnej kwaśnej β -glukocerebrozydazy (GBA, ang. *Gene glucosidase, Beta, Acid*) zlokalizowanym na chromosomie 1p.21, które prowadzą do niedoboru tego enzymu. Defekt enzymu prowadzi do nagromadzenia się glukozyloceramidu w lizosomach makrofagów, które uzyskują specyficzną formę „komórek Gauchera” gromadzących się głównie w śledzionie, wątrobie i szpiku kostnym, rzadziej w innych narządach, co prowadzi do ich powiększania oraz zaburzeń w funkcjonowaniu. Objawy w chorobie Gauchera narastają powoli i są one wynikiem naciekania różnych organów komórkami zawierającymi nagromadzone w lizosomach glukocerebrozdy [115], [122].

W zależności od resztkowej aktywności glukocerebrozydazy i w efekcie od występowania lub braku zmian neurologicznych oraz szybkość ich postępu wyróżnia się 3 typy choroby: I (postać nie-neuropatyczna), II (ostra postać neuropatyczna, występująca u dzieci) oraz typ III (przewlekła postać neuropatyczna), które różnią się ponadto: innymi objawami klinicznymi, ciężkością przebiegu, metodami leczenia oraz rokowaniem [108], [109], [130].

Choroba Gauchera jest uznawana za schorzenie ultraradkie, a preparaty stosowane w jej leczeniu są określane mianem leków sierocych [123]. Najczęściej występującą postacią choroby Gauchera jest typ I tj. forma nie-neuropatyczna, którą dotkniętych jest w przybliżeniu 30 000 osób na świecie według danych Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) [65]. Częstość występowania choroby Gauchera typu I zależna jest od pochodzenia etnicznego (najwyższą zachorowalność obserwuje się w populacji Żydów aszkenazyjskich, wśród których średnio 1 osoba na 15 jest nosicielem mutacji) [108], [110]. W Polsce, w 2009 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera poddanych enzymatycznej terapii zastępczej wynosiła 54 (żaden z pacjentów nie był poddany terapii nieenzymatycznej; SRT), w tym u 17 pacjentów zdiagnozowano chorobę Gauchera typu III [126]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia finansującego program leczenia choroby Gauchera w Polsce terapią objętych jest 58 pacjentów [124].

Choroba Gauchera jest postępującym, nieuleczalnym schorzeniem, które zwiększa ryzyko przedwczesnego zgonu i istotnie obniża jakość życia pacjentów, w szczególności w ostrych postaciach choroby, obejmujących powikłania kostne. Choroba ta jest również związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób współistniejących - określonych postaci nowotworów lub choroby Parkinsona [109]. Celem leczenia jest zmniejszenie nasilenia objawów choroby oraz maksymalne przedłużenie czasu przeżycia poprzez nie dopuszczenie do nieodwracalnych zmian w układzie kostnym, szpiku oraz śledzionie i wątrobie [110], [116], [130].

Leczenie przyczynowe choroby Gauchera obejmuje: zastępczą terapię enzymatyczną (ang. *Enzyme Replacement Therapy*, ERT) oraz terapię polegającą na redukcji substratu (ang. *Substrate Reduction Therapy*, SRT) [108], [109].

Leczenie za pomocą zastępczej terapii enzymatycznej oraz redukcji substratu, czyli glukozyloceramidu jest skuteczne u chorych z chorobą Gauchera typu I oraz u części pacjentów z chorobą typu III, u których objawy neurologiczne są łagodne. Pacjenci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu II objęci są opieką paliatywną z powodu szybkiego postępu choroby [109], [127], [130].

Zastępcza terapia enzymatyczna za pomocą rekombinowanych glukocerebrozydaz stanowi obecnie standard postępowania w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I oraz części pacjentów z chorobą Gauchera typu III (bez zmian neuropatycznych), a najczęściej stosowanym preparatem jest imigluceraza [114], [116].

Pomimo udokumentowanej skuteczności leczenia za pomocą imiglucerazy, część pacjentów nie osiąga wyznaczonych celów terapeutycznych, zwłaszcza w odniesieniu do zmian kostnych [116], [130].

Większy wybór opcji terapeutycznych dawałby możliwość uzyskania lepszych wyników leczenia oraz pozwalałby na leczenie chorych, którzy nie mogą przyjmować imiglucerazy.

3.2. Populacja

Populację docelową (populację w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowili pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii), poddani długotrwałej, zastępczej terapii enzymatycznej (populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym do stosowania ocenianej interwencji wnioskowanej – welaglucerazy alfa [56]).

3.3. Technologia wnioskowana

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii).

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania.

3.4. Interwencja alternatywna – komparator (refundowana technologia opcjonalna)

Wyboru komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych lub technologii opcjonalnych) dokonano po przeprowadzeniu Analizy Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [120].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji wnioskowanej (stosowanie welaglucerazy alfa) w leczeniu choroby Gauchera typu I w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną oraz światowe standardy leczenia analizowanej jednostki chorobowej.

Za najbardziej odpowiedni komparator (refundowaną technologię opcjonalną) do porównania z preparatem VPRIV® (welagluceraza alfa) należy rozpatrywać produkt leczniczy Cerezyme® (imigluceraza), który stanowi obecnie standard terapeutyczny w leczeniu choroby Gauchera i jest aktualnie jedynym lekiem stosowanym w enzymatycznej terapii zastępczej [114], [116], [121]. Preparat ten jest zarejestrowany do stosowania w enzymatycznej terapii zastępczej w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I lub III [118], [130]. W Polsce imigluceraza jest jedynym preparatem finansowanym w ramach programu zdrowotnego (lekowego) Narodowego Funduszu Zdrowia „Leczenie choroby Gauchera” [129], [131].

Wybór imiglucerazy jako komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) do porównania z welaglucerazą alfa jest zasadny ze względu na: zbieżność wskazań rejestracyjnych dotyczących stosowania analizowanego preparatu w leczeniu choroby Gauchera typu I, analogiczny mechanizm działania terapeutycznego (grupa farmakoterapeutyczna – enzymy), analogiczny sposób podawania (infuzja dożylna) w takiej samej zalecanej dawce tj. 60 jednostek/kg masy ciała oraz taki sam zakres przeciwwskazań oraz specjalnych środków ostrożności w czasie stosowania [56], [118].

3.5. Efekty zdrowotne

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, poszukiwanymi punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- zmiany stężenia hemoglobiny,
- zmiany liczby płytek krwi,
- zmiany objętości/względnej masy śledziony oraz wątroby,
- zmiany w układzie kostnym (gęstość mineralna kości, nasilenie bólów kostnych, częstość złamań i przełomów kostnych)
- poziom biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera tj. chitotriozydazy i chemokiny CCL18,
- jakość życia pacjentów.

W ramach oceny bezpieczeństwa brano pod uwagę:

- występowanie jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienie odpowiedzi immunologicznej tj. wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciw rekombinowanemu enzymowi podawanemu drogą dożylną,
- ryzyko rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- ryzyko zgonu.

Oceniano, że analizowane w badaniach zastępcze efekty kliniczne (surogaty) - skorelowane z wystąpieniem istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. wydłużeniem czy poprawą jakości życia chorych są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

4. Przegląd medycznych baz danych

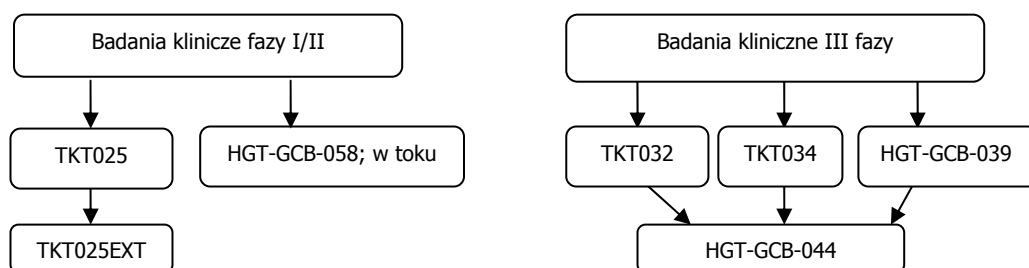
4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne (badania wtórne) oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (A.M., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.



Schemat 1. Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy o akronimie HGT-GCB-039 opisane w: publikacji pełnotekstowej [1], referencji [2] (dane ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov), abstraktach [3], [4], [5], [6] oraz dwóch badaniach wtórnych opracowanych przez FDA [68], [69], w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w porównaniu do imiglucerazy stosowanych w obu przypadkach w dawce 60 U/kg m.c. raz na 2 tygodnie w populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano również 5 badań klinicznych o niższej wiarygodności, dotyczących oceny efektów klinicznych stosowania welaglucerazy alfa:

- badanie o akronimie TKT032, które zostało opisane w: publikacji pełnotekstowej [23], w postaci abstraktów konferencyjnych [24]-[26] oraz danych z rejestru badań klinicznych [27] oraz w dwóch opracowaniach wtórnych (badaniach wtórnych) opracowanych przez FDA [68], [69];
- badania o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT, które zostały opisane w 3 pełnotekstowych artykułach [7], [9], [20], a także w danych z rejestru badań klinicznych [8] oraz w abstraktach konferencyjnych [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [21] i posterze dostarczonym przez Zamawiającego [22] oraz w dwóch badaniach wtórnych opracowanych przez FDA [68], [69];
- badanie o akronimie HGT-GCB-044 stanowiące kontynuację badań o akronimach HGT-GCB-039 oraz TKT032, opisane w postaci abstraktów konferencyjnych i posterów [28]-[36] uzyskanych od Zamawiającego oraz w referencji z rejestru badań klinicznych [52];
- badanie o akronimie TKT034, które zostało opisane w: publikacji pełnotekstowej [37], w postaci abstraktów konferencyjnych [38], [39], [42], [44], [45], posterów dostarczonych przez Zamawiającego [41], [43], danych z rejestru badań klinicznych [40] oraz materiałów odnalezionych na stronie internetowej producenta [46], [47] oraz w dwóch opracowaniach (badaniach) wtórnych opracowanych przez FDA [68], [69].

Wyniki referencyjnych badań klinicznych, które nie zostały opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także opis metod ich przeprowadzenia uzyskano ponadto, jak wspomniano powyżej z odnalezionych opracowań wtórnych (badań wtórnych), przede wszystkim z referencji [68], [69] i Charakterystyki Produktu Leczniczego VPRIV® [56]. W razie konieczności wykorzystano także informacje z publikacji [130] stanowiącej podsumowanie najbardziej istotnych danych i wniosków przedstawionych szczegółowo m.in. w opracowaniach [68], [69].

W niniejszym opracowaniu przedstawiono również wyniki badania o niższej wiarygodności dotyczącego oceny efektów klinicznych welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w ramach programu *Early Access Program* (przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego VPRIV®) [48], a także wyniki retrospektywnego badania bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efekty kliniczne stosowania welaglucerazy alfa po uprzedniej terapii imiglucerażą [49].

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa), odnalezione na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [56] oraz Streszczenia EPAR (ang. *European Public*

Assessment Report; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) [57]. Na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono opracowanie wtórne (badanie wtórne) [68], stanowiące podsumowanie wyników badań o akronimach: TKT025, TKT25EXT, TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 oraz 3 referencje [58], [59], [60], w których opisano zagadnienia z zakresu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa. W dodatkowej analizie profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa uwzględniono ponadto wyniki analizy immunogenności welaglucerazy alfa w porównaniu do imiglucerazy opisane w publikacjach [4], [5], [6] oraz dane z raportu opracowanego przez *Health Canada* [66].

Na stronach: URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*[®], nie odnaleziono żadnych raportów o działaniach niepożądanych w zakresie stosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu I.

Odnaleziono również 10 opracowań wtórnych (badań wtórnych) [61]-[70], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej welaglucerazy alfa (VPRIV[®]) stosowanej w leczeniu choroby Gauchera typu I.

Przeszukano także stronę internetową rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) oraz stronę internetową producenta analizowanego preparatu (<http://www.shire.com/shireplc/en/rd/pipeline>) w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane), dotyczących zastosowania produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) w leczeniu choroby Gauchera. Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 6 referencji dotyczących 5 badań klinicznych [50]-[51], [52], [53], [54], [55]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej welaglucerazy alfa stosowanej w analizowanym wskazaniu. Charakterystykę zidentyfikowanych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania (rozdz. 14.5.). Ponadto, wstępne wyniki badania o akronimie HGT-GCB-044 [52], będącego nadal w toku przedstawiono w osobnym rozdziale na podstawie publikacji dostarczonych przez Zamawiającego [28]-[36].

W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie ze schematami PRISMA).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych o niniejszego opracowania.

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, publikacje wykorzystane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa) stosowania welagluceraży alfa w leczeniu choroby Gauchera typu I.

Rodzaj badań		Populacja	Komparator	Nr referencji
Badanie pierwotne RCT		Pacjenci z udokumentowanym rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, bez neuropatii	imigluceraza	Badanie o akronimie <u>HGC-GCB-039</u> [1], [3], [4], [5], [6] oraz w [68], [69]
Badania o niższej wiarygodności	Porównanie 2 różnych dawek welagluceraży alfa		-	Badanie o akronimie <u>TKT032</u> [23], [24], [25], [26], [27] oraz w [68], [69]
	Badania bez grupy kontrolnej		-	Badania o akronimach <u>TKT025</u> oraz <u>TKT025EXT</u> (pacjenci wcześniej nieleczeni) [7], [8], [9], [10], [11], [12], [12], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22] oraz w [68], [69]; Badanie o akronimie <u>HGT-GCB-044</u> (kontynuacja badań o akronimach HGT-GCB-039 oraz TKT032) [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36]; Badanie o akronimie <u>TKT034</u> (pacjenci leczenia wcześniej imiglucerażą) [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47] oraz w [68], [69] Badanie retrospektywne [49]
			Program	-
	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa		-	Materiały konferencyjne [4], [5], [6], EMA [56], EPAR [57], FDA [58], [59], [60], opracowanie wtórne [68], <i>Health Canada</i> [66]
Badania niepublikowane dotyczące zastosowania welagluceraży alfa			-	[50]-[51] (badanie o akronimie HGT-GCB-058), [52] (badanie o akronimie HGT-GCB-044), [53], [54]
Opracowania wtórne (badania wtórne)			-	[61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70]

4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy znajduje się w poniższych tabelach.

Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Akronim badania/ ref.	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Stan opublikowania
Randomizowane badania kliniczne; welagluceraza alfa vs imigluceraza							
HGC-GCB-039 [1]-[6], [68], [69]	IIA	styczeń 2008 – maj 2009	4 w skali Jadad	11 ośrodków klinicznych w USA, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Rosji, Izraelu, Tunezji, Argentynie, Paragwaju oraz Indiach	Shire Human Genetic Therapies, Inc.	non-inferiority	Tak: [1]**; [2]-[6]*; [68], [69]**
Randomizowane badania kliniczne; welagluceraza alfa (analiza dwóch dawek preparatu)							
TKT032 [23]-[27], [68], [69]	IVC	styczeń 2007 – kwiecień 2009	Nie dotyczy^	5 ośrodków klinicznych w Argentynie, Paragwaju, Tunezji, Izraelu, Rosji	Shire Human Genetic Therapies, Inc.	non-inferiority	Tak: [23]**; [24]-[27]*; [68], [69]**
Badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; welagluceraza alfa u pacjentów wcześniej nieleczonych							
TKT025 [7]-[22], [68], [69]	IV C	kwiecień 2004 – kwiecień 2005	Nie dotyczy	1 ośrodek kliniczny w Izraelu	Shire Human Genetic Therapies, Inc.	Nie dotyczy	Tak: [8], [10]-[19], [21]*; [7], [9], [20], [68], [69]**
TKT025EXT [7]-[22], [68], [69]	IV C	kwiecień 2005 – czerwiec 2009	Nie dotyczy	3 ośrodki kliniczne: w Izraelu, Rumunii i Serbii	Shire Human Genetic Therapies, Inc.	Nie dotyczy	Nie: [22]***
Badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; kontynuacja badań o akronimach HGC-GCB-039 oraz TKT032							
HGC-GCB-044 [28]-[36], [52]	IVC	maj 2008 – w toku	Nie dotyczy	21 ośrodków klinicznych na świecie	Shire Human Genetic Therapies, Inc.	Nie dotyczy	Tak: [32], [52]*; [68], [69]** Nie: [28]-[31], [33]-[36]***
Badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; welagluceraza alfa po uprzedniej terapii imiglucerazą							
TKT034 [37]-[47], [68], [69]	IV C	lipiec 2007 – czerwiec 2009	Nie dotyczy	15 ośrodków klinicznych w USA, Izraelu, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Polsce	Shire Human Genetic Therapies, Inc.	Nie dotyczy	Tak: [37]**; [38]-[40], [42], [44]-[45]* Nie: [41],[43], [46]-[47]***

*referencje w formie danych z rejestru badań klinicznych lub abstraktów konferencyjnych; ** publikacje pełnotekstowe; *** referencje w formie posterów dostarczonych przez Zamawiającego opracowanie (lub notatki ze strony Zamawiającego). ^nieprawidłowo przeprowadzona randomizacja, brak aktywnego komparatora.

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji oraz kryteriami włączenia i wykluczenia chorych z badania znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.4.).

5. Analiza kliniczna welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy

Do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w bezpośrednim porównaniu z imiglucerazą u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I włączono 1 badanie kliniczne III fazy o akronimie HGT-GCB-039, którego wyniki przedstawiono w oparciu o dane z pełnotekstowego artykułu [1], a także następujących referencji: rejestr badań klinicznych [2], abstrakty konferencyjne [3], [4], [5], [6], a także opracowania wtórne zidentyfikowane na stronach FDA [68], [69]. Należy zaznaczyć, że wartość dowodowa danych pochodzących z rejestru badań klinicznych czy abstraktów konferencyjnych jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. W ramach niniejszej analizy korzystano przede wszystkim z wyników opisanych w publikacjach pełnotekstowych [1] oraz [68], [69], chyba że nie były one tam dostępne, wtedy korzystano również z pozostałych referencji opisujących to badanie.

Krótką charakterystyką badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-039

Międzynarodowe badanie kliniczne o akronimie HGT-GCB-039 zostało przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w układzie równoległym. Okres leczenia/obserwacji wynosił 9 miesięcy. Do badania łączono 34 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I - dorosłych oraz dzieci w wieku od 2 do 17 roku życia. Dwudziestu (59%) pacjentów poddanych było uprzednio splenektomii; 9 (26%) chorych było w wieku dziecięcym. Grupy były dobrze zbilansowane pod względem klinicznym oraz demograficznym, niemniej jednak w grupie kontrolnej było więcej dzieci w wieku <5 lat. Badanie ukończyło 32 pacjentów. W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 uwzględniono pacjentów po przeprowadzonej splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną. Porównywane preparaty podawano w dawce wynoszącej 60 U/kg m.c., raz na 2 tygodnie w formie wlewu dożylnego trwającego: 60 minut w przypadku welaglucerazy alfa oraz 60-120 minut w przypadku imiglucerazy, przez okres 9 miesięcy (20 infuzji). Warto podkreślić, że w obu przypadkach stosowano zarejestrowane dawki i schematy podania leków [56], [118].

W trakcie badania:

- 65% (11/17) pacjentów otrzymało 20 infuzji welaglucerazy alfa, a 82% (14/17) pacjentów otrzymało 20 infuzji imiglucerazy,
- 7 pacjentów: 4 z grupy badanej oraz 3 z grupy kontrolnej otrzymało łącznie 19 infuzji przydzielonego preparatu,
- 1 pacjent nie otrzymał dwóch infuzji welaglucerazy alfa z powodu wystąpienia poważnego alergicznego zapalenia skóry, a 1 pacjent pediatryczny utracony z okresu obserwacji po 17 tygodniach leczenia welaglucerażą alfa nie otrzymał ponad czterech infuzji preparatu.

Głównym punktem końcowym poddanym ocenie w niniejszym badaniu klinicznym była zmiana stężenia hemoglobiny w wyniku zastosowanej terapii. Do innych, analizowanych punktów końcowych należały zmiany: liczby płytek krwi, względnej masy wątroby i śledziony oraz aktywności/stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera tj. chitotriozydazy i chemokiny CCL18. Testy immunologiczne wykrywające przeciwciała skierowane przeciw welaglucerazie alfa i imiglucerazie oraz przeciwciała neutralizujące wykonywano co 6 tygodni. W ramach analizy profilu bezpieczeństwa oceniano wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych, jak również oceniono immunogenność analizowanych preparatów.

Oceny wyników badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-039 dokonano w populacji ITT (ang. *Intention-To-Treat*) uwzględniającej łącznie 34 pacjentów; po 17 pacjentów w każdej z porównywanych grup (ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa). Przeprowadzono również analizę wyników w populacji PP, która objęła 30 pacjentów (88%) z populacji ITT, po 15 pacjentów w każdej z porównywanych grup (ocena skuteczności klinicznej).

Badanie o akronimie HGT-GCB-039 było badaniem typu *non-inferiority*, czyli miało wykazać, że welagluceraza alfa jest nie mniej skuteczna od imiglucerazy w poprawie i utrzymaniu prawidłowych wartości stężenia hemoglobiny u chorych. Testowana hipoteza zerowa zakładała, że różnica w leczeniu pomiędzy obu lekami będzie mniejsza lub równa 1 g/dl poniżej dolnej granicy normy dla stężenia hemoglobiny (≤ -1 g/dl). Natomiast hipoteza alternatywna zakładała, że różnica w leczeniu pomiędzy obu lekami będzie większa dla imiglucerazy od 1 g/dl poniżej dolnej granicy normy dla stężenia hemoglobiny [68], [69].

Analizę statystyczną danych przeprowadzono przy użyciu liniowych modeli mieszanych uwzględniających wiek i stan pacjentów (po splenektomii lub z zachowaną śledzioną).

5.1. Analiza skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy (porównanie bezpośrednie)

5.1.1. Zmiana stężenia hemoglobiny

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 oceniano zmianę stężenia hemoglobiny, którą określono jako różnicę między stężeniem wyjściowym (na początku badania), a stężeniem końcowym po 41. tygodniach trwania badania.

Tabela 3. Zmiana stężenia hemoglobiny po zastosowaniu welaglucerazy alfa lub imiglucerazy, na podstawie danych z referencji [1], [68], [69] (analiza ITT).

Stężenie hemoglobiny (g/dl)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (jednostronny 97,5% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Początkowe stężenie hemoglobiny; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	11,4 ± 0,3 [9,7; 14,4]	10,6 ± 0,3 [8,1; 13,1]	-	-
Końcowe stężenie hemoglobiny; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	13,1 ± 0,4 [10,9; 15,9]	11,9 ± 0,3 [8,7; 13,6]	-	-
Zmiana stężenia hemoglobiny; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	+ 1,624 ± 0,223 [-0,2; 3,6]	+ 1,488 ± 0,281 [-0,6; 3,5]	0,135 (-0,596, ∞)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego; wartości podane w publikacji [1], [68], [69]; ** oszacowane przez Autorów analizy na podstawie podanego przedziału ufności.

W wyniku zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej stężenie hemoglobiny wzrosło w obu porównywanych grupach z populacji ITT. Oszacowana różnica zmian stężenia hemoglobiny pomiędzy grupami wyniosła 0,135 g/dl i nie była istotna statystycznie ani klinicznie. Predefiniowany margines skuteczności „nie-gorszy” (*non-inferiority*) wynosił -1,0 g/dl, natomiast obserwowana dolna granica jednostronnego przedziału ufności (97,5% CI) wyniosła -0,596 g/dl. Różnica obserwowana między analizowanymi preparatami znalazła się w obrębie marginesu dla testowanej hipotezy typu *non-inferiority*, zatem welagluceraza alfa nie jest mniej skuteczna od imiglucerazy w zakresie wpływu na wzrost stężenia hemoglobiny w trakcie leczenia ($p > 0,05$).

W analizie zastosowano wielokrotne przypisanie (ang. *multiple imputation*), ponieważ wyniki dotyczące stężenia hemoglobiny z 41. tygodnia leczenia nie były dostępne dla 4 pacjentów (po 2 pacjentów z każdej grupy).

W przypadku analizy dotyczącej pacjentów z populacji PP uzyskano podobne wyniki do tych raportowanych w analizie ITT. Różnica zmian stężenia hemoglobiny w czasie trwania terapii wynosiła 0,157 g/dl, a dolna granica przedziału ufności wyniosła -0,599 g/dl. Raportowane wyniki wskazują, że welagluceraza alfa jest równie skuteczna jak imigluceraza w zakresie poprawy parametrów hematologicznych, takich jak wzrost stężenia hemoglobiny.

Analiza zmian stężenia hemoglobiny w subpopulacjach

Subpopulację dzieci w badaniu o akronimie HGT-GCB-039 zdefiniowano jako pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, a subpopulację dorosłych jako pacjentów ≥ 18 roku życia.

Tabela 4. Zmiana stężenia hemoglobiny po zastosowaniu welaglucerazy alfa lub imiglucerazy, na podstawie danych z referencji [69].

Stężenie hemoglobiny (g/dl)	Oszacowana różnica zmian między grupami (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Wiek: 2-17 lat, N=9	-0,355 (-1,909; 1,199)	>0,05
Wiek ≥ 18 roku życia, N=25	0,378 (-0,444; 1,200)	>0,05
Płeć męska, N=16	-0,031 (-1,310; 1,248)	>0,05
Płeć żeńska, N=18	0,283 (-0,424; 0,991)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego z uwzględnieniem wieku i stanu pacjentów (splenektomia lub zachowana śledziona); wartości podane w publikacji [69]; ** oszacowane przez Autorów analizy na podstawie podanego przedziału ufności.

Wyniki raportowane w zakresie zmian stężenia hemoglobiny w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy były porównywalne we wszystkich czterech analizowanych subpopulacjach (dzieci, dorosłych, mężczyzn, kobiet); enzymatyczna terapia zastępcza za pomocą welaglucerazy alfa, jak i imiglucerazy równie skutecznie wpłynęła na wzrost stężenia hemoglobiny, zarówno w populacji dzieci, jak i pacjentów dorosłych z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, bez względu na płeć.

5.1.2. Zmiana liczby płytek krwi

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 oceniano zmianę liczby płytek krwi, którą określono jako różnicę między wyjściową liczbą płytek krwi (na początku badania), a końcową liczbą płytek krwi po 41. tygodniach trwania badania.

Tabela 5. Zmiana liczby płytek krwi po zastosowaniu welaglucerazy alfa lub imiglucerazy, na podstawie danych z referencji [1], [68], [69].

Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (95% CI) *	Wartość p dla różnicy między grupami**
Początkowa liczba płytek krwi; średnia \pm SE [zakres: Min., Max.]	172 \pm 22 [44; 311]	188 \pm 25 [63; 431]	-	-
Końcowa liczba płytek krwi; średnia \pm SE [zakres: Min., Max.]	272 \pm 32 [64; 464]	326 \pm 32 [135; 519]	-	-
Zmiana liczby płytek krwi; średnia \pm SE [zakres: Min., Max.]	+ 108 \pm 17 [20; 271]	+ 146,7 \pm 23 [32; 314]	-38,7 (-88,4; 11,0)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego z uwzględnieniem wieku i stanu pacjentów (splenektomia); wartości podane w publikacji [1], [68], [69]. ** oszacowane przez Autorów analizy na podstawie podanego przedziału ufności.

W trakcie enzymatycznej terapii zastępczej liczba płytek krwi wzrosła w obu analizowanych grupach. Oszacowana różnica zmian pomiędzy grupami (badaną i kontrolną), która wyniosła w przybliżeniu $-39 \times 10^9/l$, nie była istotna klinicznie ani statystycznie ($p > 0,05$).

5.1.3. Zmiana względnej masy wątroby

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 oceniano zmianę względnej masy wątroby, którą określono jako różnicę między wyjściową masą na początku badania, a końcową masą po 41. tygodniach trwania badania.

Tabela 6. Zmiana względnej masy wątroby po zastosowaniu welaglucerazy alfa lub imiglucerazy, na podstawie danych z referencji [1], [68], [69].

Względna masa wątroby (% masy ciała)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Wyjściowa względna masa wątroby; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	3,9 ± 0,6 [1,9; 12,2]	4,0 ± 0,3 [1,7; 7,0]	-	-
Końcowa względna masa wątroby; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	3,1 ± 0,2 [1,6; 4,7]	3,1 ± 0,2 [1,8; 4,6]	-	-
Zmiana względnej masy wątroby; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	-1,24 ± 0,3 [-6,5; 0,1]	-1,17 ± 0,2 [-2,4; 0,4]	-0,07 (-0,43; 0,29)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego z uwzględnieniem wieku i stanu pacjentów (splenektomia); wartości podane w publikacji [1], [68], [69]; ** oszacowane przez Autorów analizy na podstawie podanego przedziału ufności.

W okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy względna masa wątroby uległa redukcji w obu analizowanych grupach. Pomiedzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi (welagluceraza alfa vs imigluceraza) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie stopnia redukcji względnej masy wątroby ($p > 0,05$).

5.1.4. Zmiana względnej masy śledziony

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 oceniano zmianę względnej masy śledziony, którą określono jako różnicę między wyjściową masą na początku badania, a końcową masą po 41. tygodniach trwania badania. Pacjentów po splenektomii (po 10 pacjentów w każdej z grup) wykluczono z analizy.

Tabela 7. Zmiana względnej masy śledziony po zastosowaniu welaglucerazy alfa lub imiglucerazy, na podstawie danych z referencji [1], [68].

Względna masa śledziony (% masy ciała)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=7)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=7)	Oszacowana różnica zmian między grupami (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Wyjściowa względna masa śledziony; średnia ± SE [zakres]	1,90 ± 0,64 [1,4; 6,3]	1,40 ± 1,5 [0,6; 8,9]	-	-
Końcowa względna masa śledziony; średnia ± SE [zakres]	1,19 ± 0,22 [0,8; 2,5]	1,79 ± 0,57 [0,5; 4,3]	-	-
Zmiana względnej masy śledziony; średnia ± SE [zakres]	-1,86 ± 0,42 [-3,8; -0,6]	-1,94 ± 0,97 [-5,5; -0,1]	0,08 (-0,52; 0,68)	>0,05

* różnicę pomiędzy obu lekami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego z uwzględnieniem wieku pacjentów; wartości podane w publikacji [1], [68]. ** oszacowane przez Autorów analizy na podstawie podanego przedziału ufności.

W obu grupach (grupa badania otrzymująca welaglucerażę alfa i grupa kontrolna otrzymująca imiglucerażę) nastąpiła redukcja względnej masy śledziona w porównaniu do stanu wyjściowego. W zakresie stopnia redukcji względnej masy śledziona w trakcie enzymatycznej terapii zastępczej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami ($p > 0,05$). Oba preparaty okazały się równie skuteczne.

5.1.5. Zmiana aktywności/stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 oceniano zmianę stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera tj. chitotriozydazy i chemokiny CCL18, którą określono jako różnicę między wyjściowym stężeniem na początku badania, a końcowym stężeniem po 41. tygodniach trwania badania. Pomiarów biomarkerów dokonywano w ramach wtórnej oceny skuteczności klinicznej welagluceraży alfa. Chitotriozydazę, której aktywność skorelowana jest z nagromadzeniem w komórkach substratu tj. glukocerebrozydu, mierzono w celu oszacowania wpływu leczenia na proces spichrzania substratu. W analizie nie uwzględniono wyników 13 pacjentów, ponieważ wykazywali oni niedobory w aktywności ocenianego biomarkera.

Tabela 8. Zmiana aktywności chitotriozydazy po zastosowaniu welagluceraży alfa lub imigluceraży, na podstawie danych z referencji [1].

Stężenie chitotriozydazy (nmol/ml/godzinę)	Welagluceraża alfa 60 U/kg m.c. (N=15)	Imigluceraża 60 U/kg m.c. (N=16)	Oszacowana różnica zmian między grupami (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Wyjściowe stężenie chitotriozydazy; mediana	27 145	34 362	-	-
Średnia zmiana stężenia chitotriozydazy względem wartości wyjściowych	-27 622	-28 691	1 069 (-7 446; 9 583)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego z uwzględnieniem wieku i stanu pacjentów (splenektomia) oraz początkowej aktywności chitotriozydazy; wartości podane w publikacji [1]. ** oszacowane przez Autorów analizy na podstawie podanego przedziału ufności.

W wyniku enzymatycznej terapii zastępczej stosowanej przez okres 9 miesięcy średnia aktywność chitotriozydazy w surowicy krwi uległa zmniejszeniu w obu analizowanych grupach. Oszacowana różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła 1 069 nmol/ml/godzinę i nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$). Zatem, welagluceraża alfa redukowała nagromadzony substrat równie skutecznie jak imigluceraża.

Chemokinę CCL18, która jest również markerem nagromadzonego substratu w komórkach Gauchera, mierzono w celu oszacowania wpływu leczenia na jego gromadzenie się w komórkach.

Tabela 9. Zmiana stężenia chemokiny CCL18 po zastosowaniu welaglucerazy alfa lub imiglucerazy na podstawie danych z referencji [1].

Stężenie chemokiny CCL18 (ng/ml)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	Oszacowana różnica zmian między grupami (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami**
Wyjściowe stężenie chemokiny CCL18; mediana	1 637	1 849	-	-
Zmiana stężenia chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych (średnia procentowa redukcja)	-967	-1 113	146 (-189; 480)	>0,05

* różnicę pomiędzy grupami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego z uwzględnieniem wieku i stanu pacjentów (splenektomia) oraz początkowego stężenia chemokiny CCL18; wartości podane w publikacji [1]. ** oszacowane przez Autorów analizy na podstawie podanego przedziału ufności.

W trakcie 9-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej raportowano redukcję stężenia chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych zarówno w grupie badanej otrzymującej welaglucerazę alfa, jak i w grupie kontrolnej leczonej imiglucerażą. Różnica zmian stężenia chemokiny CCL18 między porównywanymi grupami wyniosła 146 ng/ml i nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$). Zatem, welagluceraza alfa redukowała substrat nagromadzony w komórkach Gauchera równie skutecznie jak imigluceraza.

5.1.6. Odpowiedź na leczenie

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 oceniano odpowiedź na leczenie, którą definiowano jako wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 1 g/dl względem wartości wyjściowych. Analizowany parametr wyrażono w jednostkach skorelowanych z odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 1 g/dl w trakcie terapii welaglucerażą alfa lub imiglucerażą względem wartości wyjściowych.

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie welaglucerażą alfa lub imiglucerażą, na podstawie danych z referencji [2].

Analizowany parametr	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17)	RB (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami*	NNH (95% CI)*
Odpowiedź na leczenie; n (%)	16* (92,9%)	17 (100%)	0,94 (0,75; 1,22)	>0,05	-

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy grupą badaną otrzymującą welaglucerazę alfa, a grupą kontrolną, w której stosowano imiglucerażę w zakresie wystąpienia odpowiedzi na leczenie dla okresu leczenia/obserwacji wynoszącego 9 miesięcy. Zatem,

5.1. Analiza skuteczności klinicznej welagluceraży alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imigluceraży (porównanie bezpośrednie)

5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imigluceraży (porównanie bezpośrednie)



welagluceraża alfa jest równie skuteczna w zakresie wystąpienia odpowiedzi na leczenie jak imigluceraża.

5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imigluceraży (porównanie bezpośrednie)

5.2.1. Wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych

Większość działań niepożądanych raportowanych w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-039 charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Ponadto, w obu grupach obserwowano podobny rodzaj działań niepożądanych.

Działania niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia (ogółem)

Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane (ogółem) o jakimkolwiek stopniu nasilenia w grupie chorych poddanych terapii welaglucerażą alfa lub imiglucerażą, na podstawie referencji [1], [68].

Działania niepożądane ogółem	Welagluceraża alfa 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	Imigluceraża 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	RR/PetoOR (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami*	NNH/NNT (95% CI)*
Co najmniej 1 działanie niepożądane	16 (94,1%)	16 (94,1%)	1,00 (0,77; 1,30)	p>0,05	-
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	8 (47,1%)	6 (35,3%)	1,33 (0,60; 3,06)	p>0,05	-
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z podaniem infuzji dożyłnej	5 (29,4%)	4 (23,5%)	1,25 (0,42; 3,75)	p>0,05	-
Działania niepożądane o ciężkim nasileniu	2 (11,8%)	2 (11,8%)	1,00 (0,19; 5,22)	p>0,05	-
Działania niepożądane zagrażające życiu	1 (5,9%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą PetoOR.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy stosowaniem welagluceraży alfa, a podawaniem imigluceraży w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich analizowanych w powyżej tabeli działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy

[1], [68]. W obu grupach najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi określonymi jako związane z zastosowanym leczeniem były reakcje występujące w trakcie infuzji dożylną. Ponadto, w grupie badanej do działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem oraz o ciężkim nasileniu należały: alergiczne zapalenie skóry oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. W grupie kontrolnej, działaniem niepożądanym o ciężkim nasileniu i prawdopodobnie związanym z zastosowanym leczeniem były dreszcze obserwowane u jednego pacjenta [1].

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 nie raportowano żadnego przypadku zgonu pacjenta ani wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, niemniej jednak 1 pacjent przyjmujący imiglucerazę wycofał zgodę na udział w badaniu z powodu powtarzających się reakcji związanych z infuzją dożylną leku [1].

Ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane

Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w grupie chorych poddanych terapii welaglucerazą alfa lub imiglucerazą, na podstawie referencji [1], [2].

Ciężkie działania niepożądane	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	RR/PetoOR (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami *	NNH/NNT (95% CI)*
Ogółem	3 (17,65%)	2 (11,76%)	1,50 (0,33; 6,91)	p>0,05	-
Trombocytopenia	1 (5,88%)	1 (5,88%)	1,00 (0,11; 9,14)	p>0,05	-
Infekcje i zakażenia (sepsa)	0 (0,00%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Epizod uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Alergiczne zapalenie skóry	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą PetoOR.

Między porównywanymi opcjami terapeutycznymi (welagluceraza alfa vs imigluceraza) nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich analizowanych w powyższej tabeli ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy [1], [2]. Ponadto, wystąpienie jakichkolwiek innych działań niepożądanych w czasie 9 miesięcy stosowania enzymatycznej terapii zastępczej raportowano sporadycznie, co przedstawiono w tabeli poniżej (tabela 13).

Do ciężkich działań niepożądanych raportowanych w grupie badanej należały: alergiczne zapalenie skóry, trombocytopenia (2 epizody związane z chorobą podstawową u jednego pacjenta) oraz epizod uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych. Jedynym ciężkim działaniem niepożądanym określonym jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem było zapalenie skóry o podłożu alergicznym o poważnym przebiegu, ale niebędące przyczyną wycofania pacjenta z dalszego udziału w badaniu. Ponadto, pacjent pediatryczny, u którego wystąpił 15-minutowy napad drgawkowy niezwiązany z zastosowanym leczeniem, został hospitalizowany i utracony z okresu obserwacji po 17. tygodniu leczenia [1], [3].

Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie chorych poddanych terapii welaglucerażą alfa lub imiglucerażą, na podstawie referencji [2].

Jakiegokolwiek działania niepożądane	Welagluceraża alfa 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	Imigluceraża 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	PetoOR/RR (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami *	NNH/NNT (95% CI)*
Suchość oka	1 (5,88%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Wymioty	1 (5,88%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Nudności	1 (5,88%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Wzrost temperatury ciała	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Obrzęki obwodowe	1 (5,88%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Dreszcze	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Obrzęk twarzy	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Uczucie zimna	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Uczucie gorąca	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Nadwrażliwość	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Wzrost skurczowego ciśnienia krwi	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Zmniejszenie saturacji krwi	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Wydłużenie czasu protrombinowego	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Bóle stawów	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-

Jakiegokolwiek działania niepożądane	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	PetoOR/RR (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami *	NNH/NNT (95% CI)*
Bóle kończyn	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Zapalenie stawów	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Bóle głowy	2 (11,76%)	2 (11,76%)	RR=1,00 (0,19; 5,22)	p>0,05	-
Parestezje	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Bole miednicy	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Pokrzywka	2 (11,76%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,87 (0,47; 131,27)	p>0,05	-
Świąd	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Alergiczne zapalenie skóry	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Liszaj płaski	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-
Wysypka	1 (5,88%)	0 (0,00%)	PetoOR=7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Hipotensja	1 (5,88%)	1 (5,88%)	RR=1,00 (0,11; 9,14)	p>0,05	-
Uderzenia gorąca	0 (0,0%)	1 (5,88%)	PetoOR=0,14 (0,003; 6,820)	p>0,05	-

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą PetoOR.

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa oraz imiglucerazy wykazała brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi opcjami terapeutycznymi ($p>0,05$) w zakresie wszystkich analizowanych w powyższej tabeli jakiegokolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy [2].

5.2.2. Porównanie immunogenności analizowanych preparatów

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 oceniano również rzeczywistą liczbę pacjentów, u których wystąpiły neutralizujące przeciwciała przeciw zastosowanemu leczeniu (welaglucerazie alfa lub imiglucerazie). Wykrycie przeciwciał oparto na analizie próbek surowicy krwi pobranych w różnych punktach czasowych badania [1].

5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy (porównanie bezpośrednie)

5.3. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy (porównanie bezpośrednie)



Tabela 14. Porównanie immunogenności welaglucerazy alfa oraz imiglucerazy w badaniu o akronimie HGT-GCB-039, na podstawie referencji [1], [2], [4]-[6], [68].

Parametr	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	Imigluceraza 60 U/kg m.c. (N=17) n (%)	Peto OR (95% CI)*	Wartość p dla różnicy między grupami*	NNT (95% CI)*
Obecność przeciwciał przeciw welaglucerazie alfa/imiglucerazie w surowicy krwi	0/17 (0%)*	4/17 (23,5%)*	0,11 (0,01; 0,87)	p<0,05	5 (3; 41)

* obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą PetoOR.

U żadnego z 17 pacjentów z grupy badanej nie stwierdzono w surowicy krwi obecności przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa. Natomiast w grupie kontrolnej, obecność przeciwciał skierowanych przeciw imiglucerazie wykazano u 4 pacjentów, przy czym u 1 pacjenta były to przeciwciała neutralizujące [4]-[6]. Raportowana różnica między grupami była istotna statystycznie ($p<0,05$); welagluceraza alfa jest istotnie statystycznie mniej immunogenna od imiglucerazy. Parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podawanie welaglucerazy alfa zamiast imiglucerazy pięciu pacjentom z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I wiąże się z uniknięciem rozwoju przeciwciał skierowanych przeciw egzogennemu enzymowi dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy.

5.3. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy (porównanie bezpośrednie)

Wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-039 opisanego w referencjach [1], [2]-[6], [68], [69] wskazują, że welagluceraza alfa charakteryzuje się porównywalną do imiglucerazy skutecznością kliniczną mierzoną: stopniem poprawy parametrów hematologicznych (wzrost stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi), parametrów wisceralnych (zmniejszenie względnej masy wątroby oraz śledziony), jak i stopniem redukcji aktywności/stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera tj. chitotriozydazy i chemokiny CCL18. W zakresie wystąpienia odpowiedzi na zastosowaną terapię w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi opcjami terapeutycznymi.

Enzymatyczna terapia zastępcza stosowana przez okres 9 miesięcy u wcześniej nieleczonych pacjentów była dobrze tolerowana, zarówno w przypadku podawania welaglucerazy, jak i imiglucerazy. Pomędzy analizowanymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia analizowanych w badaniu o akronimie HGT-GCB-039 działań niepożądanych. Co istotne, **welagluceraza alfa okazała się istotnie statystycznie mniej immunogenna od imiglucerazy**, a zatem potencjalnie bezpieczniejsza w stosowaniu w analizowanej populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

6. Analiza kliniczna welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [badania o niższej wiarygodności]

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano również 5 badań klinicznych o niższej wiarygodności, dotyczących oceny efektów klinicznych stosowania welaglucerazy alfa:

- u pacjentów nieleczonych wcześniej za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej:
 - badanie o akronimie TKT032, opisane w referencjach [23]-[27], [68], [69]; było to badanie kliniczne III fazy przeprowadzone z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem, w układzie równoległym; miało na celu porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa dwóch różnych dawek welaglucerazy alfa tj. 45 lub 60 U/kg m.c., zarówno w populacji pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I;
 - badania o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT, opisane w referencjach [7]-[22], [68], [69]; badanie kliniczne o akronimie TKT025 było badaniem I/II fazy - pierwszym jakie przeprowadzono w celu określenia efektów klinicznych stosowania welaglucerazy alfa w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów dorosłych z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (w dawkach 15, 30 lub 60 U/kg m.c.); badanie to było kontynuowane w ramach długoterminowej próby klinicznej o akronimie TKT025EXT (okres obserwacji wynosił około 5 lat)
 - badanie o akronimie HGT-GCB-044 stanowiące kontynuację badań o akronimach HGT-GCB-039 oraz TKT032, opisane w referencjach [28]-[36], [52]; otwarte badanie kliniczne III fazy, którego celem jest ocena długoterminowych efektów klinicznych stosowania welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c.;
- u pacjentów nieleczonych wcześniej za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej:
 - badanie o akronimie TKT034, które zostało opisane w referencjach [37]-[47], [68], [69]; badanie kliniczne II/III fazy, które miało na celu oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w zakresie dawek od 15 do 60 U/kg m.c.

Ponadto, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również wyniki dotyczące oceny efektów klinicznych welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w ramach programu *Early Access Program* (przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego VPRIV®) [48], a także wyniki retrospektywnej analizy, w której oceniano efekty kliniczne zastosowania welaglucerazy alfa u pacjentów stosujących uprzednio terapię imiglucerazą [49].

We wszystkich referencyjnych badaniach klinicznych analizowano podanie welaglucerazy alfa m.in. w zarejestrowanej dawce wynoszącej 60 U/kg m.c i zarejestrowanym schemacie podania: raz na 2 tygodnie [56].

6.1. Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa dwóch różnych dawek welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie TKT032

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie TKT032 opisane w: publikacji pełnotekstowej [23], a także w referencjach [24], [25], [26], [27] (dane z rejestru badań klinicznych oraz abstraktów konferencyjnych) oraz dwóch opracowaniach wtórnych zidentyfikowanych na stronach FDA [68], [69]. Należy zaznaczyć, że wartość dowodowa danych pochodzących z rejestru badań klinicznych czy abstraktów konferencyjnych jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. W ramach niniejszej analizy korzystano przede wszystkim z wyników opisanych w publikacjach pełnotekstowych [23] oraz [68], [69], chyba że nie były one tam dostępne, wtedy korzystano również z pozostałych referencji opisujących to badanie.

Celem badania było oszacowanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w dwóch różnych dawkach tj.: 45 oraz 60 U/kg m.c. Badanie kliniczne o akronimie TKT032 zostało przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w układzie równoległym, z analizą ITT która zakłada, że wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, zostaną włączeni do analizy wyników. Dodatkową analizę następujących punktów końcowych: zmiany stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, masy wątroby i śledziony, stężenia biomarkerów, przeprowadzono na zmodyfikowanej populacji zaplanowanej do leczenia (ang. *modified Intention-To-Treat*; mITT). Analiza mITT obejmowała wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy zostali zakwalifikowani do badania, również tych, którzy nie spełnili wszystkich kryteriów włączenia (dwóch pacjentów, po jednym z każdej grupy, nie spełniało 1 kryterium włączenia, a mianowicie stężenie hemoglobiny nie było u nich niższe o 1 g/dl poniżej dolnej granicy normy dla danej płci i wieku). Okres leczenia/obserwacji wynosił 12 miesięcy. Do niniejszego badania włączono łącznie 25 pacjentów w wieku ≥ 2 roku życia, którzy wcześniej nie byli leczeni za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej. Wykluczono pacjentów poddanych wcześniej splenektomii. Wszyscy pacjenci zakończyli badanie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grupy otrzymującej welaglucerazę alfa w dawce 45 U/kg m.c. (N=12) lub grupy otrzymującej welaglucerazę alfa w dawce 60 U/kg m.c. (N=13). Analizowany preparat podawano w

formie dożylnego wlewu, trwającego 60 minut, raz na 2 tygodnie, przez 52 tygodnie. Wszyscy pacjenci otrzymali $\geq 80\%$ z zaplanowanych 26 infuzji welagluceraży alfa. Testy wykrywające przeciwciała skierowane przeciw welaglucerazie alfa wykonywano co 6 tygodni. Stężenie hemoglobiny oraz liczbę płytek krwi badano po każdej infuzji oraz 2 tygodnie po ostatniej infuzji. Natomiast badania zmian objętości wątroby i śledziony wykonano za pomocą rezonansu magnetycznego w 6. i 12. miesiącu trwania terapii. W 3., 6., 9. oraz 12. tygodniu trwania badania określono stężenie biomarkerów w surowicy krwi: chitotriozydazy oraz chemokiny CCL18. Ponadto, pacjenci wypełnili kwestionariusze oceniające jakość życia (ang. *Quality of Life*, QoL): pacjenci ≥ 18 roku życia wypełnili kwestionariusz SF-36 (ang. *Short Form 36*), natomiast opiekunowie pacjentów w wieku 5-17 lat wypełniali kwestionariusz CHQ-PF50 (ang. *Childhood Health Questionnaire*, CHQ-PF50).

Warto podkreślić, że wyników uzyskanych przy zastosowaniu różnych dawek welagluceraży alfa nie porównywano ze sobą metodami statystycznymi, oszacowano jedynie wielkość zmian analizowanych parametrów w odniesieniu do stanu wyjściowego. Z tego względu, jak również z powodu braku grupy kontrolnej w postaci aktywnego komparatora badanie to omówiono w ramach badań o niższej wiarygodności.

6.1.1. Analiza skuteczności klinicznej dwóch różnych dawek welagluceraży alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Zmiany parametrów hematologicznych

Tabela 15. Zmiany stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek u pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032, w którym zastosowano różne dawki welagluceraży alfa, na podstawie referencji [23], [24], [25], [68].

Analizowane parametry	Welagluceraża alfa 45 U/kg m.c. (N=13)	Welagluceraża alfa 60 U/kg m.c. (N=12)
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych; średnia [95% CI] (g/dl) (średni % wzrost)	+2,44 [1,49; 3,39]; $p < 0,001$ (+23,8%; 95% CI: 13,7; 33,9)	+2,43 [1,72; 3,14]; $p < 0,001$ (+23,3%; 95% CI: 15,8; 30,7)
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; średnia [95% CI] ($\times 10^9/l$) (średni % wzrost)	+ 40,9 [11,2; 70,6]; $p = 0,01$ (+66,4%; 95% CI: 14,5; 118,3)	+50,9 [24,0; 77,8]; $p = 0,002$ (+65,9%; 95% CI: 28,7; 103,2)

Dane przepisane z publikacji [23], [24], [25], [68].

