

# Analiza Kliniczna

## Replagal<sup>®</sup> (agalzydaza $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów  
z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

## Wykonawca

---

[Redacted text]

## Autorzy

---

[Redacted text]

## Konflikt interesów

---

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 20 kwietnia 2018 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	9
ANALIZA KLINICZNA .....	24
1 Cel opracowania.....	25
2 Metodyka .....	25
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	25
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	25
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	26
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	28
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	29
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	29
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych.....	30
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	30
2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	30
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych.....	30
2.5 Analiza statystyczna .....	31
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	33
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	59
5 Badania z randomizacją.....	62
5.1 Opis metodyki włączonych badań.....	62
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	69
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	69
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	70
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	74
5.4 Skuteczność kliniczna.....	76
5.4.1 Ocena czynności nerek.....	78
5.4.2 Ocena histopatologii nerek.....	81
5.4.3 Ocena parametrów sercowych.....	83
5.4.4 Odsetek chorych ze zdarzeniem klinicznym .....	85

5.4.5	Ocena stężenia Gb3.....	86
5.4.6	Ocena spichrzania Gb3.....	90
5.4.7	Ocena bólu.....	92
5.4.7.1	Kwestionariusz The Brief Pain Inventory.....	92
5.4.7.2	Kwestionariusz McGilla.....	93
5.4.8	Ocena stosowania leków przeciwbólowych.....	93
5.4.9	Ocena masy ciała.....	95
5.4.10	Ocena czucia ciepła i zimna oraz czucia wibracji.....	96
5.4.11	Ocena przewodnictwa nerwowego.....	96
5.4.12	Ocena wydzielania potu.....	97
5.4.13	Ocena jakości życia.....	97
5.5	Bezpieczeństwo.....	98
5.5.1	Ocena bezpieczeństwa AGA-a.....	98
5.5.2	Ocena bezpieczeństwa AGA-b.....	100
5.5.2.1	Poszczególne AEs.....	100
5.5.2.2	Serokonwersja.....	106
5.5.2.3	Zgony.....	107
6	Badania na podstawie rejestrów medycznych.....	108
6.1	Opis metodyki włączonych badań.....	108
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	117
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	117
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	120
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	125
6.4	Skuteczność kliniczna.....	126
6.4.1	Czas do wystąpienia istotnego zdarzenia w przebiegu choroby Fabry’ego.....	126
6.4.2	Odpowiedź na leczenie.....	134
6.4.3	Progresja nefropatii.....	135
6.4.4	Progresja kardiomiopatii.....	143
6.4.5	Progresja neuropatii.....	146
6.4.6	Ocena jakości życia.....	147
6.4.7	Ocena nasilenia bólu.....	148
6.5	Bezpieczeństwo.....	150

7	Badania bez randomizacji.....	154
7.1	Opis metodyki włączonych badań.....	154
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	156
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	156
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	157
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	159
7.4	Skuteczność kliniczna.....	160
7.4.1	Częstość zdarzeń klinicznych .....	160
7.4.2	Ocena czynności nerek.....	161
7.4.3	Objawy sercowe .....	162
7.4.4	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu .....	162
7.4.5	Stężenie Gb3 .....	162
7.4.6	Ocena obecności przeciwciał.....	162
7.5	Bezpieczeństwo .....	163
8	Badania w populacji dzieci chorych na FD.....	166
8.1	Opis metodyki włączonych badań.....	167
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	171
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	171
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	173
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	176
8.4	Skuteczność kliniczna.....	176
8.4.1	Objawy nerkowe.....	176
8.4.2	Objawy sercowe .....	179
8.4.3	Neuropatia autonomicznego układu nerwowego (AAN).....	181
8.4.4	Wpływ objawów na jakość życia – PROs.....	182
8.4.5	Ocena bólu – narzędzie <i>Brief Pain Inventory</i> (BPI).....	182
8.4.6	Ocena pozostałych objawów.....	184
8.4.6.1	Badanie <i>Ramaswami 2012</i> .....	184
8.4.6.2	Badanie <i>Ramaswami 2007</i> .....	186
8.4.6.3	Badanie <i>Hoffmann 2007a</i> .....	187
8.4.6.4	Faza wydłużona <i>TKT029 (Schiffmann 2010)</i> .....	187
8.4.7	Pomiar pocenia się .....	187

8.4.8	Stężenie Gb3 w osoczu lub moczu .....	189
8.5	Bezpieczeństwo .....	190
8.5.1	Zdarzenia niepożądane związane z wlewem (IRAEs) .....	191
8.5.2	Zdarzenia niepożądane (AEs).....	191
8.5.3	Przeciwciała przeciwko $\alpha$ -galaktozydazie A .....	195
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	197
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	200
11	Badania w toku.....	202
12	Wyniki .....	204
13	Dyskusja .....	221
14	Ograniczenia przeprowadzonej analizy .....	227
15	Wnioski końcowe .....	229
16	Załączniki .....	230
16.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	230
16.1.1	Narzędzie „risk of bias” .....	230
16.1.2	Skala Jadad .....	231
16.1.3	Skala NICE .....	231
16.1.4	Skala AMSTAR .....	232
16.1.5	Narzędzie Brief Pain Inventory (BPI) .....	238
16.1.6	Kwestionariusz SF-36 .....	239
16.1.1	Kwestionariusz McGill’a .....	239
16.1.2	Stadia zaawansowania przewlekłej choroby nerek (CKD) .....	239
16.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	241
16.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	245
16.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 248	
16.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu .....	263
16.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów .....	264
16.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	265
16.8	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....	266
16.8.1	Badania z randomizacją.....	266

---

16.8.2	Badania na podstawie rejestrów medycznych .....	277
16.8.3	Badania bez randomizacji.....	295
16.8.4	Badania w populacji dzieci .....	302
16.9	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	317
Spis Tabel .....		318
Spis Wykresów .....		323
Piśmiennictwo.....		324

## Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AAN	Neuropatia autonomicznego układu nerwowego (z ang. <i>Autonomic Neuropathy</i> )
AGA-a	Agalzydaza alfa (produkt Replagal)
AGA-b	Agalzydaza beta (produkt Fabrazyme)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
BPI	Narzędzie <i>The Brief Pain Inventory</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
eGFR	Szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EOW	Co 2 tygodnie (z ang. <i>Every Other Week</i> )
ERT	Enzymatyczna terapia zastępcza (z ang. <i>Enzyme-Replacement Therapy</i> )
EW	Co tydzień (z ang. <i>Every Week</i> )
FD	Choroba Fabry'ego (z ang. <i>Fabry Disease</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FOS	Rejestr <i>Fabry Outcome Survey</i>
FPHQ	Kwestionariusz <i>Pediatric Health and Pain Questionnaire</i> służący do oceny objawów związanych z chorobą Fabry'ego u dzieci
FR	Rejestr <i>Fabry Registry</i>
GALA	Alfa-galaktozydaza A (z ang. <i>α-galactosidase A</i> )
Gb3	Globotriaosylceramid (z ang. <i>Globotriaosylceramide</i> )
GFR	Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i> )
GI	Żołądkowo-jelitowy (z ang. <i>Gastro-Intestinal</i> )
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HRV	Zmienność rytmu zatokowego (z ang. <i>Heart Rate Variability</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HUI	Indeks użyteczności zdrowotnej (z ang. <i>Health Utility Index</i> )
IgE	Immunoglobuliny E
IgG	Immunoglobuliny G



IRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z wlewem leku (z ang. <i>Infusion-Related Adverse Events</i> )
IS	Istotne statystycznie
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
LSD	Lizosomalne choroby spichrzeniowe (z ang. <i>Lysosomal Storage Diseases</i> )
LVH	Hipertrofia lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Hypertrophy</i> )
LVM	Masa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Mass</i> )
LVMi	Wskaźnik masy lewej komory serca z dopasowaniem dla wzrostu (z ang. <i>Left Ventricular Mass Indexed For Height</i> )
LVMi	Wskaźnik masy lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Mass Index</i> )
mc.	Masa ciała
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MFS	Wskaźnik kurczliwości środkowej warstwy mięśnia sercowego (z ang. <i>Midwall Fractional Shortening</i> )
miTT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
prQoL	Jakość życia związana z bólem (z ang. <i>pain-related Quality of Life</i> )
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )

---

RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SSIEM	<i>Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism</i>
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )

## Streszczenie

### Cel

[REDACTED]

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz), dotyczących oceny leku Replagal® w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej leku Replagal® włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – [REDACTED]
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – Produkt Replagal – agalzydaza alfa (AGA-a), podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień (EOW), we wlewach dożylnych (IV) trwających około 40 minut, Enzymatyczna Terapia Zastępcza (ERT, z ang. *Enzyme Replacement Therapy*): Replagal i Fabrazyme, w przypadku badań bez randomizacji, w których wyniki podano łącznie dla obu leków;
- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – brak leczenia przyczynowego/placebo;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – przeżycie całkowite, wystąpienie specyficznych powikłań narządowych, czas do ich wystąpienia, nasilenie i ocena progresji – powikłania nerkowe, sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, ból neuropatyczny i zużycie leków przeciwbólowych, ocena stężenia Gb3 w surowicy i osadzie moczu, ocena spichrzania Gb3 w tkankach, przewodnictwo nerwowe, czucie temperatury i wibracji, wydzielanie potu, jakość życia, ocena bezpieczeństwa.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów (w populacji  $\geq 10$  pacjentów). Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów. Włączono również badania bez randomizacji, prowadzone w populacji dorosłych (kryteria: przynajmniej 1 rok leczenia i przynajmniej 100 chorych otrzymujących ERT, lub przynajmniej 50 w przypadku prób z grupą kontrolną) oraz dzieci (bez ograniczeń na liczebność i długość terapii).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych zdarzeń niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych, pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych.

## Wyniki

Do raportu włączono 10 przeglądów systematycznych oceniających agalzydazę alfa (AGA-a, produkt Replagal) u pacjentów z chorobą Fabry'ego (FD), przy czym w części ocena dotyczyła ogólnie enzymatycznej terapii zastępczej, a zatem obejmowały także agalzydazę beta (AGA-b, produkt Fabrazyme): *El Dib 2017, El Dib 2016,*

*Pisani 2017, Rombach 2014, Alegria 2012, Keating 2012, Alfadhel 2011, Caballero 2010, Lidove 2010 oraz Schaefer 2009.*

Autorzy odnalezionych opracowaniach wtórnych wnioskowali, że stosowanie AGA-a u chorych na FD skutkuje co najmniej umiarkowaną skutecznością w zakresie rozpatrywanych punktów końcowych, a istotne klinicznie korzyści występują głównie u chorych z wczesną postacią FD. AGA-a była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów, a najczęściej występującym AEs są reakcje w miejscu podania leku.

W opracowaniach wtórnych zwraca się uwagę na niewystarczającą liczbę badań klinicznych z odpowiednio liczną próbą chorych i długim okresem obserwacji, co może wynikać z ultrazadkiego charakteru choroby Fabry'ego oraz jej relatywnie późnego rozpoznawania. Generuje to potrzebę prowadzenia badań z bardzo długim okresem obserwacji, aby możliwa była ocena istotnych klinicznie punktów końcowych (z ang. *Clinically Important Outcome*).

## BADANIA Z RANDOMIZACJĄ

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające efektywność kliniczną enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, z ang. *Enzyme Replacement Therapy*) w porównaniu do placebo u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Dwa z badań dotyczyły zastosowania agalzydazy alfa (AGA-a): *Schiffmann 2001 i Hughes 2008*. Dodatkowo, celem poszerzenia oceny ERT, biorąc pod uwagę rzadkość występowania ocenianego schorzenia i ograniczone dane kliniczne, uwzględniono także dwa badania, w których chorzy otrzymywali agalzydazę beta (AGA-b): *Banikazemi 2007 i Eng*

2001. W obu badaniach oceniających AGA-a faza z podwójnym zaślepieniem trwała 6 miesięcy, a po niej pacjenci z obu mogli wziąć udział w otwartych fazach wydłużonych (2-letniej w badaniu *Hughes 2008* i trwającej 4-4,5 roku w próbie *Schiffmann 2001* [opisanej w publikacji *Schiffmann 2006*], gdzie wszyscy otrzymywali agalzydazę alfa).

Z kolei porównanie AGA-b z PBO oceniono w badaniu *Eng 2001* w okresie 20 tygodni, a w próbie *Banikazemi 2007* do 35 miesięcy. Dodatkowo w obu próbach pacjenci mogli wziąć udział w fazach wydłużonych (odpowiednio 48-miesięcznej, opisanej w publikacjach *Wilcox 2004* i *Germain 2007*, i 18-miesięcznej, gdzie wszystkim podawano AGA-b). Do opisu próby *Schiffmann 2001* włączono także publikację *Schiffmann 2003*, w której przedstawiono wpływ AGA-a na przewodnictwo nerwowe, wydzielanie potu oraz czucia ciepła, zimna i wibracji oraz długookresową ocenę bólu w okresie do 3 lat trwania terapii. Łącznie w badaniach AGA-a otrzymało 41 hemizygotycznych mężczyzn, a AGA-b 140 pacjentów (większość mężczyzn).