W wyniku 12-miesięcznej, enzymatycznej terapii zastępczej, zarówno w grupie pacjentów otrzymujących welaglucerażę alfa w dawce 45 U/kg m.c., jak i dawce 60 U/kg m.c. raportowano

istotny statystycznie wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych (w obu grupach: $p < 0,001$). Obserwowany wzrost stężenia hemoglobiny w czasie terapii był istotny klinicznie (≥ 1 g/dl).

W porównaniu z wartościami wyjściowymi liczba płytek krwi również istotnie statystycznie wzrosła w obu analizowanych grupach tj. w przypadku zastosowania welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. ($p = 0,002$), jak i w grupie pacjentów otrzymujących welaglucerazie alfa w dawce 45 U/kg m.c. ($p = 0,01$).

Zmiany parametrów wisceralnych

Tabela 16. Zmiany względnej masy wątroby i śledziony u pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032, w którym zastosowano różne dawki welaglucerazy alfa, na podstawie referencji [23], [24], [25], [68].

Analizowane parametry	Welagluceraza alfa 45 U/kg m.c. (N=13)	Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c. (N=12)
Zmiana względnej masy śledziony względem wartości wyjściowych; średnia \pm SE (% masy ciała) (średnia % redukcja)	-1,87 \pm 0,60; $p = 0,009$ (-39,9%; 95% CI: -51,9; -27,9)	-1,92 \pm 0,51; $p = 0,003$ (-50,4%; 95% CI: -62,1; -38,6)
Zmiana względnej masy wątroby względem wartości wyjściowych; średnia \pm SE (% masy ciała) (średnia % redukcja)	-0,30 \pm 0,29; $p = 0,31$ (-6,2%; 95% CI: -18,1; 5,6)	-0,84 \pm 0,33; $p = 0,03$ (-17,0%; 95% CI: -27,0; -7,0)

Dane przepisane z publikacji [23], [24], [25], [68].

Względna masa śledziony uległa istotnej statystycznie redukcji względem wartości wyjściowych, zarówno w grupie pacjentów stosujących welaglucerażę alfa w dawce 45 U/kg m.c., jak i grupie pacjentów poddanych terapii za pomocą preparatu w dawce 60 U/kg m.c. (odpowiednio: $p = 0,009$ oraz $p = 0,003$).

W porównaniu z wartościami początkowymi względna masa wątroby uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu w wyniku zastosowania welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. ($p = 0,03$), natomiast w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 45 U/kg m.c. stopień redukcji względnej masy wątroby w trakcie terapii nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($p = 0,31$).

Zmiany aktywności/stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera

Tabela 17. Zmiany aktywności/stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera u pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032, w którym zastosowano różne dawki welaglucerazy alfa, na podstawie referencji [23].

Analizowane parametry kliniczne	Welagluceraza alfa	
	45 U/kg m.c.	60 U/kg m.c.
Zmiana aktywności chitotriozydazy względem wartości wyjściowych (%)	-82,6%; 95% CI: -91,2; -74,1 p<0,001, (N=11)	-60,0%; 95% CI: -73,3; -46,6 p<0,001, (N=11)
Zmiana stężenia chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych (%)	-46,8%; 95% CI: -63,4; -30,2 p<0,001, (N=13)	-66,0%; 95% CI: -77,8; -54,2 p<0,001, (N=12)

Dane przepisane z publikacji [23].

W obu analizowanych grupach raportowano istotną statystycznie procentową redukcję aktywności chitotriozydazy w odniesieniu do wartości wyjściowych (p<0,001). Z analizy wykluczono 1 pacjenta z mutacją enzymu oraz 2 pacjentów z wyjściową aktywnością enzymu w granicach normy.

W czasie 12 miesięcy stosowania enzymatycznej terapii zastępczej stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia chemokiny CCL18 względem wartości początkowych w obu analizowanych grupach pacjentów otrzymujących welaglucerazę alfa w dawkach 45 oraz 60 U/kg m.c. (p<0,001).

Odpowiedź na leczenie

Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie odpowiedzi na zastosowane leczenie za pomocą welaglucerazy alfa w dawkach 45 lub 60 U/kg m.c., na podstawie referencji [23], [68].

Kategoria odpowiedzi	Dobra		Umiarkowana		Brak	
	45 U/kg m.c.	60 U/kg m.c.	45 U/kg m.c.	60 U/kg m.c.	45 U/kg m.c.	60 U/kg m.c.
Wzrost stężenia hemoglobiny (g/dl)**						
Kryteria odpowiedzi*	> 1,5 g/dl		≤ 1,5 g/dl i > 0,5 g/dl		≤ 0,5 g/dl	
13. tydzień	3 (23,1%)	1 (8,3%)	6 (46,2%)	9 (75,0%)	4 (30,8%)	2 (16,7%)
25. tydzień	7 (53,8%)	7 (58,3%)	3 (23,1%)	5 (41,7%)	3 (23,1%)	0
37. tydzień	10 (76,9%)	7 (58,3%)	3 (23,1%)	5 (41,7%)	0	0
12. miesiąc	8/13 (62%)	10/12 (83%)	5/13 (39%)	2/12 (17%)	0/13	0/12
Wzrost liczby płytek krwi (x10⁹/l)						
Kryteria odpowiedzi*	> 30 x10 ⁹ /l		≤ 30 x10 ⁹ /l i > 15 x10 ⁹ /l		≤ 15 x10 ⁹ /l	
13. tydzień	2 (15,4%)	3 (25,0%)	1 (7,7%)	2 (16,7%)	10 (76,9%)	7 (58,3%)
25. tydzień	2 (15,4%)	6 (50,0%)	4 (30,8%)	2 (16,7%)	7 (53,8%)	4 (33,3%)
37. tydzień	5 (38,5%)	6 (50,0%)	3 (23,1%)	1 (8,3%)	5 (38,5%)	5 (41,7%)
12. miesiąc	6/12 (50,0%)	6/11 (55,0%)	1/12 (8%)	3/11 (27%)	5/12 (42%)	2/11 (18%)

Redukcja masy wątroby (% masy ciała)**						
Kryteria odpowiedzi*	≥ 30% masy ciała		< 30 i ≥ 10% masy ciała		< 10% masy ciała	
25. tydzień	2 (18,2%)	2 (18,2%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)
12. miesiąc	1/11 (9%)	1/11 (9%)	6/11 (55%)	8/11 (73%)	4/11 (36%)	2/11 (18%)
Redukcja masy śledziony (% masy ciała)**						
Kryteria odpowiedzi*	≥ 30% masy ciała		< 30 i ≥ 10% masy ciała		< 10% masy ciała	
25. tydzień	8 (61,5%)	8 (72,7%)	1 (7,7%)	1 (9,1%)	4 (30,8%)	2 (18,2%)
12. miesiąc	10/13 (77%)	10/11 (91%)	2/13 (15%)	1/11 (9%)	1/13 (8%)	0/11

Dane przepiane z publikacji [23], [68]. * kryteria odpowiedzi sugerowane przez EMA. ** w przypadku brakujących danych zastosowano przypisanie (ang. *imputation*).

Dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na zastosowane leczenie stwierdzono u 75% pacjentów leczonych wyższą dawką (60 U/kg m.c.) oraz u 54% pacjentów otrzymujących niższą dawkę welaglucerazy alfa (45 U/kg m.c.). Z kolei, u 25% pacjentów leczonych wyższą dawką oraz u 46% pacjentów otrzymujących niższą dawkę preparatu nie stwierdzono wystąpienia odpowiedzi na leczenie [68].

Powyższe wyniki wskazują na istnienie zależności pomiędzy zastosowaną dawką welaglucerazy alfa, a stopniem odpowiedzi na leczenie:

- wzrost stężenia hemoglobiny powyżej 1 g/dl nastąpił około 10 tygodni wcześniej u wszystkich pacjentów leczonych wyższą dawką welaglucerazy alfa (60 U/kg m.c.) w porównaniu do niższej dawki preparatu (45 U/kg m.c.),
- w 12. miesiącu badania, 83% pacjentów uzyskało dobrą odpowiedź na leczenie welaglucerażą alfa (wzrost >1,5 g/dl hemoglobiny), a 17% umiarkowaną odpowiedź (wzrost >0,5 i <1,5 g/dl hemoglobiny) w przypadku wyższej dawki (60 U/kg m.c.) w porównaniu do niższej dawki (45 U/kg m.c.): 62% pacjentów osiągnęło dobrą, a 39% umiarkowaną odpowiedź na leczenie,
- wzrost liczby płytek krwi przynajmniej o $15 \times 10^9/l$ nastąpił u 82% pacjentów w grupie leczonej wyższą dawką welaglucerazy alfa w porównaniu do 58% pacjentów otrzymujących niższą dawkę preparatu,
- stopień redukcji względnej masy śledziony o co najmniej 30% masy ciała w 12. miesiącu badania był o 14% większy w przypadku zastosowania wyższej dawki welaglucerazy alfa niż po zastosowaniu niższej dawki preparatu,
- stopień redukcji względnej masy wątroby o co najmniej 10% masy ciała w 12. miesiącu badania był większy i istotny statystycznie w przypadku zastosowania wyższej dawki welaglucerazy alfa, w porównaniu do efektów stosowania niższej dawki preparatu [68].

Podsumowując, w czasie 12-miesięcznej, enzymatycznej terapii zastępczej, już w 25. tygodniu leczenia welaglucerażą alfa zanotowano istotny klinicznie wzrost stężenia hemoglobiny u wszystkich pacjentów otrzymujących wyższą dawkę leku wynoszącą 60 U/kg m.c. Z kolei, wszyscy pacjenci

otrzymujący niższą dawkę welagluceraży alfa tj. 45 U/kg m.c., osiągnęli istotny klinicznie wzrost stężenia hemoglobiny dopiero w 37. tygodniu leczenia. Podobny, zależny od dawki, efekt obserwowano w przypadku analizy zmian liczby płytek krwi. Odsetek pacjentów niewykazujących odpowiedzi na leczenie w zakresie zmiany liczby płytek krwi wynosił tylko 18% w przypadku stosowania wyższej dawki preparatu oraz 42% w grupie stosującej welaglucerażę w dawce 45 U/kg m.c. Stopień redukcji względnej masy wątroby lub śledziony również był zależny od zastosowanej dawki leku.

Analiza skuteczności klinicznej welagluceraży alfa w subpopulacji dzieci

W celu oszacowania skuteczności klinicznej welagluceraży alfa u dzieci, przeprowadzono analizę w subpopulacji obejmującej siedmioro dzieci w wieku od 2 do 17 lat: 4 pacjentów pediatrycznych otrzymywało welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c., a 3 pacjentów otrzymywało analizowany preparat w dawce 45 U/kg m.c.

Tabela 19. Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych w subpopulacji dzieci włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032, na podstawie referencji [26], [68], [69].

Analizowane parametry kliniczne	Welagluceraża alfa 45 U/kg m.c. (N=3)	Welagluceraża alfa 60 U/kg m.c. (N=4)
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych (g/dl); średni % wzrost	+2,77 (95% CI: -0,99; 6,53); +24,7%	+1,74 (95% CI: 0,72; 2,78); 16,3%
Średnia zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych ($\times 10^9/l$); średni % wzrost	+60,3 (95% CI: -103,1; 223,7); +38,9%	+49,9 (95% CI: -32,1; 131,9); +26,4%
Średnia zmiana względnej objętości wątroby względem wartości wyjściowych (cm^3); średnia % redukcja	-0,3 (95% CI: -1,7; 1,1); -10,6%	-0,7 (95% CI: -1,4; 0,0); -18,3%
Średnia zmiana względnej objętości śledziony względem wartości wyjściowych (cm^3); średnia % redukcja	-0,7 (95% CI: -0,26; 1,2); -47,6%	-2,1 (95% CI: -5,3; 1,1); -64,6%

Dane przepisane z referencji [26], [68], [69].

Analiza przeprowadzona w subpopulacji dzieci wykazała, że wszystkie analizowane punkty końcowe, takie jak: zmiany stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz zmiany względnej objętości śledziony oraz wątroby uległy poprawie w obu grupach otrzymujących różne dawki welagluceraży alfa [26].

Ponadto, w obu grupach obserwowano zwiększenie szybkości wzrostu u dzieci poddanych enzymatycznej terapii zastępczej względem stanu początkowego. W grupie pacjentów otrzymujących wyższą dawkę welagluceraży alfa (60 U/kg m.c.) stwierdzono również niewielką poprawę w zakresie rozwoju szkieletu; różnica pomiędzy oszacowanym, a chronologicznym wiekiem szkieletu wyniosła 0,4 roku. Średni wiek szkieletu na początku badania oszacowano na $2,2 \pm 0,9$ lat - młodszy niż

rzeczywisty wiek dzieci; w 51. tygodniu leczenia różnica ta wynosiła tylko $1,7 \pm 1,1$ lat. Analogicznej poprawy nie stwierdzono w przypadku zastosowania niższej dawki welaglucerazy alfa [27].

Analiza skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa w zależności od płci pacjentów

Tabela 20. Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych w populacji pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032 w zależności od płci, na podstawie referencji [69].

Analizowany parametr kliniczny	Welagluceraza alfa 45 U/kg m.c.		Welagluceraza alfa 60 U/kg m.c.	
	Kobiety; N=5	Mężczyźni; N=7	Kobiety; N=5	Mężczyźni; N=8
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych (g/dl)	+ 1,88 (95% CI: 0,98; 2,78)	+ 2,79 (95% CI: 1,21; 4,37)	+ 1,94 (95% CI: 0,96; 2,92)	+ 2,78 (95% CI: 1,63; 3,93)

Dane przepisane z referencji [69].

Zastosowanie welaglucerazy alfa w dawce 45 U/kg m.c., jak i w dawce 60 U/kg m.c. przez okres 12 miesięcy wiązało się ze wzrostem stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych, przy czym był on większy w przypadku subpopulacji mężczyzn w porównaniu do kobiet.

Analiza wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów

Ze względu na niewielką liczbę danych (dorośli N=6, kwestionariusz SF-36 oraz dzieci N=3, kwestionariusz CHQ-PF50) nie oszacowano wpływu leczenia welaglucerażą alfa na jakość życia [68].

Ocena funkcji płuc u pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa

Tylko 1 ośrodek dysponował sprzętem mierzącym funkcje płuc (testy PFT), dlatego dostępne dane są ograniczone. Stwierdzono jednak trend w kierunku poprawy funkcji płuc, ponieważ nastąpił wzrost parametrów: natężonej pojemności życiowej (ang. *Forced Vital Capacity*, FVC) i natężonej objętości wydechowej (ang. *Forced Expiratory Volume*, FEV) oraz objętości zalegającej płuc w porównaniu do pomiarów z początku badania w grupie leczonej wyższą dawką welaglucerazy alfa (60 U/kg m.c.) [68].

6.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa dwóch różnych dawek welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych (ogółem)

Welagluceraza alfa, stosowana zarówno w dawce 45 U/kg m.c., jak i dawce 60 U/kg m.c. była dobrze tolerowana przez pacjentów [23]-[26].

Tabela 21. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiekolwiek działania niepożądane (ogółem) w grupie chorych poddanych terapii welaglucerażą alfa w dawce 45 U/kg m.c. lub dawce 60 U/kg m.c., biorących udział w badaniu klinicznym o akronimie TKT032, na podstawie referencji [23], [68].

Działania niepożądane	Welagluceraża alfa 45 U/kg m.c. N=13	Welagluceraża alfa 60 U/kg m.c. N=12	Suma N=25
Brak zdarzeń niepożądanych	2 (15,4%)	0 (0,0%)	2 (8%)
≥ 1 działanie niepożądane	11 (84,6%)	12 (100%)	23 (92%)
≥ 1 działanie niepożądane związane z leczeniem	9 (69,2%)	6 (50%)	15 (60%)
≥ 1 działanie niepożądane związane z infuzją	8 (61,5%)	6 (50%)	14 (56%)
≥ 1 działanie niepożądane o poważnym (ang. <i>severe</i>) nasileniu lub zagrażające życiu	2 (15,4%)	0 (0,0%)	2 (8%)
≥ 1 ciężkie (ang. <i>serious</i>) działanie niepożądane	0 (0,0%)	1 (8,3%)	1 (4%)

Dane przepisane z referencji [23], [68].

Większość pacjentów (92%) doświadczyła co najmniej jednego działania niepożądanego w czasie 12 miesięcy stosowania welagluceraży alfa. Działania niepożądane występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących wyższą dawkę welagluceraży alfa (60 U/kg m.c.), gdzie u wszystkich pacjentów (100%) wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane [68]. Niezależnie od dawki, do najczęściej (co najmniej 20%) raportowanych działań niepożądanych w populacji 25 pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032 należały: bóle głowy (48%), zapalenie nosogardzieli (36%), zranienia, bóle stawów (każde po 32%), kaszel, wzrost temperatury ciała (każde po 28%), zawroty głowy (24%), grypa, niedrożność nosa, wymioty, bóle kostne oraz wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego; aPTT (każde po 20%) [68]. Raportowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Jedynie u 2 pacjentów (8%) otrzymujących welaglucerażę alfa w dawce 45 U/kg m.c. wystąpiły 2 działania niepożądane o poważnym (ang. *severe*) nasileniu (omdlenie i trombocytopenia). Z kolei w grupie leczonej dawką 60 U/kg m.c. 1 pacjent z padaczką w wywiadzie doświadczył ciężkiego (ang. *serious*) działania niepożądanego prawdopodobnie niezwiązanego z zastosowanym leczeniem (duży napad drgawkowy). Pacjent kontynuował udział w badaniu [23], [68].

Żaden z 25 pacjentów poddanych enzymatycznej terapii zastępczej nie wycofał się z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, ponadto w badaniu nie raportowano działań niepożądanych zagrażających życiu ani reakcji nadwrażliwości na zastosowany preparat [23]-[26].

Wystąpienie działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem

Działania niepożądane określone przez badaczy jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem raportowano u 60% wszystkich pacjentów (15/25). Wystąpiły one u 50% (6/12) pacjentów otrzymujących welaglucerazę alfa w dawce 60 U/kg m.c. oraz u 69% (9/13) pacjentów poddanych terapii niższą dawką analizowanego preparatu [23].

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem welaglucerazy alfa i raportowanych przez co najmniej 1 pacjenta należały: bóle głowy (16%), hipotensja, wynaczynienia (każde po 12%), trombocytopenia, zawroty głowy, senność, tachykardia, nadciśnienie, bóle stawów, bóle pleców oraz uczucie zimna (każde po 8%). W grupie pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c. działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem obejmowały: bóle głowy oraz hipotensję (każde po 17%), natomiast w grupie pacjentów otrzymujących niższą dawkę preparatu: bóle głowy, wynaczynienia, bóle stawów oraz pleców (każde po 15%) [68].

Działania niepożądane wywołane infuzją dożylną preparatu, zdefiniowane jako reakcje niepożądane, które wystąpiły w ciągu 12 godzin od rozpoczęcia wlewu dożylnego raportowano u 56% wszystkich pacjentów poddanych terapii (14/25) [23]. Działania niepożądane wywołane infuzją dożylną wystąpiły u 50% (6/12) pacjentów z grupy leczonej wyższą dawką (60 U/kg m.c.) i u 62% (8/13) pacjentów z grupy leczonej niższą dawką welaglucerazy alfa (45 U/kg m.c.). Najczęściej raportowano bóle głowy i hipotensję, które wystąpiły łącznie u 12% pacjentów (3/25). W grupie leczonej welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c. obserwowano hipotensję u 17% (2/12), a u 15% (2/13) pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa w dawce 45 U/kg m.c. raportowano bóle głowy, bóle stawów i pleców [68].

Bezpieczeństwo stosowania welaglucerazy alfa w populacji pediatrycznej

U żadnego z pacjentów pediatrycznych włączonych do niniejszego badania klinicznego o akronimie TKT032 nie raportowano wystąpienia poważnych (ang. *severe*) działań niepożądanych, a także ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Żaden z 7 pacjentów pediatrycznych nie został również wycofany z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych [26].

Analiza immunogenności welaglucerazy alfa

Tylko u 1 z 25 pacjentów, uprzednio nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej wykryto przeciwciała skierowane przeciw stosowanej w badaniu welaglucerazie alfa. Badanie *in vitro* wykazało, że były to przeciwciała neutralizujące klasy IgG. Pacjent otrzymywał welaglucerazę alfa w dawce 45 U/kg m.c. [23]. Stwierdzono u niego klinicznie istotny wzrost stężenia hemoglobiny oraz

6.1. Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa dwóch różnych dawek welagluceraży alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)



liczby płytek krwi, co sugeruje brak wpływu odpowiedzi immunologicznej na skuteczność egzogennie podanego enzymu. Ponadto, u tego pacjenta nie zanotowano żadnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [68].

6.2. Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Nierandomizowane badanie kliniczne I/II fazy o akronimie TKT025 oraz jego przedłużenie o akronimie TKT025EXT

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badanie kliniczne o akronimie TKT025 oraz jego przedłużenie o akronimie TKT025EXT przeprowadzone bez grupy kontrolnej. Wyniki badań o akronimach: TKT025 oraz TKT025EXT przedstawiono w 3 pełnotekstowych publikacjach [7], [9], [20], referencji [8] oraz doniesieniach konferencyjnych [10], [11], [12], [12], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [21] i plakacie konferencyjnym dostarczonym przez Zamawiającego [22]. Ponadto, wyniki obu badań przedstawiono również w opracowaniach wtórnych (badaniach wtórnych) zidentyfikowanych na stronach FDA [68], [69]. Należy zaznaczyć, że wartość dowodowa danych pochodzących z rejestru badań klinicznych, abstraktów konferencyjnych czy posterów jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. W ramach niniejszej analizy korzystano przede wszystkim z wyników opisanych w publikacjach pełnotekstowych [7], [9], [20] oraz [68], [69], chyba że nie były one tam dostępne, wtedy korzystano również z pozostałych referencji opisujących to badanie.

Badania o akronimach: TKT025 oraz TKT025EXT to pierwsze przeprowadzone badania kliniczne dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu I, z najdłuższym okresem obserwacji oraz najpełniej opracowanymi wynikami. Celem niniejszych badań było oszacowanie bezpieczeństwa długoterminowego stosowania welaglucerazy alfa oraz jej skuteczności klinicznej. Badanie kliniczne o akronimie TKT025 i jego przedłużenie o akronimie TKT025EXT zostało przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej. Okres leczenia/obserwacji wynosił 9 miesięcy (TKT025), a następnie został przedłużony (TKT025EXT) o kolejne 48 miesięcy. Do badania klinicznego o akronimie TKT025 włączono 12 pacjentów w wieku od 19 do 70 lat, z których 11 ukończyło badanie. Jedna pacjentka przerwała leczenie z przyczyn osobistych, niezwiązanych ze stosowanym lekiem. Trzech pacjentów nie spełniało kryteriów włączenia i wykluczenia, ponieważ 2 pacjentów nie miało anemii, a trzeci pacjent wcześniej przeszedł częściową splenektomię. Z kolei, badanie kliniczne o akronimie TKT025EXT obejmowało 10 pacjentów w wieku od 18 do 62 lat, z których u 8 pacjentów uzyskano kompletne wyniki (4 kobiety i 4 mężczyzn). Pacjenci włączeni do badań otrzymywali welaglucerazę alfa w dawce wynoszącej 60 U/kg m.c. podawaną raz na dwa tygodnie przez 40 kolejnych tygodni. Niemniej jednak, 3 pierwszych pacjentów otrzymało kolejne infuzje welaglucerazy alfa, w dawce wynoszącej: 15 U/kg m.c., 30 U/kg m.c., 60 U/kg m.c., którą otrzymali w sumie 20 razy. Pozostałych 9 pacjentów otrzymało pierwsze infuzje w dawce wynoszącej od razu 60 U/kg m.c.

(badanie o akronimie TKT025). Pacjenci, którzy wzięli udział w kontynuacji badania o akronimie TKT025, początkowo otrzymywali maksymalną dawkę welagluceraży alfa tj. 60 U/kg m.c., którą po upływie 6-9 miesięcy trwania badania zmniejszono do dawki wynoszącej 45 U/kg m.c. oraz po kolejnych 13 tygodniach - do dawki wynoszącej 30 U/kg m.c. (badanie o akronimie TKT025EXT).

Oceny wyników dokonano zgodnie z regułą ITT (ang. *Intention-To-Treat*), która zakłada, że wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, zostaną włączeni do analizy wyników.

Należy zaznaczyć, że w badaniu TKT025 stosowano preparat różniący się od preparatu AF2 przeznaczonego do sprzedaży. Z tego względu wyniki badania nie mogą być bezpośrednio wykorzystane w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa welagluceraży alfa AF2. W badaniu TKT025EXT stosowano już preparat AF2 [68], [69].

6.2.1. Analiza skuteczności klinicznej welagluceraży alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych

Tabela 22. Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych raportowane do 48. miesiąca terapii welaglucerażą alfa względem wartości wyjściowych w badaniu klinicznym o akronimie TKT025 oraz TKT025EXT, na podstawie referencji [7], [68].

Analizowane parametry kliniczne	Welagluceraża alfa				
	N=12*				N=10**
	13. tydzień (3. miesiąc)	25. tydzień	37. tydzień	39. tydzień (9. miesiąc)	48. miesiąc
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny (g/dl) ± SD [zakres] (średni % wzrost)	+1,2 (+11%)	+1,9 (+16%)	13,9 ± 1,8 [11,8; 16,6]	+2,2 ± 0,9 [0,6; 3,7] (+19,2%**); p<0,001	+21,7%; p<0,04
Średnia zmiana liczny płytek krwi (x10 ⁹ /l) ± SD [zakres] (średni % wzrost)	+9 (+15%)	+23 (+38%)	+41 (+68%)	+38 ± 31 [-10; 85] (+67,6%**); p=0,001	+157,8%; p<0,04
Średnia zmiana względnej masy wątroby (% masy ciała) ± SD [zakres] (średni % redukcja)	-	-15% p=0,002	-	-0,8 ± 0,5 [-1,5; -0,1] (-18,2%**); p<0,001	- 42,8%; p<0,04
Średnia zmiana względnej masy śledziony (% masy ciała) ± SD [zakres] (średni % redukcja)	-	-51% p<0,001	-	-1,9 ± 0,7 [-3,6; -1,0] (-49,5%**); p<0,001	- 79,3%; p<0,04

* dane przepisane z referencji [68]. ** dane przepisane z referencji [7].

W wyniku enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą welaglucerazy alfa raportowano istotną statystycznie ($p < 0,04$) poprawę parametrów hematologicznych oraz wisceralnych.

Średnia procentowa zmiana stężenia hemoglobiny w 9. oraz 48. miesiącu terapii względem wartości wyjściowych wynosiła odpowiednio: +19,2% oraz + 21,7%. Średni procentowy wzrost liczby płytek krwi w 9. oraz 48. miesiącu terapii względem wartości wyjściowych wyniósł odpowiednio: 67,6% oraz 157,8%. Z kolei, średnia procentowa redukcja objętości wątroby w 9. oraz 48. miesiącu terapii względem wartości wyjściowych wynosiła odpowiednio: 18,2% oraz 42,8%. W odniesieniu do zmiany względnej masy śledziony, średnia procentowa redukcja w 9. oraz 48. miesiącu terapii względem wartości wyjściowych wynosiła odpowiednio: 49,5% oraz 79,3% [7]. Ponadto, istotną statystycznie poprawę w zakresie redukcji objętości wątroby oraz śledziony raportowano już w 25. tygodniu leczenia. W 9. miesiącu terapii welaglucerażą alfa, średnia procentowa redukcja aktywności chitotriozydazy w surowicy krwi względem wartości początkowych wyniosła 74%, natomiast stężenia chemokiny CCL18 – 55% [68].

Tabela 23. Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych względem wartości wyjściowych w długoterminowym badaniu klinicznym o akronimie TKT025EXT, na podstawie referencji [7], [11], [16], [21].

Analizowane parametry kliniczne	N=10				
	24. miesiąc*	30. miesiąc**	48. miesiąc***	57. miesiąc ^	60. miesiąc^
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny (g/dl); średni % wzrost	brak danych	+18,7%; p=0,004	+21,7%; p<0,04	brak danych	+ 21,3%
Średnia zmiana liczby płytek krwi ($\times 10^9/l$); średni % wzrost	brak danych	+154,0%; p=0,004	+157,8%; p<0,04	brak danych	+ 157,2%
Średnia zmiana względnej masy wątroby (% masy ciała)	-26,9%; p=0,008	brak danych	- 42,8%; p<0,04	- 38,8%	brak danych
Średnia zmiana względnej masy śledziony (% masy ciała)	-70,9%; p<=0,004	brak danych	- 79,3%; p<0,04	- 74,0%	brak danych

* dane przepisane z referencji [11], ** dane przepisane z referencji [16]. *** dane przepisane z referencji [7]. ^dane przepisane z referencji [21].

W długoterminowej fazie otwartego badania o akronimie TKT025EXT obserwowano dalszą klinicznie i statystycznie istotną poprawę analizowanych parametrów hematologicznych oraz wisceralnych. Utrzymywał się lub następował dalszy wzrost stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi. Analogicznie, względna masa wątroby oraz śledziony utrzymywała się na stałym poziomie lub ulegała dalszej redukcji względem wartości wyjściowych [7].

W 27. miesiącu terapii welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c. raportowano istotną statystycznie oraz klinicznie redukcję średniej aktywności chitotriozydazy o 79,9%, a także redukcję stężenia chemokiny CCL18 o 68,3% względem wartości wyjściowych [16].

Wpływ zastosowanego leczenia na parametr BMB (ang. *Bone Marrow Burden*)

W publikacji [22] przedstawiono najnowsze wyniki dotyczące wpływu welagluceraży alfa na zmniejszenie stopnia spichrzania glukocerebrozydu w komórkach szpiku kostnego (ang. *Bone Marrow Burden*; BMB). W czasie 9-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem welagluceraży alfa raportowano istotną statystycznie zmianę parametru BMB w odcinku lędźwiowym względem stanu początkowego, która następnie ulegała dalszej, stopniowej poprawie przez okres 5 lat leczenia. Ponadto, istotną klinicznie redukcję stopnia obciążenia szpiku kostnego względem stanu początkowego raportowano u 8 analizowanych pacjentów po 7 latach terapii welaglucerażą alfa.

Osiągnięcie celów terapeutycznych w czasie terapii welaglucerażą alfa

Po upływie 4 lat (48 miesięcy) od rozpoczęcia terapii welaglucerażą alfa oszacowano, ile założonych wcześniej celów terapeutycznych udało się zrealizować w wyniku zastosowanej enzymatycznej terapii zastępczej [9]-[10].

Opis założonych celów terapeutycznych w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania (rozdz. 14.11. Tabele pomocnicze).

Tabela 24. Wyniki długoterminowego badania klinicznego o akronimie TKT025EXT w odniesieniu do osiągniętych celów terapeutycznych, na podstawie referencji [9]-[10].

Cele terapeutyczne	Początek (N=8)	9. miesiąc (N=8)	24. miesiąc (N=8)	36. miesiąc (N=8)	48. miesiąc (N=8)	57. miesiąc (N=7)
Wzrost stężenia hemoglobiny	4 (50%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	7 (100%)
Wzrost liczby płytek krwi	0 (0%)	5 (62,5%)	7 (87,5%)	8 (100%)	8 (100%)	7 (100%)
Redukcja względnej masy wątroby	4 (50%)	6 (75%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	7 (100%)
Redukcja względnej masy śledziony	0 (0%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	7 (100%)
Redukcja zmian kostnych	-	-	-	7 (87,5%)	8 (100%)	7 (100%)

W czasie pierwszej fazy leczenia tj. w trakcie badania klinicznego o akronimie TKT025 żaden z pacjentów nie osiągnął wszystkich założonych celów terapeutycznych; jedynie połowa pacjentów osiągnęła dwa z zaplanowanych celów tj. w zakresie wzrostu stężenia hemoglobiny i redukcji względnej masy wątroby. Po roku terapii wszyscy pacjenci osiągnęli co najmniej dwa założone cele terapeutyczne oraz utrzymali na stabilnym poziomie osiągnięte wartości parametrów hematologicznych oraz wisceralnych. Należy zaznaczyć, że pomiędzy 15. a 18. miesiącem leczenia u wszystkich 8 pacjentów stopniowo zredukowano stosowaną dawkę welagluceraży alfa z 60 do 30 U/kg

m.c. W 24. miesiącu terapii nie stwierdzono jeszcze istotnej klinicznie poprawy w zakresie patologicznych zmian w układzie kostnym [14].

Po upływie 48. miesięcy terapii wszyscy pacjenci osiągnęli predefiniowane cele terapeutyczne w zakresie 5 analizowanych parametrów tj. zmiany stężenia hemoglobiny, zmiany liczby płytek krwi, redukcji objętości wątroby oraz śledziony, a także w zakresie redukcji nasilenia zmian w układzie szkieletowym [9].

Analiza *post-hoc* wpływu welaglucerazy alfa na zmiany kostne

W publikacji [20] przedstawiono wyniki analizy wpływu długotrwałego stosowania welaglucerazy alfa na zmiany mineralnej gęstości kości (ang. *Bone Mineral Density*; BMD) u pacjentów poddawanych enzymatycznej terapii zastępczej przez okres 69. miesięcy.

Na początku badania wszyscy analizowani pacjenci (N=10) wykazywali istotne klinicznie zmiany kostne tj. osteoporozę i osteopenię w specyficznych elementach szkieletu ($p \leq 0,001$). Zmiany w mineralnej gęstości kości monitorowano regularnie, a otrzymane wyniki przedstawiono jako *Z-score*, czyli wskaźnik oznaczający wielkość odchylenia standardowego od średniej wartości gęstości kości u osób zdrowych w tym samym wieku, co osoba badana. Wartości wskaźnika *Z-score* analizowano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (ang. *Lumbag Spine*; LS) oraz w szyjce kości udowej (ang. *Femoral Neck*; FN) metodą podwójnej absorpcji energii (ang. *Dual-Energy X-ray Absorptiometry*; DEXA). Spośród 10 pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa, 4 pacjentów otrzymywało dodatkowo leczenie bisfosfonianami.

Tabela 25. Analiza gęstości mineralnej kości u pacjentów włączonych do badań o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT, w tym pacjenci stosujący welaglucerażę alfa oraz bisfosfoniany (4/10) [20].

Stan kliniczny pacjentów	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	Szyjka kości udowej
Osteoporoza [n/N]	1/10 (10%)	4/10 (40%)
Osteopenia [n/N]	8/10 (80%)	5/10 (50%)
Zmiana wskaźnika <i>Z-score</i> względem wartości wyjściowych w 69. miesiącu terapii	0,68 (95% CI: 0,35; 1,01); $p \leq 0,05^*$	0,40 (95% CI: 0,18; 0,62); $p \leq 0,05^*$

Uzyskane wyniki wskazują, że mineralna gęstość kości uległa istotnej statystycznie poprawie u wszystkich 10 analizowanych pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa przez okres 69. miesięcy. Raportowano wzrost mineralnej gęstości kości w lędźwiowym odcinku kręgosłupa, a także w szyjce kości udowej. Zatem, stosowanie welaglucerazy alfa było związane z klinicznie i statystycznie istotną poprawą mineralnej gęstości kości, pomimo redukcji dawki analizowanego preparatu z 60 do

30 U/kg m.c. w trakcie pierwszych 2 lat terapii oraz początkowo znacznie nasilonych zmian patologicznych w szkielecie.

Tabela 26. Zmiany w zakresie mineralnej gęstości kości u pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa w badaniach o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT; brak jednoczesnej terapii bisfosfonianami (6/10) [20].

Stan kliniczny pacjentów	Początek badania, N=6		69. miesiąc badania, N=6	
	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	Szyjka kości udowej	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	Szyjka kości udowej
Osteopenia [n/N]	2/6 (33,3%)	1/6 (16,7%)	0/6 (0%)	1/6 (16,7%)
Osteoporoza [n/N]	0/6 (0%)	1/6 (16,7%)	0/6 (0%)	0/6 (0%)
Zmiana wskaźnika Z-score względem wartości wyjściowych w 69. miesiącu terapii			0,70 (95% CI: 0,16; 1,24); p≤0,05	0,52 (95% CI: 0,22; 0,81); p≤0,05

Wśród pacjentów leczonych jedynie za pomocą welagluceraży alfa (N=6), na początku badania u 3 pacjentów rozpoznano osteopenię (u 2 pacjentów w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i u 1 pacjenta w szyjce kości udowej) oraz u 1 pacjenta rozpoznano osteoporozę szyjki kości udowej. Po 69. miesiącach leczenia stwierdzono, że 3 pacjentów, u których wcześniej rozpoznano osteopenię, uzyskało prawidłowy wynik w zakresie mineralnej gęstości kości. Natomiast u pacjenta, u którego wcześniej rozpoznano osteoporozę, po leczeniu stwierdzono osteopenię szyjki kości udowej.

Podsumowując, w badaniu klinicznym o akronimie TKT025 oraz jego przedłużeniu (TKT025EXT) po raz pierwszy udokumentowano wpływ welagluceraży alfa na zmiany kostne występujące w przebiegu choroby Gauchera typu I. Pomimo małej liczebności próby, w wyniku długotrwałego stosowania enzymatycznej terapii zastępczej stwierdzono istotny klinicznie oraz statystycznie wzrost mineralnej gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w obrębie szyjki kości udowej u pacjentów biorących udział w badaniu. Wyniki te sugerują, że welagluceraża alfa może wpływać na poprawę analizowanego parametru, jakim jest redukcja patologicznych zmian kostnych związanych z chorobą Gauchera, który jest jednocześnie najtrudniejszy do osiągnięcia w zakresie oszacowywanych celów terapeutycznych.

6.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Bezpieczeństwo stosowania welagluceraży alfa oszacowano w oparciu o cotygodniowe monitorowanie występowania działań niepożądanych, parametrów czynności życiowych oraz stosowania równocześnie innych leków. Dodatkowo, co 12 tygodni przeprowadzano badania lekarskie, testy laboratoryjne

obejmujące: badania krwi i moczu, test ciążowy, elektrokardiogram (EKG) i echokardiogram. Testy ELISA (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), wykrywające przeciwciała skierowane przeciw welaglucerazie alfa przeprowadzono co 3 miesiące [7].

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych

W okresie 9-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej nie raportowano żadnego przypadku zgonu, wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych ani przypadku wycofania pacjenta z dalszego udziału z badania o akronimie TKT025 z powodu działań niepożądanych [7]. Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem wystąpiło u wszystkich 12 pacjentów włączonych do badania. Łącznie raportowano wystąpienie 103 działań niepożądanych. Żadne z nich nie zostało określone jako poważne lub/i zagrażające życiu (raportowane działania niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego).

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: zawroty głowy, bóle kości oraz bóle głowy (każde po 42%), a także bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, grypa, bóle w nadbrzuszu oraz astenia (każde po 25%). Wszystkie obserwowane działania niepożądane charakteryzowały się niewielkim stopniem nasilenia (stopień 1.), za wyjątkiem bólów kostnych o umiarkowanym nasileniu (stopień 2.), które nie były jednak związane ze stosowaniem welaglucerazy alfa [68].

Wystąpienie działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem

Łącznie 10 pacjentów doświadczyło 22 działań niepożądanych związanych z zaburzeniami nerwowymi, które prawdopodobnie związane były ze stosowaniem welaglucerazy alfa w ramach badania o akronimie TKT025 tj.: zawroty głowy (25%, 3 osoby), bóle pleców, bóle kości, bóle głowy, wzrost temperatury ciała, nudności (każde po 17%; po 2 osoby), bóle brzucha, astenia, uczucie palenia, migrena, bóle kończyn oraz drżenie (każde po 8%; po 1 osobie). Z kolei, 9 pacjentów (75%) doświadczyło 17 działań niepożądanych związanych z podaniem preparatu w postaci infuzji dożylniej. Były to: zawroty głowy, bóle głowy, bóle pleców, bóle kostne, gorączka (każde po 17%; po 2 osoby), migrena, drżenie, bóle brzucha, nudności oraz bóle kończyn (każde po 8%; po 1 osobie) [68].

Ponadto, u żadnego z pacjentów nie zaszła konieczność zastosowania premedykacji w czasie dożylnego podawania analizowanego preparatu, jak i nie raportowano żadnego przypadku działania niepożądanego związanego z infuzją, które byłoby przyczyną przerwania dalszej terapii. Ponadto, u żadnego pacjenta w surowicy krwi nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa [7].

Analiza bezpieczeństwa stosowania welagluceraży alfa w długoterminowym badaniu o akronimie TKT025EXT

W długoterminowej fazie otwartego badania klinicznego o akronimie TKT025EXT, częstość występowania działań niepożądanych związanych z terapią welaglucerażą alfa, w tym reakcji związanych z infuzją analizowanego preparatu była rzadko raportowana, podobnie jak w pierwszej fazie badania o akronimie TKT025. Obserwowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanie nasilonym oraz przejściowym ich charakterem.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: bóle stawów (80%, 8 osób), bóle pleców, gorączka (każde po 60%; po 6 osób), bóle głowy, bóle brzucha, zapalenie nosogardzieli (każde po 50%; po 5 osób), grypa, bóle kończyn, krwawienie z dziąseł, zmęczenie oraz nudności (każde po 40%; po 4 osoby).

Większość obserwowanych działań niepożądanych została określona jako niezwiązana ze stosowaniem welagluceraży alfa. Jedynie u 2 pacjentów wystąpiły 3 działania niepożądane prawdopodobnie związane z podaniem welagluceraży alfa w postaci infuzji dożylniej: drżenie, ból kończyn i zmęczenie.

Łącznie u 4 pacjentów raportowano wystąpienie 7 ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, które zostały określone jako niezwiązane ze stosowaniem welagluceraży alfa i ostatecznie nie spowodowały przerwania terapii. U 2 pacjentów stwierdzono łącznie 3 poważne (ang. *severe*) działania niepożądane: silny ból głowy oraz stawów i martwicę kości, które zostały również określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem [68].

Wyniki raportowane w badaniach o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT wskazują, że welagluceraża alfa jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów. Wykazanie dobrego profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu umożliwiło siedmiorgu pacjentom (z 10 włączonych do badania) co najmniej jednokrotne podanie welagluceraży alfa w warunkach domowych w ciągu 60. miesięcy trwania badania [21].

Przez cały okres trwania terapii tj. w czasie 4 lat stosowania welagluceraży alfa u żadnego pacjenta nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciw stosowanemu enzymowi [68].

6.3. Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Nierandomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie HGT-GCB-044

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, nierandomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie HGT-GCB-044 opisane w referencjach [28]-[36] (abstrakty konferencyjne oraz postery dostarczone przez Zamawiającego opracowanie), a także dane z rejestru badań klinicznych [52]. Należy zaznaczyć, że wartość dowodowa danych pochodzących z rejestru badań klinicznych, abstraktów konferencyjnych czy posterów jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych.

Badanie kliniczne o akronimie HGT-GCB-044 jest otwartym, aktualnie zakończonym, ale nieopublikowanym badaniem (por. ref. [52]), którego celem było oszacowanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w dawce 60 U/kg m.c. w populacji pacjentów, którzy brali udział w randomizowanych badaniach o akronimach: TKT032 ([23]-[27], [68], [69]) oraz HGT-GCB-039 ([1]-[6], [68], [69]). Kryteriami włączenia do badania były: wiek ≥ 2 lat, rozpoznanie choroby Gauchera typu I, brak wcześniejszego leczenia (brak leczenia przyczynowego w okresie 12. oraz 30. miesięcy przed włączeniem do badań o akronimach: HGT-GCB-039 oraz TKT032), występowanie anemii, trombocytopenii lub organomegalii związanej z rozwojem choroby (pacjenci po splenektomii wykluczeni byli z badania o akronimie TKT032). Welaglucerażę alfa podawano w dawce 60 U/kg m.c., co 2 tygodnie w postaci infuzji dożylniej. Wstępne wyniki obejmują łączny okres stosowania enzymatycznej terapii zastępczej wynoszący 2 lata (12 miesięcy w badaniu o akronimie TKT032 i 9 miesięcy w badaniu o akronimie HGT-GCB-039, a następnie 12. oraz 15. miesięcy w fazie kontynuacji ww. badań, czyli w badaniu o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52]).

6.3.1. Analiza skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Analiza skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa w populacji pacjentów, którzy brali wcześniej udział w 2 badaniach o akronimach: TKT032 oraz HGT-GCB-039

W publikacji [28] przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa w populacji pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039 i zostali następnie włączeni do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044. Z łącznej liczby 28 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I poddawanych terapii welaglucerażą alfa w dawce

60 U/kg m.c. w trakcie 2 powyższych badaniach klinicznych 27 pacjentów (z których 11 pacjentów zakończyło uprzednio udział w badaniu o akronimie TKT032, a 16 pacjentów – w badaniu o akronimie HGT-GCB-039; 1 pacjent pierwotnie włączony do badania RCT został wycofany z dalszej terapii w trakcie badania) włączonych zostało do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044. Raportowane w badaniu o akronimie HGT-GCB-044 wyniki dotyczą efektów stosowania welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. przez okres 15. miesięcy, jak i łączny okres stosowania enzymatycznej terapii zastępczej wynoszący 2 lata. Łącznie 9 pacjentów włączonych do badania o akronimie HGT-GCB-039 poddanych było wcześniej splenektomii, stąd też ocena zmian objętości śledziony przeprowadzona została w oparciu o dane dla 18 pacjentów. Z kolei, u 1 pacjenta stwierdzono wyjściową aktywność chitotriozydazy <5 000 nmol/ml/godzinę i nie został on uwzględniony w analizie zmian aktywności ocenianego biomarkera.

W okresie 2 lat stosowania enzymatycznej terapii zastępczej u wszystkich pacjentów otrzymujących welaglucerażę alfa obserwowano istotną klinicznie poprawę w zakresie analizowanych parametrów w odniesieniu do wartości wyjściowych. Raportowano:

- wzrost stężenia hemoglobiny; WMD= +2,47 g/dl (95% CI: +2,00; +2,93),
- wzrost liczby płytek krwi; WMD= +114,8% (95% CI: +78,5%; +151,1%),
- zmniejszenie objętości wątroby; WMD= -28,3% (95% CI: -34,0%; -22,5%),
- zmniejszenie objętość śledziony; WMD= -67,1% (95% CI: -72,5%; -61,6%),
- zmniejszenie aktywności chitotriozydazy; WMD= -86,7% (95% CI: -91,7%; -81,8%),
- zmniejszenie stężenia chemokiny CCL18; WMD= -84,6% (95% CI: -88,2%; -81,0%).

W publikacji [29] przedstawiono wyniki analizy w zakresie osiągania celów terapeutycznych w okresie 2 lata terapii welaglucerażą alfa w łącznej populacji pacjentów, którzy ukończyli badania kliniczne o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039. W analizie uwzględniono tylko pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c., podawaną co 2 tygodnie. W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów, u których raportowano osiągnięcie wyznaczonych celów terapeutycznych; po zakończeniu udziału we wcześniejszych badaniach klinicznych o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039 (stan początkowy) oraz po upływie kolejnych 12. lub 24. miesięcy stosowania welaglucerazy alfa w ramach enzymatycznej terapii zastępczej.

Definicję celów terapeutycznych w przypadku leczenia choroby Gauchera typu I przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania (rozdz. 14.11. Tabele pomocnicze).

Tabela 27. Liczba i odsetek pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-044, u których osiągnięto wyznaczone cele terapeutyczne [29].

Parametr	Liczba pacjentów	Stan początkowy	Po upływie 1 roku terapii	Po upływie 2 lat terapii
Wzrost stężenia hemoglobiny	27	11 (41%)	26 (96%)	26 (96%)
Wzrost liczby płytek krwi	27	9 (33%)	21 (78%)	26 (96%)
Redukcja objętości śledziony	18	3 (17%)	18 (100%)	18 (100%)
Redukcja objętości wątroby	27	12 (44%)	26 (96%)	27 (100%)

W czasie 2 lat ekspozycji na welaglucerazę alfa w dawce 60 U/kg m.c., w tym w czasie ostatnich 15. miesięcy terapii w ramach badania o akronimie HGT-GCB-044, raportowano:

- utrzymanie osiągniętych celów terapeutycznych na poziomie przed włączeniem do otwartego badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-044,
- brak osiągnięcia wyznaczonego poziomu hemoglobiny u 1 pacjenta (wyjściowe: 7,1 g/dl » 10,1 g/dl po 2 latach terapii),
- brak osiągnięcia wyznaczonego poziomu płytek krwi u 1 pacjenta (wyjściowe: $62 \times 10^9/l$ » $75 \times 10^9/l$ po 2 latach terapii).

U wszystkich 9 pacjentów, którzy przeszli splenektomię stwierdzono osiągnięcie 3 założonych celów terapeutycznych tj. wzrostu stężenia hemoglobiny, wzrostu liczby płytek krwi oraz redukcję objętości wątroby już po upływie 1 roku od rozpoczęcia enzymatycznej terapii zastępczej [29].

Podsumowując, w otwartym badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-044, w okresie 2 lat terapii welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c., u 25 z 27 (93%) pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I osiągnięto założone cele terapeutyczne w odniesieniu do 4 analizowanych parametrów klinicznych (wzrost stężenia hemoglobiny, wzrost liczby płytek, redukcja objętości śledziony oraz wątroby). Raportowane wyniki wskazują na wysoką skuteczność kliniczną terapii welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c. oraz potwierdzają wcześniejsze obserwacje w mniejszych kohortach pacjentów.

Analiza skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa w populacji pacjentów, którzy brali wcześniej udział w badaniu o akronimie HGT-GCB-039

Wszyscy pacjenci (N=32), którzy ukończyli 9-miesięczne, randomizowane badanie kliniczne o akronimie HGT-GCB-039 włączeni zostali do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044, w którym poddani zostali enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c., niezależnie od stosowanego wcześniej preparatu tj. welaglucerazy alfa lub imiglucerazy. W publikacji [32] przedstawiono wyniki analizy efektów klinicznych stosowania welaglucerazy alfa po 15.

miesiącach trwania badania o akronimie HGT-GCB-044, a łącznie po 2 latach stosowania enzymatycznej terapii zastępczej.

W referencji [32] raportowano, że po upływie 2 lat stosowania enzymatycznej terapii zastępczej średnia różnica zmian stężenia hemoglobiny wyniosła +1,98 g/dl, a liczba płytek krwi uległa zwiększeniu średnio o $164 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych. Względna masa wątroby uległa redukcji o 1,67%, natomiast względna masa śledziony została zredukowana o 3,63% w odniesieniu do stanu początkowego. Podsumowując, u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, u których dotychczasową terapię imiglucerażą (9 miesięcy leczenia) zmieniono na welaglucerażę alfa (kolejne 15 miesięcy terapii) obserwuje się dalszą, stopniową poprawę 4 kluczowych parametrów klinicznych.

W analizie *post-hoc* przedstawionej w publikacji [34] oszacowano odsetek pacjentów, u których raportowano osiągnięcie celów terapeutycznych w analizowanej populacji. Po upływie 24. miesięcy stosowania enzymatycznej terapii zastępczej tj. 9. miesięcy terapii welaglucerażą alfa lub imiglucerażą w badaniu o akronimie HGT-GCB-039 oraz kolejnych 15. miesięcy terapii welaglucerażą alfa w ramach badania o akronimie HGT-GCB-044, osiągnięcie wszystkich założonych celów terapeutycznych stwierdzono u wszystkich analizowanych pacjentów, czyli u 16 z 16 pacjentów kontynuujących terapię welaglucerażą alfa oraz 15 z 16 pacjentów stosujących wcześniej imiglucerażę przez 9. miesięcy trwania badania RCT. W przypadku 1 pacjenta po splenektomii w 24. miesiącu enzymatycznej terapii zastępczej nie stwierdzono istotnej klinicznie poprawy w zakresie wzrostu stężenia hemoglobiny.

Pomiędzy grupą pacjentów, u których zmieniono terapię imiglucerażą na leczenie welaglucerażą alfa, a grupą pacjentów kontynuujących terapię welaglucerażą alfa nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie ani statystycznie różnic w odniesieniu do stopnia osiągnięcia wyznaczonych celów terapeutycznych w trakcie leczenia [34].

Analiza skuteczności klinicznej welagluceraży alfa w populacji pacjentów pediatrycznych (na podstawie referencji [31])

Welaglucerażę alfa otrzymywało łącznie 7. dzieci biorących udział w badaniach klinicznych o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, z czego 6 pacjentów włączonych zostało następnie do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044 (1 dziecko zostało utracone z okresu obserwacji).

W czasie 2 lat trwania enzymatycznej terapii zastępczej u wszystkich 6 dzieci otrzymujących welaglucerazę alfa obserwowano postępującą poprawę w zakresie kluczowych parametrów klinicznych. Średnie, istotne klinicznie zmiany analizowanych parametrów względem wartości wyjściowych wynosiły:

- stężenie hemoglobiny; WMD= +2,50 g/dl (95% CI: +1,86; +3,14),
- liczba płytek krwi; WMD= +95,3% (95% CI: +13,5%; +177,0%),
- objętość wątroby; WMD= -29,1% (95% CI: -40,5%; -17,8%),
- objętość śledziony (n=5); WMD= -69,5% (95% CI: -84,9%; -54,1%).

W okresie obserwacji wynoszącym 2 lata stwierdzono również zmniejszenie aktywności chitotriozydazy oraz stężenia chemokiny CCL18 w surowicy krwi względem wartości początkowych.

Ponadto, przeprowadzono analizę wpływu zastosowanej terapii na wzrost i osiąganie odpowiedniej masy ciała dzieci z chorobą Gauchera typu I. U 3 pacjentów, których wysokość wzrostu znajdowała się o 5% poniżej średniej (zgodnie z tabelami wzrostu opracowanymi przez WHO), po 2 latach enzymatycznej terapii zastępczej osiągnięto 5% wzrost powyżej średniej. W przypadku 3 pozostałych pacjentów (u których szybkość ich wzrostu przed rozpoczęciem leczenia była w normie) nie uległa istotnej klinicznie zmianie w wyniku zastosowania terapii welaglucerażą alfa [31].

Analiza skuteczności klinicznej welaglucerazy alfa w populacji pacjentów z nasiloną trombocytopenią oraz splenomegalia

W publikacji [30] uwzględniono wyniki dla 27 pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz wyjściową liczbą płytek krwi wynoszącą poniżej $100 \times 10^9/l$, w tym także pacjentów z ciężką trombocytopenią (liczba płytek krwi $<60 \times 10^9/l$), a także pacjentów z nasiloną splenomegalia tj. objętością śledziony 15 razy przekraczającą normę. Liczba płytek krwi mierzona była co 12. tygodni w czasie rutynowych badań laboratoryjnych, natomiast objętość śledziony oceniano corocznie za pomocą rezonansu magnetycznego. Okres leczenia/obserwacji wynosił łącznie 2 lata (12. miesięcy w badaniu o akronimie TKT032 lub 9. miesięcy w badaniu o akronimie HGT-GCB-039, a następnie 12. oraz 15. miesięcy w fazie kontynuacji ww. badań, czyli otwartym badaniu o akronimie HGT-GCB-044).

Z grupy 27 pacjentów, u 15 z nich liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia wynosiła poniżej $100 \times 10^9/l$, w tym u 6 pacjentów – poniżej $60 \times 10^9/l$. U wszystkich 15 pacjentów z trombocytopenią, objętość śledziony była niezmienną. W przypadku pozostałych 6 pacjentów stwierdzono nasiloną splenomegalia, a także trombocytopenię ($<100 \times 10^9/l$).

W okresie 2 lat stosowania welagluceraży alfa w ramach enzymatycznej terapii zastępczej, u 14 z 15 pacjentów (93%) osiągnięto cel terapeutyczny tzn. wzrost liczny płytek krwi do poziomu $\geq 100 \times 10^9/l$. W grupie chorych z poważną trombocytopenią, u 5 z 6 pacjentów (83%) raportowano wzrost liczby płytek krwi do wartości $\geq 120 \times 10^9/l$, w tym także u 2 pacjentów z jednocześnie nasiloną splenomegalią. U wszystkich pacjentów z wyjściową liczbą płytek krwi $< 60 \times 10^9/l$ w czasie 2-letniej terapii welaglucerażą alfa osiągnięto cel terapeutyczny tj. dwukrotne zwiększenie liczby płytek krwi. W odniesieniu do zmian objętości śledziony w czasie 2 lat terapii u wszystkich 6 pacjentów osiągnięto cel terapeutyczny tj. redukcję splenomegalii o 50-60% względem stanu początkowego [30].

Podsumowując, 2-letnia terapia welaglucerażą alfa u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, w tym także pacjentów pediatrycznych wiąże się z istotną klinicznie poprawą 4 kluczowych parametrów hematologicznych oraz wisceralnych oraz osiągnięciem wyznaczonych celów terapeutycznych nawet u pacjentów z ciężką trombocytopenią oraz nasiloną splenomegalią.

6.3.2. Analiza profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Analiza profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa w populacji pacjentów, którzy brali wcześniej udział w 2 badaniach RCT tj. TKT032 oraz HGT-GCB-039

W populacji 27 pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, a następnie zostali włączeni do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044 oszacowano częstość występowania działań niepożądanych w czasie 2 lat terapii welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c. [28].

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 20% pacjentów, bez względu na związek z zastosowanym leczeniem) należały: bóle głowy (n=8), zapalenie nosogardzieli (n=10), bóle stawów (n=7), grypa (n=6) oraz wzrost temperatury ciała (n=7).

Wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego o poważnym (ang. *severe*) nasileniu raportowano u 5 (19%) pacjentów, z czego tylko u 2 pacjentów zostały one uznane za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem tj.: zapalenie skóry o podłożu alergicznym oraz wydłużenie czasu aktywacji częściowej tromboplastyny (czasu kaolinowo-kefalinowego). Łącznie 9 ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych obserwowano u 6 (22%) pacjentów, przy czym alergiczne zapalenie skóry u 1 pacjenta było prawdopodobnie związane z zastosowaną terapią. Zastosowanie tymczasowej redukcji dawki

welagluceraza alfa spowodowało cofnięcie się raportowanego działania niepożądanego w trakcie dalszej terapii.

Wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem raportowano u 14 (52%) pacjentów, a wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego związanego z podaniem leku w postaci infuzji dożylniej stwierdzono u 11 (41%) pacjentów poddanych terapii.

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych o charakterze zagrażającym życiu, a także przypadków wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono również rozwoju humoralnej odpowiedzi immunologicznej przeciw podawanej dożylnie welaglucerazie alfa.

Analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w populacji pediatrycznej

W okresie 2 lat terapii welaglucerazą alfa u wszystkich 6 pacjentów pediatrycznych raportowano wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego. Do działań niepożądanych występujących u więcej niż jednego pacjenta należały: zapalenie migdałków (n=2), infekcje górnych dróg oddechowych (n=2), wysypka (n=2), podwyższona temperatura ciała (n=2) oraz wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego (n=2).

U jednego pacjenta raportowano wystąpienie 2 poważnych (ang. *severe*) działań niepożądanych tj. 2 epizodów trombocytopenii (liczba płytek krwi po 2 latach terapii: $148 \times 10^9/l$), które zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Co istotne, w czasie 2 lat stosowania enzymatycznej terapii zastępczej u żadnego z pacjentów nie wykazano w surowicy krwi obecności przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa [31].

Analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w populacji pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniu o akronimie HGT-GCB-039

W publikacji [35] przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w populacji 32 pacjentów włączonych do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044, którzy zakończyli wcześniej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-039.

W badaniu RCT o akronimie HGT-GCB-039 wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa oraz imiglucerazy podawanych w dawkach 60 U/kg m.c. każda. Analogiczne wyniki obserwowano w czasie 15-miesięcznej kontynuacji terapii welaglucerazą alfa w ramach otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044, w tym także u pacjentów stosujących wcześniej imiglucerazę, co zobrazowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie udziału w randomizowanym badaniu o akronimie HGT-GCB-039, a następnie w czasie terapii welaglucerażą alfa w ramach badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-044 [35].

Działania niepożądane	Badanie o akronimie HGT-GCB-039 (0-9 miesięcy)		Badanie o akronimie HGT-GCB-044 (9-24 miesiące)	
	Welagluceraża alfa (n=16)	Imigluceraża (n=16)	Welagluceraża alfa (n=16)	Imigluceraża » welagluceraża alfa (n=16)
Co najmniej 1 działanie niepożądane	15 (94%)	15 (94%)	15 (94%)	13 (81%)
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z leczeniem	8 (50%)	5 (31%)	2 (13%)	4 (25%)
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z infuzją	5 (31%)	3 (19%)	2 (13%)	1 (6%)
Co najmniej 1 działanie niepożądane zagrażające życiu	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Co najmniej 1 działanie niepożądane o poważnym (ang. <i>severe</i>) nasileniu	2 (13%)	1 (6%)	3 (19%)	2 (13%)
Co najmniej 1 działanie niepożądane o ciężkim (ang. <i>serious</i>) przebiegu	2 (13%)	0 (0%)	3 (19%)	3 (19%)

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: zapalenie nosogardzieli (31%) oraz bóle stawów (25%) w przypadku pacjentów kontynuujących terapię welaglucerażą alfa oraz bóle głowy (25%) i zapalenie górnych dróg oddechowych (25%) w kohorcie pacjentów, u których terapię imiglucerażą zamieniono na stosowanie welagluceraży alfa. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, określonych jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem raportowano u 6 z 32 pacjentów (18,75%) poddanych terapii welaglucerażą alfa przez okres 15 miesięcy [35].

W publikacji [36] przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji 16 pacjentów, którzy byli wcześniej poddani terapii imiglucerażą przez okres 9. miesięcy (w ramach badania o akronimie HGT-GCB-039), a którzy następnie otrzymywali welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c. przez okres 15. miesięcy. W analizowanej populacji, u 3 pacjentów w surowicy krwi stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciw stosowanej wcześniej imiglucerażie, natomiast w trakcie dalszej terapii za pomocą welagluceraży alfa nie obserwowano rozwoju przeciwciał przeciw podawanemu enzymowi (welagluceraża alfa).

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych ($\geq 20\%$ pacjentów) należały: bóle głowy (25%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (25%). Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. U 3 pacjentów, po zmianie terapii raportowano wystąpienie ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, które zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem oraz niezagrażające życiu. Odsetek pacjentów, którzy

doświadczali działań niepożądanych związanych z dożylną infuzją imiglucerazy pozostawał na niskim poziomie w trakcie dalszej terapii welaglucerażą alfa [36].

Podsumowując, welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. jest dobrze tolerowana przez pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, zarówno w długoterminowym stosowaniu tj. łącznie przez 2 lata terapii, jak i w przypadku 15-miesięcznej terapii po zmianie z dotychczas stosowanej imiglucerazy.

6.4. Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej leczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Nierandomizowane badanie kliniczne II/III fazy o akronimie TKT034

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, nierandomizowane badanie kliniczne II/III fazy o akronimie TKT034 opisane w publikacji pełnotekstowej [37], a także referencjach [38]-[45] (abstrakty konferencyjne oraz postery dostarczone przez Zamawiającego), materiałach dostępnych na stronie internetowej producenta [46], [47] oraz opracowaniach wtórnych (badaniach wtórnych) zidentyfikowanych na stronach FDA [68], [69]. Należy zaznaczyć, że wartość dowodowa danych pochodzących z rejestru badań klinicznych czy abstraktów konferencyjnych czy posterów jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. W ramach niniejszej analizy korzystano przede wszystkim z wyników opisanych w publikacjach pełnotekstowych [37] oraz [68], [69], chyba że nie były one tam dostępne, wtedy korzystano również z pozostałych referencji opisujących to badanie.

Badanie o akronimie TKT034 było otwartą próbą kliniczną przeprowadzoną bez randomizacji i grupy kontrolnej, z analizą ITT, która zakłada, że wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, zostaną włączeni do analizy wyników. Okres leczenia/obserwacji wynosił 12 miesięcy. Badanie miało na celu oszacowanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa w populacji pacjentów poddawanych uprzednio terapii imiglucerażą. Do niniejszego badania klinicznego włączono pacjentów, którzy byli wcześniej poddani enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą imiglucerazy w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c., przez minimum 30 kolejnych miesięcy (mediana: 67 miesięcy; zakres: 22-192 miesiące). Pacjenci musieli przyjmować stałe dawki imiglucerazy przez okres co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Do analizy włączono 40 pacjentów w wieku ≥ 2 roku życia lat, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę welaglucerazy alfa, z których 38 (95%) ukończyło badanie, a 2 pacjentów wycofało się z udziału w badaniu w jego trakcie. Jedna pacjentka wycofała się z badania z powodu silnej reakcji anafilaktycznej, która wystąpiła po pierwszej infuzji welaglucerazy alfa, a drugi pacjent wycofał się w 31. tygodniu leczenia z zdrowia

przyczyn osobistych. W analizowanej populacji 4 pacjentów poddanych zostało splektomii. W analizie uwzględniono również 3 pacjentów, u których w surowicy krwi stwierdzono przeciwciała skierowane przeciw stosowanej uprzednio imiglucerazie [37], [42].

Welaglucerażę alfa podawano w postaci infuzji dożylną trwającą 60 minut, raz na 2 tygodnie w dawce identycznej jak w przypadku stosowanej wcześniej imigluceraży. Zaplanowano 26 infuzji welagluceraży alfa, którą podawano w zakresie dawek:

- $\leq 22,5$ U/kg m.c. u 14 pacjentów (1. podgrupa),
- $22,5 - 37,5$ U/kg m.c. u 12 pacjentów (2. podgrupa),
- $37,5 - 52,5$ U/kg m.c. u 7 pacjentów (3. podgrupa),
- $> 52,5$ U/kg m.c. u 7 pacjentów (4. podgrupa) [37], [42].

Jeden pacjent, który uprzednio leczony był imiglucerażą w dawce 50 U/kg m.c., otrzymywał welaglucerażę alfa w dawce 15 U/kg m.c., ponieważ w trakcie pierwszej infuzji wystąpiła u niego reakcja anafilaktyczna. Łącznie 38 pacjentów (95%) otrzymało $\geq 80\%$ infuzji, tylko 2 pacjentów z 1. podgrupy otrzymało $< 80\%$ zaplanowanych infuzji analizowanego preparatu.

Jeśli u pacjenta wystąpiły klinicznie istotne zmiany w zakresie poprawy parametrów hematologicznych i/lub wisceralnych, możliwe było zwiększenie dawki welagluceraży alfa o 15 U/kg m.c. Jeśli parametry kliniczne nie wróciłyby do poziomu wyjściowego w ciągu 3 miesięcy, istniała możliwość zwiększenia dawki o kolejne 15 U/kg m.c. Powyższe założenie nie dotyczyło pacjentów otrzymujących welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c., w przypadku pogorszenia się wyników w tej grupie chorych, pacjenci byli wycofywani z badania [68]. Testy wykrywające przeciwciała skierowane przeciw welaglucerażom alfa oraz przeciwciała neutralizujące enzym wykonywano co 6 tygodni.

6.4.1. Analiza skuteczności klinicznej welagluceraży alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej leczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych

Tabela 29. Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych w czasie 12-miesięcznej terapii welaglucerażą alfa względem wartości początkowych, na podstawie referencji [37].

Analizowane parametry kliniczne	Welagluceraza alfa w zakresie dawek: 15 – 60 U/kg m.c. (N=40)	Predefiniowane kryteria skuteczności terapii
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny w odniesieniu do wartości wyjściowych (g/dl)	-0,1 (90% CI: -0,3; 0,1)	±1 g/dl
Średnia zmiana liczby płytek krwi w odniesieniu do wartości wyjściowych ($\times 10^9/l$)	+7,0% (90% CI: 0,5; 13,5%)	± 20%
Średnia zmiana względnej masy śledziony w odniesieniu do wartości wyjściowych (% masy ciała)	-5,6% (90% CI: -10,8; -0,4%), N=36*	±15%
Średnia zmiana względnej masy wątroby w odniesieniu do wartości wyjściowych (% masy ciała)	0,0% (90% CI: -2,6; 2,6%)	±15%

* liczba pacjentów z zachowaną śledzioną.

Uzyskane wyniki wskazują, że średni wzrost stężenia hemoglobiny oraz redukcja masy wątroby utrzymywały się na porównywalnym poziomie w czasie 12-miesięcznej terapii welaglucerażą alfa względem wartości początkowych będących efektem wcześniejszego leczenia imiglucerażą. Natomiast, dwa z pozostałych analizowanych parametrów uległy poprawie tj.: średnia liczba płytek krwi wzrosła o 7%, a średnia masa śledziony zmniejszyła się o 5,6%. Ponadto, 90% przedziały ufności dla wartości średnich zmian wszystkich analizowanych parametrów znalazły się w obrębie wcześniej zdefiniowanych kryteriów skuteczności leczenia (zmiany istotne klinicznie). W przypadku każdego z analizowanych parametrów obserwowane wyniki były podobne w każdej z 4 grup pacjentów przyjmujących różne dawki welagluceraży alfa.

W czasie 12-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą welagluceraży alfa średnia aktywność chitotriozydazy oraz stężenie chemokiny CCL18 w surowicy krwi ulegały stopniowej redukcji, a procentowa różnica zmian w 53. tygodniu terapii względem wartości początkowych wyniosła odpowiednio: -28,1% oraz -16,4% [41].

Analiza skuteczności klinicznej welagluceraży alfa w subpopulacji dzieci

W populacji uwzględnionej w badaniu klinicznym o akronimie TKT034 (12. miesięcy terapii), a następnie włączonej do długoterminowego badania o akronimie HGT-GCB-044 (kolejne 12. miesięcy terapii), 9 pacjentów było w wieku poniżej 18 roku życia. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej imiglucerażę przez okres co najmniej 4 lat. W publikacji [43] przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji 9 pacjentów pediatrycznych poddanych terapii welaglucerażą alfa przez okres 2 lat.

Badania oceniające wpływ zastosowanego leczenia na szybkość wzrostu przeprowadzono co 3. miesiące (w oparciu o wytyczne opracowane przez WHO), a stopień rozwoju i stopień osiągniętej dojrzałości płciowej według skali Tannera analizowano w 9., 12. oraz 24. miesiącu terapii. Po upływie 2 lat enzymatycznej terapii zastępczej wykazano, że szybkość wzrostu oraz rozwoju u 9 pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I były porównywalne do wskaźników referencyjnych, standardowych dla określonego wieku raz płci [43].

6.4.2. Analiza profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (wcześniej leczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych

Welagluceraza alfa podawana w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. była dobrze tolerowana przez pacjentów, a większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym (u 14 z 40 pacjentów) lub umiarkowanym nasileniem (u 15 z 40 pacjentów).

Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupach chorych poddanych terapii welaglucerazą alfa w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. (po wcześniejszym leczeniu imiglucerazą), biorących udział w badaniu klinicznym o akronimie TKT034, na podstawie referencji [37].

Działania niepożądane	Welagluceraza alfa				
	15 U/kg m.c. N=15	30 U/kg m.c. N=12	45 U/kg m.c. N=6	60 U/kg m.c. N=7	Suma N=40
≥ 1 działanie niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leku	11 (79%)	11 (92%)	6 (86%)	6 (86%)	34 (85%)
≥ 1 działanie niepożądane związane z leczeniem	5 (36%)	3 (25%)	2 (29%)	1 (14%)	11 (28%)
≥ 1 działanie niepożądane związane z infuzją	5 (36%)	2 (17%)	1 (14%)	1 (14%)	9 (23%)
≥ 1 poważne (ang. <i>severe</i>) działanie niepożądane (3 stopnia)	0 (0,0%)	2 (17%)	1 (14%)	2 (29%)	5 (13%)
≥ 1 ciężkie (ang. <i>serious</i>) działanie niepożądane	0 (0,0%)	1 (8,0%)	3 (43%)	0 (0,0%)	4 (10,0%)
≥ 1 ciężkie działanie niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14%)	0 (0,0%)	1 (3%)
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14%)	0 (0,0%)	1 (3%)

Wystąpienie, co najmniej 1 działania niepożądanego raportowano u 85% pacjentów włączonych do badania klinicznego (34/40). Najczęściej obserwowano: bóle głowy (ogółem 12 pacjentów), bóle stawów (ogółem 9 pacjentów), zapalenie nosogardzieli (ogółem 8 pacjentów). Nie raportowano żadnego przypadku zgonu, ani działań niepożądanych o charakterze zagrażającym życiu. U 4 pacjentów (10%) obserwowano wystąpienie 5 ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych (reakcja rzekomo anafilaktyczna, opuchlizna w okolicy twarzy, pokrzywka, bóle stawów oraz reakcja alergiczna na alteplazę), z których 1 określone zostało jako związane z leczeniem, a 7 raportowanych działań niepożądanych u 5 pacjentów cechowało się poważnym (ang. *severe*) nasileniem, ale nie były one związane z zastosowanym leczeniem [37], [45].

Wystąpienie działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem

Działania niepożądane określone przez badaczy jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem raportowano u około 28% pacjentów, przy czym większość z nich stanowiły reakcje związane z podaniem preparatu w postaci infuzji dożyłnej. U 1 pacjenta poddanego terapii welaglucerazą w dawce 15 U/kg m.c. wystąpiła ciężka reakcja rzekomo anafilaktyczna w trakcie pierwszej infuzji, która była przyczyną przerwania dalszego leczenia [37], [45], [68].

Analiza immunogenności welaglucerazy alfa

U żadnego pacjenta w surowicy krwi nie wykryto obecności przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa, mimo że na początku badania u 3 pacjentów leczonych wcześniej imiglucerażą stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciw stosowanemu uprzednio enzymowi [37].

Terapia domowa

Pacjenci, którzy nie doświadczyli w trakcie pierwszych trzech infuzji poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz działań niepożądanych związanych z infuzją preparatu, następne wlewy dożyłne welaglucerazy alfa mogli otrzymywać w domu. W okresie leczenia wynoszącym 12 miesięcy, 25 z 40 pacjentów (63%) włączonych do niniejszego badania klinicznego otrzymało co najmniej 1 infuzję leku w warunkach domowych; 10 pacjentów (71%) stosowało welaglucerażę alfa w dawce 15 U/ kg m.c., 6 (50%) – 30 U/kg m.c., 5 (71%) – 45 U/kg m.c., a 4 (57%) pacjentów otrzymywało welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c. [37], [41].

6.5. Badanie o niższej wiarygodności dotyczące przedrejestracyjnego zastosowania welagluceraży alfa u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I oraz badanie retrospektywne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badanie o niższej wiarygodności stanowiące dane z programu *Early Access Program* [48], a także badanie retrospektywne [49]. Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z projektu *Early Access Program* znajdują się w Aneksie niniejszej analizy (rozdział 14.6.).

Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Ze względu na wystąpienie braków w zaopatrzeniu w imiglucerażę w 2009 roku (z powodu wykrycia zanieczyszczenia preparatu materiałem wirusowym) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*) umożliwiła zastosowanie u pacjentów z chorobą Gauchera typu I, niezarejestrowanego jeszcze wtedy preparatu – welagluceraży alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej w ramach tzw. *Early Access Program*.

Z grupy 44 pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej, 8 pacjentów (18,2%) nie było wcześniej poddanych enzymatycznej terapii zastępczej i obserwowano u nich wystąpienie odpowiedzi na zastosowaną terapię welaglucerażą alfa. Wśród 36 pacjentów, którzy otrzymywali welaglucerażę alfa po wcześniejszej terapii imiglucerażą raportowano nasilenie efektów terapeutycznych w postaci poprawy parametrów hematologicznych oraz wisceralnych.

Wyniki obserwowane w grupie pacjentów wcześniej leczonych wniosły nowe informacje w zakresie stosowania enzymatycznej terapii zastępczej. Zgodnie z obserwacjami przeprowadzonymi w ramach praktyki klinicznej, po 3-5 latach stosowania imigluceraży w enzymatycznej terapii zastępczej stwierdza się występowanie efektu „plateau” (dla każdego z parametrów specyficznych dla choroby), który tłumaczony jest albo normalizacją tychże parametrów, albo powstaniem nieodwracalnych zmian wisceralnych, które wykluczają dalszą poprawę stanu zdrowia pacjenta. Uzyskanie istotnej klinicznie poprawy w zakresie analizowanych parametrów w kohorcie pacjentów poddanych uprzednio terapii imiglucerażą nasuwają przypuszczenia, że domniemany efekt „plateau” obserwowany u niektórych pacjentów może być powodowany zjawiskiem habituacji, możliwym do odwrócenia za pomocą zastosowania nowego rodzaju terapii, w tym przypadku – welagluceraży alfa [48].

Wśród 71 pacjentów włączonych do programu nie raportowano poważnych działań niepożądanych określonych jako bezpośrednio związane z zastosowanym leczeniem, ani żadnego przypadku wycofania pacjenta z dalszej terapii z jakichkolwiek przyczyn.

W retrospektywnym badaniu [49] opisano efekty kliniczne zmiany terapii na stosowanie welaglucerazy alfa u pacjentów przyjmujących wcześniej imiglucerazę w malejących dawkach, co również powodowane było występowaniem braków w zaopatrzeniu w imiglucerazę. Do analizy włączono 32 dorosłych pacjentów z 2 europejskich ośrodków klinicznych, którzy rozpoczęli leczenie welaglucerażą alfa po okresie 1-8,5 miesiąca terapii malejącymi dawkami imiglucerazy. Wyniki badania wykazały, że zmiana leczenia na welaglucerażę alfa podawaną w dawkach równoważnych do stosowanej wcześniej imiglucerazy (przed wystąpieniem jej braku w obrocie) było skuteczne u większości pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. Liczba płytek krwi, zmniejszona w trakcie redukcji dawek imiglucerazy została szybko przywrócona do wartości prawidłowych, a zwiększona początkowo aktywność chitotriozydazy uległa zmniejszeniu. Welagluceraza alfa charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa, co umożliwiło pacjentom stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej w warunkach domowych. Podczas pierwszych infuzji dożylnych preparatu podanych w ośrodku klinicznym oraz około 600 infuzji podanych w warunkach domowych nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie działań niepożądanych [49].

6.6. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [badania o niższej wiarygodności]

Efekty kliniczne welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I oceniano w badaniach o niższej wiarygodności przeprowadzonych bez grupy kontrolnej (stosującej imiglucerażę) o akronimach: TKT032 [23]-[27], [68], [69], TKT025 i jego kontynuacji TKT025EXT [7]-[22], [68], [69], TKT034 [37]-[47], [68], [69] oraz w badaniu o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52]. Ponadto, przedstawiono również wyniki dotyczące oceny efektów klinicznych welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w ramach programu *Early Access Program* (przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego VPRIV®) [48] oraz uwzględniono wyniki analizy retrospektywnej [49].

We wszystkich referencyjnych badaniach klinicznych analizowano podanie welaglucerazy alfa m.in. w zarejestrowanej dawce wynoszącej 60 U/kg m.c i zarejestrowanym schemacie podania: raz na 2 tygodnie [56].

Badanie o akronimie TKT032 [23]-[27], [68], [69] (pacjenci wcześniej nieleczeni za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

W badaniu klinicznym o akronimie TKT032 przeprowadzonym z randomizacją w populacji 25 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I wykazano, że welagluceraża alfa stosowana w dawce 45 U/kg m.c., jak i w dawce 60 U/kg m.c. w czasie 12-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej wykazuje skuteczność kliniczną mierzoną istotnym klinicznie i statystycznie wzrostem stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi, zmniejszeniem aktywności chitotriozydazy oraz stężenia chemokiny CCL18 oraz redukcją względnej masy śledziony względem wartości wyjściowych. W badaniu obserwowano ponadto, że welagluceraża alfa stosowana w dawce 60 U/kg m.c. wiąże się z większym, choć nieistotnym statystycznie, stopniem odpowiedzi na leczenie w porównaniu z dawką wynoszącą 45 U/kg m.c. Wykazano także, że stosowanie welagluceraży alfa w dawce 60 U/kg m.c. wpływa na istotną statystycznie redukcję względnej masy wątroby w odniesieniu do wartości wyjściowych.

Do najczęściej raportowanych w badaniu o akronimie TKT032 działań niepożądanych należały działania niepożądane związane z podaniem leku w postaci infuzji dożylniej. Obserwowano, że działania niepożądane związane z infuzją preparatu były częstsze na początku leczenia, a wraz z trwaniem enzymatycznej terapii zastępczej ich częstość ulegała zmniejszeniu. Żadne z raportowanych działań niepożądanych związanych z infuzją nie stanowiło przyczyny przerwania dalszej terapii welaglucerażą alfa. W subpopulacji pacjentów pediatrycznych nie stwierdzono żadnego przypadku działania niepożądanego o poważnym przebiegu ani ciężkim nasileniu. Jedyne ciężkie działanie niepożądane raportowane u pacjenta dorosłego zostało określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Badania o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT [7]-[22], [68], [69] (pacjenci wcześniej nieleczeni za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

W otwartym badaniu I/II fazy o akronimie TKT025 wykazano, że stosowanie welagluceraży alfa w dawkach 15, 30 lub 60 U/kg m.c. przez okres 9. miesięcy wiązało się z istotnym statystycznie oraz klinicznie wzrostem stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi (już po 3. miesiącach terapii) oraz redukcją względnej masy śledziony oraz wątroby (po 6. miesiącach terapii) w odniesieniu do wartości początkowych. Po upływie 3. pierwszych miesięcy terapii welaglucerażą alfa obserwowano także istotną statystycznie redukcję aktywności chitotriozydazy oraz stężenia chemokiny CCL18 w surowicy krwi względem wartości wyjściowych. W czasie kontynuacji enzymatycznej terapii zastępczej w ramach badania o akronimie TKT025EXT, raportowano dalszą poprawę analizowanych parametrów klinicznych. Wyniki długoterminowej obserwacji wskazały, że u wszystkich 8 pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa przez okres 48. miesięcy osiągnięto wszystkie założone cele terapeutyczne

tj. wzrost stężenia hemoglobiny, wzrost liczby płytek krwi, zmniejszenie względnej masy śledziony oraz wątroby, a także, co istotne - wzrost mineralnej gęstości kości oraz zmniejszenie nasilenia patologicznych zmian w układzie szkieletowym.

W badaniu I/II fazy wykazano, że welagluceraza alfa była dobrze tolerowana przez pacjentów, a raportowane działania niepożądane, najczęściej związane z podaniem leku w postaci infuzji dożylniej miały charakter przejściowy oraz nieznacznie nasilony. U żadnego pacjenta nie było konieczności przerwania dalszej terapii, jak i zastosowania premedykacji ze względu na wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych oraz tych związanych z infuzją preparatu. W surowicy krwi pacjentów nie stwierdzono obecności specyficznych przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa.

Badanie o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] (pacjenci wcześniej nieleczeni za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

W otwartym badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-044, oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w dawce 60 U/kg m.c. w populacji pacjentów, którzy brali wcześniej udział w badaniach o akronimach TKT032 [23]-[27], [68], [69] oraz HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69].

W okresie 2 lat terapii welaglucerazą alfa w dawce 60 U/kg m.c., osiągnięcie wszystkich założonych celów terapeutycznych, takich jak: wzrost stężenia hemoglobiny, wzrost liczby płytek, a także redukcja objętości śledziony oraz wątroby raportowano u 93% pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Istotną klinicznie poprawę w zakresie analizowanych parametrów hematologicznych oraz wisceralnych w wyniku 2-letniej enzymatycznej terapii zastępczej obserwowano także w przypadku subpopulacji pacjentów pediatrycznych, jak i w grupie pacjentów z ciężką trombocytopenią oraz nasiloną splenomegalią.

W badaniu o akronimie HGT-GCB-044 wykazano, że welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. jest dobrze tolerowana przez pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, zarówno w długoterminowym stosowaniu tj. łącznie przez 2 lata terapii, jak i w przypadku 15-miesięcznej terapii po zmianie z dotychczas stosowanej imiglucerazy [28]-[36].

Badanie o akronimie TKT034 [37]-[47], [68], [69] (pacjenci wcześniej leczeni za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej)

W otwartym badaniu klinicznym o akronimie TKT034, zastosowanie welaglucerazy alfa w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. przez okres 12 miesięcy w populacji pacjentów poddawanych wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą imiglucerazy wiązało się z utrzymaniem osiągniętych wcześniej korzyści klinicznych w zakresie stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz stopnia

nasilenia hepatosplenomegalii. W trakcie terapii welaglucerażą alfa obserwowano dodatkowo wzrost liczby płytek krwi oraz dalszą redukcję względnej masy śledziony względem stosowanego wcześniej leczenia imiglucerażą. Welagluceraża alfa podawana była pacjentom w dawkach analogicznych jak stosowana wcześniej imigluceraża. W żadnym przypadku nie było konieczności modyfikacji dawki w celu zwiększenia efektów terapeutycznych leczenia. Raportowane wyniki stanowią potwierdzenie obserwacji z randomizowanego badania o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69], w którym wykazano porównywalną skuteczność kliniczną welagluceraży alfa oraz imigluceraży.

Raportowane w badaniu o akronimie TKT034 wyniki wskazują, że pacjenci poddani uprzednio długotrwałej terapii imiglucerażą mogą bezpiecznie kontynuować enzymatyczną terapię zastępczą za pomocą takiej samej dawki welagluceraży alfa. W badaniu nie raportowano żadnego przypadku zgonu, ani wystąpienia działania niepożądanego zagrażającego życiu. Stwierdzono natomiast 1 ciężkie (ang. *serious*) działanie niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, jakim była rzekomo anafilaktyczna reakcja na podanie welagluceraży alfa. Co istotne, u żadnego pacjenta nie doszło do powstania przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerażom alfa pomimo, że u 3 pacjentów w surowicy krwi stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciw stosowanej wcześniej imiglucerażom.

Badanie o niższej wiarygodności tzw. *Early Access Program* [48] oraz analiza retrospektywna [49]

W ramach tzw. *Early Access Program* wykazano, że zmiana terapii ze stosowanej uprzednio imigluceraży na welaglucerażę alfa była dobrze tolerowana przez wszystkich pacjentów, a u części z nich wiązała się z istotnym klinicznie i statystycznie zwiększeniem stopnia poprawy każdego z analizowanych parametrów tj. zmian stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz redukcji nasilenia hepatosplenomegalii [48]. Wyniki analizy retrospektywnej potwierdziły skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa welagluceraży alfa podawanej pacjentom, którzy przyjmowali uprzednio imiglucerażę [49].

Podsumowanie

Wyniki ww. badań klinicznych o niższej wiarygodności stanowią udokumentowanie wysokiej skuteczności klinicznej welagluceraży alfa stosowanej w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej w populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, w tym także pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych, a także pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i poddawanych uprzednio terapii imiglucerażą. W wyniku przeprowadzonych badań wykazano jednocześnie akceptowalny profil bezpieczeństwa ocenianego preparatu, a raportowane korzyści kliniczne wynikające z zastosowania welagluceraży alfa w analizowanym wskazaniu przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych związanych z analizowaną interwencją wnioskowaną, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych, w tym raportach o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- Thompson Micromedex®.

Ostatecznie w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa uwzględniono dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego VPRIV® [56], streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [57], 3 referencji odnalezionych na stronie internetowej FDA [58], [59], [60], raportu opracowanego przez *Health Canada* [66] oraz abstraktów [4], [5], [6]. Ponadto, w opracowaniu wtórnym odnalezionym na stronie internetowej FDA [68] podsumowano wyniki 5 badań klinicznych w zakresie częstości i rodzaju występowania działań niepożądanych oraz immunogenności welaglucerazy alfa stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych

Charakterystyka Produktu Leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) [56]

Dane przedstawiane w Charakterystyce Produktu Leczniczego VPRIV® dotyczą wyników uzyskanych w grupie 94 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy otrzymywali welaglucerazę alfa w dawkach od 15 do 60 jednostek/kg m.c. co drugi tydzień w 5 badaniach klinicznych (wszystkie badania uwzględniono w niniejszej analizie klinicznej).

Pięćdziesięciu czterech pacjentów nie było uprzednio leczonych enzymatyczną terapią zastępczą, a 40 pacjentów zamieniło wcześniejszą terapię imiglucerażą na terapię produktem leczniczym VPRIV®. Do badań włączono 46 mężczyzn i 48 kobiet, którzy w momencie rozpoczęcia leczenia preparatem VPRIV® znajdowali się w wieku od 4 do 71 lat. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych były reakcje nadwrażliwości. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje wywołane podaniem leku w formie infuzji.

Najczęściej obserwowanymi objawami reakcji wywołanych podaniem infuzji były: ból głowy, zawroty głowy, obniżone ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, mdłości, zmęczenie/astenia oraz gorączka/podwyższona temperatura ciała. Jedynym działaniem niepożądanym, które doprowadziło do przerwania terapii była reakcją wywołaną podaniem infuzji.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które zgłoszono u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Poniższe informacje przedstawione są według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości zgodnie z konwencją MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 31. Zgłoszone działania niepożądane dla produktu leczniczego VPRIV[®], które wystąpiły u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego VPRIV[®] [56]).

Klasyfikacja narządów i układów	Działania niepożądane	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	-	reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	-
Zaburzenia serca	-	częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	-	podwyższone ciśnienie krwi, obniżone ciśnienie krwi, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia żołądka i jelit	-	ból brzucha/ból górnej partii brzucha, mdłości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kości, ból stawów, ból pleców	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcja wywołana podaniem infuzji, astenia/zmęczenie, gorączka/podwyższona temperatura ciała	-
Badania diagnostyczne	-	wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT), obecność przeciwciał neutralizujących

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VPRIV[®] w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 4 do ≤ 17 lat był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych [56].

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) [57]

W streszczeniu sprawozdania oceniającego (EPAR) dokonano jedynie podsumowania ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu produktu leczniczego

VPRIV®. W badaniach klinicznych najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu VPRIV® (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to: ból głowy, zawroty głowy, ból kości, bóle stawów, ból pleców, reakcje związane z wlewem, osłabienie lub zmęczenie, gorączka lub podwyższona temperatura ciała. Preparatu VPRIV® nie należy stosować u osób, u których może występować ostra reakcja alergiczna na welaglucerazę alfa lub którykolwiek składnik preparatu [57].

Raporty o działaniach niepożądanych *Food and Drug Administration* [58], [59], [60]

W ulotce informacyjnej opracowanej przez FDA [58] przedstawiono ostrzeżenia dla pacjentów w związku ze stosowaniem produktu leczniczego VPRIV® oraz potencjalne działania niepożądane występujące w czasie terapii.

Specjalne środki ostrożności

1. Reakcje nadwrażliwości: W badaniach klinicznych raportowano występowanie reakcji nadwrażliwości u pacjentów stosujących preparat VPRIV®. Preparat należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których obserwowano objawy nadwrażliwości na substancję farmakologicznie czynną lub substancje pomocnicze zawarte w preparacie lub na inne substancje stosowane w ramach terapii ERT.

2. Reakcje związane z podaniem leku w postaci infuzji: Reakcje związane z infuzją preparatu VPRIV® należały do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych. Zaliczyć do nich można: bóle głowy, zawroty głowy, hipotensję, nudności, osłabienie/astenię oraz podwyższenie temperatury ciała. Metody eliminacji/leczenia działań niepożądanych związanych z infuzją analizowanego preparatu powinny być uzależnione od stopnia ich nasilenia (zmniejszenie szybkości wlewu, stosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych lub/i kortykosteroidów, zaprzestanie i następnie podjęcie na nowo leczenia z wydłużonym czasem infuzji). Premedykacja za pomocą leków przeciwhistaminowych lub/i kortykosteroidów nie była rutynowo stosowana w czasie badań klinicznych.

Działania niepożądane: Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w publikacji [58] jest zgodny z opisem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego VPRIV® [56] (por. rozdział powyżej) i oparty na obserwacji 94 pacjentów poddanych terapii preparatem VPRIV® w zakresie dawek od 15 do 60 U/kg m.c. w trakcie 5 badań klinicznych (wszystkie badania uwzględniono w niniejszej analizie klinicznej). Ponadto, w publikacji [58] podkreślono, że częstość występowania działań niepożądanych raportowana w badaniach klinicznych prowadzonych w określonych warunkach może nie odzwierciedlać ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem welaglucerazy alfa w praktyce klinicznej. W przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, biorących udział w badaniach klinicznych raportowano takie same działania niepożądane jak u pacjentów dorosłych. Do działań niepożądanych obserwowanych częściej w populacji pediatrycznej niż u pacjentów dorosłych

(>10% różnica) należały: infekcje górnych dróg oddechowych, wysypka, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego oraz wzrost temperatury ciała.

Immunogenność: W badaniach klinicznych, u 1 z 54 pacjentów niestosujących wcześniej preparatu VPRIV[®] wykazano obecność przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko welaglucerazie alfa. U pacjenta tego nie raportowano żadnych działań niepożądanych związanych z infuzją. Związek pomiędzy obecnością przeciwciał IgG, a podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z infuzją preparatu pozostaje nieznany.

Interakcje lekowe: Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych oceniających potencjalne interakcje welaglucerazy alfa z innymi lekami.

Przedawkowanie: Nie raportowano żadnych przypadków przedawkowania preparatu VPRIV[®].

Informacje zawarte w dwóch kolejnych publikacjach [59], [60] odnalezionych na stronie internetowej FDA stanowiły podsumowanie analizy profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa dokonanej w badaniach klinicznych. Podkreślono, że do najpoważniejszych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem analizowanej interwencji wnioskowanej należały reakcje nadwrażliwości, z kolei do najczęściej występujących – reakcje związane z infuzją tj. działania niepożądane pojawiające się do 24 godzin od podania leku w postaci wlewu dożylnego. Poza, wspomnianymi wcześniej bólami lub zawrotami głowy, nudnościami, wydłużeniem czasu kaolinowo-kefalinowego (krzepnięcia), wzrostem temperatury ciała oraz osłabieniem/astenią raportowano także: bóle brzucha, bóle stawów lub/i pleców, a także infekcje górnych dróg oddechowych.

Health Canada, 2011 [66]

W raporcie opublikowanym przez *Health Canada* przedstawiono wyniki 5 badań klinicznych z udziałem 94 pacjentów, w tym 20 dzieci (21%) z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy poddani zostali terapii welaglucerazą alfa (wszystkie badania uwzględniono w niniejszej analizie klinicznej). Wykazano, że profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu był zbliżony w populacji pacjentów dorosłych oraz populacji pediatrycznej. Raportowano występowanie: działań niepożądanych związanych z infuzją dożylną, reakcji nadwrażliwości, wysypki/ pokrzywki, wzrostu temperatury ciała, bólów lub/i zawrotów głowy, bólów brzucha, pleców, kości oraz stawów, hipotensji, tachykardii, nudności oraz wydłużenia czasu kaolinowo-kefalinowego (wydłużenie czasu częściowej aktywowanej tromboplastyny). Obserwowano również przypadki infekcji górnych dróg oddechowych o nasileniu 1-2 stopnia. Do najpoważniejszych działań niepożądanych należały reakcje nadwrażliwości. Analiza immunogenności welaglucerazy alfa wykazała, że tylko u 1 z 94 pacjentów w surowicy krwi stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciw enzymowi.

Nie przeprowadzono badań oceniających kancerogenność oraz mutagenność analizowanego preparatu z uwagi na fakt, że w przypadku welaglucerazy alfa stanowiącej oczyszczoną formę naturalnego enzymu – glukocerebrozydazy, taki potencjał preparatu jest wykluczony. Ponadto, w badaniach przedklinicznych nie wykazano wpływu welaglucerazy alfa na płodność u obu płci, jak i na prawidłowy rozwój prenatalny i przebieg ciąży [66].

Raporty o działaniach niepożądanych Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych: URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem welaglucerazy alfa (VPRIV®).

7.2. Inne źródła danych dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa

7.2.1. Opracowania wtórne (badania wtórne)

Chen I., 2010 (*Clinical Review*) [68]

W opracowaniu wtórnym (badaniu wtórnym) [68] odnalezionym na stronie internetowej FDA przedstawiono wyniki 5 badań klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 dotyczących oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu I (wszystkie badania uwzględniono w niniejszej analizie klinicznej).

W niniejszym rozdziale podsumowano wyniki analizy profilu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa w zakresie częstości i rodzaju występowania działań niepożądanych oraz oceny immunogenności preparatu w oparciu o dane przedstawione w opracowaniu wtórnym (badaniu wtórnym) [68]. Przeprowadzono oddzielną analizę dla pacjentów niepoddanych wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) oraz dla pacjentów stosujących wcześniej imiglucerazę.

Tabela 32. Działania niepożądane obserwowane u $\geq 10\%$ wszystkich pacjentów włączonych do 5 badań klinicznych i poddanych terapii welaglucerażą alfa (pacjenci uprzednio nieleczeni oraz poddani wcześniejszej enzymatycznej terapii zastępczej [68]).

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane	
	Pacjenci wcześniej nieleczeni za pomocą ERT; N=54	Pacjenci wcześniej leczeni za pomocą ERT; N=40
Zaburzenia w układzie nerwowym		
Bóle głowy	19 (35,2%)	12 (30,0%)
Zawroty głowy	12 (22,2%)	3 (7,5%)
Zaburzenia w układzie pokarmowym		
Bóle brzucha	10 (18,5%)	6 (15,0%)
Nudności	3 (5,6%)	4 (10,0%)
Zaburzenia w układzie mięśniowo-szkieletowym oraz tkance łącznej		
Bóle pleców	9 (16,7%)	7 (17,5%)
Bóle stawów	8 (14,8%)	3 (7,5%)
Infekcje i zakażenia pasożytami		
Infekcje górnych dróg oddechowych	17 (31,5%)	12 (30,0%)
Ogólne zaburzenia oraz zdarzenia związane z miejscem podawania leku		
Reakcje związane z infuzją	28 (51,9%)	9 (22,5%)
Gorączka	12 (22,2%)	5 (12,5%)
Oslabienie/zmęczenie	7 (13,0%)	5 (12,5%)
Badanie laboratoryjne		
Wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT)	6 (11,1%)	2 (5,0%)
Średnio	11,9 (22,0%)*	6,2 (15,5%)*

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wyniki przedstawione w tabeli powyżej wskazują, że enzymatyczna terapia zastępcza z zastosowaniem welaglucerazy alfa wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u około 22% pacjentów wcześniej niepoddawanych terapii ERT oraz u około 15,5% pacjentów leczonych uprzednio imiglucerażą. Można wnioskować, że wraz z wydłużeniem czasu trwania enzymatycznej terapii zastępczej zmniejsza się częstość występowania działań niepożądanych z nią związanych (niezależnie od zastosowania imiglucerazy lub welaglucerazy alfa).

Analiza bezpieczeństwa stosowania welagluceraży alfa w subpopulacji dzieci oraz populacji pacjentów dorosłych

W 3 badaniach klinicznych o akronimach: TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 większość raportowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem welagluceraży alfa była podobna zarówno w populacji dorosłych (≥ 18 roku życia) oraz subpopulacji dzieci (4-17 lat).

Tabela 33. Działania niepożądane występujące częściej u dzieci niż u pacjentów dorosłych ($\geq 10\%$); wyniki zebrane z badań klinicznych o akronimach TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].

Zdarzenie niepożądane	Dzieci < 18 roku życia N=20	Dorośli ≥ 18 roku życia N=62	Procentowa różnica; dzieci - dorośli
Wysypka	7 (35%)	3 (5%)	30%
Ból gardła	7 (35%)	4 (6%)	29%
Zapalenie nosogardzieli	10 (50%)	17 (27%)	23%
Zatkanie nos	5 (25%)	3 (5%)	20%
Kaszel	7 (35%)	10 (16%)	19%
Wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowy (PTT)	4 (20%)	4 (6%)	14%
Wymioty	4 (20%)	4 (6%)	14%
Gorączka	6 (30%)	11 (18%)	12%
Zranienia	4 (20%)	6 (10%)	10%
Obturacyjne zapalenie oskrzeli	2 (10%)	0%	10%
Zwiększenie liczby eozynofili	2 (10%)	0%	10%
Tachykardia	2 (10%)	0%	10%
Utrata zębów	2 (10%)	0%	10%

Działania niepożądane raportowane w trakcie badań klinicznych i obserwowane częściej w populacji pediatrycznej w porównaniu do pacjentów dorosłych (różnica wyniosła $\geq 10\%$) obejmowały: infekcje górnych dróg oddechowych, wysypkę, wymioty, wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy oraz wzrost temperatury ciała.

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane, które obserwowano częściej u pacjentów dorosłych niż w subpopulacji pediatrycznej. Dane pochodzą z trzech badań klinicznych o akronimach: TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039.

Tabela 34. Działania niepożądane występujące częściej u pacjentów dorosłych niż u dzieci ($\geq 10\%$); wyniki zebrane z badań klinicznych o akronimach TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].