Zgodnie z kryteriami włączenia w zakresie wymaganych powikłań narządowych w próbie *Schiffmann 2001* u wszystkich pacjentów musiał występować ból neuropatyczny, w badaniu *Hughes 2008* zwiększona masa lewej komory serca, a w próbie *Banikazemi 2007* objawy zajęcia nerek.

### Skuteczność kliniczna

#### Ocena czynności nerek

AGA-a po okresie 6 miesięcy istotnie zwiększała klirens kreatyniny w porównaniu do jego spadku odnotowanego w grupie placebo: MD = 18,20 (95% CI: 4,34; 32,06) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p = 0,01

(*Schiffmann 2001*). Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie zmian klirensu inuliny między grupami. Po 48 miesiącach terapii w ramach otwartej fazy wydłużonej tej próby (w której pacjenci z obu grup otrzymywali AGA-a) odnotowano istotny spadek wartości eGFR z 88,4 (SD: 26,0) do 75,1 (SD: 32,7) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p = 0,039. Należy jednak podkreślić, że był on spowodowany przede wszystkim przez znaczącą redukcję tego parametru u 4 pacjentów z wyjściowo III stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek. Średnie stężenie kreatyniny w osoczu wzrosło z 1,17 (SE: 0,08) mg/dl do 1,58 (SE: 0,29) mg/dl (p = 0,065).

Dodatkowo, w badaniu *Eng 2001* odnotowano, że czynność nerek (eGFR oraz średnie stężenie kreatyniny) pozostała stabilna przez 30-miesiący otwartej fazy wydłużonej u chorych, którzy po fazie z podwójnym zaślepieniem i placebo otrzymali AGA-b (*Wilcox 2004*), natomiast mediany stężenia kreatyniny w osoczu, jak i eGFR na początku otwartej fazy wydłużonej utrzymywały się w granicach normy i takie pozostały przez okres 54 miesięcy leczenia (*Germain 2007*). Stosunek białka do kreatyniny w moczu u 27 pacjentów z takimi wynikami z początku fazy z podwójnym zaślepieniem i po 30/36 miesiącach terapii AGA-b w otwartej fazie wydłużonej wyniósł odpowiednio 0,221 i 0,198, co oznacza stabilizację w wydalaniu białka w moczu. Z kolei w badaniu *Banikazemi 2007* podano, że średnie stężenie kreatyniny w osoczu, eGFR oraz proteinuria nie zmieniła się między pomiarem wyjściowym, a końcowym (terapia trwała do 35 miesięcy) ani w grupie AGA-b, ani placebo.

#### Ocena histopatologii nerek

Zastosowanie agalzydazy alfa spowodowało istotne zwiększenie frakcji normalnych kłębuszków nerkowych (bez poszerzenia mezangium czy

szkliwienia [*sclerosis*] w porównaniu do grupy placebo, w której zaobserwowano jej zmniejszenie: MD = 24,10 (95% CI: 6,89; 41,31) p.p.,  $p = 0,0061$  (*Schiffmann 2001*). W grupie AGA-a odnotowano także istotnie większą redukcję odsetka kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium w porównaniu do grupy kontrolnej: MD = -29,00 (95% CI: -46,99; -11,01),  $p = 0,0016$ .

#### Ocena parametrów sercowych

Agalzydaza alfa spowodowała istotne zmniejszenie masy lewej komory w badaniu MRI w porównaniu do grupy placebo, w której zaobserwowano zwiększenie masy, obserwowanego w grupie placebo: MD = -33,3 (95% CI: -58,04; -8,56),  $p = 0,0083$ . Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie większości parametrów lewej komory (grubości ściany, rozkurczowej wewnętrznej średnicy, skurczowej wewnętrznej średnicy, LVEF oraz średniej masy LV) w badaniu echokardiograficznym między grupą AGA-a, a PBO. Autorzy próby zaznaczyli, że brak istotnej różnicy w zmianie średniej masy LV za pomocą echokardiografii może być spowodowany wysoką zmiennością pomiarów w tej technice (*Hughes 2008*).

W otwartej fazie wydłużonej próby po 2 latach leczenia AGA-a odnotowano natomiast istotne zmniejszenie średniej grubości ściany tylnej (-1,9 mm, SD: 0,7,  $p = 0,01$ ) oraz średniej grubości przegrody (-3 mm, SD: 0,9,  $p = 0,01$ ), wskazujące na korzystne zmiany w morfologii serca podczas długotrwałej terapii agalzydazą alfa (*Schiffmann 2006*).

#### Odsetek chorych ze zdarzeniem klinicznym

W badaniu *Banikazemi 2007* zaobserwowano, że agalzydaza beta w porównaniu do placebo opóźnia czas do wystąpienia pierwszego zdarze-

nia klinicznego: HR = 0,47 (95% CI: 0,21; 1,03),  $p = 0,06$ , jednak różnice między grupami nie były znamienne. Podobne wyniki odnotowano także dla poszczególnych zdarzeń klinicznych – nerkowych, sercowych i naczyniowo-mózgowych. Istotne różnice między AGA-b a PBO stwierdzono natomiast w analizie przeprowadzonej w populacji PP (*per protocol*) z dopasowaniem na wyjściowe wartości proteinurii – HR = 0,39 (95% CI: 0,16; 0,93),  $p = 0,034$ . Odnotowano również, że u pacjentów z eGFR wyższym niż 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz chorych ze stężeniem kreatyniny w osoczu  $\leq 1,5$  mg/dl czas do wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia klinicznego był istotnie dłuższy po zastosowaniu ERT względem PBO (odpowiednio HR = 0,19 [95% CI: 0,05; 0,82],  $p = 0,025$  i HR = 0,25 [95% CI: 0,07; 0,90],  $p = 0,034$ ). Świadczy to o wyższej skuteczności wcześniej rozpoczynanej ERT, przed przejściem powikłań narządowych w stadia zaawansowane.