Zdarzenie niepożądane	Dzieci < 18 roku życia N=20	Dorośli ≥ 18 roku życia N=62	Procentowa różnica; dorośli-dzieci
Bóle stawów	1 (5%)	19 (31%)	26%
Bóle kostne	0%	15 (24%)	24%
Bóle pleców	0%	14 (23%)	14%
Zawroty głowy	1 (5%)	9 (15%)	10%
Zapalenie nosogardzieli	0%	6 (10%)	10%
Bóle zębów	0%	6 (10%)	10%

Działania niepożądane raportowane w trakcie 3 badań klinicznych i obserwowane z większą częstością niż 10% u pacjentów dorosłych niż w populacji pediatrycznej obejmowały bóle: stawów, kości i pleców.

Ciężkich (ang. *serious*) działania niepożądane

W trakcie żadnego z 5 analizowanych badań klinicznych nie stwierdzono przypadku zgonu pacjenta. U 1 pacjenta zanotowano jedno działanie niepożądane zagrażające życiu.

Tabela 35. Rodzaj i częstość występowania ciężkich działań niepożądanych raportowanych w 5 badaniach klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].

Akronim badania klinicznego	Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane		
	Liczba i odsetek pacjentów	Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Dawka welagluceraży alfa
TKT025	0/12 (0%)	-	
TKT025EXT	4/10 (40%)	gorączka, bóle brzucha i głowy, usunięcie przepukliny, operacja biodra, operacja kosmetyczna (usunięcie blizn)	30-60 U/kg m.c.
TKT032	1/25 (4%)	atak drgawkowy	60 U/kg m.c.
TKT034	4/40 (10%)	reakcja anafilaktyczna, opuchlizna / pokrzywka na twarzy, bóle stawów, nadwrażliwość na lek,	15* U/kg m.c. 45 U/kg m.c. 45 U/kg m.c. 30 U/kg m.c.
HGT-GCB-039	3/17 (18%)	konwulsje, trombocytopenia, alergiczne zapalenie skóry,	60* U/kg m.c. 60 U/kg m.c. 60* U/kg m.c.

* działania niepożądane prawdopodobnie bezpośrednio związane ze stosowaniem welagluceraży alfa.

Łącznie we wszystkich referencyjnych badaniach klinicznych (5 badań klinicznych) stwierdzono wystąpienie 12 ciężkich działań niepożądanych u pacjentów poddanych enzymatycznej terapii zastępczej, jednak tylko trzy z nich uznano za prawdopodobnie związane z zastosowaniem welagluceraży alfa: w badaniu o akronimie TKT034 wystąpiła ciężka reakcja anafilaktyczna, a w badaniu o akronimie HGT-GCB-039 zanotowano alergiczne zapalenie skóry oraz konwulsje o ciężkim przebiegu.

Działania niepożądane o poważnym (ang. *severe*) nasileniu

W oparciu o analizę wszystkich 5 badań klinicznych stwierdzono wystąpienie 11 działań niepożądanych o poważnym nasileniu.

Tabela 36. Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych o poważnym nasileniu raportowane w 5 badaniach klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].

Charakterystyka pacjentów	Działania niepożądane o poważnym (ang. <i>severe</i>) nasileniu		
	Liczba i odsetek pacjentów	Związek ze stosowaniem welaglucerazy alfa	Rodzaj działań niepożądanych
Wcześniej nieleczeni za pomocą ERT, N=54	5/54 (9,3%)*	2 zdarzenia wywołane stosowaniem welaglucerazy alfa	alergiczne zapalenie skóry, wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy
		4 zdarzenia niewywołane stosowaniem welaglucerazy alfa	konwulsje, omdlenie, ból pleców, trombocytopenia
Wcześniej leczeni za pomocą ERT, N=40	5/40 (10%)*	5 zdarzeń niewywołanych stosowaniem welaglucerazy alfa	ból zębów, opuchlizna i pokrzywka na twarzy, ból głowy, artretyzm, przemieszczenie stawu

* wartości procentowe obliczone przez autorów analizy.

Wśród 54 pacjentów wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, u 5 chorych wystąpiły działania niepożądane o poważnym przebiegu. Stwierdzono, że 2 z nich (alergiczne zapalenie skóry oraz wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy) wywołane były stosowaniem welaglucerazy alfa. Natomiast pozostałe 4 przypadki (konwulsje, omdlenie, ból pleców i trombocytopenia) zostały określone jako niezwiązane z zastosowaniem analizowanego preparatu [68].

Wśród pacjentów wcześniej leczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, u 5 wystąpiły działania niepożądane o poważnym nasileniu (ból zębów, opuchlizna i pokrzywka na twarzy, ból głowy, artretyzm i przemieszczenie stawu); wszystkie z nich zostały określone jako niezwiązane ze stosowaniem welaglucerazy alfa [68].

Działania niepożądane wywołane dożylną infuzją welaglucerazy alfa

Działania niepożądane wywołane dożylną infuzją preparatu VPRIV® zdefiniowano jako zdarzenia, które wystąpiły w ciągu 12 godzin od momentu rozpoczęcia wlewu dożylnego i prawdopodobnie zostały wywołane podaniem welaglucerazy alfa (w badaniu o akronimie TKT025 czas obserwacji wydłużono do 24 godzin od rozpoczęcia infuzji).

Tabela 37. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z dożylną infuzją leku raportowane w 5 badaniach klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].

Akronim badania klinicznego	Zdarzenia niepożądane wywołane infuzją leku	
	Welagluceraza alfa	Imigluceraza
TKT025	9/12 (75%)	-
TKT032	14/25 (56%)	-
TKT034	9/40 (23%)	-
HGT-GCB-039	5/17 (29%)	4/17 (24%)

Większość raportowanych działań niepożądanych związanych z podaniem leku w postaci infuzji dożylniej charakteryzowało się łagodnym nasileniem.

Konieczność przerwania terapii

Tabela 38. Przyczyny i częstość przerywania leczenia welaglucerażą alfa raportowane w 5 badaniach klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].

Akronim badania klinicznego	Przerwanie terapii welaglucerażą alfa	
	Liczba i odsetek pacjentów	Przyczyna
TKT025	1/12 (8%)	powody osobiste
TKT034	3/40 (8%)	reakcja anafilaktyczna, brak poprawy, inna przyczyna
HGT-GCB-039	1/17 (6%)	konwulsje

Wśród wszystkich pacjentów włączonych do 5 badań klinicznych, jedynie 5 chorych przerwało terapię welaglucerażą alfa, w tym 2 osoby z powodu wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Profil bezpieczeństwa welagluceraży alfa w zależności od dawki

W oparciu o wyniki 3 badań klinicznych o akronimach: TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039, określono rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych w zależności od zastosowania różnych dawek welagluceraży alfa.

Tabela 39. Działania niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów raportowane przy zastosowaniu różnych dawek welagluceraży alfa w 3 badaniach klinicznych o akronimach TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].

Działania niepożądane	Dawki welagluceraży alfa (jednostki/kg masy ciała)				
	15 U/kg m.c. N=14	30 U/kg m.c. N=12	45 U/kg m.c. N=20	60 U/kg m.c. N=19	Suma N=82
Ból głowy	2 (14%)	5 (42%)	9 (45%)	12 (63%)	28 (34%)
Zapalenie nosogardzieli	3 (21%)	4 (33%)	6 (30%)	14 (74%)	27 (33%)
Ból stawów	3 (21%)	3 (25%)	7 (35%)	7 (37%)	20 (24%)
Kaszel	0	2 (17%)	8 (40%)	7 (37%)	17 (21%)
Gorączka	2 (14%)	1 (8%)	4 (20%)	10 (53%)	17 (21%)
Grypa	5 (36%)	2 (17%)	3 (15%)	6 (32%)	16 (20%)
Ból brzucha	5 (36%)	1 (8%)	2 (10%)	7 (37%)	15 (18%)
Bóle mięśniowe	1 (7%)	1 (8%)	7 (35%)	6 (32%)	15 (18%)
Ból kostne	2 (14%)	1 (8%)	1 (5%)	11 (58%)	15 (18%)
Ból pleców	4 (29%)	3 (25%)	3 (15%)	4 (21%)	14 (17%)
Biegunka	1 (7%)	2 (17%)	2 (10%)	6 (32%)	11 (13%)

Działania niepożądane	Dawki welaglucerazy alfa (jednostki/kg masy ciała)				
	15 U/kg m.c. N=14	30 U/kg m.c. N=12	45 U/kg m.c. N=20	60 U/kg m.c. N=19	Suma N=82
Ból gardła	0	2 (17%)	4 (20%)	5 (26%)	11 (13%)
Zawroty głowy	3 (21%)	0	4 (20%)	3 (16%)	10 (12%)
Zranienia	0	0	7 (35%)	3 (16%)	10 (12%)
Wysypka	0	1 (8%)	3 (15%)	6 (32%)	10 (12%)
Wydłużony aPTT	0	0	3 (15%)	5 (26%)	9 (11%)
Zapalenie oskrzeli	0	1 (8%)	3 (15%)	4 (21%)	8 (10%)
Nadciśnienie	2 (14%)	1 (8%)	2 (10%)	3 (16%)	8 (10%)
Katar	0	1 (8%)	4 (20%)	3 (16%)	8 (10%)
Wymioty	1 (7%)	1 (8%)	3 (15%)	3 (16%)	8 (10%)

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można przypuszczać, że zastosowanie większych dawek welaglucerazy alfa tj. 45 i 60 U/kg m.c. wiąże się z nieco większą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu do stosowania welaglucerazy alfa w niższych dawkach wynoszących 15 lub 30 U/kg m.c. Jednak ograniczona liczebność poszczególnych grup uniemożliwia wyciągnięcie ostatecznych wniosków w tym zakresie.

W grupie pacjentów leczonych welaglucerażą alfa w dawce wynoszącej 60 U/kg m.c. nie uwzględniono wszystkich pacjentów z 3 badań klinicznych; prawdopodobnie nie wzięto pod uwagę wszystkich wyników dla pacjentów z badania o akronimie HGT-GCB-039.

Parametry życiowe

W ramach 5 badań klinicznych o akronimach: TKT032, TKT034, HGT-GCB-039 oraz TKT025 i TKT025EXT analizowano również występowanie istotnych klinicznie zaburzeń parametrów życiowych.

Tabela 40. Rodzaj i częstość występowania zaburzeń w parametrach życiowych raportowane w 5 badaniach klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].

Charakterystyka pacjentów	Zaburzenia w parametrach życiowych	
	Liczba i odsetek pacjentów	Rodzaj zdarzeń niepożądanych
Wcześniej nieleczeni za pomocą ERT, N=54	12 (22%) 4 (7%) 4 (7%) 2 (4%) 1 (2%) 1 (2%)	gorączka, niedociśnienie, nadciśnienie, tachykardia, sinus tachykardia, sinus bradykardia,
Wcześniej leczeni za pomocą ERT, N=40	5 (13%) 3 (8%) 1 (3%)	gorączka, niedociśnienie, zaburzenia w przewodnictwie serca,

Zaburzenia w zakresie parametrów życiowych były rzadko raportowane i niegroźne dla pacjentów. Część z nich była wywołana stosowaniem welagluceraży alfa. Ponadto, u żadnego pacjenta z prawidłowymi wynikami badania EKG na początku leczenia nie stwierdzono zmian pracy serca w czasie terapii. Ponadto, u żadnego pacjenta nie raportowano trwałych oraz klinicznie istotnych zaburzeń w pracy serca w trakcie leczenia welaglucerażą alfa [68].

Bezpieczeństwo stosowania welagluceraży alfa w warunkach domowych

Wyniki 5 badań klinicznych wskazują, że stosowanie welagluceraży alfa jest bezpieczne i dobrze tolerowane. Z tego względu części pacjentom zezwolono na leczenie w warunkach domowych. Warunkiem był jednak brak poważnych lub nasilonych działań niepożądanych w trakcie 3 pierwszych infuzji preparatu, jakie podano w warunkach klinicznych.

Tabela 41. Pacjenci, którzy otrzymali, co najmniej jedną infuzję welagluceraży alfa w domu [68].

Akronim badania klinicznego	Pacjenci przynajmniej raz leczeni w domu n/N (%)
TKT025EXT	7/10 (70,0%)*
TKT034	25/40 (62,5%)*
Suma	32/50 (64,0%)*

* wartości % obliczone przez autorów analizy.

W badaniu klinicznym o akronimie TKT025EXT w czasie 60. miesięcy trwania badania 70% pacjentów przynajmniej raz otrzymało infuzję welagluceraży alfa w domu, a w badaniu klinicznym o akronimie TKT034 62,5% pacjentów przynajmniej raz było leczonych w domu w ciągu 12. miesięcy trwania badania. W sumie około 64% wszystkich pacjentów otrzymało przynajmniej jedną infuzję welagluceraży alfa w domu w czasie trwania badania bez wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Powyższy wynik potwierdza bezpieczeństwo stosowania welagluceraży alfa u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

7.2.2. Inne opracowania

7.2.2.1. Analiza immunogenności welagluceraży alfa [4], [5], [6]

Welagluceraża alfa jest glikoproteiną podawaną drogą dożylną, stąd też jest potencjalnie immunogenna. Indukcja odpowiedzi immunologicznej w postaci powstania przeciwciał skierowanych przeciw białku będącemu cząsteczką farmakologicznie czynną może wpływać na farmakokinetykę leku, jego skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa.

Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych III fazy o akronimach: TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 (wszystkie badania uwzględniono w niniejszej analizie klinicznej) byli monitorowani pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa lub imiglucerazie. Spośród 99 analizowanych pacjentów, 82 osoby otrzymały welaglucerazę alfa, a 17 – imiglucerazę [4]-[6]. Obecność oraz poziom specyficznych przeciwciał analizowano metodą sekwencyjnej, bezpośredniej elektrochemiluminescencji, a dodatkowo wyniki były potwierdzane i fenotypowane m.in. za pomocą metody ilościowej radioimmunoprecypitacji.

Wyniki badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-039 wykazały, że **welagluceraza alfa jest istotnie statystycznie mniej immunogenna od imiglucerazy ($p < 0,05$)** [4]-[6].

W badaniu klinicznym o akronimie TKT032 w populacji 25 pacjentów wcześniej niepoddanych enzymatycznej terapii zastępczej tylko u 1 chorego wykryto wzrost poziomu przeciwciał klasy IgG w czasie stosowania welaglucerazy alfa przez okres 12. miesięcy, przy czym przeprowadzone kolejno badanie *in vitro* wykazało, że były to przeciwciała neutralizujące.

W badaniu klinicznym o akronimie TKT034 u żadnego spośród 40 pacjentów leczonych wcześniej imiglucerażą nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciw podawanej welaglucerazie alfa w okresie obserwacji wynoszącym 12. miesięcy, pomimo, że na początku badania u 3 pacjentów w surowicy krwi stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciw imiglucerazie, co wiązało się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia reakcji immunologicznej skierowanej przeciw welaglucerazie alfa.

W badaniu HGT-GCB-039 u żadnego z 17 pacjentów wcześniej nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy. W grupie kontrolnej, w której stosowano imiglucerażę w takiej samej dawce jak welaglucerażę alfa (tj. 60 U/kg m.c.), obecność przeciwciał skierowanych przeciw enzymowi raportowano u 4 z 17 pacjentów, przy czym u 1 pacjenta były to przeciwciała neutralizujące.

Należy również podkreślić, że w badaniu klinicznym I/II fazy o akronimie TKT025 u żadnego z 11 pacjentów nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa w ciągu 9. miesięcy trwania badania. Podobnie w jego przedłużeniu o akronimie TKT025EXT, u żadnego z 8 pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciw enzymowi w okresie obserwacji wynoszącym 60. miesięcy [4]-[6].

Opracowanie wysoce czułych, ekwiwalentnych i wystandaryzowanych metod umożliwiło oszacowanie i przeprowadzenie bezpośredniego porównania stopnia odpowiedzi humoralnej na dożylne podawanie

welagluceraży alfa lub imigluceraży. Wyniki analizy wykazały serokonwersję u 1% pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa oraz u co najmniej 20% chorych otrzymujących imiglucerażę, co sugeruje wystąpienie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy preparatami w zakresie immunogenności.

7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa

Efekty długotrwałej ekspozycji pacjentów na welaglucerażę alfa są ograniczone, jednak w świetle niskiej zachorowalności na chorobę Gauchera typu I uzyskane wyniki wydają się być adekwatne. Welagluceraża alfa, jak każdy podawany dożylnie białkowy produkt leczniczy może wywoływać reakcje nadwrażliwości. Z tego względu, podczas podawania welagluceraży alfa powinna być dostępna również odpowiednia, natychmiastowa pomoc medyczna. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których wystąpiły objawy nadwrażliwości podczas wcześniej stosowanej zastępczej terapii enzymatycznej.

W referencyjnych badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów poddanych leczeniu welaglucerażą alfa były reakcje nadwrażliwości oraz reakcje wywołane podaniem leku w postaci infuzji dożylniej. Cechowały się one łagodnym nasileniem oraz przejściowym charakterem. Nielicznie raportowane działania niepożądane o poważnym lub/i ciężkim nasileniu w większości zostały określone jako niezwiązane ze stosowaniem welagluceraży alfa [56], [57], [66], [68], [130].

Leczenie reakcji wywołanych podaniem infuzji powinno być uzależnione od ciężkości danej reakcji i powinno obejmować: spowolnienie szybkości wlewu, podanie leków antyhistaminowych, przeciwgorączkowych lub/i kortykosteroidów. Premedykacja lekami antyhistaminowymi lub/i kortykosteroidami może zapobiec kolejnym reakcjom w przypadkach, w których konieczne było zastosowanie leczenia objawowego.

Najbardziej istotne dane dotyczące profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa pochodzą z badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-039 ([1]-[6], [68], [69]), w którym efekty kliniczne stosowania analizowanego preparatu porównywano ze standardowo stosowaną w analizowanym wskazaniu imiglucerażą. W niniejszym badaniu czas trwania zastępczej terapii enzymatycznej oraz stosowane dawki enzymów były takie same w przypadku welagluceraży alfa, jak i imigluceraży (60 U/kg m.c., raz na 2 tygodnie). Częstość występowania działań niepożądanych związanych z infuzją była porównywalna w obu grupach, a wyniki badań laboratoryjnych nie wykazały istotnych różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi. Profil bezpieczeństwa welagluceraży alfa jest porównywalny w obrębie grup pacjentów wyodrębnionych w zależności od wieku oraz płci, a także bez względu na wykonaną lub niewykonaną splenektomię [65].

W przypadku pacjentów, u których wcześniejszą terapię imiglucerazą zamieniono na stosowanie welaglucerazy alfa nie raportowano żadnych nowych i niespodziewanych działań niepożądanych [65].

W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 nie wykazano różnic pomiędzy welaglucerazą alfa, a imiglucerazą w zakresie częstości rezygnacji pacjentów z dalszego leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Oceniono, że stopień stosowania się pacjentów do wymogów leczenia (ang. *compliance*) był wysoki w obu porównywanych grupach [65].

Większość obserwowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem welaglucerazy alfa była podobna w subpopulacji dorosłych (≥ 18 roku życia) oraz subpopulacji dzieci (3-17 lat) [68], [130].

Wyniki badań klinicznych wskazują, że stosowanie welaglucerazy alfa w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. jest bezpieczne i dobrze tolerowane zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych, a także pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej (ERT). Z tego względu część pacjentów co najmniej raz otrzymywała infuzję welaglucerazy alfa w warunkach domowych [130].

Wyniki przedstawione w publikacjach [4]-[6] wskazują, że welagluceraza alfa jest istotnie statystycznie mniej immunogenna od imiglucerazy. Zaledwie u około 1% pacjentów leczonych welaglucerażą alfa wykryto przeciwciała skierowane przeciw enzymowi. Z kolei u co najmniej 20% pacjentów leczonych imiglucerażą w surowicy krwi stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciw enzymowi. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że stosowanie welaglucerazy alfa w ramach zastępczej terapii enzymatycznej jest potencjalnie bezpieczniejsze w porównaniu do imiglucerazy.

W odniesieniu do welaglucerazy alfa nie przeprowadzono dotychczas badań nad potencjalnymi interakcjami lekowymi.

8. Opracowania wtórne (badania wtórne)

8.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 10 opracowań wtórnych (badań wtórnych), w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej welagluceraży alfa stosowanej w leczeniu choroby Gauchera typu I. Odnaleziono:

- 1 przegląd systematyczny (bez meta-analazy) [61],
- 2 raporty HTA, opracowane przez *Health Canada* [66] oraz *National Institute for Health Research* [67],
- 3 opracowania przeglądowe [62], [63], [64],
- raport oceniający EPAR [65] oraz 2 raporty opracowane przez FDA [68], [69].

Odnaleziono również 1 przegląd systematyczny dotyczący enzymatycznej terapii zastępczej, w którym uwzględniono tylko 1 badanie kliniczne o akronimie HGT-GCB-039 dotyczące zastosowania welagluceraży alfa [70].

Zestawienie badań wtórnych (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania (rozdział 14.7.).

8.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Do niniejszej analizy klinicznej włączono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w odnalezionych opracowaniach wtórnych (badaniach wtórnych) [61]-[70], które dotyczyły zastosowania welagluceraży alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, dlatego też przedstawione w rozdziale 14.7. wyniki i wnioski z opracowań wtórnych (badań wtórnych) nie wnoszą nowych, dodatkowych informacji dotyczących skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu.

W każdym z referencyjnych opracowań (badań) wtórnych (za wyjątkiem referencji [70]) przedstawiono w sposób rozszerzony lub skrótowy wyniki wszystkich dostępnych badań klinicznych dotyczących oceny efektów klinicznych stosowania welagluceraży alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Ponadto, w części z uwzględnionych referencji opisano również charakterystykę analizowanego preparatu pod względem struktury biologicznej, jak i jego właściwości farmakodynamicznych [62], [63], [64].

W raporcie opracowanym przez *Health Canada* podkreślono, że w oparciu o dostępne dane kliniczne należy wnioskować, że welagluceraza alfa cechuje się dodatnim profilem korzyści względem ryzyka w ramach długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [66]. Z kolei, w rekomendacji przygotowanej przez *National Institute for Health Research* zaznaczono, że **welagluceraza alfa stanowi racjonalną opcję terapeutyczną dla pacjentów z chorobą Gauchera typu I, u których dotychczasowa enzymatyczna terapia zastępcza za pomocą imiglucerazy jest źle tolerowana lub nieskuteczna** [67].

Szczegółowej analizie wszystkich dostępnych wyników badań klinicznych dotyczących welaglucerazy alfa stosowanej w leczeniu choroby Gauchera typu I dokonano w raporcie oceniającym EPAR [65]. Obserwacje z przeprowadzonych badań klinicznych wskazują na efektywność analizowanego preparatu u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy poddawani się długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej. Wyniki badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69] (uznanego przez Europejską Agencję ds. Leków jako zasadnicze) wskazują, że welagluceraza alfa podawana w dawce 60 U/kg m.c. raz na dwa tygodnie u pacjentów wcześniej nieleczonych jest „nie gorsza” niż imigluceraza standardowo stosowana w enzymatycznej terapii zastępczej, co udokumentowano pomiarem zmian parametrów hematologicznych. Wyniki pozostałych badań klinicznych są zgodne w zakresie oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa. Dane z długoterminowych obserwacji wskazują na spójne efekty terapeutyczne w odniesieniu do wzrostu stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi lub redukcji nasilenia organomegalii. Należy również podkreślić zbieżność wyników uzyskanych wśród pacjentów dorosłych, jak i w subpopulacjach pacjentów pediatrycznych, a także wyników uzyskanych niezależnie od płci pacjentów biorących udział w badaniach.

W przeglądzie systematycznym [61] zwrócono uwagę na niewielką liczbę opublikowanych wyników w zakresie oceny efektywności klinicznej welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu I. Zdecydowana większość dostępnych danych przedstawiona jest w formie abstraktów i doniesień konferencyjnych, co ogranicza wiarygodność opisywanych wyników badań klinicznych, jak i samego przeglądu. Niemniej jednak, **biorąc pod uwagę częstość występowania analizowanej choroby określonej jako schorzenie ultrazadkie, a także specyficzny charakter stosowanych terapii u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, welagluceraza alfa powinna stanowić dodatkową opcję terapeutyczną, spośród niewielu dostępnych metod leczenia tego schorzenia.**

W przeglądzie opracowanym przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* podkreślono, że wyniki dostępnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych wskazują na wysoką skuteczność enzymatycznej terapii zastępczej w zakresie

poprawy istotnych klinicznie parametrów hematologicznych oraz wisceralnych u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Jednocześnie, ograniczone dowody naukowe wskazują, że skojarzenie enzymatycznej terapii zastępczej z terapią polegającą na redukcji substratu nie wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści klinicznych w analizowanej populacji pacjentów [70].

Wnioski z przeanalizowanych opracowań wtórnych (badań wtórnych), opartych na dostępnych wynikach z przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących stosowania welaglucerazy alfa w długoterminowej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I wskazują na jej wysoką skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w analizowanym wskazaniu.

9. Dyskusja

Choroba Gauchera jest postępującym, nieuleczalnym schorzeniem o podłożu genetycznym, które zwiększa ryzyko przedwczesnego zgonu i istotnie obniża jakość życia pacjentów. Celem leczenia jest zmniejszenie nasilenia objawów występujących w przebiegu choroby oraz przedłużenie czasu przeżycia poprzez nie dopuszczenie do powstania nieodwracalnych zmian w układzie kostnym, szpiku oraz śledzionie i wątrobie [110], [116]. Standardem postępowania w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I jest zastępcza terapia enzymatyczna za pomocą rekombinowanych glukocerebrozydaz [114], [116]. Wprowadzona w ostatnich latach do obrotu welagluceraza alfa (produkt leczniczy VPRIV®) może stanowić dodatkową i skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów dotkniętych objawową chorobą Gauchera typu I [130].

Zidentyfikowano 7 badań klinicznych dotyczących zastosowania welaglucerazy alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u około 300 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Dotychczas zakończonych zostało 6 badań klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT [7]-[22], [68], [69]; TKT032 [23]-[27], [68], [69]; TKT034 [37]-[47], [68], [69] oraz HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69], HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] (badanie zakończone, ale jego wyniki nie zostały do tej pory opublikowane w postaci pełnego tekstu) a kolejne o charakterze długoterminowym jest kontynuowane (badanie o akronimie HGT-GCB-058 [50]-[51]).

Badanie o akronimie HGT-GCB-058 [50]-[51], przeprowadzono w ramach programu „*compassionate use*”, w którym uwzględniono 150 pacjentów, i który powstał w konsekwencji braku odpowiedniej ilości dostaw imiglucerazy, które wystąpiły na przełomie 2009 oraz 2010 roku. Z kolei, do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] włączono pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach o akronimach: HGT-GCB-039 ([1]-[6], [68], [69]) oraz TKT032 ([23]-[27], [68], [69]); pacjenci, którzy ukończyli badanie o akronimie TKT034 [37]-[47], [68], [69] także mieli możliwość włączenia do ww. długoterminowego badania. Na podstawie publikacji – abstraktów konferencyjnych dostarczonych przez Zamawiającego [28]-[36] możliwe było przedstawienie w niniejszej analizie wstępnych wyników długoterminowego badania o akronimie HGT-GCB-044 [52].

Najistotniejszym dla oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w analizowanym wskazaniu było randomizowane badanie III fazy o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69], w którym efekty stosowania welaglucerazy alfa porównywano z imiglucerazą. W badaniu klinicznym o akronimie TKT032 [23]-[27], [68], [69] przeprowadzonym z randomizacją, oceniano efekty kliniczne stosowania 2 różnych dawek welaglucerazy alfa tj. 45 lub 60 U/kg m.c. Pozostałe badania kliniczne tj. próby o akronimach TKT034 [37]-[47], [68], [69], TKT025 oraz jego przedłużenie

o akronimie TKT025EXT [7]-[22], [68], [69] zostały przeprowadzone bez randomizacji i grupy kontrolnej.

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych z zastosowaniem placebo jako komparatora, co jest postępowaniem akceptowalnym ze względu na charakter choroby Gauchera będącej rzadko występującym, nieuleczalnym schorzeniem o podłożu genetycznym [125].

Welagluceraza alfa wskazana jest do stosowania w długoterminowej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Efekty kliniczne analizowanego preparatu oceniane były w odniesieniu tylko do jednego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) tj. imiglucerazy stanowiącej aktualnie standard terapeutyczny w leczeniu objawowej choroby Gauchera typu I oraz typu III bez współistniejącej neuropatii [130]. Badanie o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69], w którym porównywano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa oraz imiglucerazy zostało zaprojektowane jako *non-inferiority*, co predysponuje do wykazania, że analizowana interwencja wnioskowana (welagluceraza alfa) jest „nie gorsza” od komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) tj. imiglucerazy w zakresie ocenianych efektów terapeutycznych u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Analizę kliniczną oparto na wynikach wszystkich dostępnych badań klinicznych dotyczących zastosowania welaglucerazy alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, zarówno badań klinicznych, w których mierzono efektywność eksperymentalną, jak i długoterminowego, trwającego w przybliżeniu 5 lat badania klinicznego o akronimie TKT025EXT [7]-[22], [68], [69], którego metodyka i przebieg bardziej odzwierciedlają praktykę kliniczną. Okresy obserwacji zastosowane w pozostałych badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie i wynoszące od 9 do 12 miesięcy były odpowiednio długie i umożliwiały wiarygodnie oszacowanie krótko- jak i długoterminowych efektów terapeutycznych oraz ujawnienie się wszystkich potencjalnych działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią.

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69] charakteryzowało się wysokim poziomem dowodów naukowych i jakości wyników w skali GRADE, a w skali *Jadad* uzyskało 4 punkty (w pełnotekstowej publikacji [1] nie przedstawiono opisu metody zamaskowania). Wieloośrodkowe badanie o akronimie TKT032 [23]-[27], [68], [69] mimo przeprowadzonej randomizacji (przeprowadzona ze stratyfikacją), porównywało dwie różne dawki welaglucerazy alfa (czyli brak aktywnego komparatora), niemniej jednak charakteryzowało się ono wysokim poziomem dowodów naukowych i jakości wyników w skali GRADE ze względu na randomizację i zastosowanie podwójnego zamaskowania. Z kolei, badania kliniczne o akronimach

TKT025, TKT025EXT [7]-[22], [68], [69] oraz TKT034 [37]-[47], [68], [69], a także HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] przeprowadzone zostały bez grupy kontrolnej, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność raportowanych w nich wyników. Opisowe badanie retrospektywne [49] charakteryzuje się niską jakością raportowanych wyników.

We wszystkich badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie uczestniczyli pacjenci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I udokumentowanym poprzez wykazanie niedoboru kwaśnej β -glukozydazy w leukocytach lub analizę genotypu [65], [130]. Choroba była symptomatyczna, z potwierdzoną hepato- lub splenomegalią oraz współwystępującą anemią i trombocytopenią związaną w rozwoju choroby.

W badaniach klinicznych o akronimach HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69], TKT032 [23]-[27], [68], [69] oraz TKT034 [37]-[47], [68], [69], jak i HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] poza pacjentami dorosłymi uwzględniono również pacjentów pediatrycznych. Jest to o tyle istotne, ponieważ w przybliżeniu dwie trzecie pacjentów z chorobą Gauchera typu I zostaje zdiagnozowanych przed ukończeniem 20 roku życia, a odpowiednio wczesne rozpoczęcie zastępczej terapii enzymatycznej może zapobiec dalszej progresji choroby [31]. W badaniach klinicznych ocenie poddano zarówno pacjentów po przebytej splenektomii, jak i pacjentów z zachowaną śledzioną (za wyjątkiem badania o akronimie TKT025 [7]-[22], [68], [69], w którym splenektomia stanowiła kryterium wykluczenia). W publikacji [20] podkreślono, że obecnie w wyniku powszechnego stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu choroby Gauchera typu I, liczba pacjentów po splenektomii z grupy chorych wcześniej nieleczonych jest relatywnie mała. Efekty terapii welaglucerazą alfa analizowano w populacjach pacjentów wcześniej niepoddawanych enzymatycznej terapii zastępczej (badania o akronimach: HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69]; TKT032, [23]-[27], [68], [69]; TKT025 oraz TKT025EXT [7]-[22], [68], [69]), jak i w populacjach leczonych uprzednio imiglucerażą (badanie o akronimie TKT034 [37]-[47], [68], [69], badanie o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52]) oraz badanie retrospektywne [49]. Podsumowując, **reprezentatywność populacji poddanej ocenie w referencyjnych badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania w stosunku do ogólnej populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I należy określić jako wysoką.**

W odniesieniu do stosowania welaglucerazy alfa nie przeprowadzono żadnych badań w specyficznych subpopulacjach pacjentów. Wyniki subanalizy przeprowadzonej w badaniu klinicznym o akronimie TKT032 [23]-[27], [68], [69] wskazały na brak różnic w zakresie efektów klinicznych wykazywanych przez welaglucerażę alfa w zależności od wieku oraz płci pacjentów. W badaniu o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69] wykazano, że mediana i średnia wartość w zakresie rocznej szybkości wzrostu u dzieci i młodzieży była nieznacznie wyższa w przypadku zastosowania imiglucerazy, niemniej jednak mała liczba pacjentów w obu grupach uniemożliwia wyciągnięcie odpowiednich

wniosków; podobnie ograniczone dane dotyczą obserwowanych różnic i zmian w obrębie układu kostnego w zależności od wieku pacjenta oraz stopnia zaawansowania przebiegu dojrzewania płciowego według skali Tannera. Ponadto, porównywane subpopulacje pediatryczne nie były odpowiednio zbilansowane pod względem wieku [65].

W raporcie oceniającym EPAR podkreślono, że pomimo braku przeprowadzenia analizy zbiorczej w oparciu o wyniki ze wszystkich dostępnych badań klinicznych, oszacowane efekty kliniczne stosowania welagluceraży alfa wskazują na porównywalny wpływ analizowanego preparatu na zmiany stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz zmiany objętości śledziony i wątroby w każdym z referencyjnych badań klinicznych [65].

Reprezentatywność interwencji wnioskowanej oceniono jako dobrą. W badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej welagluceraży alfa stosowana była w zakresie dawek od 15 do 60 U/kg m.c., co 2 tygodnie w postaci infuzji dożylniej. W zasadniczym, randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69] oceniano efekty kliniczne welagluceraży alfa w dawce 60 U/kg m.c., raz na dwa tygodnie, co stanowi dawkę rejestracyjną i wskazaną do stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego VPRIV® [56]. Dawkę welagluceraży alfa wynoszącą 60 U/kg m.c. podawano również w pozostałych badaniach klinicznych tj. o akronimach: TKT025, TKT025EXT [7]-[22], [68], [69], TKT032 [23]-[27], [68], [69], TKT034 [37]-[47], [68], [69] oraz HGT-GCB-044 [28]-[36], [52], przy czym w ramach ww. badań klinicznych oceniano również inne dawki welagluceraży alfa tj.: 15, 30 lub 45 U/kg m.c., co jest istotne ze względu na możliwość modyfikowania dawkowania indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od osiąganych celów terapeutycznych oraz tolerancji zastosowanego leczenia [130].

W uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej badaniach oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, i których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej). Wyniki leczenia choroby Gauchera ocenia się na podstawie zmian w obrazie klinicznym, także za pomocą metody „osiągania celów terapeutycznych”, do których przede wszystkim należą: normalizacja parametrów hematologicznych, zmniejszenie objętości narządów wewnętrznych, obniżenie poziomu chitotriozydazy i innych markerów, a także ustąpienie bólów i/lub zmian kostnych. Zmiany stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz objętości śledziony i wątroby są uznawane jako istotne kliniczne oraz wystarczające parametry do oszacowania efektywności zastosowanego leczenia (por. tabela w Aneksie; Cele terapeutyczne w leczeniu choroby Gauchera typu I). Analizowane punkty końcowe związane są bezpośrednio ze stopniem nasilenia objawów choroby Gauchera typu I, a poprawa w zakresie ww. parametrów wpływa na zmniejszenie występujących objawów. Według danych

literaturowych osiągnięcie celów terapeutycznych w odniesieniu do parametrów hematologicznych lub wisceralnych następuje szybciej niż w przypadku cofania się lub zapobiegania dalszej progresji zmian kostnych lub zmian występujących w układzie oddechowym [116], [117]. We wszystkich badaniach włączonych do niniejszej analizy oceniano również zmiany aktywności i stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera obecnych w surowicy krwi tj. chitotriozydazy i chemokiny CCL18. W publikacji [116] na podstawie danych zebranych w rejestrze *International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry* przedstawiono wyniki dotyczące stopnia osiągania celów terapeutycznych w populacji pacjentów poddawanych terapii imiglucerazą. U 41,5% z 195 pacjentów obserwowano wystąpienie całkowitej odpowiedzi na zastosowane leczenie w zakresie wyznaczonych celów terapeutycznych tj.: wzrostu stężenia hemoglobiny, wzrostu liczby płytek krwi, redukcji nasilenia spleno- oraz hepatomegalii oraz zmniejszenia częstości przełomów kostnych w okresie 2-5 lat terapii, a także redukcji zmian kostnych, w tym także bólów kostnych w okresie 1-2 lat terapii w przypadku stosowania najwyższych, średnich dawek imiglucerazy. Niemniej jednak, w grupie pacjentów poddawanych terapii imiglucerażą w najwyższych dawkach, osiągnięcie wszystkich 6 celów terapeutycznych stwierdzono jedynie u 54% pacjentów. W długoterminowym badaniu klinicznym o akronimie TKT025EXT [7]-[22], [68], [69] w okresie 48. miesięcy od momentu rozpoczęcia enzymatycznej terapii zastępczej u wszystkich 8 pacjentów poddanych terapii welaglucerażą alfa raportowano osiągnięcie wszystkich wyznaczonych celów terapeutycznych pomimo 50% redukcji dawki analizowanego preparatu, jaką zastosowano w 15.-18. miesiącu leczenia. Co istotne, do osiągniętych celów terapeutycznych należała także istotna klinicznie i statystycznie redukcja patologicznych zmian w układzie szkieletowym, zarówno u pacjentów otrzymujących dodatkowe leczenie w związku z obniżoną gęstością mineralną kości lub też otrzymujących tylko welaglucerażę alfa [9]-[10]. Jak podkreślają autorzy, jest to pierwsze badanie kliniczne, w którym obserwowano osiągnięcie wszystkich wyznaczonych celów terapeutycznych w ciągu 48. miesięcy leczenia. Co więcej, zostały one utrzymane w czasie dalszej terapii welaglucerażą alfa tj. przez okres 57 miesięcy [7]-[22], [68], [69].

Za wyjątkiem niespodziewanych działań niepożądanych, wystąpienie odpowiedzi przeciwciał skierowanych przeciw podawanej dożylnie welaglucerazie alfa oraz reakcji związanych z infuzją są uznawane za najbardziej istotne kwestie odnośnie bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu, także w przypadku jego porównania z innymi lekami stosowanymi w enzymatycznej terapii zastępczej. Obecność swoistych przeciwciał w surowicy krwi może wpływać na obniżenie skuteczności welaglucerazy alfa, a także wywołać działania niepożądane związane z podaniem infuzji, co z kolei może wiązać się z ryzykiem obniżenia stopnia stosowania się pacjentów do wymogów leczenia (ang. *compliance*), jak i konieczności przerwania terapii z powodu poważnych reakcji anafilaktycznych [65], [130].

Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa wykazała, że preparat jest dobrze tolerowany przez pacjentów i cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów poddawanych uprzednio enzymatycznej terapii zastępczej [130]. Wyniki pięciu badań klinicznych (o akronimach: HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69]; TKT025 oraz TKT025EXT [7]-[22], [68], [69]; TKT032 [23]-[27], [68], [69]; TKT034 [37]-[47], [68], [69]), jak i wstępne wyniki długoterminowego badania o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] dowodzą, że najpoważniejszymi i najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów były reakcje nadwrażliwości, związane z dożylnym podawaniem egzogenego enzymu, które raportowano łącznie u 37% pacjentów. Do innych działań niepożądanych najczęściej raportowanych w badaniach klinicznych należały ponadto: bóle głowy (33%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (31%). Liczba działań niepożądanych o ciężkim (ang. *serious*) nasileniu lub poważnym (ang. *severe*) przebiegu była niewielka, a większość ww. działań niepożądanych została określona jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem. Jedynie 1% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych został wycofany z dalszego udziału w terapii z powodu działań niepożądanych [130].

Dodatkowe korzyści wynikające z terapii welaglucerazą alfa dotyczą względnie krótkiego czasu podawania infuzji oraz potencjalnej możliwości zastosowania leczenia w warunkach domowych. Wyniki badania *head-to-head* o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69], wykazały, że welagluceraza alfa charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do imiglucerazy (Cerezyme®). Ponadto, wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach sugerują, że stosowanie welaglucerazy alfa jest bezpieczne w okresie ciąży [kategoria B] (nie przeprowadzono takich badań u ludzi) [130].

Ponadto, podkreślania wymagają korzystne wyniki badania klinicznego o akronimie TKT0205EXT [7]-[22], [68], [69], w którym oceniano profil bezpieczeństwa w okresie długoterminowego stosowania welaglucerazy alfa. Pacjenci uczestniczący w ww. badaniu zostali poddani 5-letniej terapii welaglucerazą alfa i nadal są monitorowani.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa istotne jest, że w 5 przeprowadzonych badaniach klinicznych (o akronimach: HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69]; TKT025 oraz TKT025EXT [7]-[22], [68], [69]; TKT032 [23]-[27], [68], [69]; TKT034 [37]-[47], [68], [69]) wykazano jej niewielki potencjał wywołania odpowiedzi immunologicznej; obecność w surowicy krwi przeciwciał skierowanych przeciw enzymowi stwierdzono jedynie u 1% pacjentów poddanych terapii. Co więcej, **w badaniu o akronimie HGT-GCB-039 ([1]-[6], [68], [69]) wykazano, że welagluceraza alfa jest istotnie statystycznie mniej immunogenna niż stosowana standardowo imigluceraza [65].** Różnice w zakresie immunogenności prawdopodobnie związane

są z metodą wytwarzania oraz strukturą dwóch rekombinowanych enzymów. Welagluceraza alfa wytwarzana jest w hodowlach komórkowych ludzkiego fibroblastu linii HT-1080, natomiast imigluceraza jest wytwarzana w hodowlach komórek obcych gatunkowo (komórki jajnika chomika chińskiego) [65], [130].

Welagluceraza alfa będąca glikoproteina zbudowana jest z 497 aminokwasów, których sekwencja w przeciwieństwie do imiglucerazy oraz taliglucerazy alfa, jest identyczna jak w strukturze endogennej, ludzkiej glukocerebrozydazy. Budowa krystaliczna tych trzech enzymów jest jednak bardzo podobna. Welagluceraza alfa oraz imigluceraza różniące się między sobą pojedynczym aminokwasem w pozycji 495 (imigluceraza zawiera histydynę, a welagluceraza alfa – argininę) wykazują zbliżoną kinetykę aktywności enzymatycznej, niemniej jednak wykazano, że w hodowli ludzkich makrofagów, szybkość internalizacji welaglucerazy alfa do komórek była w przybliżeniu 2,5 razy większa niż w przypadku imiglucerazy. Obserwacje te wynikają z różnic w komponentach cukrowych związanych z białkiem enzymatycznym (imigluceraza ma około 3, a welagluceraza alfa – 9 reszt cukrowych) i mogą one sugerować, że bardziej efektywne przechodzenie rekombinowanego enzymu do makrofagów, gdzie gromadzi się substrat, może wiązać się uzyskaniem większych korzyści klinicznych [80], [106], [107], [130].

Właściwości strukturalne welaglucerazy alfa sprawiają, że infuzje preparatu trwają krócej (około 60 minut) niż w przypadku imiglucerazy, której pierwsze infuzje zaleca się podawać przez okres do 120 minut [65], [107]. Stanowi to niewątpliwie duże udogodnienie dla pacjentów przyjmujących welaglucerazę alfa [130].

Ponadto, w raporcie opracowanym przez *Health Canada* podkreślono, że zebrane wystarczające informacje w zakresie profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa wskazują na możliwość stosowania terapii w warunkach domowych. Niemniej jednak, w celu identyfikacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych dożylną infuzją, rekomenduje się podawanie co najmniej 3 pierwszych infuzji welaglucerazy alfa w warunkach szpitalnych [66].

Według informacji przedstawionych w raportach opracowanych przez Amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*) [68], [69] w przeprowadzonych badaniach klinicznych zastosowano welaglucerazę alfa wytwarzaną na drodze dwóch nieco odmiennych technologii. W konsekwencji, w pierwszym zainicjowanym badaniu klinicznym o akronimie TKT025 ([7]-[22], [68], [69]) pacjenci leczeni byli preparatem, który nie był tożsamy z tym zastosowanym w badaniach o akronimach: HGT-GCB-039 ([1]-[6], [68], [69]) oraz TKT032 ([23]-[27], [68], [69]) określanym jako AF1 oraz z preparatem zastosowanym w badaniach o akronimach TKT025EXT ([7]-[22], [68], [69]) i TKT034 ([37]-[47], [68], [69]), który jest dostępny w obrocie i oznaczony jako AF2.

Analiza *Division of Therapeutic Proteins* (DTP) wykazała występowanie różnic pomiędzy preparatem zastosowanym w badaniu klinicznym o akronimie TKT025 ([7]-[22], [68], [69]) i preparatami oznaczonymi jako AF1 oraz AF2. Wstępna analiza jakości wskazuje jednak, że produkty AF1 i AF2 są porównywalne pod względem właściwości chemicznych i biologicznych. Niemniej jednak, mając na uwadze powyższe doniesienia, wyniki badania o akronimie TKT025 ([7]-[22], [68], [69]) należy rozpatrywać z ostrożnością.

Jak dotąd, produkt leczniczy VPRIV[®] stanowi jedyny preparat stosowany w leczeniu choroby Gauchera typu I, który został przebadany w tak licznej populacji pacjentów, uwzględniając badania kliniczne, jak i specjalne programy terapeutyczne (ang. *Early Access Programme*; EAP). Co więcej, efekty kliniczne stosowania imiglucerazy (Cerezyme[®]) analizowano w kluczowych badaniach klinicznych uwzględniających 104 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I ([130]. Zarówno welagluceraza alfa, jak i imigluceraza wskazane są do stosowania u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, niemniej jednak preparat Cerezyme[®] od 2003 roku zarejestrowany jest także w leczeniu nieneuropatycznych form choroby Gauchera typu III. Jak podkreślono w publikacji [130] długoterminowe badania z zastosowaniem welaglucerazy alfa mogą potencjalnie dostarczyć wystarczających dowodów naukowych uzasadniających rozszerzenie wskazań także na populację pacjentów z chorobą Gauchera typu III bez klinicznych objawów neuropatycznych. Należy również podkreślić różnicę dotyczącą okresu leczenia/obserwacji, który w przypadku badań dotyczących welaglucerazy alfa wynosi do 5-6 lat (badanie o akronimie TKT025EXT [7]-[22], [68], [69]), a w eksperymentalnych badaniach z zastosowaniem imiglucerazy – maksymalnie 2-4 lata [130]. Jak opisano wcześniej, welagluceraza alfa oceniana była w szerokim zakresie dawek, z uwzględnieniem dawki rejestracyjnej (60 U/kg m.c.) wraz z analizą typu *dose-ranging* dla niższych dawek mogących mieć zastosowanie w praktyce klinicznej, natomiast w badaniach klinicznych typu *dose-ranging* dotyczących imiglucerazy nie uwzględniono dawki rejestracyjnej preparatu wynoszącej analogicznie jak w przypadku welaglucerazy alfa - 60 U/kg m.c. [130].

Należy podkreślić również, że **produkt leczniczy VPRIV[®] posiada status leku sierocego, znajdującego zastosowanie w leczeniu chorób ultrazadkich** [123]. Nie ma powszechnie przyjętej międzynarodowej definicji choroby rzadkiej czy ultrazadkiej. Ogólnie choroby te definiuje się jako występujące w populacji z częstością odpowiednio nie większą niż 5/10 000 osób i 1/50 000 osób zgodnie z kryteriami przyjętymi w Unii Europejskiej [128]. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultrazadkiej przedstawiona przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że **choroba ultrazadka występuje z częstością \leq**

1 przypadku na 50 000 osób [129]. Uznanie produktu leczniczego za sierocy wiąże się z wpisaniem go do specjalnego rejestru utworzonego przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products, COMP*) utworzony przy EMA. Komitet ten przyznaje status sierociego produktu leczniczego na podstawie analizy częstości występowania choroby, kryterium opłacalności inwestycji oraz kiedy nie została dotychczas zarejestrowana satysfakcjonująca metoda terapii schorzenia lub jeśli wprowadzenie produktu leczniczego przyniesie istotną korzyść pacjentom w analizowanej populacji. W związku z tym przy decyzji o dopuszczeniu leku sierociego do praktyki klinicznej nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych [125]. W przypadku, gdy takie badania jednak istnieją, opierają się zwykle (tak jak w przypadku welaglucerazy alfa) na niewielkiej liczbie analizowanych pacjentów; wynika to z niewielkiego rozpowszechnienia choroby Gauchera w populacji ogólnej. **W związku z powyższym należy zauważyć, że wyniki dotyczące efektywności klinicznej welaglucerazy alfa mogą zostać oparte na danych o niższej wiarygodności.**

Podsumowując, w oparciu o wyniki wszystkich dostępnych badań klinicznych, jak i innych doniesień naukowych należy wnioskować, że welagluceraza alfa jest preparatem o udokumentowanej skuteczności klinicznej oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów dorosłych oraz dzieci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Ponadto, analizowany preparat wykazuje skuteczność kliniczną porównywalną do standardowo stosowanej w tym wskazaniu imiglucerazy, przy czym jest od niej istotnie statystycznie mniej immunogenny. Dodatkowo, welagluceraza alfa została przebadana w szerokim zakresie dawek wynoszących od 15 do 60 U/kg masy ciała, co może ułatwiać podejmowanie decyzji o modyfikacji dawkowania w zależności od indywidualnych potrzeb i stanu zdrowia pacjenta w przypadku, gdy analizowana interwencja wnioskowana będzie stosowana w praktyce klinicznej. Klinicznie istotne efekty terapeutyczne raportowane w wyniku zastosowania welaglucerazy alfa w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Niewątpliwie konieczne są dalsze badania w zakresie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa terapii welaglucerazą alfa, niemniej jednak wyniki badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie wskazują, że preparat ten może stanowić racjonalną, alternatywną opcję terapeutyczną dla imiglucerazy, zwłaszcza dla pacjentów, którzy nie osiągają dalszej poprawy przy obecnie stosowanym leczeniu i nie osiągają określonych celów terapeutycznych lub nie mogą z jakichkolwiek względów przyjmować imiglucerazy.

10. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy

1. Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest niewielka liczba zidentyfikowanych publikacji umożliwiających porównanie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) welagluceraży alfa względem imigluceraży w analizowanym wskazaniu; zidentyfikowano tylko jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy umożliwiające porównanie technologii wnioskowanej z refundowaną technologią opcjonalną (badanie o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69]).

2. Z powodu ograniczonej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych zastosowania welagluceraży alfa w porównaniu do imigluceraży w analizowanym wskazaniu zdecydowano, że niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dotyczące efektywności klinicznej welagluceraży alfa raportowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych bez grupy kontrolnej (lub bez aktywnej grupy kontrolnej). W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 badań klinicznych o akronimach: TKT025 oraz jego przedłużenie o akronimie TKT025EXT ([7]-[22], [68], [69]); TKT032 ([23]-[27], [68], [69]); TKT034 ([37]-[47], [68], [69]), w których oceniano efekty kliniczne stosowania welagluceraży alfa w leczeniu choroby Gauchera typu I. Ponadto, uwzględniono również wyniki badania o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] (kontynuacja badań o akronimach: HGT-GCB-039 oraz TKT032), którego wyniki przedstawiono na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego.

3. Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak publikacji pełnych wyników badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] (kontynuacja badań o akronimach: HGT-GCB-039 oraz TKT032), którego wyniki przedstawiono na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego. Ponadto, wyniki raportowane w pojedynczych, pełnotekstowych artykułach dotyczących: badania o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6] oraz badań o akronimach TKT032 [23]-[27] oraz TKT034 [37]-[47] uzupełniono danymi z abstraktów i doniesień konferencyjnych, z rejestru badań klinicznych czy posterów dostarczonych przez Zamawiającego. W przypadku badania klinicznego o akronimie TKT025 oraz jego przedłużenia o akronimie TKT025EXT [7]-[22] poza szeregiem materiałów konferencyjnych zidentyfikowano 3 pełnotekstowe publikacje. Należy zaznaczyć, że wartość dowodowa danych pochodzących z rejestru badań klinicznych, abstraktów konferencyjnych czy posterów jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. Dodatkowo, jeśli było to tylko możliwe w przypadku wszystkich uwzględnionych w niniejszej analizie badań klinicznych uwzględniano wyniki pochodzące z dwóch pełnotekstowych, wiarygodnych publikacji opracowanych przez FDA [68], [69].

4. W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych włączonych do analizy

1. Wśród zidentyfikowanych badań klinicznych, tylko 2 z nich (badania III fazy o akronimach: HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69], TKT032 [23]-[27], [68], [69]) zostały przeprowadzone z randomizacją, przy czym tylko badanie o akronimie HGT-GCB-039 dotyczyło bezpośredniego porównania efektów klinicznych welaglucerazy alfa z imiglucerazą stosowanych w ramach enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Badanie o akronimie TKT032 dotyczyło porównania dwóch różnych dawek welaglucerazy alfa i mimo przeprowadzonej randomizacji, zostało omówione w ramach badań o niższej wiarygodności (brak aktywnego komparatora; nieprawidłowo przeprowadzona randomizacja).

2. Badania kliniczne o akronimach TKT025, TKT025EXT [7]-[22], [68], [69] oraz TKT034 [37]-[47], [68], [69] były przeprowadzone bez randomizacji oraz grupy kontrolnej. Ponadto, badanie o akronimie TKT025 oraz jego przedłużenie o akronimie TKT025EXT stanowiły próby kliniczne I/II fazy. Badanie o akronimie TKT034 było badaniem II/III fazy, podobnie jak badanie o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52].

3. Istotnym ograniczeniem przeprowadzonych prób klinicznych była ich niewielka liczebność, co jest związane z rzadkim występowaniem choroby Gauchera określanej jako schorzenie ultrazadkie. Liczba pacjentów włączonych pierwotnie do poszczególnych badań klinicznych wynosiła: 12 w badaniu o akronimie TKT025 (11 z nich włączono do fazy długoterminowej tj. TKT025EXT) [7]-[22], [68], [69], 25 pacjentów w badaniu o akronimie TKT032 [23]-[27], [68], [69], 41 pacjentów w badaniu o akronimie TKT034 [37]-[47], [68], [69] oraz 35 pacjentów w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69].

Wyniki oparte na małych próbach cechują się ograniczoną mocą statystyczną. Ponadto, w części badań brakowało wyników dla poszczególnych pacjentów, które następnie uzupełniano za pomocą zabiegów statystycznych, np. przypisania (ang. *imputation*), co dodatkowo ogranicza ich wiarygodność.

4. W niniejszej analizie przedstawiono również wstępne wyniki otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52], które aktualnie jest zakończone, ale nie zostało jeszcze opublikowane w postaci pełnego tekstu (zidentyfikowane jako próba kliniczna NCT00635427 [52] i ujęte w rozdziale 14.5. dotyczącym badań niepublikowanych w Aneksie), stąd też wyników tych nie należy traktować jako ostateczne.

5. Do badania klinicznego o akronimie TKT025 [7]-[22], [68], [69] nie włączono pacjentów po przebytej splenektomii, a w trakcie trwania badania tj. pomiędzy 15., a 18. miesiącem terapii u wszystkich pacjentów zredukowano podawane dawki welagluceraży alfa.

6. W badaniu klinicznym o akronimie TKT025 [7]-[22], [68], [69] oceniano efekty terapeutyczne welagluceraży alfa wytwarzanej w nieco odmienny sposób niż preparat zastosowany w pozostałych badaniach klinicznych. W badaniach o akronimach TKT032 [23]-[27], [68], [69] oraz HGT-GCB-039 [1]-[6], [68], [69] stosowano preparat oznaczony jako AF1, który jest porównywalny pod względem procesu wytwarzania oraz właściwości chemicznych i biologicznych do preparatu AF2 przeznaczonego do obrotu i zastosowanego w badaniach o akronimach TKT034 oraz TKT025EXT [68], [69].

7. Wyniki dotyczące zastosowania welagluceraży alfa w ramach programu *Early Access Program* (EAP) i przedstawione w publikacji [48] odnoszą się do heterogenicznej populacji pacjentów, szczególnie w obrębie pacjentów poddanych wcześniej leczeniu, wśród których znajdowały się dzieci (których narządy znajdowały się w trakcie wzrostu osobniczego), a także pacjenci poddani splenektomii, w przypadku których stwierdzono większą oporność w zakresie redukcji hepatomegalii, jak i wyższą wyjściową liczbę płytek krwi. Innym ograniczeniem w badaniu EAP był brak wymogu stawiania się przez pacjentów w wyznaczonym czasie w okresie obserwacji. Ponadto, zastosowanie w ramach programu badania ultrasonograficznego w celu oszacowania zmian wisceralnych nie jest tak dokładne jak badania metodą tomografii komputerowej lub obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. Dodatkowo, do programu włączono pacjentów, u których istniał przedział czasowy pomiędzy stosowaniem imigluceraży i rozpoczęciem terapii welaglucerażą alfa, jak i pacjentów, którzy od razu zostali włączeni do terapii analizowanym preparatem. Mogło to wpływać na raportowane wyniki, ponieważ wiadomo, że u niektórych pacjentów nawet 3-miesięczne zaprzestanie enzymatycznej terapii zastępczej wiąże się z pogorszeniem stanu zdrowia, szczególnie w zakresie zmian liczby płytek krwi [48].

8. Badanie [49] stanowiło analizę retrospektywną w oparciu o dostępne dane z obserwacji 32 pacjentów poddawanych terapii imiglucerażą w malejących dawkach (ze względu na niedostępność produktu w obrocie), a następnie zmianie terapii na welaglucerażę alfa. Niniejszy raport nie został przeprowadzony w oparciu o szczegółowy protokół badawczy. Wyniki badania przedstawiono w sposób opisowy (brak dokładnej, ilościowej analizy zmian ocenianych parametrów względem wartości wyjściowych).

Autorzy przeglądu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy efektywności klinicznej welaglucerazy alfa w ocenianym wskazaniu.

Należy podkreślić, że produkt leczniczy VPRIV® posiada status leku sierocego, znajdującego zastosowanie w leczeniu ultraradkich chorób [123]. W związku z tym przy decyzji o dopuszczeniu leku sierocego do praktyki klinicznej nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych [125]. W przypadku, gdy takie badania jednak istnieją, opierają się zwykle na niewielkiej liczbie analizowanych pacjentów, ze względu na rzadkie w tym przypadku występowanie choroby Gauchera w populacji ogólnej. W związku z powyższym należy zauważyć, że wyniki dotyczące efektywności klinicznej welaglucerazy alfa mogą zostać oparte na danych o niższej wiarygodności.

11. Wnioski końcowe

1. Celem niniejszej analizy była ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) stosowania welagluceraży alfa w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.
2. W randomizowanym badaniu o akronimie HGT-GCB-039 wykazano, że leczenie welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c. przez okres 9. miesięcy w grupie pacjentów wcześniej niepoddanych enzymatycznej terapii zastępczej wiąże się z uzyskaniem porównywalnych efektów terapeutycznych jak w przypadku zastosowania imigluceraży w takiej samej dawce. Średnie zmiany stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych były porównywalne w obu grupach, a predefiniowany pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty, zarówno w wyniku zastosowania terapii welaglucerażą alfa, jak i imiglucerażą. Należy jednak pokreślić istnienie różnicy między analizowanymi grupami w zakresie mediany początkowego stężenia hemoglobiny, która wynosiła 0,8 g/dl i utrzymywała się przez cały okres trwania badania klinicznego. W zakresie innych analizowanych parametrów hematologicznych tj. zmiany liczby płytek krwi, wyniki przeprowadzonej analizy *post-hoc* wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W odniesieniu do początkowej, względnej masy śledziony wykazano istotną dysproporcję między porównywanymi grupami, niemniej jednak stopień redukcji splenomegalii był porównywalny w przypadku zastosowania terapii welaglucerażą alfa, jak i w trakcie leczenia imiglucerażą. Między porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie wykazano ponadto istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmian względnej masy wątroby oraz zmian aktywności chitotriozydazy oraz stężenia CCL18 w surowicy krwi, a także w zakresie wystąpienia odpowiedzi na zastosowane leczenie definiowanej jako istotny klinicznie (≥ 1 g/dl) wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych. Wśród pacjentów dorosłych zmiany jakości życia w wyniku zastosowanej terapii były porównywalne w obu grupach. Podsumowując, zmiany parametrów hematologicznych takich jak: stężenie hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, a także zmiany nasilenia hepato- i splenomegalii w czasie 9-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej były porównywalne zarówno w przypadku stosowania welagluceraży alfa, jak i imigluceraży [1]-[6], [68], [69].
3. W badaniu klinicznym o akronimie TKT032, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa dwóch dawek welagluceraży alfa tj. 45 oraz 60 U/kg m.c., mimo zastosowania randomizacji nie przeprowadzono formalnego porównania wielkości efektów terapeutycznych wykazywanych przez różne dawki analizowanego preparatu stosowanego przez 12. miesięcy enzymatycznej terapii zastępczej. W badaniu raportowano, że wpływ leku na zmiany stężenia

hemoglobiny oraz liczbę płytek krwi, jak i aktywność chitotriozydazy oraz stężenie chemokiny CCL18) jest porównywalny w przypadku zastosowania welaglucerazy alfa w dawce 45 U/kg m.c., jak i dawce 60 U/kg m.c., podczas gdy dawka 60 U/kg m.c. wykazywała większy efekt terapeutyczny w odniesieniu do redukcji objętości wątroby (w przypadku dawki 45 U/kg m.c. nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy zmian względem wartości wyjściowych), a także objętości śledziony, jak również w odniesieniu do wcześniejszego wystąpienia odpowiedzi na leczenie w zakresie wzrostu stężenia hemoglobiny [23]-[27], [68], [69].

4. W otwartym badaniu klinicznym o akronimie TKT025 raportowane, istotne klinicznie efekty terapeutyczne związane ze stosowaniem welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. przez okres 9 miesięcy wśród pacjentów dorosłych były porównywalne do tych obserwowanych w randomizowanym badaniu o akronimie HGT-GCB-039 w zakresie wszystkich analizowanych parametrów. Uzyskana poprawa utrzymywała się przez okres 4-5 lat stosowania enzymatycznej terapii zastępczej, pomimo redukcji dawki welaglucerazy alfa w 15.-18. miesiącu terapii. Ponadto, po 69 miesiącach terapii wykazano, że stosowanie welaglucerazy alfa wiąże się z istotną, zarówno klinicznie jak i statystycznie poprawą w zakresie wzrostu gęstości mineralnej kości oraz redukcji patologicznych zmian kostnych [7]-[22], [68], [69].
5. Do otwartego badania o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52] włączono pacjentów, którzy brali uprzednio udział w badaniach klinicznych o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039. Wstępne wyniki wskazują, że 2-letnia terapia welaglucerazą alfa w dawce 60 U/kg m.c. u 93% pacjentów wiąże się z osiągnięciem celów terapeutycznych w zakresie 4 kluczowych parametrów klinicznych, takich jak: wzrost stężenia hemoglobiny i liczby płytek, redukcja objętości śledziony oraz wątroby [28], [29]. W przypadku pacjentów, u których dotychczasową 9-miesięczną terapię imiglucerazą zmieniono na stosowanie welaglucerazy alfa (kolejnych 15 miesięcy terapii) obserwuje się dalszą, stopniową poprawę 4 analizowanych parametrów [32]. Co istotne, pomiędzy grupą pacjentów, u których zmieniono terapię imiglucerazą na leczenie welaglucerazą alfa, a grupą pacjentów kontynuujących terapię welaglucerazą alfa nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie ani statystycznie różnic w odniesieniu do stopnia osiągnięcia wyznaczonych celów terapeutycznych w trakcie leczenia [34].
6. W badaniu klinicznym o akronimie TKT034 oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo zastosowania welaglucerazy alfa w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. w populacji pacjentów poddawanych dotychczas terapii imiglucerazą. Analiza zmian parametrów hematologicznych (wzrost stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi) oraz wisceralnych (redukcja względnej masy śledziony oraz wątroby) wskazała na utrzymywanie się i stopniową poprawę w zakresie

osiągniętych wcześniej efektów terapeutycznych w czasie całego okresu leczenia welaglucerażą alfa wynoszącego 12 miesięcy [37]-[47], [68], [69].

7. Wyniki uzyskane w ramach jednośrodkowego programu *Early Access Program* stanowią potwierdzenie założeń, że zastosowanie welagluceraży alfa u pacjentów słabo odpowiadających na wcześniejsze leczenie imiglucerażą może wpływać na uzyskanie większej poprawy parametrów hematologicznych i wisceralnych oraz stanowić racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [48]. Na podstawie wyników uzyskanych z analizy retrospektywnej potwierdzono skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa welagluceraży alfa podawanej pacjentom, którzy przyjmowali uprzednio imiglucerażę [49].
8. Wyniki wszystkich badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy, jak i dane z innych doniesień naukowych wykorzystanych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazują, że stosowanie welagluceraży alfa w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. jest bezpieczne i dobrze tolerowane zarówno przez pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych (powyżej 3. roku życia), a także pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej. W zakresie częstości występowania działań niepożądanych w czasie stosowania welagluceraży alfa, zbliżone wyniki wskazujące na dobry profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu raportowano w 2 badaniach randomizowanych, jak i badaniach bez grupy kontrolnej, w tym także w czasie obserwacji długoterminowych [56], [66], [68], [130]. Ponadto, welagluceraża alfa okazała się istotnie statystycznie mniej immunogenna od imigluceraży, a zatem potencjalnie skuteczniejsza i bezpieczniejsza w długotrwałej terapii substytucyjnej [4]-[6].
9. W opracowaniach (badaniach) wtórnych uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w sposób rozszerzony lub skrótowy wyniki wszystkich dostępnych badań klinicznych dotyczących oceny efektów klinicznych stosowania welagluceraży alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Wnioski z przeanalizowanych opracowań (badań) wtórnych, opartych na dostępnych wynikach z przeprowadzonych badań klinicznych wskazują na wysoką skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa welagluceraży alfa w analizowanym wskazaniu [61]-[70].
10. **Wnioski z przeanalizowanych badań klinicznych, a także opracowań (badań) wtórnych opartych na dostępnych wynikach z ww. badań dotyczących zastosowania welagluceraży alfa w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I wskazują na jej wysoką skuteczność kliniczną oraz dobry, akceptowalny profil bezpieczeństwa w analizowanym wskazaniu.**

12. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

Welagluceraza alfa vs imigluceraza

Randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie HGT-GCB-039

- [1] Turkia HB., Gonzalez DE., Barton NW. et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2013 Mar;88(3):179-84.
- [2] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553631> (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study of Gene-Activated® Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy Compared With Imiglucerase in Patients With Type I Gaucher Disease), sierpień 2013.
- [3] Mehta A., Ben Dridi M., Gonzalez, DE. et al. A multicenter, randomized, double-blind, head-to-head, Phase III study of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with type 1 Gaucher disease. Presented at: The 60th Annual American Society of Human Genetics Meeting; Washington, DC, USA. 2–6 November 2010.
- [4] Ruiz J., Barzegar S., Clarke A. et al. Differences in immunogenic response in patients receiving velaglucerase alfa compared with imiglucerase treatment using equivalent methods. *American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010.*
- [5] Ruiz C., Barzegar S., Clarke A. et al. Antigenic differences in patients with type 1 gaucher disease receiving velaglucerase alfa or imiglucerase enzyme replacement therapy in controlled clinical trials. *Haematologica* 2010; 95 SUPPL. 2: 75, abs. 0187.
- [6] Ruiz J., Barzegar S., Clarke A. et al. Antigenic differences in patients receiving velaglucerase alfa or imiglucerase. Presented at: The 6th Annual Lysosomal Disease Network World Symposium; Miami, FL, USA. 10–12 February 2010.

Welagluceraza alfa u pacjentów wcześniej nieleczonych

Nierandomizowane badanie kliniczne I/II fazy o akronimie TKT025

- [7] Zimran A., Altarescau G., Philips M. et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010A; 115: 4651-4666.
- [8] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391625> (An Open-Label Extension of Study TKT025 Evaluating Long Term Safety in Patients With Type 1 Gaucher Disease Receiving DRX008A Enzyme Replacement Therapy), sierpień 2013.
- [9] Elstein D, Cohn GM, Wang N. et al. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2011 Jan 15;46(1):119-23.
- [10] Elstein D, Cohn GM, Wang N. et al. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2010.
- [11] Elstein D., Altarescu G., Phillips M. et al. Up to 42-months on treatment: Open-label phase I/II long-term study of enzyme replacement therapy (ERT) with gene-activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010A.*
- [12] Zimran A., Fratazzi C., Altarescau G. et al. Phase I/II, nine month study results of enzyme replacement therapy with gene-activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010D.*
- [13] Zimran A., Phillips M., Altarescau G. et al. 30-Months on Treatment: Open-label phase I/II long-term study of enzyme replacement therapy (ERT) with gene-activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010F.*

- [14] Zimran A., Elstein D., Cohn G.M. et al. Achievement of long-term therapeutic goals for enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1 receiving velaglucerase alfa. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010H.
- [15] Zimran A., Altarescu G., Fratuzzi C. et al. 24-months on treatment: Open-label phase I/II long-term study of enzyme replacement therapy (ERT) with gene-activated human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type I Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007, 92: 4, Abs. 22.
- [16] Zimran A., Bhirangi K., Mensah R. et al. 36 months on treatment: Open-label phase I/II long-term study of enzyme replacement therapy (ERT) with gene-activated[®] human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. Abstract. *Mol. Genet. Metab.* 2008G; 93: S45.
- [17] Zimran A., Fratuzzi C., Altarescu G. et al. Phase I/II, 9-month study results of enzyme replacement therapy with gene-activated[®] human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *Acta Paediatrica* 2007E; 96: Suppl 445, 106.
- [18] Zimran A., Fratuzzi C., Mensah R. et al. Phase I/II, nine month study results of enzyme replacement therapy with gene activated human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type I Gaucher disease. *BLOOD* 2005, 106, 11 Abs 3882.
- [19] Zimran A., Elstein D., Loveday K., et al. Phase I/II study of glucocerebrosidase replacement therapy in patients with type I Gaucher disease. *Acta Paediatrica* 2006, 95 Suppl 451: 143.
- [20] Elstein D., Folds A.J., Zahrieh D. et al. Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerase alfa: 69-month experience, including dose reduction. *Blood Cells Mol Dis* 2011; Jun 15;47(1):56-61.
- [21] Elstein D., Zimran A., Cohn G.M. et al. Five-year safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1: experience in clinic and bone settings. Abstract. *Mol. Genet. Metab.* 2010H; 99 (2): S18.
- [22] Elstein D., Haims A.H., Zahrieh D. et al. Impact of velaglucerase alfa therapy on bone marrow burden score in adults with type 1 Gaucher disease: 7-year experience. American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31, 2012.

Randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie TKT032

- [23] Gonzalez DE., Turkia HB., Lukina EA. et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol.* 2013 Mar;88(3):166-71.
- [24] Zimran A., Gonzalez D., Lukina E.A. et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa significantly improves key clinical parameters in type 1 Gaucher disease: positive results from a randomized, double-blind, global, phase III study. Abstract. *Mol. Genet. Metab.* 2010B: 99 (2): S41.
- [25] Zimran A., Lukina A., Ben Dridi M.F. et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa significantly improves key clinical parameters in type 1 Gaucher disease: positive results from a randomized, double-blind, global, phase III study [Abstract No. 0188]. *Haematologica* 2010, Vol. 95, Issue Suppl 2.
- [26] Zimran A., Gonzalez D., Crombez E. et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa significantly improves key clinical parameters in a pediatric subgroup with type 1 Gaucher disease. Abstract. *Mol. Genet. Metab.* 2010C: 99 (2): S40-41.
- [27] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430625> (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Two-Dose Study of Gene-Activated[®] Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Type 1 Gaucher Disease), sierpień 2013.

Badanie kliniczne III fazy o akronimie HGT-GCB-044 (kontynuacja badań o akronimach HGT-GCB-039 oraz TKT032)

- [28] Zimran A., Kabra M., Giraldo P. et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease: 2 years of treatment in phase III and an extension study. Presented at the Lysosomal Disease Network WORLD Symposium, February 8–10, 2012; San Diego, California, USA.
- [29] Elstein D., Turkia H.B., Kabra M. et al. Achievement of therapeutic goals over 2 years of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with type 1 Gaucher disease. Presented at the Lysosomal Disease Network WORLD Symposium, February 8–10, 2012; San Diego, California, USA.
- [30] Zimran A., Gonzalez D.E., Kabra M. et al. Efficacy of enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease and marked thrombocytopenia or splenomegaly. American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31, 2012.
- [31] Giraldo P., Gonzalez D.E., Turkia H.B. et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in children with type 1 Gaucher disease: 2-year experience. American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31, 2012.
- [32] Crombez E., Kishnani P., Turkia H.B. et al. Two-Year Efficacy And Safety Of Velaglucerase Alfa In Patients With Type 1 Gaucher Disease Switching From Imiglucerase: Phase III Trial HGT-GCB-039 And Extension. *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) S15–S69.
- [33] Giraldo P., Crombez E., Kishnani P.S. et al. Two-years efficacy and safety of velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease switching from imiglucerase: phase III trial HGT-GCB-039 and extension. Presented at the Lysosomal Disease Network WORLD Symposium, February 8–10, 2012; San Diego, California, USA.
- [34] Turkia H.B., Gonzalez D.E., Zimran A. et al. Achievement of therapeutic goals in patients with type 1 Gaucher disease on velaglucerase alfa or imiglucerase: phase III trial HGT-GCB-039 and extension. Presented at the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) 2011 Annual Symposium, August 30–September 2, 2011; Geneva, Switzerland.
- [35] Mehta A., Turkia H.B., Gonzales D.E. et al. Two-years safety and tolerability of velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease, including patients switched from imiglucerase: phase III trial HGT-GCB-039 and extension. Presented at the Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), December 10-13, 2011, San Diego, California, USA.
- [36] Turkia H.B., Gonzalez D.E., Barton N.W. et al. Safety of switching to velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease previously randomized to imiglucerase treatment in a phase III trial. Presented at the American College of Medical Genetics - Annual Clinical Genetics Meeting (ACMG), March 16–20, 2011; Vancouver, British Columbia, Canada.

Welagluceraza alfa po wcześniejszym leczeniu imigluceraza

Nierandomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie TKT034

- [37] Zimran A., Pastores GM., Tylki-Szymanska A. et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol.* 2013 Mar; 88(3):172-8.
- [38] Grabowski G.A., Pastores G., Mardach R. et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in patients with Gaucher disease type 1 previously treated with imiglucerase. 1-year, multicenter, Phase III clinical trial. Presented at: The 6th Annual Lysosomal Disease Network World Symposium; FL, USA. 10–12 February 2010. *Haematologica* 2010; 95[suppl.2]:77, abs. 0191.
- [39] Mardach-Verdon R., Pastores G., Zimran A. et al. Clinical and immunological response in patients with type 1 Gaucher disease transitioning from imiglucerase to velaglucerase alfa. Ongoing extension study of tkt034. Presented at: The 60th Annual American Society of Human Genetics Meeting; Washington, DC, USA. 2–6 November 2010.

- [40] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00478647> (A Multicenter Open-Label Study of Gene-Activated[®] Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Type 1 Gaucher Disease Previously Treated With Imiglucerase), sierpień 2013.
- [41] Grabowski G., Pastores G., Mardach R. Patients with Gaucher disease type 1 switching from imiglucerase to velaglucerase alfa in clinical trial and real-world setting. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting, March 24–28, 2010.
- [42] Grabowski G., Pastores G., Mardach R. et al. Baseline characteristics of patients with Gaucher disease type 1 switching from imiglucerase to velaglucerase alfa in clinical trial and real-world settings. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010.
- [43] Grabowski G., Hughes D.A., Elstein D. et al. Linear growth over 2 years velaglucerase alfa therapy in children with type 1 Gaucher disease previously treated with imiglucerase. American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31, 2012.
- [44] Giraldo P., Grabowski G., Pastores G. et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. Eur Working Group Gaucher Dis - 9th International Meeting (June 30–July 3, Cologne) 2010, Abst O31.
- [45] Grabowski G., Pastores G., Mardach R. et al. Safety & efficacy of velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease patients previously treated with imiglucerase. Southeast Reg Genetics Group - 28th Annual Meeting (July 22–24, Ponte Vedra Beach) 2010, Abs 482.
- [46] Shire presents positive data for patients with type 1 Gaucher disease who switched to VPRIV[®]. American College of Medical Genetics (ACMG), Annual Genetics Meeting 2010, Press Release, Shire. <http://www.shire.com/shireplc/en/media/shirenews?id=354>, sierpień 2013.
- [47] Shire completes submission of NDA for velaglucerase alfa for type 1 Gaucher disease and reports positive results for remaining two phase III trials. Shire plc PRESS RELEASE 2009 September 01, <http://www.shire.com/shireplc/en/investors/irshirenews?id=219>, sierpień 2013.

Early Access Program

- [48] Elstein D., Altarescu G., Maayan H. et al. Booster-effect with velaglucerase alfa in patients with Gaucher disease switched from long-term imiglucerase therapy: Early Access Program results from Jerusalem. *Blood Cells Mol Dis* 2012; 48: 45–50.

Badanie retrospektywne

- [49] van Dussen L., Cox TM., Hendriks EJ. et al. Effects of switching from a reduced dose imiglucerase to velaglucerase in type 1 Gaucher disease: clinical and biochemical outcomes. *Haematologica*. 2012 Dec;97(12):1850-4.

B. Badania nieopublikowane

- [50] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00954460> (Multicenter Open-Label Treatment Protocol to Observe the Safety of Gene-Activated[™] Human Glucocerebrosidase (GA-GCB, Velaglucerase Alfa) ERT in Newly Diagnosed or Previously Treated (With Imiglucerase) Patients With Type 1 Gaucher Disease), sierpień 2013.
- [51] Shire Human Genetic Therapies Inc. Velaglucerase alfa (GA-GCB) Treatment Protocol: HGT-GCB-058 Amendment 2. 2010.
- [52] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635427> (An Open-Label Extension Study of Gene-Activated[®] Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Type 1 Gaucher Disease), lipiec 2013.
- [53] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01356537> (Non Interventional Study of VPRIV[®] (Velaglucerase Alfa) Home Therapy in Patients With Gaucher's Disease), sierpień 2013.

- [54] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614574> (A Multicenter, Open-Label Study of Velaglucerase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients With Gaucher Disease), sierpień 2013.
- [55] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842841> (A Multicenter, Open-label Extension Study of Velaglucerase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients With Gaucher Disease), sierpień 2013.

C. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

EMA

- [56] Charakterystyka Produktu Leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa).
- [57] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa; VPRIV® (welagluceraza alfa).

FDA

- [58] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022575lbl.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=velaglucerase%20alfa%20OR%20vpriv&utm_content=1, sierpień 2013.
- [59] <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm221283.htm>, sierpień 2013.
- [60] http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm202288.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=velaglucerase%20alfa%20OR%20vpriv&utm_content=2, sierpień 2013.

D. Opracowania wtórne (badania wtórne)

- [61] Morris J.L. Velaglucerase alfa for the management of type 1 Gaucher disease. *Clin Ther.* 2012 Feb;34(2):259-71.
- [62] Zimran A. Velaglucerase alfa: a new option for Gaucher disease treatment. *Drugs Today (Barc).* 2011 Jul;47(7):515-29.
- [63] Burrow T.A., Grabowski G.A. Velaglucerase alfa in the treatment of Gaucher disease type 1. *Clinical Investigation* 2011 Feb; 1 (2): 285-293.
- [64] Pastores G.M. Velaglucerase alfa, a human recombinant glucocerebrosidase enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010 Apr;11(4):472-8.
- [65] European Medicines Agency; Assessment report for VPRIV. Procedure No. EMEA/H/C/001249. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001249/WC500096489.pdf, sierpień 2013.
- [66] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001249/WC500096489.pdf Health Canada; Summary Basis of Decision (SBD) PrVPRIV™. Date Issued: 2011/02/2. http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/sept-2011/RC0300_Enzyme_RT_in_Rare_Diseases_%20final.pdf, lipiec 2013.
- [67] National Institute for Health Research; National Horizon Scanning Centre. Velaglucerase alfa for type 1 Gaucher's disease. August 2009. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/velaglucerase-alfa-for-gauchers-disease-type-1/>, sierpień 2013.
- [68] Chen I., Hyde J. Medical review(s). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for drug evaluation and research. Application number: 22-575. 2009. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022575s000medr.pdf, sierpień 2013.
- [69] Vali B.D., Welch M.E. Statistical review(s). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for drug evaluation and research. Application number: 22-575. 2009. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022575s000statr.pdf, sierpień 2013.
- [70] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Eliglustat Tartrate, Miglustat, Imiglucerase, Velaglucerase or a Combination of These for the Treatment of Gaucher Disease: A Review of Clinical Effectiveness and Safety. 22 December 2011.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [71] Chen M., Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 May;132(5):851-3.
- [72] Morales L.E. Gaucher's disease: A review. *Annals of Pharmacotherapy* 1996 30:4: 381-388.
- [73] Lim-Melia E.R., Kronn D.F. Current enzyme replacement therapy for the treatment of lysosomal storage diseases. *Pediatr Ann.* 2009 Aug;38(8):448-55.
- [74] Kacher Y., Brumshtein B., Boldin-Adamsky S. et al. Acid beta-glucosidase: insights from structural analysis and relevance to Gaucher disease therapy. *Biol Chem.* 2008 Nov;389(11):1361-9.
- [75] Charrow J., Andersson H.C., Kaplan P. et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr.* 2004 Jan;144(1):112-20.
- [76] Piran S., Amato D. Gaucher disease: A systematic review and meta-analysis of bone complications and their response to treatment. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2010; 33:3: 271-279.
- [77] Connock M., Burls A., Frew E. al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: A systematic review. *Health Technology Assessment* 2006; 10:24: 77-83.
- [78] Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Tractament de substitució enzimàtica per a pacients amb malaltia de Gaucher tipus I. [Enzymatic replacement treatment for type I Gaucher's disease patients] Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ). CT15/20/11/2011. http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/tse_gaucher_imivelaglucerasa_aiaqs2011ca.pdf, sierpień 2013.
- [79] Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S. et al. Enzyme replacement therapy in Gaucher disease. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Informe de Respuesta Rapida No.122. 2007. http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicacion.php?cod_publicacion=629&origen_publicacion=publicaciones, lipiec 2013.
- [80] Brumshtein B., Salinas P., Peterson B. et al. Characterization of gene-activated human acid- β -glucosidase: Crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. *Glycobiology* 2010, 20 (1): 24-32.
- [81] Séllos-Moura M., Barzegar S., Pan L. et al. Development of a panel of highly sensitive, equivalent assays for detection of antibody responses to velaglucerase alfa or imiglucerase enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease. *Journal of Immunological Methods* 2011, 373: 45-53.
- [82] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Enzyme Replacement Therapy for Rare Diseases: A Review of Clinical Efficacy. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 02 September 2011. http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/sept-2011/RC0300_Enzyme_RT_in_Rare_Diseases_%20final.pdf, sierpień 2013.
- [83] Hughes D.A., Morris E., Richfield L., et al. United Kingdom experience of 38 adult Gaucher patients switched to enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa as a result of the international imiglucerase shortage. *Eur Working Group Gaucher Dis - 9th Int Meet (June 30-July 3, Cologne) 2010, Abst O15.*
- [84] Oz A., Arbel N., Shapiro D., et al. Home infusions provide a convenient option for intravenous enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease. *Eur Working Group Gaucher Dis - 9th Int Meet (June 30-July 3, Cologne) 2010, Abst P33.*
- [85] Reinke J., Mengel E., Beck, M. Efficacy and tolerability of velaglucerase in the treatment of 7 patients with type 1 Gaucher disease - first observations. *Eur Working Group Gaucher Dis - 9th Int Meet (June 30-July 3, Cologne) 2010, Abst P38.*
- [86] Milligan A., Baker R., Cooke J., et al. Velaglucerase as enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease: reporting the first UK non-trial patient. *Eur Working Group Gaucher Dis-9th Int Meet (June 30-July 3, Cologne) 2010, Abst P29.*
- [87] Hughes D.A., Al-Sayed M., Belmatoug N. et al. Early access experience with VPRIV[®]: recommendations for 'core data' collection. *Blood Cells Mol Dis.* 2011 Aug 15;47(2):140-2.
- [88] Masood Y., Ali A.S. Enzyme replacement therapy in a child with Gaucher disease. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006 Dec;16(12):786-8.

- [89] Zimran A., Hollak C.E., Abrahamov A., et al. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher disease: an international collaborative study of 33 patients. *Blood* 1993, 82(4): 1107-9.
- [90] Andersson H.C., Charrow J., Kaplan P. et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med.* 2005 Feb;7(2):105-10.
- [91] Alfonso P., Cenarro A., Pérez-Calvo J.I. et al. Effect of enzyme replacement therapy on lipid profile in patients with Gaucher's disease. *Medicina Clinica* 2003; 120:17: 641-646.
- [92] Wenstrup R.J., Bailey L., Grabowski G.A. et al. Gaucher disease: Alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004; 104:5: 1253-1257.
- [93] Grabowski G.A., Barton N.W., Pastores G. et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: Comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122:1: 33-39.
- [94] Tsuboi K., Iida S., Kato M. et al. Improvement of splenomegaly and pancytopenia by enzyme replacement therapy against type 1 Gaucher disease: a report of sibling cases. *Int J Hematol.* 2001 Apr;73(3):356-62.
- [95] Goldblatt J., Szer J., Fletcher J.M. et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease in Australia. *Intern Med J.* 2005 Mar;35(3):156-61.,
- [96] Schiffmann R., Mankin H., Dambrosia J.M. et al. Decreased bone density in splenectomized Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 2002 Mar-Apr;28(2):288-96.
- [97] Milligan A., Hughes D., Goodwin S. et al. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *Br J Nurs.* 2006 Mar 23-Apr 12;15(6):330-3.
- [98] Peroni D.G., Pescolliderung L., Piacentini G.L. et al. Effective desensitization to imiglucerase in a patient with type I Gaucher disease. *J Pediatr.* 2009 Dec;155(6):940-1.
- [99] Robertson P.L., Maas M., Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jun;188(6):1521-8.
- [100] Lee S.Y., Mak A.W., Huen K.F. et al. Gaucher disease with pulmonary involvement in a 6-year-old girl: report of resolution of radiographic abnormalities on increasing dose of imiglucerase. *J Pediatr.* 2001 Dec;139(6):862-4.
- [101] Schwartz I.V., Karam S., Ashton-Prolla P. et al. Effects of imiglucerase withdrawal on an adult with Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2001 Jun;113(4):1089.
- [102] Davarian A., Mirbehbahani N.B. Gaucher disease: A 10 year old girl with anemia and huge splenomegaly (a case report). *Pak J Biol Sci.* 2008 Apr 1;11(7):1063-5.
- [103] Benedik-Dolničar M., Kitanovski L. Individualized long-term enzyme therapy for Gaucher disease type 1 in Slovenia. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):1018-22.
- [104] Shemesh E., Deroma L., Bembi B. et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD010324.
- [105] VPRIV (Velagluceraza Alfa for Injection; Shire Human Genetic Therapies Inc.) for type 1 gaucher disease Lansdale: HAYES, Inc. Health Technology Brief Publication. 2013

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [106] Zimran A., Loveday K., Fratazzi C., Elstein D. A pharmacokinetic analysis of a novel enzyme replacement therapy with Gene-Activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2007; 38: 115-118.
- [107] Xu Y-H., Sun Y., Barnes S., Pastorem G.M. Comparative therapeutic effects of velagluceraza alfa and imiglucerase in a Gaucher disease mouse model. *PlosOne* 2010; 5: e1075.
- [108] Cox T.M. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics: Targets & Therapy* 2010;4 299–313.
- [109] Pastores G.M., Hughes D.A. Gaucher disease. NCBI Bookshelf, GeneReviews 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gaucher>. PMID: 20301446, sierpień 2013.

- [110] Sidransky E. Gaucher disease. eMedicine; <http://emedicine.medscape.com/article/944157-overview>, sierpień 2013.
- [111] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; www.aotm.gov.pl, sierpień 2013.
- [112] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, lipiec 2013.
- [113] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, sierpień 2013.
- [114] Elstein D., Zimran A. Review of safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics* 2009; 3: 407-417.
- [115] Sanak M. Lizosomalne choroby spichrzeniowe (opracowanie na podstawie: Lysosomal storage disorders. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases). *Medycyna Praktyczna* 2006/01; nr katalogowy 3440. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=27463>, sierpień 2013.
- [116] Weinreb N., Taylor J., Cox T. et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 890-895.
- [117] Pastores M.G., Weinreb N.J., Aerts H., et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin. Hematol.* 2004; 41: 5-14.
- [118] Charakterystyka Produktu Leczniczego: imigluceraza (Cerezyme®).
- [119] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [120] Zastosowanie produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Analiza problemu decyzyjnego. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków.
- [121] Charrow J., Esplin J.A, Gribble T.J. et al. Gaucher disease. Recommendation on diagnosis, evaluation and monitoring. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1754-1760.
- [122] Tylki-Szymańska A. Choroba Gauchera. *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41 (2): 167–172.
- [123] Public summary of opinion on orphan designation. Weragluceraza alfa for the treatment of Gaucher disease. 15 October 2010.
- [124] Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012; Leczenie choroby Gauchera. Załącznik nr 18 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
- [125] Ofierska-Sujkowska G. Choroby rzadkie i sierocne produkty lecznicze. Ocena dostępności w Polsce. *Lek w Polsce* 2012, 22, 3'12 (251).
- [126] Hollak C.E., vom Dahl S., Aerts J.M. et al. Force Majeure: Therapeutic measures in response to restricted supply of imiglucerase (Cerezyme) for patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2009; DOI: 10.1016/j.bemd.2009.09.006.
- [127] Chen M., Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 May;132(5):851-3.
- [128] European Medicines Agency 2007. Orphan drugs and rare diseases at a glance.
- [129] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 7/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- [130] VPRIV (Velagluceraza alfa). Global Value Dossier. August 2010. Heron Evidence Development Ltd.
- [131] Opis programu lekowego; Leczenie choroby Gauchera. Załącznik nr B.23. w Załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 roku.
- [132] Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wps. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
- [133] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.

- [134] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008; 336 (7651): 995-998.
- [135] Atkins D, Best D, Briss PA i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.

13. Spis tabel i schematów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, publikacje wykorzystane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa) stosowania welagluceraży alfa w leczeniu choroby Gauchera typu I.	36
Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania welagluceraży alfa (VPRIV®) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.	37
Tabela 3. Zmiana stężenia hemoglobiny po zastosowaniu welagluceraży alfa lub imigluceraży, na podstawie danych z referencji [1], [68], [69] (analiza ITT).	41
Tabela 4. Zmiana stężenia hemoglobiny po zastosowaniu welagluceraży alfa lub imigluceraży, na podstawie danych z referencji [69].	42
Tabela 5. Zmiana liczby płytek krwi po zastosowaniu welagluceraży alfa lub imigluceraży, na podstawie danych z referencji [1], [68], [69].	42
Tabela 6. Zmiana względnej masy wątroby po zastosowaniu welagluceraży alfa lub imigluceraży, na podstawie danych z referencji [1], [68], [69].	43
Tabela 7. Zmiana względnej masy śledziony po zastosowaniu welagluceraży alfa lub imigluceraży, na podstawie danych z referencji [1], [68].	43
Tabela 8. Zmiana aktywności chitotriozydazy po zastosowaniu welagluceraży alfa lub imigluceraży, na podstawie danych z referencji [1].	44
Tabela 9. Zmiana stężenia chemokiny CCL18 po zastosowaniu welagluceraży alfa lub imigluceraży na podstawie danych z referencji [1].	45
Tabela 10. Odpowiedź na leczenie welaglucerażą alfa lub imiglucerażą, na podstawie danych z referencji [2].	45
Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane (ogółem) o jakimkolwiek stopniu nasilenia w grupie chorych poddanych terapii welaglucerażą alfa lub imiglucerażą, na podstawie referencji [1], [68]. ...	46
Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w grupie chorych poddanych terapii welaglucerażą alfa lub imiglucerażą, na podstawie referencji [1], [2].	47
Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie chorych poddanych terapii welaglucerażą alfa lub imiglucerażą, na podstawie referencji [2].	48
Tabela 14. Porównanie immunogenności welagluceraży alfa oraz imigluceraży w badaniu o akronimie HGT-GCB-039, na podstawie referencji [1], [2], [4]-[6], [68].	50
Tabela 15. Zmiany stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek u pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032, w którym zastosowano różne dawki welagluceraży alfa, na podstawie referencji [23], [24], [25], [68].	54
Tabela 16. Zmiany względnej masy wątroby i śledziony u pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032, w którym zastosowano różne dawki welagluceraży alfa, na podstawie referencji [23], [24], [25], [68].	55
Tabela 17. Zmiany aktywności/stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera u pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032, w którym zastosowano różne dawki welagluceraży alfa, na podstawie referencji [23].	56
Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie odpowiedzi na zastosowane leczenie za pomocą welagluceraży alfa w dawkach 45 lub 60 U/kg m.c., na podstawie referencji [23], [68].	56
Tabela 19. Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych w subpopulacji dzieci włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032, na podstawie referencji [26], [68], [69].	58
Tabela 20. Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych w populacji pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie TKT032 w zależności od płci, na podstawie referencji [69].	59

Tabela 21. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane (ogółem) w grupie chorych poddanych terapii welaglucerazą alfa w dawce 45 U/kg m.c. lub dawce 60 U/kg m.c., biorących udział w badaniu klinicznym o akronimie TKT032, na podstawie referencji [23], [68].	60
Tabela 22. Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych raportowane do 48. miesiąca terapii welaglucerazą alfa względem wartości wyjściowych w badaniu klinicznym o akronimie TKT025 oraz TKT025EXT, na podstawie referencji [7], [68].	64
Tabela 23. Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych względem wartości wyjściowych w długoterminowym badaniu klinicznym o akronimie TKT025EXT, na podstawie referencji [7], [11], [16], [21].	65
Tabela 24. Wyniki długoterminowego badania klinicznego o akronimie TKT025EXT w odniesieniu do osiągniętych celów terapeutycznych, na podstawie referencji [9]-[10].	66
Tabela 25. Analiza gęstości mineralnej kości u pacjentów włączonych do badań o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT, w tym pacjenci stosujący welaglucerażę alfa oraz bisfosfoniany (4/10) [20].	67
Tabela 26. Zmiany w zakresie mineralnej gęstości kości u pacjentów poddanych terapii welaglucerazą alfa w badaniach o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT; brak jednoczesnej terapii bisfosfonianami (6/10) [20].	68
Tabela 27. Liczba i odsetek pacjentów włączonych do badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-044, u których osiągnięto wyznaczone cele terapeutyczne [29].	73
Tabela 28. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie udziału w randomizowanym badaniu o akronimie HGT-GCB-039, a następnie w czasie terapii welaglucerazą alfa w ramach badania klinicznego o akronimie HGT-GCB-044 [35].	78
Tabela 29. Zmiany parametrów hematologicznych oraz wisceralnych w czasie 12-miesięcznej terapii welaglucerazą alfa względem wartości początkowych, na podstawie referencji [37].	81
Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupach chorych poddanych terapii welaglucerazą alfa w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. (po wcześniejszym leczeniu imiglucerażą), biorących udział w badaniu klinicznym o akronimie TKT034, na podstawie referencji [37].	82
Tabela 31. Zgłoszone działania niepożądane dla produktu leczniczego VPRIV®, które wystąpiły u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego VPRIV® [56]).	90
Tabela 32. Działania niepożądane obserwowane u $\geq 10\%$ wszystkich pacjentów włączonych do 5 badań klinicznych i poddanych terapii welaglucerazą alfa (pacjenci uprzednio nieleczeni oraz poddani wcześniejszej enzymatycznej terapii zastępczej [68].	94
Tabela 33. Działania niepożądane występujące częściej u dzieci niż u pacjentów dorosłych ($\geq 10\%$); wyniki zebrane z badań klinicznych o akronimach TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].	95
Tabela 34. Działania niepożądane występujące częściej u pacjentów dorosłych niż u dzieci ($\geq 10\%$); wyniki zebrane z badań klinicznych o akronimach TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].	95
Tabela 35. Rodzaj i częstość występowania ciężkich działań niepożądanych raportowanych w 5 badaniach klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].	96
Tabela 36. Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych o poważnym nasileniu raportowane w 5 badaniach klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].	97
Tabela 37. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z dożylną infuzją leku raportowane w 5 badaniach klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].	97
Tabela 38. Przyczyny i częstość przerywania leczenia welaglucerazą alfa raportowane w 5 badaniach klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].	98
Tabela 39. Działania niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów raportowane przy zastosowaniu różnych dawek welagluceraży alfa w 3 badaniach klinicznych o akronimach TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].	98
Tabela 40. Rodzaj i częstość występowania zaburzeń w parametrach życiowych raportowane w 5 badaniach klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT, TKT032, TKT034 i HGT-GCB-039 [68].	99
Tabela 41. Pacjenci, którzy otrzymali, co najmniej jedną infuzję welagluceraży alfa w domu [68].	100

Tabela 42. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dla produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera.	137
Tabela 43. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych) w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane dla produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera (data ostatniego wyszukania: 05.08.2013 rok).	137
Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych) oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (data ostatniego wyszukania: 05.08.2013 rok).....	140
Tabela 45. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy.....	141
Tabela 46. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy (data ostatniego wyszukania 05.08.2013 rok).	142
Tabela 47. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (data ostatniego wyszukania: 05.08.2013 rok).....	144
Tabela 48. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) oraz komparatora – refundowanej technologii opcjonalnej (imigluceraza) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.	151
Tabela 49. Działania niepożądane związane w zastosowaniu imiglucerazy (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cerezyme®) [118].	156
Tabela 50. Charakterystyka badania Turkia et al., 2013 (o akronimie HGT-GCB-039) [1]-[6]; informacje na podstawie referencji [1] oraz [68].	157
Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu klinicznym Turkia et al., 2013 (o akronimie HGT-GCB-039) [1]-[6]; dane z referencji [1] oraz [68].	158
Tabela 52. Charakterystyka badania Gonzales et al., 2013 (o akronimie TKT032) [23]-[27]; informacje na podstawie referencji [23] oraz [68].	159
Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu klinicznym Gonzales et al., 2013 (o akronimie TKT032) [23]-[27], dane z referencji [23] oraz [68].....	159
Tabela 54. Charakterystyka badania o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52]; informacje na podstawie referencji [28] oraz [52].	160
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52], dane z referencji [28] (pacjenci, którzy w ramach ukończonych badań RCT stosowali welaglucerazę alfa w dawce 60 U/kg m.c.).	161
Tabela 56. Charakterystyka badania Zimran et al., 2013 (o akronimie TKT034) [37]-[47]; informacje na podstawie referencji [37] oraz [68].	162
Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu klinicznym Zimran et al., 2013 (o akronimie TKT034) [37]-[47], dane z referencji [37] oraz [68].....	162
Tabela 58. Charakterystyka badania o akronimie TKT025 i jego przedłużenia o akronimie TKT025EXT [7]-[22], na podstawie referencji [7] oraz [68].	164
Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu klinicznym o akronimie TKT025 [7]-[22], dane z referencji [68].	164
Tabela 60. Charakterystyka badania Elstein D. et al., 2012 [48].	165

Tabela 61. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu Elstein D. et al., 2012 [48].	165
Tabela 62. Charakterystyka badania van Dussen L. et al., 2012 [49].	165
Tabela 63. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu van Dussen L. et al., 2012 [49].	166
Tabela 64. Charakterystyka badań niepublikowanych dotyczących zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera [50]-[51], [52], [53], [54],[55].	167
Tabela 65. Charakterystyka badania o niższej wiarygodności: [48], [49].	169
Tabela 66. Charakterystyka opracowań wtórnych [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70].	172
Tabela 67. Formularz oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych Turkia HB., et al., 2013 (o akronimach HGT-GCB-039) w skali <i>Jadad</i> .	176
Tabela 68. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	177
Tabela 69. Ocena jakości danych z badania o akronimie HGT-GCB-039, w którym oceniono stosowanie welaglucerazy alfa w porównaniu do imiglucerazy w leczeniu choroby Gauchera typu I [1]-[6].	178
Tabela 70. Ocena jakości danych z badania o akronimie TKT032, w którym oceniono stosowanie welaglucerazy alfa w różnych dawkach w leczeniu choroby Gauchera typu I [23]-[27].	179
Tabela 71. Ocena jakości danych z badania o akronimie HGT-GCB-044, w którym oceniono długoterminowe stosowanie welaglucerazy alfa u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy brali wcześniej udział w badaniach klinicznych o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039 [28]-[36].	180
Tabela 72. Ocena jakości danych z badania o akronimie TKT034, w którym oceniono stosowanie welaglucerazy alfa w zastępstwie imiglucerazy u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [37]-[47].	181
Tabela 73. Ocena jakości danych z badań o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT, w którym oceniono stosowanie welaglucerazy alfa w długoterminowym w leczeniu choroby Gauchera typu I [7]-[22].	181
Tabela 74. Ocena jakości danych z badania retrospektywnego [49].	183
Tabela 75. Cele terapeutyczne w leczeniu choroby Gauchera typu I [9], [34].	184
Tabela 76. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	184
Tabela 77. Opis skali GRADE.	184
Tabela 78. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	185
Tabela 79. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	185
Tabela 80. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	185
Tabela 81. Formularz ekstrakcji danych z badań.	186

Spis schematów

Schemat 1. Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.	33
Schemat 2. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w enzymatycznej terapii zastępczej.	147
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w enzymatycznej terapii zastępczej w bezpośrednim porównaniu z imiglucerazą.	148
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w enzymatycznej terapii zastępczej.	149

14. Aneks

14.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I względem wybranego komparatora – refundowanej technologii opcjonalnej (imigluceraza).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [111] i *Cochrane Collaboration* [112] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [113]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (A.M., N.W.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 07.05 – 14.11.2012 wraz z aktualizacją wyszukiwania przeprowadzoną w dniach 25.07 – 05.08.2013 roku (data ostatniego wyszukania – 05.08.2013 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych (badań wtórnych) poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia opracowań wtórnych (badań wtórnych) dotyczących zastosowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych).