#### Ocena stężenia Gb3

Na podstawie metaanalizy danych z prób *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008* odnotowano, że w okresie 6 miesięcy AGA-a istotnie, o nieco ponad 6 nmol/ml redukuje stężenie Gb3 w osoczu w porównaniu do placebo: WMD = -6,18 (95% CI: -7,54; -4,81),  $p < 0,0001$ . Jej zastosowanie prowadzi także istotnie większej redukcji stężenia Gb3 w osadzie moczu: MD = -1027 (95% CI: -1970,81; -83,19) nmol/24 godz.,  $p = 0,0329$  i MD = -1019 (95% CI: -1996,63; -41,37) nmol/g kreatyniny,  $p = 0,0411$  (odpowiednio badania *Hughes 2008* i *Schiffmann 2001*). Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w ocenie zmian stężenia Gb3 w mięśniu serca oraz o odsetku pacjentów, u których doszło do zmniejszenia stężenia Gb3 w mięśniu sercowym.

W otwartej fazie dodatkowej próby *Schiffmann 2001* po 48 miesiącach terapii u 18 pacjentów stwierdzono istotną redukcję zarówno stężenia Gb3 w osoczu (do wartości 5,0 nmol/ml, SE: 0,6), jak i stężenia Gb3 w osadzie moczu (do wartości 1067 nmol/g kreatyniny, SE: 359), dla obu  $p < 0,001$ . Z kolei w badaniu *Hughes 2008* odnotowano, że w grupie PBO po rozpoczęciu terapii AGA-a stwierdzono istotną redukcję stężenia Gb3 w osoczu (-7,3, nmol/ml, SE: 1,1,  $p < 0,001$  vs wartość wyjściowa), utrzymującą się przez cały okres otwartej fazy wydłużonej oraz 52% zmniejszenie stężenia Gb3 w osadzie moczu w 51. tygodniu ( $p = 0,081$ ).

#### Ocena spichrzania Gb3

W 20. tygodniu leczenia AGA-b odsetek chorych, u których w bioptacie nerki nie stwierdzono spichrzania Gb3 w porównaniu do grupy kontrolnej: RB = 41 (95% CI: 2,60; 647,40), NNH = 2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,001$  (*Eng 2001*).

W otwartej fazie wydłużonej po 6 miesiącach stosowania agalzydazy beta (zarówno u chorych, którzy otrzymywali ją wcześniej, jak i u pacjentów z grupy placebo) spichrzania Gb3 w bioptacie nerki nie odnotowano u 96% chorych, a po 54 miesiącach u 100% pacjentów. Równie wysoki odsetek braku spichrzania Gb3 stwierdzono w przypadku bioptatu serca i skóry, gdzie po 6 miesiącach stwierdzono go u 80% i 96%, a po 54 u 75% i 86% (publikacja *Germain 2007*).

Ponadto w opisywanym badaniu po 20 tygodniach terapii AGA-b w porównaniu do placebo stwierdzono istotnie większą redukcją punktacji oceniającej spichrzanie Gb3 w bioptacie nerek, serca i skóry oraz punktacji oceniającej łącznie te narządy, odpowiednio MD = -1,50 (95% CI: -2,09; -0,91), MD = -0,80 (95% CI: -1,19; -0,41),

MD = -2,00 (-2,44; -1,56) oraz MD = -4,30 (95% CI: -5,28; -3,32) (dla wszystkich  $p < 0,0001$ ).

#### Ocena bólu

W badaniu *Schiffmann 2001* wśród chorych z grupy agalzydazy alfa w porównaniu do pacjentów z grupy placebo odnotowano istotnie wyższą skuteczność w ocenie punktacji oceniającej najsilniejsze natężenie bólu neuropatycznego w okresie bez stosowania leków przeciwbólowych: MD = -2,56 (95% CI: -4,51; -0,61) punktu,  $p = 0,0099$ , podobnie jak średniego natężenie bólu: MD = -2,00 (95% CI: -3,66; 0,34),  $p = 0,0179$  oraz jakości życia związanego z bólem: MD = -2,1 (95% CI: -3,92; -0,28),  $p = 0,0236$ . W badaniu *Eng 2001*, w którym pacjenci otrzymywali AGA-b, nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w żadnej z domen kwestionariusza McGilla.

Dodatkowo w próbie *Schiffmann 2001* podano, że u pacjentów, którzy przeszli na terapię ERT z grupy placebo po 6 miesiącach leczenia znamiennej redukcji ulegała oceniająca średniego natężenie bólu oraz ból wpływający na jakość życia (odpowiednio  $p = 0,014$  i  $p = 0,015$ ), co utrzymało się w kolejnych 6 miesiącach. Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów leczonych AGA-a w fazie wydłużonej, punktacja oceniająca ból wpływający na funkcjonowanie chorego uległa znamiennej redukcji o 1,2 (SD: 0,48) punktu,  $p = 0,012$ .

Jak podali autorzy próby *Schiffmann 2001* chorzy stosujący AGA-a istotnie częściej przerywali stosowane leczenie przeciwbólowe ( $p = 0,03$ ). U pacjentów otrzymujących agalzydazę alfa znamienne większy, o 61,6 dnia (95% CI: 15,91; 107,29) był też średni czas pozostawiania bez leków przeciwbólowych,  $p = 0,0082$ .

### Ocena jakości życia

W badaniu *Eng 2001* podano, że u chorych otrzymujących AGA-b stwierdzono istotną poprawę wskaźnika funkcjonowania fizycznego oraz ograniczenia w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych kwestionariusza SF-36. Z kolei w grupie placebo, znamienne poprawa dotyczyła wskaźnika funkcjonowania fizycznego oraz dolegliwości bólowych.

Po 54 miesiącach terapii AGA-b u pacjentów z punktacją < 100 w trakcie pierwszego pomiaru przed terapią odnotowano istotną poprawę wskaźnika funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych, dolegliwości bólowych oraz wystandaryzowanego fizycznego komponentu tego kwestionariusza (odpowiednio  $p = 0,015$ ,  $p = 0,031$ ,  $p = 0,003$  i  $p = 0,006$ ).

### Pozostałe punkty końcowe

Według autorów badania *Schiffmann 2001* AGA-a w porównaniu do placebo wpływała istotnie na poprawę potliwości u chorych w postaci zwiększenia objętości wydzielanego potu ( $p = 0,04$ ). Dodatkowo w otwartej fazie wydłużonej próby (w okresie 3 lat stosowania przez wszystkich pacjentów AGA-a) nastąpiła znamienne redukcja wartości progu czucia ciepła i zimna na stopie w obu analizowanych grupach, odpowiednio  $p < 0,001$  i  $p = 0,006$  oraz wartości progu czucia ciepła na udzie,  $p = 0,03$ , a także odnotowano istotny wzrost czucia wibracji na stopie ( $p = 0,006$ ). Nie odnotowano różnic w ocenie przewodnictwa nerwowego przed i po 2,5 roku terapii AGA-a.

### Ocena bezpieczeństwa terapii

W badaniu *Schiffmann 2001* nie stwierdzono istotnych różnic między AGA-a i PBO w częstości występowania schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializ, łagodnych reakcji związanych z wlewem, jak i niskiego miana (około 1:10) oraz miana około 1:2 przeciwciał IgG. Podkreślono, że lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. W fazie dodatkowej tej próby było podobnie – profil obserwowanych zdarzeń niepożądanych był zgodny z naturalnym przebiegiem schorzenia i w większości nie były one związane z prowadzoną terapią. Najczęstszymi AEs obserwowanymi w okresie 4-4,5 roku otwartej fazy wydłużonej były reakcje związane z wlewem (52%) oraz zdarzenia naczyniowo-mózgowe lub przejściowy atak niedokrwienny (16%). Jak podali autorzy, z wyjątkiem reakcji związanych z wlewem, żadne z ciężkich lub innych niż ciężkie AEs nie zostało uznane przez nich za związane z prowadzoną terapią. Ani w badaniu *Hughes 2008*, ani próbie *Schiffmann 2001* u żadnego z pacjentów nie stwierdzono przeciwciał IgE, IgA lub IgM przeciwko AGA-a.

Z kolei w badaniach oceniających AGA-b (*Banikazemi 2007* i *Eng 2001*) odnotowano, że istotnie częściej podczas terapii agalzydazą beta występował ból głowy, RR = 2,02 (95% CI: 1,05, 3,90), NNH = 7 (95% CI: 4; 37),  $p = 0,0360$  (metaanaliza), a także AEs związane z leczeniem (RR = 1,88 [95% CI: 1,08; 3,28], NNH = 4 [95% CI: 3; 14],  $p = 0,0254$ ) i bóle pleców (RR = 2,74 [95% CI: 1,02; 7,34], NNH = 5 [95% CI: 3; 22],  $p = 0,0457$ ) (*Banikazemi 2007*). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w fazie podwójnie zaślepionej badań, w tym także pod względem częstości występowania jakichkolwiek i ciężkich AEs, podobnie jak zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii lub



redukcji szybkości wlewu albo tymczasowego przerwania leczenia. Do najczęstszych AEs, odnotowanych w otwartej fazie wydłużonej próby *Eng 2001*, należały reakcje związane z wlewem, w tym dreszcze (*rigors*), wahania temperatury (odczucie nadmiernego ciepła lub chłodu), gorączka, nudności, ból głowy, wymioty, zaczerwienienie, ból w klatce piersiowej, katar, świąd, drżenie, duszności, senność i akroparestezja. Większość tych AEs miała charakter łagodny i nie była związana z prowadzonym leczeniem – występowały one najczęściej między 5. a 7. wlewem (co było zbieżne z obserwowaną serokonwersją) i ustępowały po zmniejszeniu szybkości wlewu lub zastosowaniu dodatkowych leków. Zdarzenia sercowo-naczyniowe stwierdzono u 8,6% (5/58) pacjentów – były to: objawowy udar lub przejściowy atak niedokrwienny.

## BADANIA NA PODSTAWIE REJESTRÓW MEDYCZNYCH

Przegląd systematyczny umożliwił zidentyfikowanie 8 publikacji spełniających kryteria włączenia dotyczących międzynarodowego rejestru *Fabry Outcome Survey – FOS* (*Beck 2004, Hoffmann 2005, Mehta 2009, Feriozzi 2009, Hughes 2011, Feriozzi 2012, Beck 2015* oraz *Beck 2018*), 1 publikację przedstawiającą analizę w oparciu o rejestr holenderski (*Rombach 2013*) oraz 2 publikacje przedstawiające wyniki rejestru kanadyjskiego CFDI (*Canadian Fabry Disease Initiative*) (*Sirrs 2010, Sirrs 2014*). Wśród tych opracowań, w dwóch (*Beck 2015, Rombach 2013*) przedstawiono porównanie kohorty chorych otrzymujących enzymatyczną terapię zastępczą (ERT) z chorymi nie otrzymującymi leczenia przyczynowego. W badaniu *Beck 2015* kohorty osób nieleczonych pochodziły z innych badań klinicznych i zostały odpowiednio dobrane

do chorych leczonych w ramach rejestru FOS, z kolei w próbie *Rombach 2013* wszyscy chorzy, zarówno leczeni jak i nieleczeni, pochodzili z rejestru holenderskiego i również zostali wybrani, by uzyskać w miarę zbliżone kohorty pod względem charakterystyk. W obu próbach terapię prowadzono w stosunkowo długim czasie (około 5 lat dla większości pacjentów), a oceniane populacje były stosunkowo liczne (ogółem 677 vs 447 w największym porównaniu badania *Beck 2015*, oraz 58 vs 42 w badaniu *Rombach 2013*).

### Skuteczność kliniczna

#### Czas do wystąpienia istotnego zdarzenia klinicznego w przebiegu choroby Fabry’ego

Istotne zdarzenie kliniczne definiowano jako złożony punkt końcowy, obejmujący pojawienie się istotnych powikłań sercowo-naczyniowych, nerkowych, mózgowo-naczyniowych lub zgonu. W badaniu *Beck 2015* prawdopodobieństwo zdarzenia w okresie 2 lat ERT wynosiło około 16% (SE: 4,7) w porównaniu do 45% u chorych nie otrzymujących terapii (autorzy nie przedstawili istotności statystycznej). W próbie *Rombach 2013* (mediana okresu leczenia 3,2 lat) odsetek chorych ze zdarzeniem również był niższy u chorych otrzymujących ERT: 15/72 (20,8%) vs 19/28 (67,9%), różnice nie osiągnęły progu istotności ( $p = 0,69$ ). Terapia ERT wydłużała liczbowo medianę czasu przeżycia – wyniosła ona 77,5 lat u chorych otrzymujących terapię ERT w porównaniu do 60 lat u chorych nie otrzymujących takiej terapii (*Beck 2015*).

Ogółem, analizy w badaniach bez grupy kontrolnej dały podobne wyniki, z najczęściej występującymi zdarzeniami kardiologicznymi, a w dalszej kolejności neurologicznymi oraz nerkowymi.

Zgony obserwowano stosunkowo rzadko i dotyczyły około 5% badanych chorych.