Tabela 42. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dla produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Gaucher disease OR Gaucher Disease Type 1 OR Gaucher's Disease OR Gauchers Disease OR Acid beta-Glucosidase Deficiency Disease OR Acid beta Glucosidase Deficiency Disease OR Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency Disease OR Glucosylceramide Beta Glucosidase Deficiency Disease OR Glucocerebrosidase Deficiency OR Glucocerebrosidase Deficiencies OR Glucocerebrosidase Deficiency Diseases OR Acid beta-Glucosidase Deficiency OR Acid beta-Glucosidase Deficiency OR Acid beta Glucosidase Deficiency OR Acid beta-Glucosidase Deficiencies OR Cerebroside Lipidosis Syndrome OR Cerebroside Lipidosis Syndromes OR Cerebroside storage disease OR Gaucher Disease, Non-Neuronopathic Form OR Gaucher Disease, Non-Neuronopathic Form OR Non-Neuronopathic Gaucher Disease OR Non-Neuronopathic Gaucher Disease OR Cerebrosidosis</i>
AND	
Interwencja wnioskowana	<i>velaglucerase alfa OR velaglucerase alpha OR vpriv OR Gene-Activated Human Glucocerebrosidase OR GA-GCB OR human glucosylceramidase glycoform alpha OR human recombinant AND (Glucocerebrosidase OR Glucocerebroside beta-Glucosidase OR Glucocerebroside beta Glucosidase OR Glucosyl Ceramidase OR Glucosylceramide beta-Glucosidase OR Glucosylceramide beta Glucosidase OR Glucosylsphingosine Glucosyl Hydrolase OR Acid beta Glucosidase OR Acid beta Glucosidase OR beta-Glucocerebrosidase OR beta Glucocerebrosidase)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review; Systematic reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 43. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych) w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane dla produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej

enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera (data ostatniego wyszukania: 05.08.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>Disease, Gaucher OR Gaucher Disease Type 1¹ disease, AND gaucher OR gaucher AND ('disease/exp OR disease) AND type AND 1² Disease Gaucher OR Gaucher Disease Type 1³</i>	4 232	3 308	21
#2	<i>Gaucher's Disease OR Gauchers Disease^{1,3} gauchers AND ('disease/exp OR disease) OR gauchers AND ('disease/exp OR disease)²</i>	4 643	48	8
#3	<i>Acid beta-Glucosidase Deficiency Disease OR Acid beta Glucosidase Deficiency Disease^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency AND ('disease/exp OR disease) OR 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) AND deficiency AND ('disease/exp OR disease)²</i>	4 258	325	7
#4	<i>Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency Disease OR Glucosylceramide Beta Glucosidase Deficiency Disease^{1,3} 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency AND ('disease/exp OR disease) OR 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) AND deficiency AND ('disease/exp OR disease)²</i>	4 235	48	0
#5	<i>Glucocerebrosidase Deficiency OR Glucocerebrosidase Deficiencies OR Glucocerebrosidase Deficiency Diseases^{1,3} 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND deficiency OR 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND deficiencies OR 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND deficiency AND ('diseases/exp OR diseases)²</i>	4 269	740	3
#6	<i>Acid beta-Glucosidase Deficiency^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency²</i>	4 283	105	0
#7	<i>Acid beta-Glucosidase Deficiency OR Acid beta Glucosidase Deficiency OR Acid beta-Glucosidase Deficiencies^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency OR 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) AND deficiency OR 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiencies²</i>	4 286	7	7
#8	<i>Cerebroside Lipidosis Syndrome OR Cerebroside Lipidosis Syndromes^{1,3} 'cerebroside'/exp OR cerebroside AND ('lipidosis'/exp OR lipidosis) AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR 'cerebroside'/exp OR cerebroside AND ('lipidosis'/exp OR lipidosis) AND syndromes²</i>	4 232	1	0
#9	<i>Cerebroside storage disease^{1,3} 'cerebroside'/exp OR cerebroside AND ('storage'/exp OR storage) AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	209	921	0
#10	<i>Gaucher Disease, Non-Neuronopathic Form OR Gaucher Disease, Non Neuronopathic Form OR Non-Neuronopathic Gaucher Disease OR Non Neuronopathic Gaucher Disease¹ gaucher AND disease, AND 'non neuronopathic' AND form OR gaucher AND disease, AND non AND neuronopathic AND form OR 'non neuronopathic' AND gaucher AND ('disease/exp OR disease) OR non AND neuronopathic AND gaucher AND ('disease/exp OR disease)² Non-Neuronopathic Gaucher Disease OR Non Neuronopathic Gaucher Disease³</i>	4 232	174	1
#11	<i>Cerebrosidosis^{1,3} 'cerebrosidosis'/exp OR cerebrosidosis²</i>	0	5 660	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11^{1,2,3}	4 858	7 131	28
Interwencja wnioskowana; welagluceraza alfa				
#13	<i>velaglucerase alfa OR velaglucerase alpha^{1,3} velaglucerase AND alfa OR velaglucerase AND alpha²</i>	30	67	2

#14	<i>vpriv</i> ^{1,3} 'vpriv'/exp OR vpriv ²	6	123	1
#15	<i>Gene-Activated Human Glucocerebrosidase OR GA-GCB</i> ^{1,3} 'gene activated' AND ('human'/exp OR human) AND ('glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase) OR 'ga gcb' ²	4	8	0
#16	<i>human glucosylceramidase glycoform alpha</i> ^{1,3} 'human'/exp OR human AND ('glucosylceramidase'/exp OR glucosylceramidase) AND glycoform AND alpha ²	0	0	0
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16 ^{1,2,3}	33	131	2
#18	<i>Glucocerebrosidase</i> ^{1,3} 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase ²	2 084	2 597	3
#19	<i>Glucocerebrosidase beta-Glucosidase OR Glucocerebrosidase beta Glucosidase</i> ^{1,3} 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') OR 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) ²	1 708	141	0
#20	<i>Glucosyl Ceramidase</i> ^{1,3} glucosyl AND ('ceramidase'/exp OR ceramidase) ²	1 680	7	0
#21	<i>Glucosylceramide beta-Glucosidase OR Glucosylceramide beta Glucosidase</i> ^{1,3} 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') OR 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) ²	1 747	164	0
#22	<i>Glucosylsphingosine Glucosyl Hydrolase</i> ^{1,3} glucosylsphingosine AND glucosyl AND ('hydrolase'/exp OR hydrolase) ²	1 677	9	0
#23	<i>Acid beta Glucosidase OR Acid beta Glucosidase</i> ^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) OR 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) ²	4 155	4 762	12
#24	<i>beta-Glucocerebrosidase OR beta Glucocerebrosidase</i> ^{1,3} 'beta glucocerebrosidase' OR beta AND ('glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase) ²	1 833	572	1
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 ^{1,2,3}	4 576	7 268	15
#26	<i>human recombinant</i> ^{1,3} 'human'/exp OR human AND recombinant ²	235 184	389 467	691
#27	#25 AND #26	318	1 030	2
#28	#17 OR #27	337	1 091	4
Razem				
#29	#12 AND #28	265	645	4
#30	#29*	46	6	-
#31	#30**	45	5	-

Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; *Word variations have been searched.* *zastosowane filtry: baza PubMed - Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza EMBASE - Humans, Meta-Analysis, Systematic review, tylko Embase; baza Cochrane – nie stosowano. **zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, EMBASE – English, French, German, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, w których przedstawiono wyniki analizy efektów klinicznych stosowania produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

14.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych) oraz pierwotnych badań klinicznych w innych dodatkowych bazach

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania welaglucerazy alfa w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie całej frazy nie dawało rezultatów, przeszukiwanie zawężano jedynie do nazwy chemicznej (*velaglucerase alfa*) oraz/lub nazwy handlowej preparatu (VPRIV®) lub tylko problemu zdrowotnego (*Gaucher disease*).

Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych) oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (data ostatniego wyszukania: 05.08.2013 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); http://www.ahrq.gov	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	0
	#2	<i>Gaucher disease</i>	24
Centre for Reviews and Dissemination (CRD); www.crd.york.ac.uk	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	2
	#2	<i>Gaucher disease</i>	15
European Medicines Agency (EMA); http://www.ema.europa.eu	#1	<i>(velaglucerase alfa OR vpriv) AND Gaucher disease</i>	173
European Gaucher Alliance; http://www.eurogaucher.org	#1	<i>velaglucerase alfa</i>	1
Gauchers Association; www.gaucher.org.uk	#1	<i>velaglucerase</i>	6
	#2	<i>vpriv</i>	7
Food and Drug Administration (FDA); www.fda.gov	#1	<i>(velaglucerase alfa OR vpriv) AND Gaucher disease</i>	8
Health Canada (HC); http://www.hc-sc.gc.ca	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	1
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA); www.inahta.net	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	23
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); www.nice.org.uk	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	1
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA); http://www.hta.ac.uk/	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	0
	#2	<i>Gaucher disease</i>	2
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); http://www.sbu.se/en	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre; http://www.who-umc.org	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	0
Thomson Reuters Micromedex®; http://www.micromedex.com	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb; http://www.lareb.nl	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	10
Trip Database; http://www.tripdatabase.com	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	9
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL); http://www.urpl.gov.pl	#1	<i>welagluceraza alfa OR vpriv</i>	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>velaglucerase alfa OR vpriv</i>	10
http://www.shire.com/shireplc/en/rd/pipeline	#1	-	0

Podsumowanie: W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w innych bazach danych zidentyfikowano publikacje dotyczące pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych w zakresie oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa, w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem

choroby Gauchera typu I, a także badań bezpośrednio porównujących welaglucerazę alfa z imiglucerażą w analizowanym wskazaniu, które zostały włączone do analizy klinicznej. Dodatkowo, zidentyfikowano badania nieopublikowane dotyczące oceny efektów klinicznych stosowania welagluceraży alfa u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

14.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania welagluceraży alfa (VPRIV®) względem imigluceraży (Cerezyme®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 45. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imigluceraży.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Gaucher disease OR Gaucher Disease Type 1 OR Gaucher's Disease OR Gauchers Disease OR Acid beta-Glucosidase Deficiency Disease OR Acid beta Glucosidase Deficiency Disease OR Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency Disease OR Glucosylceramide Beta Glucosidase Deficiency Disease OR Glucocerebrosidase Deficiency OR Glucocerebrosidase Deficiencies OR Glucocerebrosidase Deficiency Diseases OR Acid beta-Glucosidase Deficiency OR Acid beta-Glucosidase Deficiency OR Acid beta Glucosidase Deficiency OR Acid beta-Glucosidase Deficiencies OR Cerebroside Lipidosis Syndrome OR Cerebroside Lipidosis Syndromes OR Cerebroside storage disease OR Gaucher Disease, Non-Neuronopathic Form OR Gaucher Disease, Non-Neuronopathic Form OR Non-Neuronopathic Gaucher Disease OR Non-Neuronopathic Gaucher Disease OR Cerebrosidosis</i>
AND	
Interwencja wnioskowana	<i>velaglucerase alfa OR velaglucerase alpha OR vpriv OR Gene-Activated Human Glucocerebrosidase OR GA-GCB OR human glucosylceramidase glycoform alpha OR human recombinant AND (Glucocerebrosidase OR Glucocerebroside beta-Glucosidase OR Glucocerebroside beta Glucosidase OR Glucosyl Ceramidase OR Glucosylceramide beta-Glucosidase OR Glucosylceramide beta Glucosidase OR Glucosylsphingosine Glucosyl Hydrolase OR Acid beta Glucosidase OR Acid beta Glucosidase OR beta-Glucocerebrosidase OR beta Glucocerebrosidase)</i>
AND	
Interwencja alternatywna – komparator (refundowana technologia opcjonalna)	<i>imiglucerase OR recombinant imiglucerase OR Cerezyme OR Genzyme Brand of Imiglucerase OR Cerezym OR human recombinant AND (Glucocerebrosidase OR Glucocerebroside beta-Glucosidase OR Glucocerebroside beta Glucosidase OR Glucosyl Ceramidase OR Glucosylceramide beta-Glucosidase OR Glucosylceramide beta Glucosidase OR Glucosylsphingosine Glucosyl Hydrolase OR Acid beta Glucosidase OR Acid beta Glucosidase OR beta-Glucocerebrosidase OR beta Glucocerebrosidase)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Metodyka badania	Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports; Baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.
AND	
Język	English, German, French, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Welagluceraza alfa vs imigluceraza

Tabela 46. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w porównaniu do imiglucerazy (data ostatniego wyszukania 05.08.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>Disease, Gaucher OR Gaucher Disease Type 1¹ disease, AND gaucher OR gaucher AND ('disease/exp OR disease) AND type AND 1² Disease Gaucher OR Gaucher Disease Type 1³</i>	4 232	3 308	34
#2	<i>Gaucher's Disease OR Gauchers Disease^{1,3} gauchers AND ('disease/exp OR disease) OR gauchers AND ('disease/exp OR disease)²</i>	4 643	48	6
#3	<i>Acid beta-Glucosidase Deficiency Disease OR Acid beta Glucosidase Deficiency Disease^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency AND ('disease/exp OR disease) OR 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) AND deficiency AND ('disease/exp OR disease)²</i>	4 258	325	1
#4	<i>Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency Disease OR Glucosylceramide Beta Glucosidase Deficiency Disease^{1,3} 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency AND ('disease/exp OR disease) OR 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) AND deficiency AND ('disease/exp OR disease)²</i>	4 235	48	0
#5	<i>Glucocerebrosidase Deficiency OR Glucocerebrosidase Deficiencies OR Glucocerebrosidase Deficiency Diseases^{1,3} 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND deficiency OR 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND deficiencies OR 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND deficiency AND ('diseases/exp OR diseases)²</i>	4 269	740	3
#6	<i>Acid beta-Glucosidase Deficiency^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency²</i>	4 283	105	1
#7	<i>Acid beta-Glucosidase Deficiency OR Acid beta Glucosidase Deficiency OR Acid beta-Glucosidase Deficiencies^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency OR 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) AND deficiency OR 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiencies²</i>	4 286	7	1
#8	<i>Cerebroside Lipidosis Syndrome OR Cerebroside Lipidosis Syndromes^{1,3} 'cerebroside'/exp OR cerebroside AND ('lipidosis'/exp OR lipidosis) AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR 'cerebroside'/exp OR cerebroside AND ('lipidosis'/exp OR lipidosis) AND syndromes²</i>	4 232	1	0

#9	<i>Cerebroside storage disease</i> ^{1,3} 'cerebroside'/exp OR cerebroside AND ('storage'/exp OR storage) AND ('disease'/exp OR disease) ²	209	921	0
#10	<i>Gaucher Disease, Non-Neuronopathic Form OR Gaucher Disease, Non-Neuronopathic Form OR Non-Neuronopathic Gaucher Disease OR Non-Neuronopathic Gaucher Disease</i> ¹ gaucher AND disease, AND 'non neuronopathic' AND form OR gaucher AND disease, AND non AND neuronopathic AND form OR 'non neuronopathic' AND gaucher AND ('disease'/exp OR disease) OR non AND neuronopathic AND gaucher AND ('disease'/exp OR disease) ² Non-Neuronopathic Gaucher Disease OR Non-Neuronopathic Gaucher Disease ³	4 232	174	0
#11	<i>Cerebrosidosis</i> ^{1,3} 'cerebrosidosis'/exp OR cerebrosidosis ²	0	5 660	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 ^{1,2,3}	4 858	7 131	34
Interwencja wnioskowana; welagluceraza alfa				
#13	<i>velaglucerase alfa OR velaglucerase alpha</i> ^{1,3} velaglucerase AND alfa OR velaglucerase AND alpha ²	30	67	2
#14	<i>vpriv</i> ^{1,3} 'vpriv'/exp OR vpriv ²	6	123	0
#15	<i>Gene-Activated Human Glucocerebrosidase OR GA-GCB</i> ^{1,3} 'gene activated' AND ('human'/exp OR human) AND ('glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase) OR 'ga gcb' ²	4	8	0
#16	<i>human glucosylceramidase glycoform alpha</i> ^{1,3} 'human'/exp OR human AND ('glucosylceramidase'/exp OR glucosylceramidase) AND glycoform AND alpha ²	0	0	0
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16 ^{1,2,3}	33	131	2
#18	<i>Glucocerebrosidase</i> ^{1,3} 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase ²	2 084	2 597	9
#19	<i>Glucocerebrosidase beta-Glucosidase OR Glucocerebrosidase beta Glucosidase</i> ^{1,3} 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') OR 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) ²	1 708	141	0
#20	<i>Glucosyl Ceramidase</i> ^{1,3} glucosyl AND ('ceramidase'/exp OR ceramidase) ²	1 680	7	0
#21	<i>Glucosylceramide beta-Glucosidase OR Glucosylceramide beta Glucosidase</i> ^{1,3} 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') OR 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) ²	1 747	164	0
#22	<i>Glucosylsphingosine Glucosyl Hydrolase</i> ^{1,3} glucosylsphingosine AND glucosyl AND ('hydrolase'/exp OR hydrolase) ²	1 677	9	0
#23	<i>Acid beta Glucosidase OR Acid beta Glucosidase</i> ^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) OR 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) ²	4 155	4 762	23
#24	<i>beta-Glucocerebrosidase OR beta Glucocerebrosidase</i> ^{1,3} 'beta glucocerebrosidase' OR beta AND ('glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase) ²	1 833	572	1
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 ^{1,2,3}	4 576	7 268	32
#26	<i>human recombinant</i> ^{1,3} 'human'/exp OR human AND recombinant ²	235 184	389 467	9 576
#27	#25 AND #26	318	1 030	4
#28	#17 OR #27	337	1 091	6

Interwencja alternatywna – komparator (refundowana technologia opcjonalna); imigluceraza				
#29	<i>imiglucerase OR recombinant imiglucerase^{1,3} 'imiglucerase'/exp OR imiglucerase OR recombinant AND (imiglucerase'/exp OR imiglucerase)²</i>	279	920	6
#30	<i>Cerezyme OR Cerezym^{1,3} 'cerezyme'/exp OR cerezyme OR 'cerezym'/exp OR cerezym²</i>	293	920	4
#31	<i>Genzyme Brand of Imiglucerase^{1,3} genzyme AND brand AND of AND ('imiglucerase'/exp OR imiglucerase)²</i>	279	0	0
#32	#29 OR #30 OR #31^{1,2,3}	293	933	8
#33	#27 OR #32	492	1 596	11
Razem				
#34	#28 AND #33	329	1 067	5
#35	#12 AND #34	260	625	5
#36	#35*	68	16	-
#37	#36**	66	10	-

Central Register of Controlled Trials; *Word variations have been searched.* *zastosowane filtry: baza Pubmed - Humans, Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, tylko Embase; baza Cochrane – nie stosowano. **zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, EMBASE – English, French, German, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano pierwotne badanie kliniczne o najwyższej wiarygodności, w którym oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa (VPRIV®) w bezpośrednim porównaniu z imiglucerazą, a także randomizowane badanie kliniczne oceniające efekty kliniczne stosowania welaglucerazy alfa po wcześniejszym przyjmowaniu imiglucerazy w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące efekty kliniczne welaglucerazy alfa względem imiglucerazy, jak i badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania welaglucerazy alfa po uprzednim leczeniu imiglucerażą zostały uzupełnione publikacjami w postaci abstraktów konferencyjnych odnalezionymi w toku wyszukiwania opracowań w innych bazach danych, a także na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Nie odnaleziono żadnych badań o niższej wiarygodności, bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa i imiglucerazy w analizowanym wskazaniu.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wyszukiwania przeprowadzonego w celu odnalezienia wszystkich badań klinicznych, zarówno o wysokim, jak i niższym poziomie wiarygodności dotyczących oceny efektów klinicznych stosowania welaglucerazy alfa w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Welagluceraza alfa

Tabela 47. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w

długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (data ostatniego wyszukania: 05.08.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>Disease, Gaucher OR Gaucher Disease Type 1¹ disease, AND gaucher OR gaucher AND ('disease/exp OR disease) AND type AND 1² Disease Gaucher OR Gaucher Disease Type 1³</i>	4 232	3 308	34
#2	<i>Gaucher's Disease OR Gauchers Disease^{1,3} gauchers AND ('disease/exp OR disease) OR gauchers AND ('disease/exp OR disease)²</i>	4 643	48	6
#3	<i>Acid beta-Glucosidase Deficiency Disease OR Acid beta Glucosidase Deficiency Disease^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency AND ('disease/exp OR disease) OR 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) AND deficiency AND ('disease/exp OR disease)²</i>	4 258	325	1
#4	<i>Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency Disease OR Glucosylceramide Beta Glucosidase Deficiency Disease^{1,3} 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency AND ('disease/exp OR disease) OR 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) AND deficiency AND ('disease/exp OR disease)²</i>	4 235	48	0
#5	<i>Glucocerebrosidase Deficiency OR Glucocerebrosidase Deficiencies OR Glucocerebrosidase Deficiency Diseases^{1,3} 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND deficiency OR 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND deficiencies OR 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND deficiency AND ('diseases'/exp OR diseases)²</i>	4 269	740	3
#6	<i>Acid beta-Glucosidase Deficiency^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency²</i>	4 283	105	1
#7	<i>Acid beta-Glucosidase Deficiency OR Acid beta Glucosidase Deficiency OR Acid beta-Glucosidase Deficiencies^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiency OR 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR glucosidase) AND deficiency OR 'acid'/exp OR acid AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') AND deficiencies²</i>	4 286	7	1
#8	<i>Cerebroside Lipidosis Syndrome OR Cerebroside Lipidosis Syndromes^{1,3} 'cerebroside'/exp OR cerebroside AND ('lipidosis'/exp OR lipidosis) AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR 'cerebroside'/exp OR cerebroside AND ('lipidosis'/exp OR lipidosis) AND syndromes²</i>	4 232	1	0
#9	<i>Cerebroside storage disease^{1,3} 'cerebroside'/exp OR cerebroside AND ('storage'/exp OR storage) AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	209	921	0
#10	<i>Gaucher Disease, Non-Neuronopathic Form OR Gaucher Disease, Non Neuronopathic Form OR Non-Neuronopathic Gaucher Disease OR Non Neuronopathic Gaucher Disease¹ gaucher AND disease, AND 'non neuronopathic' AND form OR gaucher AND disease, AND non AND neuronopathic AND form OR 'non neuronopathic' AND gaucher AND ('disease'/exp OR disease) OR non AND neuronopathic AND gaucher AND ('disease'/exp OR disease)² Non-Neuronopathic Gaucher Disease OR Non Neuronopathic Gaucher Disease³</i>	4 232	174	0
#11	<i>Cerebrosidosis^{1,3} 'cerebrosidosis'/exp OR cerebrosidosis²</i>	0	5 660	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11^{1,2,3}	4 858	7 131	34
Interwencja wnioskowana; welagluceraza alfa				
#13	<i>welaglucerase alfa OR velaglucerase alpha^{1,3} velaglucerase AND alfa OR velaglucerase AND alpha²</i>	30	67	2

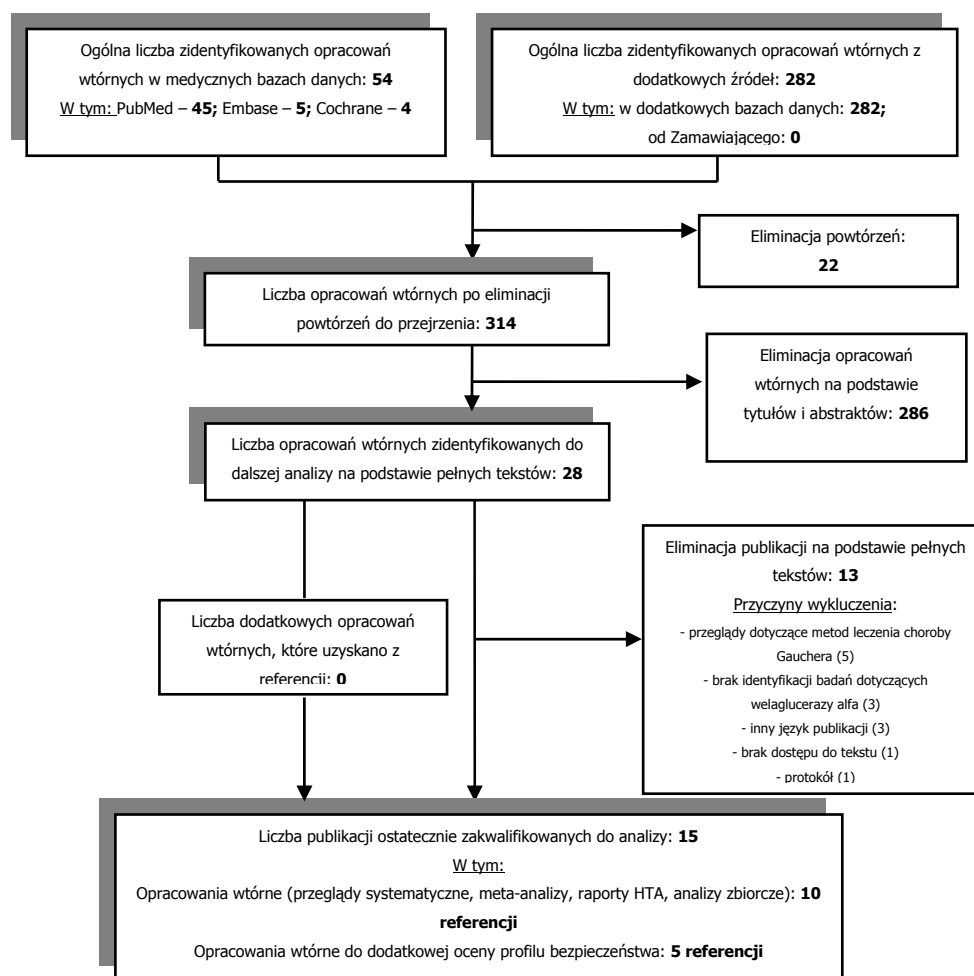
#14	<i>vpriv</i> ^{1,3} 'vpriv'/exp OR vpriv ²	6	123	0
#15	<i>Gene-Activated Human Glucocerebrosidase OR GA-GCB</i> ^{1,3} 'gene activated' AND ('human'/exp OR human) AND (<i>glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase</i>) OR 'ga gcb' ²	4	8	0
#16	<i>human glucosylceramidase glycoform alpha</i> ^{1,3} 'human'/exp OR human AND ('glucosylceramidase'/exp OR <i>glucosylceramidase</i>) AND glycoform AND alpha ²	0	0	0
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16 ^{1,2,3}	33	131	2
#18	<i>Glucocerebrosidase</i> ^{1,3} 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase ²	2 084	2 597	9
#19	<i>Glucocerebrosidase beta-Glucosidase OR Glucocerebrosidase beta Glucosidase</i> ^{1,3} 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') OR 'glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase AND beta AND ('glucosidase'/exp OR <i>glucosidase</i>) ²	1 708	141	0
#20	<i>Glucosyl Ceramidase</i> ^{1,3} glucosyl AND ('ceramidase'/exp OR ceramidase) ²	1 680	7	0
#21	<i>Glucosylceramide beta-Glucosidase OR Glucosylceramide beta Glucosidase</i> ^{1,3} 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND ('beta glucosidase'/exp OR 'beta glucosidase') OR 'glucosylceramide'/exp OR glucosylceramide AND beta AND ('glucosidase'/exp OR <i>glucosidase</i>) ²	1 747	164	0
#22	<i>Glucosylsphingosine Glucosyl Hydrolase</i> ^{1,3} glucosylsphingosine AND glucosyl AND ('hydrolase'/exp OR <i>hydrolase</i>) ²	1 677	9	0
#23	<i>Acid beta Glucosidase OR Acid beta Glucosidase</i> ^{1,3} 'acid'/exp OR acid AND beta AND ('glucosidase'/exp OR <i>glucosidase</i>) OR 'acid'/exp OR acid AND beta AND (<i>glucosidase'/exp OR glucosidase</i>) ²	4 155	4 762	23
#24	<i>beta-Glucocerebrosidase OR beta Glucocerebrosidase</i> ^{1,3} 'beta glucocerebrosidase' OR beta AND ('glucocerebrosidase'/exp OR glucocerebrosidase) ²	1 833	572	1
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 ^{1,2,3}	4 576	7 268	32
#26	<i>human recombinant</i> ^{1,3} 'human'/exp OR human AND recombinant ²	235 184	389 467	9 576
#27	#25 AND #26	318	1 030	4
#28	#17 OR #27	337	1 091	6
Razem				
#29	#12 AND #28	265	645	6
#30	#29*	72	17	-
#31	#30**	70	11	-

Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched. *zastosowane filtry: baza Pubmed - Human, Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, tylko Embase; baza Cochrane - nie stosowano. **zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, EMBASE - English, French, German, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów oprócz wcześniej odnalezionych referencji zidentyfikowano badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa welaglycerazy alfa stosowanej w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

14.1.6. Wyniki przeszukiwania medycznych baz danych

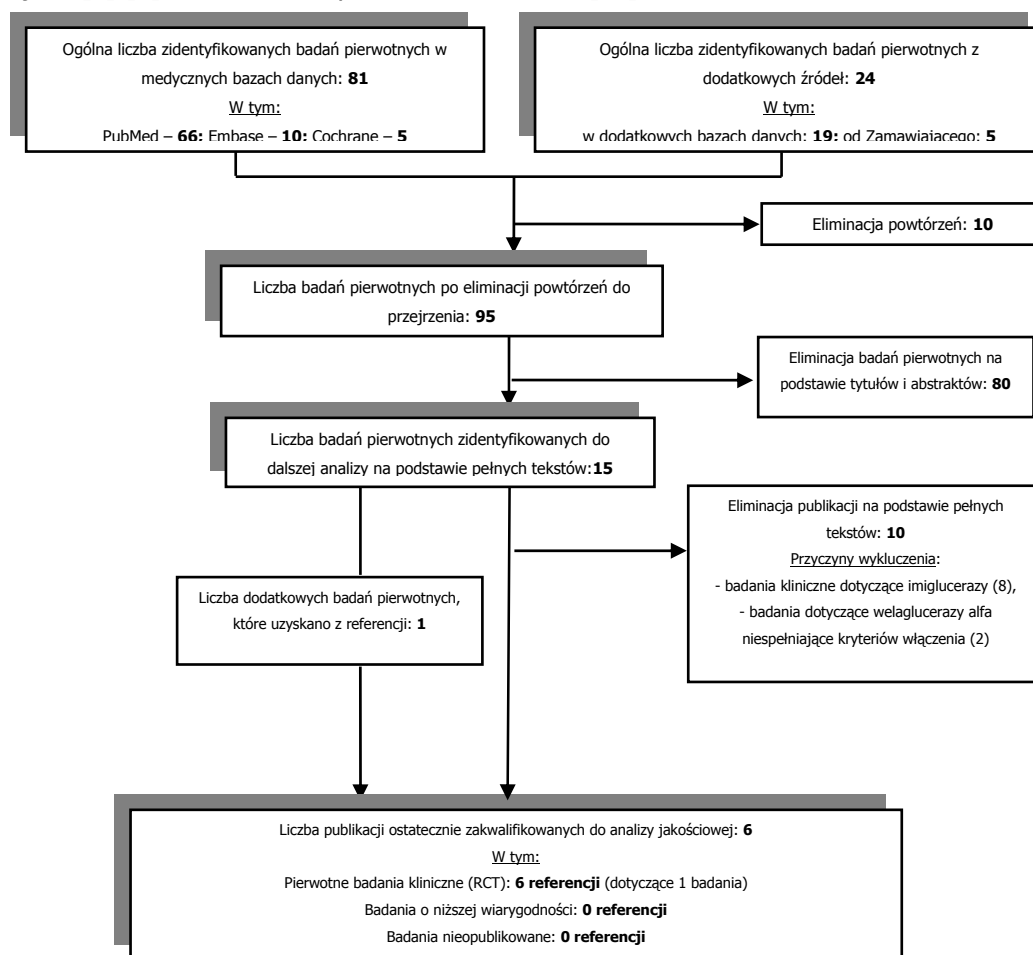
W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej welaglucerazy alfa (oraz imiglucerazy) stosowanej w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane*), w którym zawierały się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ badań klinicznych).



Schemat 2. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w enzymatycznej terapii zastępczej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 10 opracowań (badań) wtórnych [61]-[70], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej welaglucerazy alfa (VPRIV®) stosowanej w leczeniu choroby Gauchera typu I. Uwzględniono: 1 przegląd systematyczny (bez meta-analizy) [61], 2 raporty HTA:

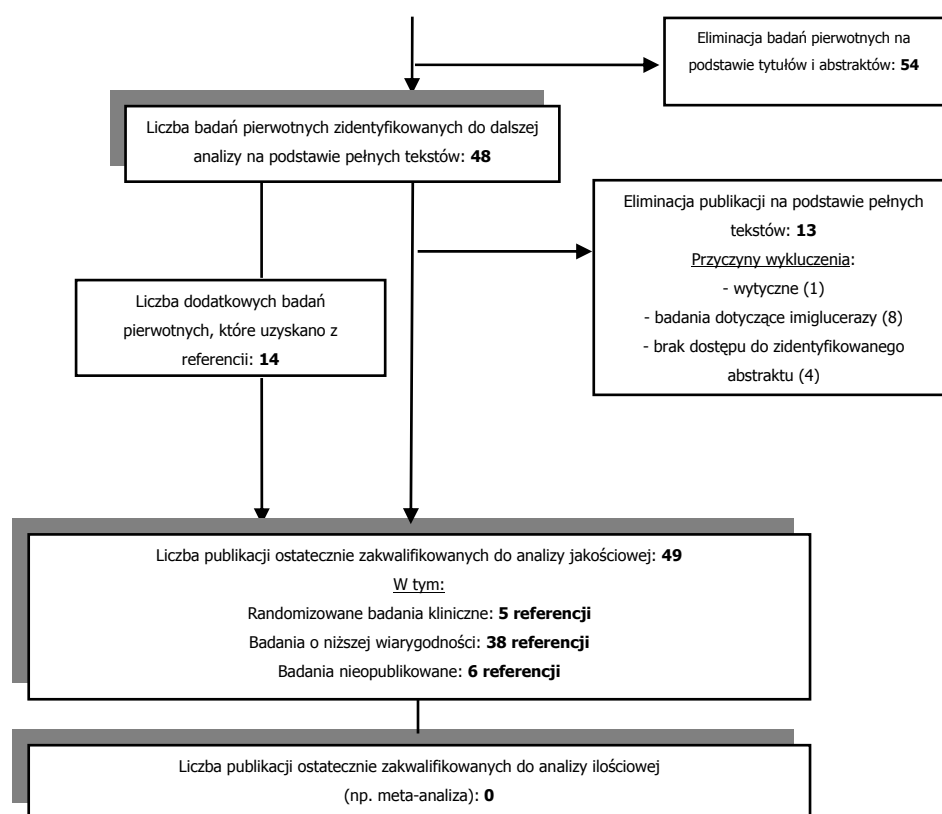
jeden opracowany przez *Health Canada* [66] oraz jeden przez *National Institute for Health Research* [67], 3 opracowania przeglądowe [62], [63], [64], raport oceniający EPAR [65] oraz 2 raporty opracowane przez FDA [68], [69], a także 1 przegląd systematyczny odnoszący się do enzymatycznej terapii zastępczej, w którym uwzględniono 1 badanie kliniczne o akronimie HGT-GCB-039 dotyczące zastosowania welagluceraży alfa [70]. W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa uwzględniono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – VPRIV® [56] oraz Streszczenia EPAR [57], a także publikacji odnalezionych na stronie FDA tj. opracowania (badania) wtórnego [68] oraz 3 doniesień [58], [59], [60], w których opisano zagadnienia z zakresu bezpieczeństwa stosowania welagluceraży alfa. W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono ponadto, wyniki oceny immunogenności welagluceraży alfa w porównaniu do imigluceraży opisane w publikacjach [4]-[6] oraz dane z raportu *Health Canada* [66].



Schemat 3. Diagram przedstawiający proces selekcji publikacji dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności) stosowanego w enzymatycznej terapii zastępczej w bezpośrednim porównaniu z imiglucerażą (welagluceraża alfa)

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa welagluceraży alfa w bezpośrednim porównaniu do imigluceraży w populacji

pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, opisane w pełnotekstowej publikacji [1], a także referencji [2] (strona rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov) oraz abstraktach [3], [4], [5], [6] zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania innych baz danych oraz przeglądu bibliografii w odnalezionych opracowaniach wtórnych.



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w enzymatycznej terapii zastępczej.

W wyniku przeszukiwania podstawowych oraz dodatkowych medycznych baz danych zidentyfikowano: poprzednio odnalezione randomizowane badanie kliniczne o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6] (nie uwzględniono w powyższym diagramie), a także 4 badania kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych stosowania welaglucerazy alfa w analizowanym wskazaniu, o akronimach: TKT032 (opisane w pełnotekstowej publikacji [23] oraz w postaci abstraktów konferencyjnych [24], [25], [26] oraz referencji z rejestru badań klinicznych [27]); TKT034 (opisane w pełnotekstowej publikacji [37]

oraz w postaci abstraktów konferencyjnych [38], [39], [41], [42], [43], [44], [45], referencji z rejestru badań klinicznych [40] oraz materiałów odnalezionych na stronie internetowej producenta [46], [47]); TKT025 oraz TKT025EXT (opisane w 3 pełnotekstowych artykułach [7], [9], [20], a także w referencji z rejestru badań klinicznych [8] oraz abstraktach konferencyjnych [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [21], [22]). Od Zamawiającego uzyskano 9 abstraktów konferencyjnych [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], w których przedstawiono wstępne wyniki badania o akronimie HGT-GCB-044 stanowiącego kontynuację badań o akronimach HGT-GCB-039 [1]-[6] oraz TKT032 [23]-[27]. Odnaleziono również publikację [48] dotyczącą zastosowania welaglucerazy alfa w ramach programu *Early Access Program*, a także badanie o niższej wiarygodności będące analizą retrospektywną [49] oceniającą efekty kliniczne stosowania welaglucerazy alfa u pacjentów leczonych uprzednio imiglucerazą. Zidentyfikowano ponadto, 6 referencji dotyczących 5 badań klinicznych będących w toku i dotyczących zastosowania produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) [50]-[51], [52], [53], [54], [55], których pełne wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

14.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie klinicznej uwzględniono publikacje dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji, w których welaglucerazę alfa (oraz wybrany komparator – refundowana technologia opcjonalna):

- stosowano w terapii Choroby Gauchera typu innego niż I (bez neuropatii) np. II lub III,

- analizowano nieadekwatne punkty końcowe,
- stosowano u zdrowych ochotników,
- oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych.

Spśród opracowań wtórnych (badań wtórnych) wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, przeglądu systematycznego lub raportu HTA. Niemniej jednak uwzględniono także opracowania przeglądowe kompleksowo przedstawiające właściwości farmakologiczne oraz efekty kliniczne stosowania welaglucerazy alfa. W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 48. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) oraz komparatora – refundowanej technologii opcjonalnej (imigluceraza) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania wtórne, w których nie zidentyfikowano badań dotyczących welaglucerazy alfa	Piran S. et al., 2010 [76], Connock M. et al., 2006 [77], raport CADTH 2011 [82]
Protokół opracowania wtórnego (opisano jedynie metody, na podstawie których zostanie przygotowanie opracowanie)	Shemesh E. et al., 2013 [104]
Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji	HAYES 2013 [105]
Inne badania dotyczące welaglucerazy alfa	Brumshtein B. et al., 2010 [80] (badanie cech chemicznych oraz biologicznych welaglucerazy alfa); Séllós-Moura M. et al., 2011 [81] (opracowywanie metody wykrywania odpowiedzi przeciwciał na podanie welaglucerazy alfa lub imiglucerazy)
Brak dostępu do zidentyfikowanego materiału konferencyjnego dotyczącego welaglucerazy alfa	Hughes D.A. et al., 2010 [83], Oz A. et al., 2010 [84], Reinke J. et al., 2010 [85], Milligan A. et al., 2010 [86]
Badania pierwotne dotyczące stosowania imiglucerazy niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej (m.in. nieadekwatna populacja: rozpoznanie choroby Gauchera typu II lub III, choroba Fabrego; nieodpowiednia interwencja: agluceraza lub łącznie – agluceraza/imigluceraza; brak oceny efektów klinicznych, np. metody oceny stopnia zajęcia szpiku kostnego komórkami Gauchera lub metoda odczulania na imiglucerazę)	Masood Y. et al., 2006 [88], Zimran A. et al., 1993 [89], Andersson H.C. et al., 2005 [90], Alfonso P. et al., 2003 [91] (pełny tekst w języku włoskim), Wenstrup R.J. et al., 2004 [92], Grabowski G.A. et al., 1995 [93], Tsuboi K. et al., 2001 [94], Goldblatt J. et al., 2005 [95], Schiffmann R. et al., 2002 [96], Milligan A. et al., 2006 [97], Peroni DG. et al., 2009 [98], Robertson P.L. et al., 2007 [99], Lee S.Y. et al., 2001 [100], Schwartz I.V. et al., 2001 [101], Davarian A. et al., 2008 [102], Benedik-Dolničar M. et al., 2011 [103]
Opracowania wtórne/przeglądowe dotyczące opisu problemu zdrowotnego oraz metod leczenia choroby Gauchera	Chen M. et al., 2008 [71], Morales L.E., 1996 [72], Lim-Melia E.R. et al., 2009 [73], Kacher Y. et al., 2008 [74], Charrow J. et al., 2004 [75]
Wytyczne opracowane po uruchomieniu <i>Early Access Program</i>	Hughes D.A., 2011 [87]
Publikacja pełnego tekstu w języku innym niż: angielski, niemiecki, francuski i polski	Raport CAHIAQ 2011 [78], Pichon-Riviere A. et al., 2007 [79]

14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

14.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego VPRIV[®] firmy Shire Human Genetic Therapies, Inc [56].

Grupa farmakoterapeutyczna: enzymy – welagluceraza alfa.

Kod ATC: A16AB10

Mechanizm działania. Substancją czynną preparatu VPRIV[®] jest welagluceraza alfa, produkowana w linii komórkowej ludzkiego fibroblastu HT-1080. Welagluceraza alfa jest glikoproteiną o identycznej sekwencji aminokwasów jak ludzki enzym, kwaśna β -glukozydaza. Zawiera ona łańcuchy oligosacharydowe, które są specyficznie rozpoznawane i wiązane przez receptory obecne na powierzchni makrofagów, komórek gromadzących glukozyloceramid w chorobie Gauchera. Choroba Gauchera jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Jest ona powodowana przez mutacje w genie GBA, które prowadzą do niedoboru enzymu lizosomalnego, kwaśnej β -glukozydazy. Enzym ten katalizuje rozkład sfingolipidu glukozyloceramidu na glukozę i ceramid. Defekt enzymu prowadzi do nagromadzenia się glukozyloceramidu w lizosomach makrofagów, które uzyskują specyficzną formę „komórek Gauchera”. Komórki Gauchera gromadzą się głównie w śledzionie i szpiku kostnym, rzadziej w innych narządach, co prowadzi do powiększania się narządów. Obecność komórek Gauchera w szpiku kostnym i śledzionie prowadzi do anemii oraz trombocytopenii. Welagluceraza alfa katalizuje rozpad glukozyloceramidu do glukozy i ceramidu w lizosomach makrofagów, zmniejszając jego ilość w komórkach.

Postać farmaceutyczna. Proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka preparatu zawiera 200 lub 400 jednostek welaglucerazy alfa.

Wskazania do stosowania. Preparat VPRIV[®] (welagluceraza alfa) jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Dawkowanie i sposób podawania. Zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg m.c. i jest podawana co dwa tygodnie. Dawka leku może być zmodyfikowana indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne. W badaniach klinicznych przetestowano dawki od 15 do 60 jednostek/kg m.c. podawane co dwa tygodnie. Dawek większych niż 60 jednostek/kg m.c. nie badano. Preparat należy podawać w postaci 60-minutowej infuzji dożylniej. Terapia preparatem VPRIV® powinna być nadzorowana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera. Podawanie leku w warunkach domowych pod nadzorem pracownika służby zdrowia może być rozważane wyłącznie u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej trzy infuzje i dobrze tolerowali przyjmowane infuzje.

Pacjenci aktualnie leczeni enzymatyczną terapią zastępczą: Pacjenci aktualnie leczeni na chorobę Gauchera typu I przy pomocy enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imiglucerazy mogą przejść na terapię lekiem VPRIV® stosując taką samą dawkę pojedynczą i taką samą częstość dawkowania.

Na podstawie aktualnej wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i farmakodynamiki welaglucerazy alfa, nie zaleca się dostosowania dawki leku u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Czterech spośród 94 pacjentów (5%), którzy otrzymywali welaglucerazę alfa podczas badań klinicznych było w wieku 65 lat lub starszych. Ograniczona ilość danych nie wskazuje na konieczność dostosowywania dawki w tej grupie wiekowej.

Dzieci i młodzież: Dwudziestu spośród 94 pacjentów (21%), którzy otrzymywali welaglucerazę alfa podczas badań klinicznych było w wieku dziecięcym lub młodzieńczym (od 4 do ≤ 17 lat). Profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów pediatrycznych i dorosłych były podobne.

Przeciwwskazania. Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego VPRIV® zostały szczegółowo omówione w rozdziale 8. niniejszego opracowania poświęconemu dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EU/1/10/646/002; EU/1/10/646/005; EU/1/10/646/006.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia 26 sierpień 2010 rok.

14.3.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cerezyme® (imigluceraza)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Cerezyme® firmy Genzyme Corporation [118].

Grupa farmakoterapeutyczna: enzymy – imigluceraza.

Kod ATC: A16AB02

Mechanizm działania. Substancją czynną produktu leczniczego Cerezyme® jest imigluceraza, zmodyfikowana postać ludzkiego enzymu, kwaśnej β -glukozydazy. Jest ona wytwarzana przy zastosowaniu techniki rekombinacji DNA w kulturach komórek jajnika chomika chińskiego, z modyfikacją mannozy zapewniającej powinowactwo do makrofagów. Choroba Gauchera jest dziedzicznym recesywnie rzadkim zaburzeniem metabolicznym, spowodowanym niedoborem enzymu lizosomalnego, kwaśnej β -glukozydazy. Enzym ten katalizuje rozkład glukozyloceramidu na glukozę i ceramid. U pacjentów z chorobą Gauchera dochodzi do zaburzenia rozkładu glukozylocermidu, co prowadzi do jego nagromadzenia się w obrębie lizosomów makrofagów (komórek Gauchera) i wtórnych, rozległych zmian chorobowych. Komórki Gauchera występują głównie w śledzionie, wątrobie i szpiku kostnym, również w płucach, nerkach oraz jelitach. Najczęstsze objawy choroby to: hepatosplenomegalia, małopłytkowość, niedokrwistość i zaburzenia kostne. Podanie imiglucerazy uzupełnia niedobór enzymu i umożliwia hydrolizę glukozyloceramidu, co zapobiega zaburzeniom patofizjologicznym. Zmniejsza rozmiary śledziony i wątroby, poprawia lub normalizuje małopłytkowość, niedokrwistość, gęstość mineralną kości oraz obciążenie szpiku kostnego, łagodzi lub usuwa ból kości i przełomy kostne. U dzieci umożliwia prawidłowy rozwój i powoduje przyspieszenie wzrostu.

Postać farmaceutyczna. Proszek do sporządzenia roztworu do wlewu dożylnego. Każda fiolka preparatu zawiera 200 lub 400 jednostek imiglucerazy do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Wskazania do stosowania. Preparat Cerezyme® (imigluceraza) jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii) lub typu III (z przewlekłą neuropatią), u których występują klinicznie znaczące objawy choroby, niezwiązane z układem nerwowym.

Objawy choroby Gauchera niezwiązane z układem nerwowym obejmują jeden lub więcej spośród wymienionych stanów:

- niedokrwistość, po wykluczeniu innych przyczyn, jak niedobór żelaza,

- małopłytkowość,
- choroba kości, po wykluczeniu innych przyczyn, jak niedobór witaminy D,
- powiększenie wątroby lub śledziony.

Dawkowanie i sposób podawania. Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Gauchera. Z uwagi na heterogeniczny i wieloukładowy charakter choroby Gauchera, dawkowanie należy dobrać indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie kompleksowej oceny wszystkich objawów klinicznych choroby. Po uzyskaniu wyraźnej indywidualnej odpowiedzi na leczenie obejmującej wszystkie istotne objawy kliniczne, dawkę i częstość podawania można zmodyfikować, aby zapewnić utrzymanie osiągniętych optymalnych parametrów objawów klinicznych lub uzyskać dalszą poprawę tych parametrów, które nadal są nieprawidłowe.