### Odpowiedź na leczenie

Ten punkt końcowy zdefiniowano tylko w jednym badaniu, *Mehta 2009*, i obejmował on określoną poprawę parametrów nefrologicznych, kardiologicznych, a także jakości życia oraz objawów bólu po 5 latach terapii. Większość pacjentów uzyskiwała stabilizację objawów kardiologicznych, zarówno w kontekście zmian LVM (80,7%), jak również MFS (76,9%). Około 35% chorych uzyskiwało poprawę LVM o przynajmniej 10%, a 23% - o przynajmniej 20%. Poprawę MFS odnotowano z kolei u około 15% chorych w piątym roku terapii. U 86% chorych z wyjściową hiperfiltracją stwierdzono normatywny wynik po 5 latach leczenia, około 82% chorych miało spowolnienie tempa pogorszenia czynności nerek, natomiast u 69% stwierdzono ustabilizowanie czynności nerek lub jej poprawę. Około 75% chorych miało co najmniej stabilizację jakości życia, natomiast u 61% odnotowano poprawę. U 8% pacjentów jakość życia uległa poprawie do poziomu nie odbiegającego od jakości życia populacji generalnej UK. Około 69% chorych miało co najmniej stabilizację odczuwanego nasilenia bólu, natomiast u 50% stwierdzono poprawę w zakresie nasilenia (zmiana BPI > 1 punkt).

### Progresja nefropatii

W badaniu *Beck 2015* w trakcie ponad 5-letniego okresu obserwacji odnotowano mniejszą progresję nefropatii u chorych otrzymujących terapię ERT, niż u chorych nieleczonych: średnioroczne zmiany eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok) wyniosły u mężczyzn odpowiednio -1,68 (SE: 0,19) vs -3,0 (SE: 0,10) w podgrupie chorych z wyjściowo dobrą czynnością nerek (≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), oraz -2,86 (SE: 0,53) vs -6,8

(SE: 1,5) w podgrupie chorych z wyjściowym upośledzeniem czynności nerek (<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U kobiet progresja nefropatii była mniejsza, analogiczne wyniki wyniosły -0,43 (SE: 0,21) vs -0,9 (SE: 0,9) oraz 0,36 (SE: 0,42) vs -2,1 (SE: 1,6). Podobne zależności odnotowano również rozpatrując wyniki w podgrupie chorych wyróżnionych względem wyjściowego stężenia białka w moczu.

W ocenianych badaniach bez grupy kontrolnej, wśród mężczyzn otrzymujących terapię ERT obserwowano istotne średnioroczne zmniejszenie eGFR, w zakresie od -2,2 do -3,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. Wśród kobiet otrzymujących terapię ERT, obserwowane upośledzenie czynności nerek było niższe niż w przypadku mężczyzn, a średnie wartości eGFR mieściły się w zakresie od -0,7 do -1,20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok.

### Progresja kardiomiopatii

Wśród mężczyzn z FD otrzymujących terapię ERT obserwowano istotne zwiększenie wskaźnika LVMI po ponad 5 latach terapii – średnia roczna zmiana wyniosła 0,33 (SE: 0,10) g/m<sup>2,7</sup>/rok, jednak liczbowo była dużo mniejsza niż u pacjentów nie otrzymujących terapii ERT w analogicznym okresie: 4,07 (SE: 1,03) g/m<sup>2,7</sup>/rok. Wśród kobiet obserwowano podobne wyniki: 0,48 (SE: 0,09) vs 2,31 (SE: 0,81).

W badaniach bez grupy kontrolnej obserwowano podobne wyniki, ze średnim rocznym wzrostem masy lewej komory serca (około 1,2 g/m<sup>2,7</sup>/rok) u mężczyzn, i z niewielkim spadkiem u kobiet (-0,3 g/m<sup>2,7</sup>/rok).

### Progresja neuropatii

W badaniu *Rombach 2013* przedstawiono informacje odnośnie progresji neuropatii, w kontekście częstości pojawiania się nowych zmian

w istocie białej mózgu. W okresie obserwacji zmiany takie stwierdzono u 12/25 (48%) mężczyzn oraz 7/25 (28%) kobiet. Nie stwierdzono różnic w czasie do stwierdzenia nowych zmian u chorych z wyjściowo obecnymi zmianami lub bez ( $p = 0,44$  dla mężczyzn oraz  $p = 0,77$  dla kobiet).

#### Ocena jakości życia

W badaniu *Hoffmann 2005* średni wynik EQ-5D uległ poprawie po roku leczenia, zmiana z 0,64 (SD: 0,32) punktów do 0,74 (SD: 0,26) punktów, co było znamiennej statystycznie poprawą ( $p < 0,05$ ). Istotna poprawa jakości życia odnotowana po 1 pierwszym roku leczenia utrzymywała się w 2 kolejnych latach. Po 12 miesiącach leczenia nie stwierdzono również istotnych różnic w wyniku EQ-5D ocenianej populacji, a referencyjnym wynikiem uzyskanym w populacji zdrowych ludzi w UK i wynik ten utrzymano w grupie chorych obserwowanych przez kolejny rok.

W próbie *Mehta 2009* jakość życia raportowano jedynie w kontekście różnicy w stosunku do wyniku normatywnego – wyjściowo, oceniana populacja miała istotnie gorszy wynik od referencyjnego, a różnica wynosiła -0,24 (SD: 0,30) punktu. Po 5 latach terapii różnica ta uległa istotnej poprawie, ulegając zmniejszeniu o 0,07 (SD: 0,25),  $p = 0,0483$ .

W badaniu *Hughes 2011* zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet obserwowano liczbowo poprawę jakości życia, jednak obserwowane zmiany nie były znamienne statystycznie: u mężczyzn  $p = 0,346$  dla EQ-5D oraz  $p = 0,079$  dla EQ VAS, u kobiet odpowiednio  $p = 0,246$  oraz  $p = 0,055$ .

#### Ocena nasilenia bólu

Ocenę nasilenia bólu przeprowadzono przy użyciu skali BPI. Ogółem, w analizowanych bada-

niach odnotowano istotną poprawę w kategorii „średni ból”: zmiana -1,6,  $p < 0,005$  w próbie *Hoffmann 2005* oraz -1,2 (SD: 2,7),  $p = 0,0023$  w próbie *Mehta 2009* odpowiednio po 2 oraz 5 latach leczenia, oraz w kategorii „najgorszy ból”, -1,3,  $p < 0,05$  w próbie *Hoffmann 2005* oraz -1,3 (3,5),  $p = 0,0137$  w próbie *Mehta 2009*. Zmiany odnotowane w badaniu *Hughes 2011* nie były znamienne statystycznie, choć również wskazywały na poprawę oceny nasilenia bólu.

#### **Ocena bezpieczeństwa terapii**

Zdarzenia niepożądane odnotowano u około 34% chorych uczestniczących w badaniu *Mehta 2009*, z czego za związane z leczeniem uznano zdarzenia u 70 (12,6%) chorych. Nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych, a zgon odnotowano u 5,8% chorych. Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 38 (12,1%) chorych z badania *Beck 2004*: 11 (3,5%) kobiet oraz 27 (8,6%) mężczyzn, ale żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem.

W ocenianych badaniach często obserwowano reakcje związane z wlewem – wystąpiły one u 12% chorych z badania *Beck 2004* oraz 6,3% chorych z badania *Mehta 2009*. Poszczególne zdarzenia niepożądane przedstawiono w badaniu *Mehta 2009* i występowały one stosunkowo rzadko – najczęściej (około 2% chorych) stwierdzano zdarzenia mózgowo-naczyniowe, gorączkę, zawroty głowy oraz przejściowy atak niedokrwienności.

W badaniu *Hughes 2011* ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w kontekście zmian częstości występowania określonych objawów choroby po 4 latach leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej. Ogółem, częstość występowania zawrotów głowy, przewlekłego bólu, zaparć, zaburzeń

przewodnictwa, napadów gorączki oraz braku potliwości uległa zmniejszeniu zarówno wśród kobiet, jak również wśród mężczyzn. Z kolei jedynie u mężczyzn obserwowano zmniejszenie częstości takich objawów jak napady bólu, bóle brzucha, nudności oraz wymioty, natomiast zmniejszenie częstości duszności, palpacji, zbyt małej potliwości, biegunki, bólu całego ciała, arytmii oraz objawów podobnych do chromania przestankowego obserwowano tylko u kobiet.

## BADANIA BEZ RANDOMIZACJI

Oprócz badań na podstawie rejestrów, do raportu włączono dwa badania kliniczne bez randomizacji, spełniające kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie:

- *Arends 2018* – wieloośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe mające na celu porównanie AGA-a vs AGA-b w ocenie klinicznych i biochemicznych punktów końcowych, w ramach międzynarodowego projektu łączącego dane z trzech europejskich ośrodków klinicznych z ośrodkami kanadyjskimi *Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI)*; ponieważ porównanie AGA-a z AGA-b nie stanowiło przedmiotu oceny w niniejszym raporcie, w analizie skuteczności przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące AGA-a;
- *Goker-Alpan 2015* (HGT-REP-059; NCT01031173) – wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii AGA-a u chorych na FD wcześniej nieleczonych lub zmieniających terapię z AGA-b (*switch*).

## Skuteczność kliniczna

### Zdarzenia istotne klinicznie

Przynajmniej jedno zdarzenie kliniczne odnotowano u 26% pacjentów leczonych AGA-a w badaniu *Arends 2018*. Zdarzenia sercowe były zdarzeniami występującymi najwcześniej po rozpoczęciu ERT, zdarzenia mózgowie i zdarzenia nerkowe występowały z mniejszą częstością. W trakcie leczenia 10 pacjentów zmarło bez żadnego zdarzenia klinicznego podczas leczenia (nie podano informacji o stosowanym przez tych pacjentów leku).

### Ocena czynności nerek

W badaniu *Goker-Alpan 2015* w 24 miesiącu terapii czynność nerek oceniona za pomocą eGFR pozostawała stabilna, zarówno w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych, jak i w podgrupie ze zmianą GA-b na AGA-a. W całej populacji bezpieczeństwa pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD) wykazywali relatywnie stabilny eGFR dla większości stadiów CKD, z wyjątkiem pacjentów z CKD w stadium 1a (chorzy z hiperfiltracją) i CKD w stadium 3 (umiarkowana utrata czynności nerek), ale również w tych podgrupach wielkość zmian nie była istotna statystycznie. W podgrupie chorych z hiperfiltracją raportowano redukcję wartości eGFR do zakresu wartości prawidłowych.

### Objawy sercowe

W badaniu *Goker-Alpan 2015* po 24 miesiącach terapii AGA-a nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w pomiarach echokardiograficznych (LVMI, MFS) w którejkolwiek z podgrup. Średnie wartości LVMI nie uległy również istotnej zmianie w podgrupach pacjentów z wyjścio-

wo obecnym przerostem lewej komory serca (LVH) lub brakiem LVH.

#### Stężenie lyso-Gb3 w osoczu

W badaniu *Goker-Alpan 2015* u mężczyzn nieleczonych wcześniej odnotowano istotną redukcję lyso-Gb3 w osoczu w 12, 18 i 24 miesiącu, oraz u nieleczonych wcześniej kobiet w 18 i 24 miesiącu. Pozostałe zmiany stężenia w czasie nie były istotne statystycznie.

#### Obecność przeciwciał przeciwko AGA-a

Obecność przeciwciał utrzymujących się w czasie stwierdzono u 28% chorych leczonych AGA-a w badaniu *Arends 2018*.

### Ocena bezpieczeństwa terapii

Ocena wykonana tylko w badaniu *Goker-Alpan 2015*.

- Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie zmian wartości parametrów laboratoryjnych, oznak życiowych ani wyników badań fizykalnych.
- **Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs)** wystąpiły u prawie wszystkich (99,2%) chorych; większość o nasileniu łagodnym (17,4%) lub umiarkowanym (50,0%); ok. połowa TEAEs uznana za prawdopodobnie lub prawdopodobnie związaną z lekiem, a ok. jedna trzecia – za związaną z wlewem (IRAEs);
- Najczęstsze TEAEs (u  $\geq 15\%$  pacjentów): zapalenie błony śluzowej nosa, nudności, bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie i wymioty;
- **Ciężkie (*serious*) AEs (SAEs)** raportowano u 35,6% chorych;
- Najczęstsze SAEs: zapalenie płuc (4,3%), zdarzenia mózgowo-naczyniowe (3,4%) i nie-

dokrwistość, zastoinowa niewydolność serca, wymioty, astenia, przejściowy atak niedokrwienności, dezorientacja i zaburzenia czynności nerek, każde u 2,6% chorych;

- **Hospitalizacje:** 1,5% chorych; uznane za SAEs i w ocenie lekarza prawdopodobnie związane z leczeniem;
- **Poważne (*severe*) lub zagrażające życiu AEs:** u 31% chorych;
- W trakcie badania odnotowano 3 **zgony**.