Potwierdzona została skuteczność pełnego zakresu schematów dawkowania wobec niektórych lub wszystkich objawów choroby, niezwiązanych z układem nerwowym. Początkowe dawki 60 jednostek/kg m.c. raz na 2 tygodnie przyniosły poprawę parametrów hematologicznych i narządowych w ciągu 6 miesięcy leczenia, a dalsze stosowanie doprowadziło albo do zatrzymania progresji, albo do poprawy zmian kostnych. Wykazano, że podawanie leku w dawkach zaledwie 15 jednostek/kg m.c. raz na dwa tygodnie powodowało poprawę parametrów hematologicznych i ustępowanie powiększenia narządów wewnętrznych, lecz nie doprowadziło do poprawy parametrów zmian kostnych. Infuzje podaje się zazwyczaj z częstością raz na 2 tygodnie; dla takiej częstości podawania dostępnych jest najwięcej danych.

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu produkt leczniczy podaje się w infuzji dożylniej. Podczas pierwszych infuzji produktu leczniczego Cerezyme szybkość infuzji nie powinna być większa niż 0,5 jednostek/kg m.c./minutę. Podczas kolejnych podań leku szybkość infuzji można zwiększyć maksymalnie do 1 jednostek/kg m.c./minutę. Zwiększanie szybkości infuzji powinien nadzorować lekarz.

Dzieci i młodzież: Nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku u dzieci i młodzieży.

Nie ustalono skuteczności produktu leczniczego Cerezyme w leczeniu objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Gauchera z przewlekłą neuropatią i nie można zalecić żadnego specjalnego schematu dawkowania w przypadku takich objawów klinicznych.

Przeciwwskazania. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane. Działania niepożądane związane z produktem leczniczym zostały wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji narządów i układów oraz częstości (często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$). W każdej grupie częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 49. Działania niepożądane związane w zastosowaniu imiglucerazy (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cerezyme®) [118].

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	niezbyt często	zawroty głowy, ból głowy, parestezje*
Zaburzenia serca	niezbyt często	częstoskurcz*, sinica*
Zaburzenia naczyń krwionośnych	niezbyt często	zaczerwienienie*, hipotonia*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	duszność*, kaszel*
Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	wymioty, nudności, spastyczne bóle brzucha, biegunka
Zaburzenia układu immunologicznego	często rzadko	reakcje nadwrażliwości reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy*, świąd*, wysypka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	ból stawów, ból pleców*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	dyskomfort w miejscu infuzji, pieczenie w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, jałowy ropień w miejscu infuzji, dyskomfort w klatce piersiowej*, gorączka, dreszcze, zmęczenie

Objawy świadczące o reakcji nadwrażliwości (zaznaczone * w tabeli powyżej) odnotowano ogółem u około 3% pacjentów. Początek występowania tych objawów był obserwowany podczas lub wkrótce po infuzji. Objawy te zwykle ustępowały po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów. W razie wystąpienia ww. objawów, pacjentom zaleca się przerwanie infuzji i skontaktowanie się z lekarzem.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holandia.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/97/053/001, EU/1/97/053/002, EU/1/97/053/003, EU/1/97/053/004, EU/1/97/053/005.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data odnowienia pozwolenia

17 listopad 1997 rok; 17 listopad 2002 rok; 17 wrzesień 2007 rok.

14.4. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Welagluceraza alfa

Tabela 50. Charakterystyka badania Turkia et al., 2013 (o akronimie HGT-GCB-039) [1]-[6]; informacje na podstawie referencji [1] oraz [68].

Badanie kliniczne o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6]			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<p>Badanie typu IIA, randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, typu <i>non-inferiority</i>, z analizą ITT oraz PP (88% populacji ITT).</p> <p>Wieloośrodkowe: 11 ośrodków klinicznych na świecie (Tunezja, Indie, Paragwaj, USA, Izrael, Rosja, Wielka Brytania, Hiszpania, Argentyna).</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowaną, symptomatyczną chorobą Gauchera typu I.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 1. welagluceraza alfa, N=17, 2. imigluceraza, N=17.</p> <p><u>Utrata pacjentów:</u> 2 pacjentów przerwało leczenie w grupie otrzymującej welaglucerazę alfa.</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> ≥ 2 roku życia; średnia wieku – 30 lat.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> 1. welagluceraza alfa (AF1) w dawce 60 U/kg m.c., raz na 2 tygodnie; 60 minutowy wlew dożylny; zaplanowano 20 infuzji, 2. imigluceraza w dawce 60 U/kg m.c., raz na 2 tygodnie; 60-120 minutowy wlew dożylny; zaplanowano 20 infuzji.</p> <p>Otrzymane infuzje: średnia: 96%.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> styczeń 2008 – maj 2009.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wpływ welaglucerazy alfa na zmiany stężenia hemoglobiny, a także na: liczbę płytek krwi, względną masę śledziony oraz wątroby, a także zmiany aktywności i stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera: chitotriozydazy i chemokiny CCL18 w porównaniu do imiglucerazy, porównanie profilu bezpieczeństwa. (ramy czasowe badania: 9 miesięcy).
Kryteria włączenia		Kryteria wyłączenia	
<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana diagnoza choroby Gauchera typu I, symptomatyczna, rozpoznana w wyniku niedoboru aktywności enzymu kwaśnej β-glukozydazy mierzonej w leukocytach lub za pomocą analizy genotypu, wiek minimum 2 lata, anemia wywołana chorobą Gauchera (stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy dla danej płci i wieku), dotychczas obejmowały jedno lub więcej z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> umiarkowaną splenomegalię rozpoznaną za pomocą badania palpacyjnego (2-3 cm poniżej lewego łuku żebrowego), trombocytopenię wywołaną chorobą Gauchera (liczba płytek krwi wynosząca ≤ 120x10⁹/l), powiększenie wątroby łatwo wyczuwalne za pomocą palpacji, pacjenci nie powinni być leczeni przez ostatnie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, stosowanie metod antykoncepcji przez cały okres badania w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym, udokumentowanie negatywnego wyniku testu ciążowego przed włączeniem do badania, mężczyźni akceptowali stosowanie antykoncepcji w czasie uczestnictwa w badaniu oraz informowali o ciąży partnerek, pacjent, rodzice lub prawni opiekunowie pacjenta dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu, zaakceptowaną przez komisję bioetyczną, pacjent musiał współpracować z prowadzącymi badania. 		<ul style="list-style-type: none"> podejrzanie lub potwierdzona diagnoza choroby Gauchera typu II lub III, przyjmowanie eksperymentalnego leku niezwiązanego z chorobą Gauchera w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania lub w jego trakcie, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i/lub C, jeśli pacjent lub rodzice/legalni opiekunowie nie rozumieli natury, celu i możliwych skutków badania, współwystępowanie innego znaczącego schorzenia lub schorzeń, które mogłyby wpłynąć na uzyskane dane lub wyniki badań, np. nowotwory, pierwotna żółciowa marskość wątroby, rozwoj przeciwciał skierowanych przeciw imiglucerazie lub anafilaktyczna lub rzekomo anafilaktyczna reakcja na imiglucerazę w wywiadzie lub konieczność stosowania leków uspokajających przed rozpoczęciem infuzji, stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (np. erytropoetyny), przewlekłe stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, poziom transferyny wynosił < 20, a ferrytyny < 50 ng/ml w surowicy krwi, jeśli pacjent nie mógł przestrzegać protokołu lub było prawdopodobne, że nie ukończy badania. 	
Komentarz			
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją – listę randomizacyjną wygenerował komputer, randomizacja miała na celu zrównoważenie wpływu czynników prognostycznych, takich jak wiek, wyjściowe stężenie hemoglobiny i przebyte splenektomie lub nie. Badanie przeprowadzono z podwójnym zamaskowaniem – w publikacjach nie podano opisu metody zamaskowania. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT) oraz dodatkowo populacja PP (objęła 88% populacji ITT). Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.</p>			

Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu klinicznym Turkia et al., 2013 (o akronimie HGT-GCB-039) [1]-[6]; dane z referencji [1] oraz [68].

Parametry		Welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. N=17	Imigluceraza w dawce 60 U/kg m.c. N=17
Wiek	2-4 lata	0 (0%)	4 (24%)
	5-17 lat	4 (24%)	1 (6%)
	≥ 18 lat	13 (76%)	12 (70%)
Wiek średnia [zakres]		36 [7-60]	27 [3-73]
Płeć	żeńską	9 (53%)	9 (53%)
	męską	8 (47%)	8 (47%)
Splenektomia		10 (59%)	10 (59%)
Rasa	kaukaska	12 (71%)	10 (59%)
	azjatycka	4 (24%)	4 (24%)
	inna	1 (6%)	2 (12%)
Genotyp	N370S/N370S	6 (35%)	3 (18%)
	N370S/L444P	1 (6%)	1 (6%)
	L444P/L444P	2 (12%)	2 (12%)
	N370S/inny	5 (29%)	6 (35%)
	inny/inny	3 (18%)	5 (29%)
Stężenie hemoglobiny Średnia [zakres] (g/dl)		11,4 [9,7-14,4]	10,6 [8,1-13,1]
Liczba płytek krwi Średnia [zakres] ($\times 10^9/l$)		172,0 [44,0-310,5]	188,0 [63,0-430,5]
Względna masa wątroby Średnia [zakres] (% masy ciała)		3,9 [1,9-12,2]	4,0 [1,7-7,0]
Względna masa śledziony Średnia [zakres] (% masy ciała)		1,9 [1,4-6,3]	1,4 [0,6-8,9]
Stężenie chitotriozydazy [zakres] (nmol/ml/godzinę)	typ dziki (n=10/11)	40 686 [15 815-99 393]	36 319 [23 408-112 777]
	heterozygoty (n=5/5)	21 885 [15 237-23 716]	15 037 [5 665-49 695]
Stężenie CCL18 [zakres] (ng/ml)		1 637 [763-3 038]	1 849 [806-5 902]
Leczenie	wcześniejsze leczenie (>12 miesięcy)	1 (6%)	2 (12%)
	brak wcześniejszego leczenia	16 (94%)	15 (88%)

Tabela 52. Charakterystyka badania Gonzales et al., 2013 (o akronimie TKT032) [23]-[27]; informacje na podstawie referencji [23] oraz [68].

Badanie o akronimie TKT032 [23]-[27]			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
Badanie typu IVC, randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, z analizą ITT. Wieloośrodkowe: 5 ośrodków klinicznych na świecie (Argentyna, Izrael, Paragwaj, Rosja, Tunezja). Ocena w skali GRADE: średnia.	<u>Populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowaną, symptomatyczną chorobą Gauchera typu I. <u>Liczebność grup:</u> 1. welagluceraza alfa w dawce 45 U/kg m.c., N=13, 2. welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c., N=13. <u>Utrata pacjentów:</u> Brak (wszyscy pacjenci ukończyli badanie). <u>Wiek pacjentów:</u> zakres: 4–62 lata; średnia – 26 lat.	<u>Schemat leczenia:</u> 1. welagluceraza alfa (AF1) w dawce 45 U/kg m.c., raz na 2 tygodnie; 60 minutowy wlew dożylny, 2. welagluceraza alfa (AF1) w dawce 60 U/kg m.c., raz na 2 tygodnie; 60 minutowy wlew dożylny. <u>Czas trwania badania:</u> 11 styczeń 2007 – 1 kwiecień 2009.	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany stężenia hemoglobiny, • zmiany liczby płytek krwi, • zmiany względnej masy wątroby oraz śledziony, • zmiany stężenia biomarkerów: chitotriozydazy i chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych, • ocena profilu bezpieczeństwa. (ramy czasowe badania: 12 miesięcy).
Kryteria włączenia		Kryteria wyłączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana diagnoza choroby Gauchera typu I, symptomatyczna, rozpoznana w wyniku niedoboru aktywności enzymu kwaśnej β-glukozydazy mierzonej w leukocytach lub za pomocą analizy genotypu, • wiek minimum 2 lata, • anemia wywołana chorobą Gauchera (stężenie hemoglobiny wynoszące przynajmniej 1 g/dl poniżej dolnej granicy normy dla danej płci i wieku), • dodatkowo obejmowały jedno lub więcej z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ umiarkowaną splenomegalię rozpoznaną za pomocą badania palpacyjnego (2-3 cm poniżej lewego łuku żeberowego), ○ trombocytopenię wywołaną chorobą Gauchera (liczba płytek krwi wynosząca < 90x10⁹/l), ○ powiększenie wątroby łatwo wyczuwalne za pomocą palpacji, • pacjenci nie powinni być leczeni przez ostatnie 30 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • stosowanie metod antykoncepcji przez cały okres badania w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym, • mężczyźni akceptowali stosowanie antykoncepcji w czasie uczestnictwa w badaniu, • pacjent, rodzice lub prawni opiekunowie pacjenta dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu, • pacjent musiał współpracować z prowadzącymi badanie. 		<ul style="list-style-type: none"> • podejrzenie lub potwierdzona diagnoza choroby Gauchera typu II lub III, • przyjmowanie eksperymentalnego leku w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania lub w jego trakcie, • stan po splenektomii, • zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), • zakażenie wirusem zapalenia wątroby, • jeśli pacjent lub rodzice/legalni opiekunowie nie rozumieli natury, celu i możliwych skutków badania, • współwystępowanie innego znaczącego schorzenia lub schorzeń, które mogłyby wpłynąć na uzyskane dane lub wyniki badań, • jeśli pacjent nie mógł przestrzegać protokołu lub było prawdopodobne, że nie ukończy badania, • rozwój przeciwciał skierowanych przeciw imiglucerazie lub reakcja anafilaktyczna na imiglucerażę w wywiadzie, • niedobory żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12 i/lub zaburzenia w funkcjonowaniu układu odpornościowego, które odpowiadają za wystąpienie anemii, • stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (np. erytropoetyny), przewlekłe stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • ciąża, okres karmienia piersią lub niestosowanie metod antykoncepcji. 	
Komentarz			
Badanie przeprowadzone z randomizacją centralną ze stratyfikacją – listę randomizacyjną wygenerował komputer, zastosowany algorytm randomizacji miał na celu zrównoważenie wpływu czynników prognostycznych, takich jak wiek i płeć. Badanie przeprowadzono z podwójnym zamaskowaniem – w publikacjach nie podano opisu metody zamaskowania. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT). Celem badania było oszacowanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa w dwóch, różnych dawkach. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.			

Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu klinicznym Gonzales et al., 2013 (o akronimie TKT032) [23]-[27], dane z referencji [23] oraz [68].

Parametry		Welagluceraza alfa w dawce 45 U/kg m.c. N=13	Welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. N=12	Suma N=25
Wiek	2-4 lata	0	1 (8%)	1 (4%)
	5-17 lat	3 (23%)	3 (25%)	6 (24%)
	≥ 18 lat	10 (77%)	8 (67%)	18 (72%)
	Mediana [zakres]	30 [6–62]	24 [4–42]	25 [4–62]
Płeć	żeńską	8 (62%)	7 (58%)	15 (60%)
	męską	5 (39%)	5 (42%)	10 (40%)
Brak wcześniejszego leczenia za pomocą ERT		13 (100%)	11 (92%)	24 (96%)
Wcześniejsze leczenie za pomocą ERT (>30 miesięcy)		0 (0%)	1 (8%)	1 (4%)

Parametry	Welagluceraza alfa w dawce 45 U/kg m.c. N=13	Welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. N=12	Suma N=25
Czas do rozpoznania choroby Średnia \pm SD [zakres] (w latach)	6,5 \pm 8 [0,1; 27]	4,9 \pm 6,1 [0,1; 19]	5,7 \pm 7 [0,1; 27]
Stężenie hemoglobiny Mediana [zakres] (g/dl)	10,9 [8,5–12,9]	10,8 [7,1–12,3]	10,9 [7,1–12,9]
Liczba płytek krwi Mediana [zakres] ($\times 10^9/l$)	58 [13–264]	67 [47–438]	66 [13–438]
Względna masa wątroby Mediana [zakres] (wielokrotność normy)	1,4 [0,9–2,9]	1,5 [1,0–3,2]	1,4 [0,9–3,2]
Względna masa śledziony Mediana [zakres] (wielokrotność normy)	14,5 [2,5–65,0]	14 [2,0–37,0]	14,5 [2,0–65,0]
Stężenie chitotriozydazy Mediana [zakres] (nmol/ml/godzinę)	typ dziki	47,166 [12,678–61,931]	44,281 [24,774–63,787]
	heterozygoty	23 128 [11 191–27 835]	26 411 [9 928–33 994]
Stężenie CCL18 Mediana [zakres] (ng/ml)	2,322 [47–4,065]	1,379 [184–4,026]	1,923 [47–4,065]

Tabela 54. Charakterystyka badania o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52]; informacje na podstawie referencji [28] oraz [52].

Badanie o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52]			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
Badanie typu IVC, III fazy, otwarte, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, z analizą ITT. Wieloośrodkowe: 21 ośrodków klinicznych na świecie. Ocena w skali GRADE: niska .	<u>Populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowaną, symptomatyczną chorobą Gauchera typu I, którzy wcześniej brali udział w badaniach o akronimach TKT032, HGT-GCB-039, a także TKT034. <u>Liczebność grupy:</u> N=27 (dotyczy wstępnych danych). <u>Wiek pacjentów:</u> Mediana: 27 lat, zakres: 6-60 lat.	<u>Schemat leczenia:</u> welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c.; raz na 2 tygodnie w postaci infuzji dożylniej. <u>Czas trwania badania: w toku</u> rozpoczęcie: maj 2008; data zakończenia badania: grudzień 2012 rok.	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, • zmiany objętości wątroby oraz śledziony • zmiany aktywności i stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera: chitotriozydazy oraz chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych, • osiągnięcie założonych celów terapeutycznych, • ocena profilu bezpieczeństwa. (ramy czasowe badania: 15 miesięcy).
Kryteria włączenia		Kryteria wyłączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • zakończenie udziału w badaniach klinicznych o akronimach TKT032, HGT-GCB-039, a także TKT034, • stosowanie zaakceptowanych metod antykoncepcji przez cały okres badania w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym, udokumentowanie negatywnego wyniku testu ciążowego przed włączeniem do badania, • mężczyźni akceptowali stosowanie antykoncepcji w czasie uczestnictwa w badaniu i informowali o ciąży partnerki, • pacjent, rodzice lub prawni opiekunowie pacjenta dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu, • pacjent musiał współpracować z prowadzącymi badania. 		<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie badanego leku lub preparatu niezwiązanego z leczeniem choroby Gauchera w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania lub w jego trakcie, • współwystępowanie innego, istotnego klinicznie schorzenia, które mogłoby wpłynąć na uzyskane wyniki leczenia (nowotwory złośliwe, pierwotna marskość wątroby, autoimmunologiczne schorzenia wątroby), • ciąża lub okres karmienia piersią, • potencjalnie niezrozumienie zasad uczestnictwa w badaniu przez pacjenta, rodzica pacjenta lub jego prawnego opiekuna, • potencjalne ryzyko nieukończenia badania przez pacjenta oraz niestosowania się do wymogów protokołu. 	
Komentarz			
Badanie zakończone, którego wyniki nie zostały w pełni opublikowane, bez randomizacji, zamaskowania i grupy kontrolnej, otwarte. Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT).			

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-044 [28]-[36], [52], dane z referencji [28] (pacjenci, którzy w ramach ukończonych badań RCT stosowali welaglucerazę alfa w dawce 60 U/kg m.c.).

Parametry		Welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. N=27
Wiek	Mediana; lata (zakres)	27 (6; 60)
	Pacjenci <18 roku życia	6 (22%)
Płeć	męska	14 (52%)
Splenektomia	tak	9 (33%)
Stężenie hemoglobiny Mediana [zakres] (g/dl)		10,9 [7,1; 14,4]
Liczba płytek krwi Mediana [zakres] ($\times 10^9/l$)		98,5 [44,0; 310,5]
Objętość wątroby Mediana [zakres] (x 2,5% normy względem masy ciała)		1,6 [0,8; 3,2]
Objętość śledziony Mediana [zakres] (x 0,2% normy względem masy ciała)		11,6 [5,7; 36,9]
Aktywność chitotriozydazy Mediana [zakres] (nmol/ml/godzinę)		43,210 [15,815; 99,393]
Stężenie chemokiny CCL18 Mediana [zakres] (ng/ml)		1602 [763; 4026]

Tabela 56. Charakterystyka badania Zimran et al., 2013 (o akronimie TKT034) [37]-[47]; informacje na podstawie referencji [37] oraz [68].

Badanie o akronimie TKT034 [37]-[47]			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<p>Badanie typu IVC, otwarte, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, z analizą ITT.</p> <p>Wieloośrodkowe: 15 ośrodków klinicznych na świecie (Izrael, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania, USA).</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowaną, symptomatyczną chorobą Gauchera typu I, poddani wcześniej terapii imiglucerazą.</p> <p><u>Liczebność grupy:</u> N=40.</p> <p><u>Utrata pacjentów:</u> 2 pacjentów przerwało badanie.</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> zakres: 9–71 lat; średnia wieku – 36 lat.</p> <p>Mediana czasu leczenia imiglucerażą – 67 miesięcy.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> welagluceraza alfa (AF2) w zakresie dawek: 15-60 U/kg m.c. (dawka identyczna jak stosowana wcześniej imiglucerazą); raz na 2 tygodnie; 60 minutowy wlew dożylny.</p> <p>Stosowano dawki: 15 U/kg m.c., N=14, 30 U/kg m.c., N=12, 45 U/kg m.c., N=7, 60 U/kg m.c., N=7.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 25 lipiec 2007 – 26 czerwiec 2009.</p>	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa u pacjentów, którzy wcześniej leczenia byli imiglucerażą, zmiany stężenia hemoglobiny, zmiany liczby płytek krwi, zmiany względnej masy wątroby oraz śledziony, zmiany aktywności i stężenia biomarkerów specyficznych dla choroby Gauchera: chitotriozydazy oraz chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych. <p>(ramy czasowe badania: 12 miesięcy).</p>
Kryteria włączenia		Kryteria wyłączenia	
<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana diagnoza choroby Gauchera typu I, symptomatyczna, rozpoznana w wyniku stwierdzenia niedoboru aktywności enzymu kwaśnej β-glukozydazy mierzonej w leukocytach lub za pomocą analizy genotypu, wiek minimum 2 lata, stosowanie metod antykoncepcji przez cały okres badania w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym, mężczyźni akceptowali stosowanie antykoncepcji w czasie uczestnictwa w badaniu i informowali o ciąży partnerki, pacjent, rodzice lub prawni opiekunowie pacjenta dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu, pacjent musiał współpracować z prowadzącymi badanie, pacjenci byli wcześniej leczeni imiglucerażą w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. przez minimum 30 miesięcy. 		<ul style="list-style-type: none"> podejrzanie lub potwierdzona diagnoza choroby Gauchera typu II lub III, przyjmowanie eksperymentalnego leku w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania lub w jego trakcie, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i/lub C, jeśli pacjent lub rodzice/legalni opiekunowie nie rozumieli natury, celu i możliwych skutków badania, współwystępowanie innego znaczącego schorzenia lub schorzeń, które mogłyby wpłynąć na uzyskane dane lub wyniki badań, jeśli pacjent nie mógł przestrzegać protokołu lub było prawdopodobne, że nie ukończy badania, stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl, a liczba płytek krwi $\leq 80 \times 10^9/l$ lub oba parametry były niestabilne w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, wystąpienie reakcji anafilaktycznej lub rzekomo anafilaktycznej na imiglucerażę w wywiadzie, stosowanie miglustatu w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, klinicznie istotny zawał śledziony i/lub postępującą martwicę kości w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, niedobory żelaza, kwasu foliowego i/lub witaminy B12, które odpowiadają za wystąpienie anemii, stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (np. erytropoetyny), przewlekłe stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, ciąża lub okres karmienia piersią. 	
Komentarz			
<p>Badanie bez randomizacji, zamaskowania i grupy kontrolnej, otwarte. Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT). Celem badania było oszacowanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa zmiany terapii z imiglucerazy na leczenie welaglucerażą alfa. Zastosowano welaglucerażę alfa oznaczoną jako AF2 przeznaczoną do sprzedaży. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.</p>			

Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu klinicznym Zimran et al., 2013 (o akronimie TKT034) [37]-[47], dane z referencji [37] oraz [68].

Parametry	Welagluceraza alfa w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. N=40	
Wiek	<18 lat	9 (22,5%)
	≥ 18 lat	31 (77,5%)
	Wiek; mediana [zakres]	37 [9–71]
Płeć	męska	18 (45%)
	żeńska	22 (55%)
Rasa	kaukaska	37 (93%)
	azjatycka	1 (2%)
	inna	2 (5%)
Splenektomia	tak	4 (10%)

Parametry		Welagluceraza alfa w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. N=40
	nie	36 (90%)
Wcześniejsza terapia imiglucerazą w dawce:	15 U/kg m.c.	14 (34%)
	30 U/kg m.c.	12 (30%)
	45 U/kg m.c.	7 (18%)
	60 U/kg m.c.	7 (18%)
Czas trwania wcześniejszej terapii imiglucerazą, mediana [zakres]; miesiące		67,0 [22,0–191,5]
Obecność przeciwciał skierowanych przeciw imiglucerazie		3 (8%)
Czas trwania terapii imiglucerazą Mediana [zakres] (miesiące)		67 [22-192]
Stężenie hemoglobiny Mediana [zakres] (g/dl)		13,8 [10,4–16,5]
Liczba płytek krwi Mediana [zakres] ($\times 10^9/l$)		162 [29–399]
Względna masa wątroby Mediana [zakres] (wielokrotność normy)		0,8 [0,6–1,6]
Względna masa śledziony Mediana [zakres] (wielokrotność normy)		2,5 [1,0–16,0]
Stężenie chitotriozydazy Mediana (nmol/ml/godzinę), n=39	typ dziki, n=26	3 072 [404–30 785]
	heterozygoty, n=13	2 651 [54–6 929]
Stężenie CCL18, mediana [zakres] (ng/ml)		325 [49–1582]

Tabela 58. Charakterystyka badania o akronimie TKT025 i jego przedłużenia o akronimie TKT025EXT [7]-[22], na podstawie referencji [7] oraz [68].

Badania o akronimach TKT025 i TKT025EXT [7]-[22]			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
Badania Fazy I/II, typu IIC, otwarte, bez grupy kontrolnej i randomizacji, z analizą ITT. Jednośrodkowe (TKT025) lub wielośrodkowe (TKT025EXT). Ocena w skali GRADE: niska .	Populacja: Pacjenci ze zdiagnozowaną, symptomatyczną chorobą Gauchera typu I. Liczebność grupy: TKT025: N=12 włączono do badania, N=11 ukończyło badanie; TKT025EXT: N=10, dane są kompletne dla N=8. Wiek pacjentów: TKT025: zakres 19-70 lat; średnia wieku – 41,7 lat; TKT025EXT: zakres 18-62 lata.	Schemat leczenia: welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. (TKT025); w ciągu 6-9 miesięcy zredukowano dawkę welaglucerazy alfa (AF2) do 45, a po kolejnych 3 miesiącach do 30 U/kg m.c. (TKT025EXT); 60 minutowy wlew dożylny, raz na 2 tygodnie. Czas trwania badania: TKT025: 24 kwiecień 2004 – 18 kwiecień 2005. TKT025EXT zaplanowane: kwiecień 2005 – 1 czerwiec 2009 (dostępne wyniki z 69 miesięcy leczenia).	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany stężenia hemoglobiny, • zmiany liczby płytek krwi, • zmiany względnej masy wątroby oraz śledziony, • zmiany aktywności i stężenia biomarkerów: chitotriozydazy i chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych, • analiza profilu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa. (ramy czasowe badania o akronimie TKT025: 9 miesięcy, ramy czasowe badania o akronimie TKT025EXT: zaplanowane na 48 miesięcy, ale pacjenci są nadal monitorowani, a ich wyniki są analizowane).
Kryteria włączenia		Kryteria wyłączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana diagnoza choroby Gauchera typu I, symptomatyczna, rozpoznana w wyniku niedoboru aktywności enzymu kwaśnej β-glukozydazy, • wiek \geq 18 lat, • anemia wywołana chorobą Gauchera (stężenie hemoglobiny wynoszące przynajmniej 1 g/dl poniżej dolnej granicy normy), • trombocytopenia wywołana chorobą Gauchera (liczba płytek krwi poniżej dolnej granicy normy dla określonej płci i wieku), • stosowanie zaakceptowanych metod antykoncepcji przez cały okres badania w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym, udokumentowanie negatywnego wyniku testu ciążyowego przed włączeniem do badania, • pacjenci nie byli zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) oraz wirusem zapalenia wątroby typu B i/lub C, • mężczyźni akceptowali stosowanie antykoncepcji w czasie całego okresu trwania badania, • pacjent, rodzice lub prawni opiekunowie pacjenta dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu, zaaprobowaną przez komisję bioetyczną, • pacjent musiał współpracować z prowadzącymi badania, • pacjenci nie byli wcześniej leczeni za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej lub nie otrzymywali imiglucerazy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, • u pacjentów nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciw stosowanej wcześniej imiglucerazie. 		<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie eksperymentalnego leku lub środka niezwiązanego z chorobą Gauchera w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania lub w jego trakcie, • przyjmowanie zatwierdzonego lub eksperymentalnego leku stosowanego w leczeniu choroby Gauchera w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • jeśli pacjent lub rodzice/legalni opiekunowie nie rozumeli natury, celu i możliwych skutków badania, • jeśli pacjent nie mógł przestrzegać protokołu lub było prawdopodobne, że nie ukończy badania, • stan po splenektomii. 	
Komentarz			
Badanie bez randomizacji, zamaskowania i grupy kontrolnej, otwarte. Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT). W badaniu klinicznym o akronimie TKT025 zastosowano welaglucerazę alfa oznaczoną jako odmienną od typów AF1 i AF2 pod względem procesu wytwarzania i właściwości chemicznych od preparatu AF2 przeznaczonego do sprzedaży, w jego przedłużeniu - TKT025EXT zastosowano welaglucerazę alfa typu AF2. Podano informacje o utracie pacjentów z okresu obserwacji.			

Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu klinicznym o akronimie TKT025 [7]-[22], dane z referencji [68].

Parametry		Welagluceraza alfa w dawce 15/30/60 U/kg m.c. N=3	Welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. N=9	Suma N=12
Wiek	średnia \pm SD	47,80 \pm 20,17	39,63 \pm 17,08	41,68 \pm 17,31
	mediana	56,10	35,60	39,30
	zakres	24,8 – 62,5	18,8 – 69,8	18,8 – 69,8
Płeć	żeńską	1 (33,3%)	6 (66,7%)	7 (58,3%)
	męską	2 (66,7%)	3 (33,3%)	5 (41,7%)
Rasa kaukaska		3 (100%)	9 (100%)	12 (100%)
Stężenie hemoglobiny		11,6 \pm 1,3 [10; 13,5]		

Parametry	Welagluceraza alfa w dawce 15/30/60 U/kg m.c. N=3	Welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. N=9	Suma N=12
Średnia ± SD [zakres] (g/dl)			
Liczba płytek krwi Średnia ± SD [zakres] ($\times 10^9/l$)		57,3 ± 12 [37; 80]	
Względna masa wątroby Mediana [zakres] (% masy ciała)		4,2 ± 1,2 [2,6; 5,8]	
Względna masa śledziony Mediana [zakres] (% masy ciała)		3,8 ± 1,2 [2,2; 6,5]	

W referencjach dotyczących badania o akronimie TKT025 i jego przedłużenia o akronimie TKT025EXT brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów biorących udział w części przedłużonej.

Tabela 60. Charakterystyka badania Elstein D. et al., 2012 [48].

Elstein D. et al., 2012 [48]			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
Raport przypadków dotyczący zastosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w ramach programu <i>Early Access Program (EAP)</i> rozpoczętego w listopadzie 2009 roku (ostatnie badania: maj 2011). 1 ośrodek kliniczny w Izraelu.	<u>Populacja:</u> Pacjenci dorośli lub dzieci pochodzenia żydowskiego z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, wcześniej nieleczeni lub stosujący uprzednio imiglucerazę. <u>Liczebność grupy:</u> Pacjenci włączeni do programu, N=71. Dostępność wyników, N=44. <u>Utrata pacjentów:</u> Brak.	<u>Schemat leczenia:</u> 1. welagluceraza alfa w początkowej dawce 15 U/kg m.c., co 2 tygodnie w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, 2. welagluceraza alfa w zakresie dawek 15 - 30 U/kg m.c., co 2 tygodnie w przypadku pacjentów leczonych wcześniej imiglucerażą (taka sama dawka welaglucerazy alfa jak stosowana uprzednio imiglucerażą). Okres leczenia/obserwacji wynosił 12 miesięcy.	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany stężenia hemoglobiny, • zmiany liczby płytek krwi, • zmiany względnej objętości wątroby, • zmiany względnej objętości śledziony, • zmiany aktywności chitotriozydazy w surowicy krwi, • zmiany w obrębie układu szkieletowego, w tym gęstość mineralna kości.
Kryteria włączenia		Kryteria wyłączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone rozpoznanie choroby Gauchera typu I. 		<ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	
Komentarz			
Badanie jednośrodkowe typu <i>case-reports</i> , bez grupy kontrolnej. Podano informację, że żaden z pacjentów nie został wycofany z dalszego udziału w programie terapeutycznym.			

Tabela 61. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu Elstein D. et al., 2012 [48].

Parametr	Pacjenci wcześniej nieleczeni (N=8)	Pacjenci stosujący uprzednio imiglucerażę (N=36)
Średni wiek, lata (zakres)	48,2 (20-83)	33,6 (4-67)
Pacjenci w wieku <16 roku życia	0 (0,0%)	10 (27,8%)
Średni czas trwania enzymatycznej terapii zastępczej przed włączeniem do programu, miesiące (zakres)	- (3 pacjentów stosowało terapię ERT 22-36 miesięcy wcześniej)	94,3 (10-224)
Średnie stężenie hemoglobiny	11,8 gm%	12,6 gm%
Średnia liczba płytek krwi	96 $\times 10^3$	155,7 $\times 10^3$
Średnia objętość wątroby	4 607 cm ³	4 217 cm ³
Średnia objętość śledziony	2 817 cm ³	1 508 cm ³
Średnia aktywność chitotriozydazy	9 631 nmol/ml/godzinę	2 629 nmol/ml/godzinę

Tabela 62. Charakterystyka badania van Dussen L. et al., 2012 [49].

van Dussen L. et al., 2012 [49]			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
Badanie retrospektywne, w którym oceniano efekty kliniczne stosowania welaglucerazy alfa po uprzednim leczeniu imiglucerażą. 2 ośrodki kliniczne; w Wielkiej Brytanii oraz Holandii.	<u>Populacja:</u> Pacjenci dorośli z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I stosujący uprzednio imiglucerażę. <u>Liczebność grupy:</u> Pacjenci włączeni do badania, N=32. Pacjenci uwzględnieni w analizie, N=26. <u>Utrata pacjentów:</u> Z analizy wykluczono 6 pacjentów.	<u>Schemat leczenia:</u> 1. welagluceraza alfa w dawce 47 U/kg m.c./miesiąc [mediana]. Zakres dawek: 20 -120 U/kg m.c./miesiąc. Okres obserwacji wynosił od 12 miesięcy przed zmianą oraz 12 miesięcy po zmianie leczenia z imigluceraży na welaglucerażę alfa.	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany stężenia hemoglobiny, • zmiany liczby płytek krwi, • zmiany względnej objętości wątroby, • zmiany względnej objętości śledziony, • zmiany aktywności chitotriozydazy w surowicy krwi.
Kryteria włączenia		Kryteria wyłączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone rozpoznanie choroby Gauchera typu I. 		<ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	
Komentarz			
Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej. Podano informacje o liczbie pacjentów nie włączonych do analizy i przyczyny wykluczenia z dalszego udziału w badaniu.			

Tabela 63. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu van Dussen L. et al., 2012 [49].

Parametr	Pacjenci stosujący uprzednio imiglucerażę (N=32)
Średni wiek, lata (zakres)	52 (28-72)
Liczba kobiet/mężczyzn	20/12
Liczba pacjentów po splenektomii	17
Zakres czasu trwania enzymatycznej terapii zastępczej przed rozpoczęciem leczenia welaglucerażą alfa, lata	10-17

14.5. Badania nieopublikowane

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych na stronach rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano 5 nieopublikowanych badań klinicznych (6 referencji) dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera [50]-[51], [52], [53], [54]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego VPRIV® stosowanego w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały opisane poniżej.

Wstępne wyniki zakończonego, ale nieopublikowanego (w postaci pełnego tekstu) badania [52] zostały przedstawione w referencjach [28]-[36] i opisane w oddzielnym rozdziale niniejszej analizy.

Tabela 64. Charakterystyka badań niepublikowanych dotyczących zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera [50]-[51], [52], [53], [54],[55].

Ref.	Identyfikator / Tytuł / Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[50]- [51]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00954460 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Multicenter Open-Label Treatment Protocol to Observe the Safety of Gene-Activated™ Human Glucocerebrosidase (GA-GCB, Velaglucerase Alfa) ERT in Newly Diagnosed or Previously Treated (With Imiglucerase) Patients With Type 1 Gaucher Disease. <u>Sponsor badania:</u> Shire Human Genetic Therapies, Inc.	Protokół programu <i>Expanded Access</i> , którego celem jest obserwacja profilu bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa u pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy wcześniej nie byli poddani enzymatycznej terapii zastępczej (chorzy nowo zdiagnozowani) lub stosują aktualnie terapię ERT (imiglucerazę).	Produkt został dopuszczony do obrotu.	Pacjenci z chorobą Gauchera typu I w wieku ≥ 3 lat.	Brak danych	Welagluceraza alfa w maksymalnej dawce 60 U/kg, podawana co drugi tydzień w postaci infuzji dożylniej.	Brak danych
[52]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00635427 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label Extension Study of Gene-Activated® Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Type 1 Gaucher Disease. <u>Sponsor badania:</u> Shire Human Genetic Therapies, Inc.	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, bez grupy kontrolnej i zamaskowania, fazy III, cel: leczenie (długoterminowa ocena profilu bezpieczeństwa)	Badanie zakończone.	Pacjenci z chorobą Gauchera typu I w wieku ≥ 2 lat, którzy ukończyli badania: TKT032, TKT034, lub badanie HGT-GCB-039.	95	Welagluceraza alfa w zakresie dawek: 15-60 U/kg, podawana co drugi tydzień w postaci infuzji dożylniej.	maj 2008/ grudzień 2012

14.5. Badania nieopublikowane



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[53]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01356537 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Non Interventional Study of VPRIV® (Velaglycerase Alfa) Home Therapy in Patients With Gaucher's Disease. <u>Sponsor badania:</u> Shire Deutschland GmbH</p>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Trwa rekrutacja pacjentów.	Pacjenci z udokumentowaną chorobą Gauchera typu I w wieku >2 lat z możliwością stosowania welaglycerazy alfa w warunkach domowych w koordynacji z niemieckimi ośrodkami klinicznymi specjalizującymi się z leczeniu choroby Gauchera.	50	Brak danych	kwiecień 2011/ czerwiec 2021
[54]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01614574 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicenter, Open-Label Study of Velaglycerase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients With Gaucher Disease. <u>Sponsor badania:</u> Shire Human Genetic Therapies, Inc.</p>	Badanie interwencyjne, III fazy, bez grupy kontrolnej i zamaskowania, cel: leczenie.	Badanie zakończone.	Pacjenci narodowości japońskiej z udokumentowaną chorobą Gauchera, w wieku >2 lat.	6	Welaglyceraza alfa w dawce 60 U/kg, podawana co drugi tydzień w postaci infuzji dożylniej.	marzec 2012/ maj 2013
[55]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01842841 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicenter, Open-label Extension Study of Velaglycerase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients With Gaucher Disease. <u>Sponsor badania:</u> Shire Human Genetic Therapies, Inc.</p>	Badanie interwencyjne, bez grupy kontrolnej i zamaskowania, cel: leczenie.	Badanie w toku (zakończona rekrutacja pacjentów)	Pacjenci narodowości japońskiej z udokumentowaną chorobą Gauchera, w wieku >2 lat.	6	Welaglyceraza alfa w zakresie dawek: 15-60 U/kg, podawana co drugi tydzień w postaci infuzji dożylniej.	marzec 2013/grudzień 2014

14.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Charakterystyki populacji, metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski uzyskane w badaniach o niższej wiarygodności zostały zaprezentowane w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.5. niniejszego opracowania.

Tabela 65. Charakterystyka badania o niższej wiarygodności: [48], [49].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
[48] Elstein D. et al., 2012 - Early Access Program			
<p>Program ułatwionego, wczesnego dostępu do enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą welaglucerazy alfa (<i>Early Access Program; EAP</i>) został zainicjowany w ośrodku klinicznym w Izraelu w listopadzie 2009 roku. Do czasu opracowania danych uwzględnionych w niniejszej publikacji tj. maja 2011 roku, łącznie 71 pacjentów otrzymywało welaglucerazę alfa w ramach EAP. <u>Sponsor badania:</u> Shire HGT</p>	<p>Do programu EAP włączono 71 pacjentów (zarówno dorosłych, jak i dzieci) z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy stosowali wcześniej imiglucerażę lub nie byli uprzednio poddawani enzymatycznej terapii zastępczej. Z grupy 44 pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej, 8 pacjentów dorosłych (18,2%) nie było wcześniej poddanych enzymatycznej terapii zastępczej. Wśród nich znajdowało się 3 pacjentów, którzy przerwali wcześniejszą terapię imiglucerażą na okres 22-36 miesięcy (nie było to związane z brakiem dostępu do preparatu). W grupie 36 pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej imiglucerażę, 10 pacjentów (27,8%) było w wieku poniżej 16 roku, a 6 pacjentów (16,7%) poddanych było wcześniej splenektomii. Przedział czasowy bez stosowania enzymatycznej terapii zastępczej wahał się od 0 (14 pacjentów) do 9 miesięcy (1 pacjent). W tej grupie pacjentów całkowity czas wcześniejszego leczenia imiglucerażą wynosił od 10 do 224 miesięcy</p>	<p>Wszyscy pacjenci niepoddani uprzednio enzymatycznej terapii zastępczej otrzymywali welaglucerażę alfa w dawce początkowej wynoszącej 15 U/kg m.c. w postaci infuzji dożylniej podawanej co 2 tygodnie. Pacjenci poddani wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej otrzymywali welaglucerażę alfa w dawce analogicznej jak w przypadku stosowanej imiglucerazy tj. w zakresie dawek od 15 do 60 U/kg m.c.</p>	<p>W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa u 71 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy zostali włączeni do programu i ukończyli 6, 9 lub 12- miesięczną terapię. Profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa oceniano u wszystkich pacjentów włączonych do programu (n=71), natomiast skuteczność kliniczną analizowano na podstawie danych pacjentów, którzy otrzymywali analizowany preparat przez okres powyżej 6 miesięcy i u których oceniano zmiany parametrów wisceralnych w określonych interwałach czasowych (n=44). <u>Skuteczność kliniczna:</u> Średnie, wyjściowe wartości odnośnie poziomu hemoglobiny oraz objętości wątroby były porównywalne pomiędzy grupami pacjentów, wcześniej leczonych lub nieleczonych za pomocą ERT. W obu grupach, po upływie 12 miesięcy terapii raportowano zwiększenie stężenia hemoglobiny oraz redukcję heptomagalii w zbliżonym stopniu. U 3 pacjentów wcześniej nieleczonych obserwowano redukcję objętości wątroby o ponad 41% w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. W grupie otrzymujących wcześniej imiglucerażę, u 23 (63,8%) wykazano wzrost stężenia hemoglobiny, a u 18 pacjentów (50%) – redukcję hepatomegalii. Wyjściowa liczba płytek krwi była niższa w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych w porównaniu z kohortą pacjentów uprzednio poddanych terapii imiglucerażą (27 000–260 000/mm³ vs 45 000–370 000/mm³). W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy wykazano istotny statystycznie wzrost liczby płytek krwi u każdego z nieleczonych wcześniej pacjentów (18,8 – 107,9%), a u 3 z 5 pacjentów osiągnięto cel terapeutyczny tj. podwojenie liczby płytek krwi w okresie 1 roku terapii. W grupie pacjentów otrzymujących wcześniej imiglucerażę, u 23 (63,9%) raportowano zwiększenie liczby płytek krwi do wartości normalnych, w tym u 3 pacjentów stwierdzono ponad 50% wzrost całkowitej liczby trombocytów. Najbardziej istotny klinicznie wzrost liczby płytek krwi obserwowano u pacjentów, którzy byli wcześniej poddawani enzymatycznej terapii zastępczej przez najdłuższy okres czasu tj. przez 58-224 miesięcy, a także u dzieci (4 pacjentów). W odniesieniu do splenomegalii, u 6 z 7 pacjentów wcześniej nieleczonych raportowano ponad 20% redukcję objętości śledziony w całym okresie obserwacji. W kohorcie pacjentów otrzymujących wcześniej imiglucerażę, zmniejszenie objętości śledziony obserwowano u 58,6% pacjentów, natomiast największy stopień redukcji splenomegalii stwierdzono u pacjentów dorosłych, z których większość poddana była enzymatycznej terapii zastępczej przez okres krótszy niż 5 lat. U pacjentów stosujących welaglucerażę alfa w ramach programu EAP raportowano stopniowe zmniejszenie aktywności chitotriozydazy w oby kohortach, niemniej jednak zgodnie z przewidywaniem, wyjściowa aktywność analizowanego biomarkera była wyższa w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> W grupie 71 pacjentów włączonych do badania nie raportowano poważnych działań niepożądanych określonych jako bezpośrednio związane z zastosowanym preparatem ani żadnego przypadku wycofania pacjenta z dalszej terapii z jakichkolwiek przyczyn. U jednego pacjenta (1,4%) raportowano reakcje nadwrażliwości związane z podaniem welaglucerazy alfa w pierwszej infuzji dożylniej, przy czym wykazywał on</p>



			nadwrażliwość na stosowaną wcześniej taliglucerazę alfa. Pacjent ten kontynuował dalszą terapię welaglucerażą alfa z zastosowaniem odpowiedniej premedykacji. W grupie pacjentów leczonych wcześniej imiglucerażą lub otrzymujących taliglucerażą alfa w ramach badania klinicznego przeprowadzona została analiza <i>post-hoc</i> , odnośnie obecności przeciwciał skierowanych przeciwko welaglucerazie alfa lub imiglucerazie. U 1 pacjenta wykazano w surowicy krwi obecność przeciwciał typu IgG przeciw analizowanemu preparatowi.
Wnioski	Podsumowując, pomimo pewnych ograniczeń w zakresie raportowanych wyników uzyskanych w ramach programu EAP, wykazano, że welagluceraza alfa charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa oraz skutecznością kliniczną zarówno w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio imiglucerażą, jak i w grupie pacjentów niepoddanych wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej. Poprawę parametrów hematologicznych, jak i wisceralnych raportowano już w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych. Uzyskanie poprawy w zakresie zmian stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, a także redukcji hepato- lub/i splenomegalii było najbardziej widoczne w przypadku pacjentów, którzy wcześniej poddani byli długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej. Obserwowane efekty stanowią potwierdzenie założeń, że zastosowanie welaglucerazy alfa u pacjentów słabo odpowiadających na wcześniejsze leczenie imiglucerażą może wpływać na uzyskanie większej poprawy parametrów hematologicznych i wisceralnych oraz stanowić racjonalną opcję terapeutyczną.		
[49] van Dussen L. et al., 2012			
Analiza retrospektywna, w której uwzględniono dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu I, którzy rozpoczęli terapię welaglucerażą alfa w 2 ośrodkach klinicznych w Europie. Sponsor badania: Brak danych.	Do badania włączono 32 dorosłych pacjentów, którzy stosowali dotychczas imiglucerażę, a z powodu postępujących braków w zaopatrzeniu w ten preparat zostali poddani leczeniu substytucyjnemu za pomocą welaglucerazy alfa. W badaniu uwzględniono 20 pacjentów poddanych leczeniu w brytyjskim ośrodku oraz 12 pacjentów leczonych w holenderskim ośrodku klinicznym. Średnia wieku pacjentów wynosiła 52 lata (zakres: 28-72 lata), liczba kobiet wynosiła 20, natomiast 17 z 32 pacjentów poddanych było wcześniej splenektomią. Do analizy włączono ostatecznie 26 pacjentów otrzymujących welaglucerażę alfa.	Dawka imiglucerazy stosowanej przed jej redukcją wynosiła 47 U/kg m.c./miesiąc [mediana] (zakres: 15-120 U/kg m.c./miesiąc). Stosowaną dawkę zredukowano przez okres 1-8,5 miesiąca leczenia (mediana: 3,7 miesiąca). Jeden pacjent został włączony do leczenia miglustatem. Mediana dawki welaglucerazy alfa po zaprzestaniu stosowania imiglucerazy wynosiła 47 U/kg m.c./miesiąc [mediana] (zakres: 20-120 U/kg m.c./miesiąc). Okres obserwacji wynosił od 1 roku przed zaistnieniem problemów z dostępnością imiglucerazy do 1 roku od rozpoczęcia terapii welaglucerażą alfa.	W analizie uwzględniono łącznie 26 pacjentów. <u>Skuteczność kliniczna:</u> U jednego pacjenta raportowano wzrost stężenia hemoglobiny w okresie 1 roku przed wystąpieniem braku imiglucerazy. U wszystkich pacjentów poziom hemoglobiny pozostawał stały w czasie redukowania dawki imiglucerazy, a także po rozpoczęciu terapii welaglucerażą. Zmniejszenie stężenia płytek krwi obserwowano u 2 pacjentów w czasie uprzedniego stosowania imiglucerazy, a także u 3 pacjentów w okresie występowania braków w dostawie imiglucerazy. U tych pacjentów rozpoczęcie leczenia welaglucerażą alfa wiązało się ze stabilizacją lub wzrostem liczby płytek krwi. Korzystną odpowiedź na zastosowane leczenie obserwowano także u 2 pacjentów, którzy nie wykazywali wcześniej postępującego spadku liczby płytek krwi. U jednego pacjenta otrzymującego podwójną dawkę welaglucerazy alfa w odniesieniu do stosowanej wcześniej imiglucerazy poziom hemoglobiny oraz płytek krwi pozostawał stały. U 4 pacjentów liczba płytek krwi w chwili zmiany leczenia wynosiła $<100 \times 10^9/l$, pomimo długiego okresu stosowania enzymatycznej terapii zastępczej wynoszącego od 10 do 17 lat. U 9 z 10 pacjentów w holenderskim ośrodku klinicznym przeprowadzono obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego na początku terapii welaglucerażą alfa, po upływie 6 oraz 12 miesięcy leczenia. U 5 pacjentów stwierdzono zwiększenie objętości wątroby o co najmniej 10% po upływie 6 miesięcy stosowania welaglucerazy alfa. Z kolei, u 1 pacjenta obserwowano zwiększenie objętości śledziony o 11%. W przypadku 3 pacjentów, objętość wątroby powróciła do stanu wyjściowego po upływie 12 miesięcy leczenia, a u jednego z nich objętość śledziony uległa zmniejszeniu o co najmniej 10% po 12 miesiącach terapii. Aktywność chitotriozydazy u pacjentów uległa ogólnemu zmniejszeniu po zmianie leczenia z imiglucerazy na welaglucerażę alfa. Nie raportowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami, którzy wykazywali lub nie wykazywali progresji choroby w czasie występowania niedoborów imiglucerazy, niezależnie od wieku, historii leczenia, wcześniejszego dawkowania imiglucerazy oraz czasu trwania niedoboru imiglucerazy. Ponadto, pacjenci z zachowaną śledzioną charakteryzowali się istotnie niższym poziomem płytek krwi, zarówno przed jak i po zmianie leczenia z imiglucerazy na welaglucerażę alfa. Niemniej jednak stopień zwiększenia stężenia płytek krwi w odpowiedzi na zastosowanie welaglucerazy alfa był u niej istotnie większy w odniesieniu do pozostałych pacjentów. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> Większość pacjentów stosowała welaglucerażę alfa w warunkach domowych, a w czasie terapii nie raportowano żadnych istotnych klinicznie działań niepożądanych (pierwsze 2 infuzje podane zostały w warunkach szpitalnych). Dwóch pacjentów zostało wstępnie wykluczonych z analizy z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które zostały określone jako niezwiązane ze stosowaniem welaglucerazy alfa. U kolejnego pacjenta wystąpił incydent niedokrwienny w obrębie prawej półkuli mózgu, określony jako

I. Przegląd systematyczny badań.

			prawdopodobnie niezwiązany z zastosowanym leczeniem. Inny pacjent raportował występowanie bólu pleców w czasie infuzji dożylnych welaglucerazy alfa, co mogło być związane z podawaniem leku. Ból pleców występował tylko w czasie 3 pierwszych infuzji welaglucerazy alfa i nie był już raportowany w czasie kolejnych podań leku.
Wnioski	<p>Wyniki niniejszego badania wskazują, że zmiana enzymatycznej terapii zastępczej z imiglucerazy na welaglucerazę alfa podawaną w dawkach równoważnych było postępowaniem skutecznym u większości dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera. Zmniejszona liczba płytek krwi została szybko odnowiona, a aktywność chitotriozydazy uległa zmniejszeniu po jej przejściowym zwiększeniu w czasie wystąpienia niedoborów stosowanej wcześniej imiglucerazy. Poza wykazywaną skutecznością kliniczną, welagluceraza alfa charakteryzowała się również dobrym profilem bezpieczeństwa, co umożliwia stosowanie jej w warunkach domowych. Nie raportowano żadnych istotnych klinicznie działań niepożądanych, zarówno w wyniku pierwszych dwóch infuzji podanych w szpitalu, a także w wyniku około 600 infuzji dożylnych podanych w warunkach domowych. Welagluceraza alfa stanowi więc skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną w odniesieniu do imiglucerazy.</p>		

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań wtórnych

Tabela 66. Charakterystyka opracowań wtórnych [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
[61] Morris J.L., 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena działania farmakologicznego, skuteczności klinicznej oraz profile bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w ramach enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Gauchera typu I na podstawie dostępnych doniesień naukowych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli oraz pediatryczni z objawową chorobą Gauchera typu I.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Welagluceraza alfa</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy danych: MEDLINE, Cochrane databases oraz EMBASE (ostatnie wyszukiwanie: listopad 2011 roku) używając słowa kluczowego „<i>welaglucerase alfa</i>” w celu odnalezienia badań klinicznych opublikowanych w języku angielskim. Ze względu na ograniczoną liczbę zidentyfikowanych publikacji kontaktowano się również z producentem analizowanego preparatu (Shire Human Genetic Therapies, Inc.) w celu uzyskania dodatkowych, nieopublikowanych danych dotyczących zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono wszystkie zidentyfikowane doniesienia naukowe; analizę farmakokinetyczną [107], raport dotyczący programu <i>Early Access Program</i> [48] oraz 4 badania kliniczne fazy I-III o akronimach TKT025, TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 opisane w 5 pełnotekstowych publikacjach (ang. <i>peer-reviewed</i>), 3 publikacjach uzyskanych z rejestru badań klinicznych z dostępnymi wynikami oraz 2 abstraktach.</p> <p>W przeglądzie uwzględniono również informacje zawarte w charakterystyce produktu leczniczego.</p>	<p>W niniejszym przeglądzie przedstawiono i podsumowano wyniki dotyczące przede wszystkim skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa leczeniu choroby Gauchera typu I raportowane w 4 przeprowadzonych badaniach klinicznych, w których uwzględniano również analizę subpopulacji (m.in. pediatryczną) oraz fazy kontynuacji badania. Aktualnie, większość doniesień naukowych dotyczących analizowanej interwencji dostępna jest jedynie w formie abstraktów lub postaci wstępnych wyników w ramach rejestrów badań klinicznych. Pomimo małej liczby wiarygodnych doniesień naukowych, dostępne dane sugerują, że welagluceraza alfa wykazuje skuteczność kliniczną w zakresie osiągnięcia i utrzymania efektów terapeutycznych w leczeniu choroby Gauchera, zarówno u pacjentów wcześniej niepoddawanych enzymatycznej terapii zastępczej, jak i pacjentów leczonych uprzednio imiglucerazą. Welagluceraza alfa jest dobrze tolerowana przez pacjentów, co udokumentowano w referencyjnych badaniach klinicznych. Ponadto, na podstawie ograniczonych danych można wnioskować, że welagluceraza alfa jako produkt białkowy charakteryzuje się niskim potencjałem indukcji odpowiedzi immunologicznej za pomocą przeciwciał, co z kolei wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych wynikających z podania leku w postaci infuzji dożylniej i następowej reakcji immunologicznej z udziałem przeciwciał.</p>	<p>Do analizy klinicznej włączono wszystkie badania kliniczne dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera, które zostały uwzględnione w niniejszym przeglądzie.</p>
Opracowania przeglądowe				

<p>[62] Zimran A., 2011</p> <p>[63] Burrow T.A. et al., 2011</p> <p>[64] Pastores G.M., 2010</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Zestawienie i podsumowanie wyników badań farmakologicznych oraz badań klinicznych dotyczących welaglucerazy alfa stosowanej w leczeniu choroby Gauchera typu I.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli oraz pediatryczni z chorobą Gauchera typu I.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Welagluceraza alfa</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie przedstawiono informacji dotyczących metod wyszukiwania badań klinicznych uwzględnionych w niniejszych opracowaniach.</p> <p><u>Badania włączone:</u> W przeglądzie [62], [63] oraz [64] uwzględniono dane dotyczące właściwości chemicznych i strukturalnych welaglucerazy alfa, wyniki badań <i>in vitro</i>, badań farmakokinetycznych i metabolicznych przeprowadzonych na zwierzętach, a także badania farmakokinetyczne [107] oraz badań klinicznych o akronimach TKT025, TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 przeprowadzonych w populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.</p>	<p>W niniejszych opracowaniach przeglądowych przedstawiono wyniki wszystkich dostępnych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa welaglucerazy stosowanej w leczeniu choroby Gauchera typu I.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, że leczenie welaglucerazą alfa jest skuteczną oraz dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w ERT u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.</p> <p>Leczenie welaglucerazą alfa wiąże się z istotną statystycznie oraz stałą poprawą parametrów hematologicznych oraz wisceralnych, a także istotnymi klinicznie osiągnięciami i długoterminowym utrzymaniem kluczowych celów terapeutycznych, w tym: gęstości mineralnej kości oraz redukcji biomarkerów choroby w surowicy krwi. Ponadto, u pacjentów stosujących uprzednio imiglucerażę zmiana terapii na welaglucerażę alfa cechowała się dobrą tolerancją, a stałe parametry kliniczne zostały utrzymane.</p> <p>W opracowaniu [62] przedstawiono również etapy procesu wprowadzenia produktu leczniczego VPRIV®. (zawierającego welaglucerażę alfa do obrotu. W opracowaniu [64] podkreślono, że wprowadzenie na rynek leków welaglucerazy alfa (w wyniku tymczasowego braku dostępu do imiglucerazy) oraz uzyskane w ten sposób dane kliniczne umożliwią pacjentom, jak i lekarzom na wybór bardziej odpowiedniej metody leczenia. Inne rodzaje terapii, jak doustne podawanie inhibitorów syntezy substratów również stanowią dostępną opcję terapeutyczną (miglustat) lub znajdują się w ostatniej fazie badań klinicznej (eliglustat).</p> <p>Podsumowując, zwiększenie dostępności do zróżnicowanych, alternatywnych metod terapii i większej ilości leków może stanowić przyczynek do poprawy efektywności leczenia choroby Gauchera typu I, a tym samym wpłynąć na redukcję kosztów terapii.</p>	<p>Do analizy klinicznej włączono wszystkie badania kliniczne dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera, które zostały uwzględnione w niniejszych opracowaniach wtórnych.</p>
Raporty HTA				
<p>[65] Raport EPAR, (EMA)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) stanowi dokumentację do wniosku o rejestrację i dopuszczenie do obrotu w ramach procedury centralnej produktu leczniczego VPRIV® we wskazaniu: długotrwała, zastępcza terapia enzymatyczna u dorosłych i dzieci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.</p> <p>Preparat VPRIV® został desygnowany jako lek sierocy w czerwcu 2010 roku na mocy decyzji Unii Europejskiej (EU/3/10/752).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli oraz pediatryczni z chorobą Gauchera typu I.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie przedstawiono informacji dotyczących metod wyszukiwania badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> W raporcie EPAR przedstawione zostały informacje dotyczące procedur dopuszczenia analizowanego preparatu do obrotu, najważniejsze informacje dotyczące choroby Gauchera, metody wytwarzania welaglucerazy alfa metodą inżynierii genetycznej, metody oczyszczania i kontroli produktu ostatecznego, opis substancji pomocniczych, charakterystykę leku pod względem chemicznym, biologicznym i farmakologicznym, a następnie wyniki przedklinicznych badań farmakologicznych, farmakokinetycznych oraz toksykologicznych. W raporcie przedstawiono metody przeprowadzenia oraz szczegółowe wyniki zakończonych badań klinicznych o akronimach TKT025, TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039, a także wstępne dane z badania</p>	<p>W opracowaniu przedstawiono wszystkie dostępne wyniki dotyczące efektywności klinicznej welaglucerazy alfa stosowanej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.</p> <p>Podkreślono, że zmiany poziomu hemoglobiny, liczby płytek krwi oraz objętości narządów takich jak śledziona oraz wątroba stanowią istotne kliniczne oraz wystarczająco czułe punkty końcowe, będące miernikiem skuteczności zastosowanego leczenia, a poprawa w zakresie analizowanych parametrów odzwierciedla zmniejszenie nasilenia objawów choroby Gauchera typu I.</p> <p>Za wyjątkiem niespodziewanych zdarzeń niepożądanych, wystąpienie odpowiedzi humoralnej oraz reakcje związane z dożywlnym podaniem leku o charakterze białkowym są efektami najbardziej istotnymi dla oszacowania profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu oraz porównania bezpieczeństwa stosowania dwóch alternatywnych terapii ERT (vs imigluceraza).</p> <p>W podsumowaniu raportu zaznaczono, że leczenie pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I za pomocą welaglucerazy alfa wiąże się z uzyskaniem istotnych klinicznie korzyści terapeutycznych, co raportowano w czasie referencyjnych badań klinicznych. Zmiany analizowanych parametrów określono jako</p>	<p>Do analizy klinicznej włączono wszystkie badania kliniczne dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera, które zostały uwzględnione w raporcie EPAR.</p>

	Welagluceraza alfa	TKT025EXT, które dotyczyły oceny efektów klinicznych stosowania preparatu VPRIV® w zastępczej terapii enzymatycznej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Wskazano również na 2 badania, w przypadku których pełne wyniki są aktualnie niedostępne (HGT-GCB-044, HGT-GCB-058). Opisano również program postmarketingowych badań obserwacyjnych mających na celu szerszą ocenę profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa.	porównywalne do efektów wykazywanych przez imiglucerazę - standardowo stosowaną w enzymatycznej terapii zastępczej. W oparciu o dostępne dane dotyczące jakości wytwarzania, skuteczności klinicznej, analizy profilu bezpieczeństwa oraz dodatniego współczynnika korzyści do ryzyka, Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał decyzję o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) ze wskazaniem do stosowania w ramach zastępczej terapii enzymatycznej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.	
[66] <i>Health Canada</i> 2011, [67] <i>National Institute for Health Research</i> , 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) welaglucerazy alfa stosowanej w leczeniu choroby Gauchera typu I na podstawie dostępnych badań oraz wydanie rekomendacji odnośnie zastosowania preparatu w analizowanej populacji pacjentów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli oraz pediatryczni z chorobą Gauchera typu I.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Welagluceraza alfa</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie przedstawiono informacji dotyczących metod wyszukiwania badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> W raporcie opracowanym przez <i>Health Canada</i> [66] zestawiono wyniki badań przedklinicznych oraz badań klinicznych, na podstawie których wydano zezwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu VPRIV® (welagluceraza alfa) stosowanego w leczeniu choroby Gauchera typu I. Oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa dokonano w oparciu o wyniki 5 badań klinicznych o akronimach TKT025, TKT025EXT TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 obejmujących łącznie 94 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.</p> <p>W raporcie opracowanym przez NIHR [67] skrótkowo przedstawiono informacje dotyczące choroby Gauchera, w tym dane epidemiologiczne dla Wielkiej Brytanii, stosowane metody leczenia choroby oraz dane dotyczące welaglucerazy alfa tj. mechanizm działania oraz zestawienie charakterystyki i metodologii przeprowadzonych badań klinicznych fazy I/II oraz III (TKT025, TKT025EXT TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039), w których oceniano efekty kliniczne stosowania analizowanego preparatu u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.</p>	<p>Wyniki badań przytoczonych w raporcie opublikowanym przez <i>Health Canada</i> [66] wykazują, że welagluceraza alfa jest skuteczna w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera typu I, co udokumentowano na podstawie zmian parametrów takich jak, m.in.: wzrost poziomu hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, a także zmniejszenie objętości wątroby i śledziony. Zarówno dawka 60 u/kg, jak i 45 U/kg welaglucerazy alfa podawana dożylnie co drugi tydzień wykazywały skuteczność kliniczną mierzoną poprawą ogólnoustrojowych parametrów klinicznych, podczas gdy wyższa dawka preparatu powodowała lepszą odpowiedź kliniczną. Wykazano, że efekty kliniczne welaglucerazy alfa są długotrwałe i porównywalne do skuteczności imiglucerazy.</p> <p>Zarówno skuteczność, jak i profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu są zbliżone w populacji pacjentów dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych.</p> <p>W oparciu o dostępne dane należy wnioskować, że welagluceraza alfa cechuje się korzystnym profilem korzyści do ryzyka w ramach długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.</p> <p>W raporcie NIHR [67] podkreślono, że welagluceraza alfa stanowi racjonalną, dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów z chorobą Gauchera typu I, u których dotychczasowa terapia ERT jest źle tolerowana lub nieskuteczna.</p>	Do analizy klinicznej włączono wszystkie badania kliniczne dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera, które zostały uwzględnione w niniejszych opracowaniach.
Raporty FDA [68] <i>Chen I. et al.</i> , 2009 [69] <i>Vali B.D. et al.</i> , 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> Raport opracowany w ramach <i>New Drug Application</i> (NDA) w celu dostarczenia agencji <i>Food and Drug Administration</i> wszystkich dostępnych danych naukowych umożliwiających wydanie wniosku o dopuszczenie do obrotu w USA produktu leczniczego VPRIV® we wskazaniu: enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z chorobą Gauchera typu I. Raport</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie przedstawiono informacji dotyczących metod wyszukiwania badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> W opracowaniu [68] uwzględniono wszystkie badania, w których oceniano efekty kliniczne welaglucerazy alfa w dawce 60 U/kg m.c. w populacji pacjentów dorosłych i/lub pediatrycznych z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (TKT025, TKT025EXT TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039)</p>	<p>Na podstawie przedstawionych danych klinicznych autor raportu NDA rekomenduje dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego VPRIV® o statusie leku sierociego i stosowanego w leczeniu choroby Gauchera typu I w dawce 60 U/kg podawanej co 2 tygodnie w czasie 60-minutowego wlewu dożylnego.</p> <p>Wyniki 3 badań klinicznych stanowiły wystarczające dowody naukowe potwierdzające skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej u blisko 100 pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Analizowany preparat jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a korzyści kliniczne wynikające z terapii</p>	Do analizy klinicznej włączono wszystkie badania kliniczne dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera, które zostały uwzględnione w niniejszych opracowaniach.

	<p>stanowi zestawienie szczegółowych wyników badań klinicznych w zakresie oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa stosowanej w dawce 60 U/kg m.c.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli oraz pediatryczni z chorobą Gauchera typu I.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Welagluceraza alfa</p>		<p>przeważają nad ryzykiem wystąpienia określonych działań niepożądanych.</p> <p>Wyniki poszczególnych badań klinicznych o akronimach: TKT025, TKT025EXT TKT032, TKT034 oraz HGT-GCB-039 zostały wykorzystane i przedstawione w zasadniczej części niniejszej analizy klinicznej, a także w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa</p>	
Inne opracowania wtórne				
<p>[70] CADTH 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa preparatów stosowanych w zastępczej terapii enzymatycznej (ERT) oraz terapii polegającej na redukcji substratu (SRT) u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem choroby Gauchera.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Welagluceraza alfa, a także: imigluceraza, eliglustat oraz miglustat.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeprowadzono ograniczone wyszukiwanie danych literaturowych w bazie PubMed, Cochrane Library oraz <i>Centre Reviews and Dissemination</i> oraz kanadyjskie oraz międzynarodowe agencje oceny technologii medycznych (przeprowadzono także wyszukiwanie w Internecie). Poszukiwano raportów HTA, przeglądów systematycznych, meta-analiz, badań RCT oraz analiz dotyczących bezpieczeństwa. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim w okresie: 1 styczeń 1996 rok - 24 listopada 2011 rok.</p> <p>Wykluczono publikacje typu raporty i serie przypadków.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Z 13 zidentyfikowanych publikacji: 1 stanowiła raport HTA z przeglądem systematycznym, 1 – przegląd systematyczny z meta-analizą, 2 – dwa badania bez grupy kontrolnej, 9 – sześć randomizowanych badań klinicznych.</p> <p>5 badań RCT dotyczyło leczenia choroby Gauchera typu I, a 1 badanie - choroby Gauchera typu III. Zidentyfikowano tylko 1 badanie o akronimie HGT-GCB-039 dotyczące oceny efektów klinicznych stosowania welaglucerazy alfa w porównaniu z imiglucerazą.</p>	<p>Wytyczne kanadyjskie rekomendują enzymatyczną terapię zastępczą (ERT) jako metoda leczenia pierwszego wyboru u pacjentów z chorobą Gauchera. Welagluceraza alfa oraz imigluceraza to preparaty zarejestrowane w Kanadzie do stosowane w ERT. Terapia polegająca na redukcji substratu jest alternatywną opcją terapeutyczną, mającą na celu zahamowanie biosyntezy glukocerebrozydu. SRT jest aktualnie wskazane do stosowania u pacjentów z przeciwwskazaniem do enzymatycznej terapii zastępczej. Jedynym preparatem z tej grupy zarejestrowanym w Kanadzie jest miglustat (eliglustat jest się w trakcie procedury zatwierdzenia).</p> <p>Ograniczone dowody naukowe wskazują, że zastępcza terapia enzymatyczna w pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I wykazuje dużą skuteczność, a dołączenie do terapii ERT preparatów stosowanych w celu redukcji substratu nie wpływa na uzyskanie dodatkowych korzyści terapeutycznych. W odniesieniu do welaglucerazy alfa, wyniki badania o akronimie HGT-GCB-039 wskazują, że analizowany preparat stosowany w dawce 60 U/kg charakteryzuje się porównywalną skutecznością kliniczną do imiglucerazy w dawce 60 U/kg u pacjentów wcześniej nieleczonych za pomocą ERT.</p> <p>Podkreślono również, za raportem oceniającym EMA, że profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa oraz imiglucerazy jest zbliżony</p>	<p>Do analizy klinicznej włączono badanie kliniczne dotyczące zastosowania welaglucerazy alfa w porównaniu z imiglucerazą w leczeniu choroby Gauchera, które zostało zidentyfikowane w niniejszym opracowaniu.</p>

14.8. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

Tabela 67. Formularz oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych Turkia HB., et al., 2013 (o akronimach HGT-GCB-039) w skali *Jadad*.

[ref]	Badanie o akronimie HGT-GCB-039 [1]-[6]	
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	4	

14.9. Opis skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej

Tabela 68. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis		
Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short Form Health Survey</i>) dotyczący oceny jakości życia pacjentów (składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 domen)*	Nr	Oceniana domena	
	1	Funkcjonowanie fizyczne	
	2	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	
	3	Dolegliwości bólowe,	
	4	Ogólne poczucie zdrowia/ ogólna ocena stanu zdrowia	
	5	Witalność	
	6	Funkcjonowanie społeczne	
	7	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,	
	8	Poczucie zdrowia psychicznego.	
Kwestionariusz CHQ-PF50 (ang. <i>Childhood Health Questionnaire-parent form</i>) dotyczący oceny stanu zdrowia dzieci – wersja dla rodzica (składa się z 14 głównych domen i łącznie 50 pozycji)**	Nr	Oceniana domena	Ilość analizowanych pozycji
	1	Funkcjonowanie fizyczne	6
	2	Ograniczenie w pełnieniu ról społecznych z powodu zdrowia fizycznego	2
	3	Ogólne poczucie zdrowia/ ogólna ocena stanu zdrowia	6
	5	Dolegliwości bólowe/ dyskomfort	2
	6	Aktywność w rodzinie	6
	7	Ograniczenie w pełnieniu ról społecznych z powodu postaw i problemów emocjonalnych	3
	8	Wpływ rodziców – czas	3
	9	Wpływ rodziców – zachowania emocjonalne	3
	10	Poczucie własnej wartości	6
	11	Zdrowie psychiczne	5
	12	Zachowanie	6
	13	Relacje pomiędzy członkami rodziny	1
	14	Zmiany stanu zdrowia	1
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3***	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych: 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.		

*http://www.kardiologiapolska.pl/en/darmowy_pdf.phtml?id=81&indeks_art=2157; **http://qol.thoracic.org/sections/instruments/ae/pages/CHQP_F50.html; *** (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).

14.10. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 69. Ocena jakości danych z badania o akronimie HGT-GCB-039, w którym oceniono stosowanie welaglucerazy alfa w porównaniu do imiglucerazy w leczeniu choroby Gauchera typu I [1]-[6].

Welagluceraza alfa vs imigluceraza w dawkach 60 U/kg m.c. [1]-[6]	
Rodzaj badań: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, z podwójnym zamaskowaniem, typu IIA	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: mała liczebność próby, N=34	
Komentarz: brak opisu metody zamaskowania [1]	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (welagluceraza alfa vs imigluceraza*)	
Zmiana stężenia hemoglobiny [g/dl], N=34, Podgrupa dzieci, N=9 Podgrupa pacjentów dorosłych, N=25 Podgrupa kobiet, N=18 Podgrupa mężczyzn, N=16	różnica=0,135, jednostronny (97,5% CI: -598, ∞); p>0,05 różnica=-0,355 (95% CI: -1,909; 1,199); p>0,05 różnica=0,378 (95% CI: -0,444; 1,200); p>0,05 różnica =0,283 (95% CI: -0,424; 0,991); p>0,05 różnica=-0,031 (95% CI: -1,310; 1,248); p>0,05
Zmiana liczby płytek krwi [$\times 10^9/l$], N=34	różnica=-38,7 (95% CI: -88,4; 11,0); p>0,05
Zmiana względnej masy wątroby [%], N=34	różnica=-0,07 (95% CI: -0,43; 0,29); p>0,05
Zmiana względnej masy śledziony [%], N=14 [^]	różnica=0,08 (95% CI: -0,52; 0,68); p>0,05
Zmiana stężenia chitotriozydazy [nmol/ml/godzinę], N=34	różnica=1 069 (95% CI: -7 446; 9 583); p>0,05
Zmiana stężenia chemokiny CCL18 [ng/ml], N=34	różnica =146 (95% CI: -189; 480); p>0,05
Odpowiedź na leczenie	RB=0,94 (95% CI: 0,75; 1,22) ; p>0,05
Profil bezpieczeństwa (welagluceraza alfa vs imigluceraza**)	
Co najmniej 1 działanie niepożądane	RR=1,50 (95% CI: 0,33; 6,91); p>0,05
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z leczeniem	RR=1,33 (95% CI: 0,60; 3,06); p>0,05
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z infuzją dożylną	RR=1,25 (95% CI: 0,42; 3,75); p>0,05
Działania niepożądane o poważnym nasileniu	RR=1,00 (95% CI: 0,19; 5,22); p>0,05
Działania niepożądane zagrażające życiu	PetoOR=7,39 (95% CI: 0,15; 372,38); p>0,05
Ciężkie działania niepożądane	RR=1,50 (95% CI: 0,33; 6,91); p>0,05
Trombocytopenia o ciężkim nasileniu	RR=1,00 (95% CI: 0,11; 9,14); p>0,05
Infekcje i zakażenia (sepsa) o ciężkim nasileniu	PetoOR=0,14 (95% CI: 0,003; 6,820); p>0,05
Epizod uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych o ciężkim nasileniu	PetoOR=7,39 (95% CI: 0,15; 372,38); p>0,05
Alergiczne zapalenie skóry o ciężkim nasileniu	PetoOR =7,39 (95% CI: 0,15; 372,38); p>0,05
Obecność w surowicy krwi przeciwciał skierowanych przeciw egzogennemu enzymowi	PetoOR=0,11 (95% CI: 0,01; 0,87); p<0,05; NNT=5 (95% CI: 3; 41)

* różnicę pomiędzy obu lekami oszacowano za pomocą liniowego modelu mieszanego, wyniki przepisane z referencyjnych publikacji. ** obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^]do analizy włączono pacjenci bez splenektomii.

Autorzy opracowania określili jakość wyników raportowanych w wielośrodkowym badaniu klinicznym o akronimie HGT-GCB-039, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa w bezpośrednim porównaniu do imiglucerazy jako wysoką ze względu na zastosowanie w badaniu randomizacji oraz podwójnego zamaskowania. Z takich samych względów poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Tabela 70. Ocena jakości danych z badania o akronimie TKT032, w którym oceniono stosowanie welaglucerazy alfa w różnych dawkach w leczeniu choroby Gauchera typu I [23]-[27].

Welagluceraza alfa; porównanie dwóch różnych dawek tj. 45 oraz 60U/kg m.c. [23]-[27]	
Rodzaj badań: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, z podwójnym zamaskowaniem, typu IIA	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: mała liczebność próby, N=25, brak poszukiwanej grupy kontrolnej (stosującej imiglucerażę)	
Komentarz: brak opisu metody zamaskowania, podano opis metody randomizacji (centralna ze stratyfikacją)	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (zmiana względem wartości wyjściowych)	
<u>Zmiany stężenia hemoglobiny [g/dl], N=25.</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12 <u>Subpopulacja dzieci, N=7</u> 45 U/kg m.c., N=3; 60 U/kg m.c., N=4 <u>Subpopulacja kobiet, N=10</u> 45 U/kg m.c., N=5; 60 U/kg m.c., N=5 <u>Subpopulacja mężczyzn, N=15</u> 45 U/kg m.c., N=7; 60 U/kg m.c., N=8	+2,44 [1,49; 3,39], p<0,001; +2,43 [1,72; 3,14], p<0,001 +2,77 (95% CI:-0,99; 6,53); +1,74 (95% CI:0,72; 2,78), + 1,88 (95% CI:0,98; 2,78); + 1,94 (95% CI:0,96; 2,92) + 2,79 (95% CI:1,21; 4,37); + 2,78 (95% CI:1,63; 3,93]
<u>Zmiany liczby płytek krwi [$\times 10^9/l$], N=25</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12 <u>Podgrupa dzieci, N=7</u> 45 U/kg m.c., N=3; 60 U/kg m.c., N=4	+ 40,9 [11,2; 70,6], p=0,01; +50,9 [24,0; 77,8], p=0,002 +60,3 (95% CI:-103,1; 223,7); +49,9 (95% CI:-32,1; 131,9)
<u>Zmiany względnej masy wątroby [% masy ciała], N=25</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12 <u>Podgrupa dzieci, N=7</u> 45 U/kg m.c., N=3; 60 U/kg m.c., N=4	-0,30 ± 0,29, p=0,31; -0,84 ± 0,33, p=0,03 -0,3 (95% CI:-1,7; 1,1); -0,7 (95% CI:-1,4; 0,0)
<u>Zmiany względnej masy śledziony [% masy ciała], N=25</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12 <u>Podgrupa dzieci, N=7</u> 45 U/kg m.c., N=3; 60 U/kg m.c., N=4	-1,87 ± 0,60, p=0,009; -1,92 ± 0,51, p=0,003 -0,7 (95% CI:-0,26; 1,2); -2,1 (95% CI:-5,3; 1,1)
<u>Zmiany stężenia chitotriozydazy [nmol/ml/godzinę], N=22</u> 45 U/kg m.c., N=11; 60 U/kg m.c., N=11	-82,6%; 95% CI: -91,2; -74,1, p<0,001; -60,0%; 95% CI: -73,3; -46,6, p<0,001
<u>Zmiany stężenia chemokiny [ng/ml], N=25</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12	-46,8%; 95% CI: -63,4; -30,2, p<0,001; -66,0%; 95% CI: -77,8; -54,2, p<0,001
Profil bezpieczeństwa	
<u>≥ 1 działanie niepożądane</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12; suma, N=25	11 (84,6%); 12 (100%); 23 (92%)
<u>≥ 1 działanie niepożądane związane z leczeniem</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12; suma, N=25	9 (69,2%); 6 (50%); 15 (60%)
<u>≥ 1 działanie niepożądane związane z infuzją</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12; suma, N=25	8 (61,5%); 6 (50%); 14 (56%)
<u>≥ 1 działanie niepożądane o poważnym nasileniu lub zagrażające życiu</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12; suma, N=25	2 (15,4%); 0 (0,0%); 2 (8%)
<u>≥ 1 ciężkie działanie niepożądane</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12; suma, N=25	0 (0,0%); 1 (8,3%); 1 (4%)
<u>Immunogenność</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12; suma, N=25	1 (7,7%), 0 (0,0%); 1 (4%)
<u>Jakiegolwiek działania niepożądane związane z leczeniem</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12, suma, N=25	ból głowy, ból stawów, wynaczynienia i bóle pleców: 2/13 (15%); ból głowy i hipotensja: 2/12 (17%); bóle głowy: 4/25 (6%); niedociśnienie i wynaczynienia: 3/25 (12%); trombocytopenia, zawroty głowy, tachykardia, senność, nadciśnienie, bóle pleców, bóle stawów i uczucie zimna: 2/25 (8%)
<u>Działania niepożądane wywołane infuzją</u> 45 U/kg m.c., N=13; 60 U/kg m.c., N=12; suma, N=25	ból głowy, stawów i pleców: 2/13 (15%); niedociśnienie: 2/12 (17%); ból głowy i hipotensja: 3/25 (12%)

Jakość wyników raportowanych w wielośrodkowym badaniu o akronimie TKT032, w którym oceniano efekty kliniczne 2 różnych dawek welaglucerazy alfa stosowanej w grupach równoległych oceniono jako średnią pomimo zastosowania w badaniu randomizacji oraz podwójnego zamaskowania (badanie nie zostało zaprojektowane w celu statystycznego porównania efektów klinicznych wykazywanych

przez różne dawki welagluceraży alfa), natomiast poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony na poziomie B.

Tabela 71. Ocena jakości danych z badania o akronimie HGT-GCB-044, w którym oceniono długoterminowe stosowanie welagluceraży alfa u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy brali wcześniej udział w badaniach klinicznych o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039 [28]-[36].

Welagluceraza alfa w dawce 60 U/kg m.c. (2 lata enzymatycznej terapii zastępczej) [28]-[36]	
Rodzaj badań: międzynarodowe, otwarte badanie kliniczne III fazy, bez grupy kontrolnej oraz zamaskowania, typu IIC	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: mała liczebność próby, brak grupy kontrolnej	
Komentarz: badanie zakończone, którego wyniki nie zostały jeszcze w pełni opublikowane (brak pełnotekstowych publikacji), wyniki przedstawiono w oparciu o materiały konferencyjne	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (zmiana względem wartości wyjściowych)	
Zmiany stężenia hemoglobiny [g/dl] Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, którzy otrzymywali welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c. Populacja ogólna, N=27 Subpopulacja dzieci, N=6 Pacjenci z badania o akronimie HGT-GCB-039 Populacja ogólna, N=32*	+2,47 g/dl [95% CI: +2,00; +2,93] +2,50 g/dl [95% CI: +1,86; +3,14] +1,98 g/dl
Zmiany liczby płytek krwi [$\times 10^9/l$] Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, którzy otrzymywali welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c. Populacja ogólna, N=27 Podgrupa dzieci, N=6 Pacjenci z badania o akronimie HGT-GCB-039 Populacja ogólna, N=32*	+114,8% [95% CI: +78,5%; +151,1%] +95,3% [95% CI: +13,5%; +177,0%] +164 $\times 10^9/l$
Zmiany względnej masy wątroby [% masy ciała] Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, którzy otrzymywali welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c. Populacja ogólna, N=27 Podgrupa dzieci, N=6 Pacjenci z badania o akronimie HGT-GCB-039 Populacja ogólna, N=32*	-28,3% [95% CI: -34,0%; -22,5%] -29,1% [95% CI: -40,5%; -17,8%] -1,67%
Zmiany względnej masy śledziony [% masy ciała] Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, którzy otrzymywali welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c. Populacja ogólna, N=18 Podgrupa dzieci, N=6 Pacjenci z badania o akronimie HGT-GCB-039 Populacja ogólna, N=23*	-67,1% [95% CI: -72,5%; -61,6%] -69,5% [95% CI: -84,9%; -54,1%] -3,63%
Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, którzy otrzymywali welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c. Zmiany aktywności chitotriozydazy [nmol/ml/godzinę], N=26	-86,7% [95% CI: -91,7%; -81,8%]
Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, którzy otrzymywali welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c. Zmiany stężenia chemokiny [ng/ml], N=27	-84,6% [95% CI: -88,2%; -81,0%]
Osiągnięcie 4 kluczowych celów terapeutycznych w czasie 2 lat terapii welaglucerażą alfa w dawce 60 U/kg m.c. Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, N=27 Pacjenci z badania o akronimie HGT-GCB-039, N=32*	25 (93%) 31 (96,8%)
Profil bezpieczeństwa	
≥ 1 działanie niepożądane związane z leczeniem Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, N=27	14 (52%)
≥ 1 działanie niepożądane związane z infuzją Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, N=27	11 (41%)
≥ 1 działanie niepożądane o poważnym nasileniu Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, N=27	5 (19%)
≥ 1 ciężkie działanie niepożądane Pacjenci z badań o akronimach TKT032 oraz HGT-GCB-039, N=27 Pacjenci z badania o akronimie HGT-GCB-039, N=32*	6 (22%) [1 związane z leczeniem] 6 (18,75%) [niezwiązane z leczeniem]

* dane dotyczą także grupy pacjentów, którzy w ramach badania o akronimie HGT-GCB-039 przez okres 9 miesięcy stosowali imiglucerażę, a od 9. do 24. miesiąca tj. w czasie trwania badania o akronimie HGT-GCB-044 przyjmowali welaglucerażę alfa w dawce 60 U/kg m.c.

Jakość wyników raportowanych w wielośrodkowym badaniu o akronimie HGT-GCB-044, w którym oceniano efekty kliniczne długoterminowego stosowania welaglucerazy alfa oceniono jako niską ze względu na brak grupy kontrolnej i otwarty charakter próby klinicznej. Siłę dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C określono na poziomie B (badanie nierandomizowane).

Tabela 72. Ocena jakości danych z badania o akronimie TKT034, w którym oceniono stosowanie welaglucerazy alfa w zastępstwie imiglucerazy u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [37]-[47].

Welagluceraza alfa w zakresie dawek 15-60 U/kg m.c. po wcześniejszym leczeniu imiglucerażą [37]-[47]	
Rodzaj badań: międzynarodowe, otwarte badanie kliniczne III fazy, typu IIC	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak randomizacji, brak zamaskowania, brak grupy kontrolnej, mała liczebność próby, N=40	
Komentarz: badanie otwarte, nierandomizowane	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (zmiana względem wartości wyjściowych)	
Zmiana stężenia hemoglobiny [g/dl], N=40	-0,1 (90% CI: -0,3; 0,1); istotna klinicznie
Procentowa zmiana liczby płytek krwi [$\times 10^9/l$], N=40	+7% (90% CI: 0,5; 13,5%); istotna klinicznie
Zmiana względnej masy wątroby [%], N=40	-5,6% (90% CI: -10,8; -0,4%); istotna klinicznie
Zmiana względnej masy śledziony [%], N=40	0,0 % (90% CI: -2,6; 2,6%); istotna klinicznie
Profil bezpieczeństwa	
<u>≥ 1 działanie niepożądane</u> 15 U/kg m.c., N=14; 30 U/kg m.c., N=12; 45 U/kg m.c., N=7, 60 U/kg m.c., N=7; suma N=40	11 (79%); 11 (92%); 6 (86%); 6 (86%); 34 (85%)
<u>≥ 1 działanie niepożądane związane z leczeniem</u> 15 U/kg m.c., N=14; 30 U/kg m.c., N=12; 45 U/kg m.c., N=7; 60 U/kg m.c., N=7; suma N=40	5 (36%); 3 (25%); 2 (29%); 1 (14%); 11 (28%)
<u>≥ 1 działanie niepożądane związane z infuzją</u> 15 U/kg m.c., N=14; 30 U/kg m.c., N=12; 45 U/kg m.c., N=7, 60 U/kg m.c., N=7; suma N=40	5 (36%); 2 (17%); 1 (14%); 1 (14%); 9 (23%)
<u>≥ 1 działanie niepożądane o poważnym nasileniu</u> 15 U/kg m.c., N=14; 30 U/kg m.c., N=12; 45 U/kg m.c., N=7, 60 U/kg m.c., N=7; suma N=40	0 (0,0%); 2 (17%); 1 (14%); 2 (29%); 5 (13%)
<u>≥ 1 ciężkie działanie niepożądane</u> 15 U/kg m.c., N=14; 30 U/kg m.c., N=12; 45 U/kg m.c., N=7, 60 U/kg m.c., N=7; suma N=40	0 (0,0%); 1 (8%); 3 (43%); 0 (0,0%); 4 (10,0%)
<u>Przerwanie dalszego leczenia</u> 15 U/kg m.c., N=14; 30 U/kg m.c., N=12; 45 U/kg m.c., N=7, 60 U/kg m.c., N=7; suma N=40	0 (0,0%); 0 (0,0%); 1 (14%); 0 (0,0%); 1 (3%)
<u>Immunoogenność (pojawienie się przeciwciał skierowanych przeciw welaglucerazie alfa)</u> Suma, N=40	0%

Jakość wyników z wielośrodkowego badania o akronimie TKT034, w którym oceniano efekty kliniczne welaglucerazy alfa stosowanej w populacji pacjentów otrzymujących wcześniej imiglucerażę oceniono jako niską ze względu na otwarty charakter próby klinicznej, brak randomizacji oraz grupy kontrolnej. Poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C zakwalifikowano jako B (badanie nierandomizowane).

Tabela 73. Ocena jakości danych z badań o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT, w którym oceniono stosowanie welaglucerazy alfa w długoterminowym w leczeniu choroby Gauchera typu I [7]-[22].

Welaglyceraza alfa w dawkach 15, 30 lub 60 U/kg m.c. w długoterminowym leczeniu substytucyjnym [7]-[22]	
Rodzaj badań: otwarte badanie kliniczne III fazy, typu IIC	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak randomizacji, zamaskowania, grupy kontrolnej, mała liczebność, N=12 (TKT025), N=10 (kontynuacja TKT025EXT)	
Komentarz: badanie opisane w 3 artykułach pełnotekstowych i licznych abstraktach konferencyjnych	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna; badanie o akronimie TKT025 (zmiany względem wartości wyjściowych)	
Stężenie hemoglobiny [g/dl], N=12 początek badania; 13 tydzień; 25 tydzień; 9 miesiąc	11,6 \pm 1,3; +1,2 (11%); +1,9 (16%); +2,2 \pm 0,9 (+19,2%), p<0,001
Liczba płytek krwi [$\times 10^9/l$], N=12 początek badania; 13 tydzień; 25 tydzień; 9 miesiąc	57,3 \pm 12; +9 (15%); +23 (38%); +38 \pm 31 (67,6%), p=0,001
Zmiana względnej masy wątroby [% masy ciała], N=12	-18,2%; p<0,001
Zmiana względnej masy śledziony [% masy ciała], N=12	-49,5%; p<0,001
Zmiana stężenia chitotriozydazy [nmol/ml/godzinę]; N=12 (analiza: 9 miesiąc)	-74%
Zmiana stężenia chemokiny CCL18 [ng/ml], N=12 (analiza: 9 miesiąc)	-55%
Profil bezpieczeństwa; badanie o akronimie TKT025	
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	zawroty głowy: 3/12 (25%); bóle pleców, bóle kostne, bóle głowy, wzrost temperatury, nudności: 2/12 (17%); bóle brzucha, osłabienie, migrena, ból kończyn i drżenie: 1/12 (8%)
Działania niepożądane związane z infuzją	zawroty głowy, bóle pleców, bóle kostne, bóle głowy i gorączka: 2/12 (17%); nudności, bóle brzucha, osłabienie, migrena, ból w kończynach i drżenie: 1/12 (8%)
Działania niepożądane ogółem	bóle głowy, zawroty głowy, bóle kostne: 42%; bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, bóle brzucha, grypa i osłabienie: 25%
Skuteczność kliniczna: badanie o akronimie TKT025EXT; procentowe zmiany względem wartości wyjściowych	
30 miesiąc leczenia, N=10 Zmiana stężenia hemoglobiny [g/dl], Zmiana liczby płytek krwi [$\times 10^9/l$], Zmiana względnej masy wątroby [% masy ciała], Zmiana względnej masy śledziony [% masy ciała]	+ 18,7%; p=0,004, + 154,0%; p=0,004, + 21,7%, + 21,7%
48 miesiąc leczenia, N=10 Zmiana stężenia hemoglobiny [g/dl], Zmiana liczby płytek krwi [$\times 10^9/l$], Zmiana względnej masy wątroby [% masy ciała], Zmiana względnej masy śledziony [% masy ciała]	+ 21,7%; + 157,8%; - 42,8%; - 79,3%; p<0,04
57 miesiąc leczenia, N=10 Zmiana względnej masy wątroby [% masy ciała], Zmiana względnej masy śledziony [% masy ciała]	- 38,8%, - 74,0%
60 miesiąc leczenia, N=10 Zmiana stężenia hemoglobiny [g/dl], Zmiana liczby płytek krwi [$\times 10^9/l$]	+ 21,3%, + 157,2%
Osiągnięte cele terapeutyczne początek badania vs po 4 latach leczenia (N=8); Stężenie hemoglobiny i względna masa wątroby Liczba płytek krwi i względna masa śledziony	4/8 (50%) vs 8/8 (100%), 0/8 (0%) vs 8/8 (100%)
Mineralna gęstość kości; zmiany patologiczne; początek badania vs 69. miesiąc leczenia (N=6), Odcinek lędźwiowy kręgosłupa: - osteoporoza [n/N] - osteopenia [n/N] Szyjka kości udowej: - osteoporoza [n/N] - osteopenia [n/N]	0/6 (0%) vs 0/6 (0%), 2/6 (33,3%) vs 0/6 (0%), 1/6 (16,7%) vs 0/6 (0%), 1/6 (16,7%) vs 1/6 (16,7%)
Mineralna gęstość kości; zmiana wskaźnika z-score względem wartości wyjściowych w 69. miesiącu terapii: - odcinek lędźwiowy kręgosłupa - szyjka kości udowej	0,68 (95% CI: 0,35; 1,01); p=0,05, 0,40 (95% CI: 0,18; 0,62); p<0,05
Profil bezpieczeństwa; badanie o akronimie TKT025EXT	

Jakiegokolwiek działania niepożądane	bóle stawów: 8/10 (80%); bóle pleców i gorączka: 6/10 (60%); bóle głowy, bóle brzucha i zapalenie nosogardzieli: 5/10 (50%); grypa, ból w kończynach, krwawienie dziąseł, zmęczenie i nudności: 4/10 (40%)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	drżenie, bóle kończyn, zmęczenie: 2/10 (20%)
Działania niepożądane wywołane infuzją	drżenie, bóle kończyn: 2/10 (20%)
Ciężkie działania niepożądane	7 zdarzeń niepożądanych u 4/10 (40%) pacjentów
Działania niepożądane o poważnym nasileniu	3 zdarzenia niepożądane tj. silny ból głowy oraz stawów i martwica kości u 2/10 (20%) pacjentów
Domowa terapia	7/10 (70%) pacjentów otrzymało przynajmniej jedną infuzję w domu
Immunogenność, N=10	0%

Jakość wyników z wielośrodkowych badań o akronimach TKT025 oraz TKT025EXT, w których oceniano efekty kliniczne welaglucerazy alfa w populacji dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych oceniono jako niską ze względu na otwarty charakter długoterminowej próby klinicznej, brak randomizacji, jak i grupy kontrolnej. Siłę dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C określono na poziomie B (badanie nierandomizowane).

Tabela 74. Ocena jakości danych z badania retrospektywnego [49]

Welagluceraza alfa [29]	
Rodzaj badań: badanie retrospektywne, typu IVD	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: analiza retrospektywna, mała liczebność próby, N=32 (pacjenci z 2 ośrodków klinicznych)	
Komentarz: badanie nie zostało przeprowadzone w oparciu o szczegółowy protokół, brak dokładnej analizy ilościowej (analizy zmian względem wartości początkowych)	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Poziom hemoglobiny	- stały (u wszystkich pacjentów w okresie niedostępności imiglucerazy oraz w czasie zmiany terapii na welaglucerazę alfa)
Liczba płytek krwi	- redukcja u 2 pacjentów w czasie wcześniejszej terapii imiglucerażą, - redukcja u 3 pacjentów w okresie niedostępności imiglucerazy, - stabilizacja u 1 pacjenta po zmianie terapii na welaglucerazę alfa, - wzrost u 3 pacjentów po zmianie terapii na welaglucerazę alfa, - wzrost u 2 pacjentów z wcześniejszą prawidłową liczbą płytek krwi
Aktywność chitotriozydazy	- redukcja u 3 pacjentów w czasie wcześniejszej terapii imiglucerażą, - wzrost u 4 pacjentów w okresie niedostępności imiglucerazy, - redukcja ($\geq 30\%$) u 2 pacjentów po zmianie terapii na welaglucerazę alfa
Nasilenie hepatosplenomegalii	- przejściowy wzrost względnej masy wątroby u 5 pacjentów po zmianie terapii, a następnie stabilizacja w trakcie trwania leczenia, - przejściowy wzrost względnej masy śledziony u 1 pacjenta po zmianie terapii, - redukcja względnej masy śledziony ($\geq 10\%$) w trakcie leczenia welaglucerażą alfa
Profil bezpieczeństwa	
W analizie nie uwzględniono 2 pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych określonych jako niezwiązane ze zmianą terapii. Dodatkowo, u 1 pacjenta wystąpił epizod niedokrwienny w obrębie prawej półkuli mózgu (niezwiązany z leczeniem), a u kolejnego pacjenta w czasie pierwszych 3 infuzji leku występowały bóle pleców, które następnie ustąpiły.	

Jakość wyników retrospektywnego badania o opisowym charakterze, bez grupy kontrolnej [49] oceniono jako niską.

14.11. Tabele pomocnicze

Tabela 75. Cele terapeutyczne w leczeniu choroby Gauchera typu I [9], [34].

Parametr	Cel terapeutyczny
Stężenie hemoglobiny	<ul style="list-style-type: none"> ≥11,0 g/dl w przypadku kobiet i dzieci (≤12 roku życia) ≥12,0 g/dl u mężczyzn
Liczba płytek krwi u pacjentów z zachowaną śledzioną	<ul style="list-style-type: none"> wyjściowe ≥120 x10⁹/l; utrzymanie wartości ≥120 x10⁹/l, umiarkowana trombocytopenia wyjściowa (60 - 120 x10⁹/l): 1,5-2 – krotny wzrost po 1 roku leczenia oraz utrzymanie liczby płytek krwi w dolnych granicach normy po 2 latach leczenia, poważna trombocytopenia wyjściowa: (<60 - 120 x10⁹/l): 1,5-2 – krotny wzrost po 1 roku leczenia oraz 2-krotny wzrost po 2 latach leczenia, dodatkowa poprawa spodziewana jest po 2-5 latach leczenia.
Liczba płytek krwi u pacjentów po splenektomii	≥120 x10 ⁹ /l
Hepatomegalia	<ul style="list-style-type: none"> redukcja oraz utrzymanie objętości wątroby w granicach 1,0-1,5 wartości normy, redukcja objętości wątroby o 20-30% po 1-2 latach leczenia oraz o 30-40% po 3-5 latach leczenia
Splenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> redukcja oraz utrzymanie objętości śledziony ≤2-8 x wartości normalnych, redukcja objętości śledziony o 30-50% po 1 roku leczenia oraz o 50-60% po 2-5 latach leczenia
Patologiczne zmiany kostne	<ul style="list-style-type: none"> wzrost gęstości mineralnej kości po 3-5 latach terapii

Tabela 76. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 77. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:	Zwiększ punktację w przypadku, gdy:			
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1		
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędu reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

Tabela 78. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 79. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 80. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness. ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 81. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: _____

Szczegóły badania		
Kod badania; Autorzy; Tytuł; Szczegóły dotyczące publikacji.		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania: Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacje o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.