### POPULACJA DZIECI CHORYCH NA FD

Włączono 6 publikacji dotyczących populacji dzieci z FD, 3 publikacje prezentowały dane z rejestru *Fabry Outcome Survey* (FOS), a 3 pozostałe wyniki badania bez randomizacji *TKT023* i jego fazy wydłużonej *TKT029*:

- Rejestr FOS:
  - *Ramaswami 2007* – otwarte badanie prowadzone w 5 ośrodkach w 4 krajach europejskich w populacji dzieci włączonych do rejestru FOS; ocena bezpieczeństwa terapii (główny cel badania) produktem Replagal u 13 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem FD, wcześniej nieleczonych ERT; dodatkowo przeprowadzono wstępną ocenę wpływu AGA-a na stężenie Gb3 w osoczu i moczu, objawy neurologiczne (ból i pocenie się);
  - *Hoffmann 2007a* – ocena występowania objawów żołądkowo-jelitowych (GI) u 342 chorych na FD włączonych do rejestru FOS, w tym 71 dzieci; ocena zmian po 12 i 24 miesiącach leczenia i wpływ objawów GI na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL); do październi-

ka 2005 r. do rejestru FOS włączono 752 pacjentów, w tym 127 w wieku <18 lat;

- *Ramaswami 2012* – ocena odpowiedzi na terapię AGA-a u 98 dzieci chorych na FD leczonych przez 12 lub 24 miesiące; do daty 18 marca 2009 do rejestru FOS włączono 1659 pacjentów, w tym 275 w wieku <18 lat;
- Badanie *TKT023 (Ries 2006)*, otwarte, wieloośrodkowe, prospektywne 6-miesięczne badanie kliniczne, mające na celu ocenę terapii AGA-a u dzieci z chorobą Fabry’ego:
  - *Ries 2006* – wyniki dla 24 dzieci po 26 tygodniach (6 miesięcy) terapii AGA-a;
  - dodatkowa faza wydłużona *TKT029 (Schiffmann 2010 i Schiffmann 2014)* podzielona na dwa etapy: przed i po zmianie w procesie produkcji agalzydazy alfa; wyniki z pierwszego etapu dla 17 dzieci po 4 latach terapii AGA-a w publikacji *Schiffmann 2010*, wyniki całej analizy dla 11 dzieci po 6,5 latach terapii AGA-a w publikacji *Schiffmann 2014* (w całej analizie uwzględniono tylko pacjentów, którzy uczestniczyli w obu etapach).

### Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności była utrudniona, ze względu na zróżnicowane punkty końcowe i prezentację wyników, a także z uwagi na niewielkie liczebności w badaniach, które zdaniem autorów uniemożliwiały statystyczną ocenę efektów leczenia. Ponadto często okres obserwacji był za krótki do obserwacji zmian parametrów w czasie.

### Objawy nerkowe

W zakresie oceny eGFR w zależności od badania zaobserwowano niewielki spadek wartości w czasie lub brak zmian u chorych z wyjściowo prawidłowymi wartościami tego parametru;

- Proteinuria na początkowym etapie występowała rzadko (u pojedynczych pacjentów) i w trakcie leczenia nie stwierdzono istotnego zwiększenia jej częstości;
- Mikroalbuminurię odnotowano u 10-19% pacjentów w zależności od badania, jej częstość nie uległa istotnym zmianom.

### Objawy sercowe

- Ocenę wykonywano za pomocą pomiaru masy lewej komory serca (LVM) i obliczano współczynnik LVMi. Wartość LVMi na początku obserwacji mieścił się w zakresie normy, a w trakcie terapii nie zaobserwowano zmian – na końcu okresu obserwacji wyniki były prawidłowe.

### Neuropatia autonomicznego układu nerwowego (AAN)

- Ocenę zmienności rytmu zatokowego (HRV) serca wykonano za pomocą analizy zapisu EKG. Obserwowano niewielki spadek tętna u chłopców, a w zakresie pozostałych parametrów oceny HRV – poprawę istotną statystycznie. U dziewczynek początkowe wartości średnie wartości parametrów oceny HRV były prawidłowe i pozostały w normie w trakcie leczenia.

### Ocena jakości życia

- Szcątkowa ocena. W badaniu *TKT023* oraz jego fazie wydłużonej *TKT029* wykonywana za pomocą Indeksu użyteczności zdrowotnej (HUI), ale nie przedstawiono wyników. Auto-

rzy podali, że większość chorych na początku badania uzyskało wynik prawidłowy lub bliski prawidłowemu w kwestionariuszach HUI3 lub HUI2 w ocenie jakości życia, który pozostał stabilny w trakcie leczenia.

#### Ocena bólu

- W każdym z badań zaobserwowano zmniejszenie nasilenia bólu, zarówno w ocenie najsilniejszego bólu jak i średniego bólu. W krótszym okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian (*TKT023*), natomiast wraz z wydłużeniem czasu leczenia wielkość zmian osiągnęła próg istotności statystycznej (*TKT029, Hoffmann 2007a*);
- U większości pacjentów stosujących leki przeciwdrgawkowe w trakcie terapii AGA-a udało się zredukować dawkę lub zakończyć ich stosowanie;
- W trakcie terapii AGA-a liczba chorych nie odczuwających bólu lub łagodny ból zwiększyła się; nie oceniono istotności zmiany. Na końcu badania *Ramaswami 2007* żaden z chorych nie odczuwał ciężkiego bólu (wynik 7-10 punktów), zarówno w ocenie najsilniejszych ataków bólu jak i bólu o typowym natężeniu.

#### Ocena pozostałych objawów

- Bóle brzucha i kryzysy bólowe były zgłaszane przez ponad połowę pacjentów na początku badania. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych u chłopców (w tym biegunki, bóle brzucha, zaparcia i wymioty) zmniejszyła po 1 lub 2 latach leczenia AGA-a, u dziewczynek zaobserwowano zmniejszenie częstości bólów brzucha. Zmiany nie były istotne statystycznie wg autorów badania *Ramaswami 2012*;

- Objawy związane z chorobą obecne były u prawie wszystkich chorych, w tym akroparestezja zgłaszana u 77%. Po 23 tygodniach leczenia AGA-a u 60% raportowano poprawę (*Ramaswami 2007*);
- W badaniu *Hoffmann 2007a* obserwowano istotny statystycznie spadek częstości biegunki, po rozpoczęciu terapii AGA-a u żadnego dziecka nie wystąpiła biegunka *de novo*.

#### Pomiar pocenia się

- U większości chorych w trakcie leczenia AGA-a zaobserwowano poprawę, czyli zwiększenie objętości wydzielanego potu. Jednak ze względu na niewielką liczbę chorych nie wykonywano oceny istotności statystycznej (*Ramaswami 2007*) lub była ona nieistotna statystycznie (*TKT023, TKT029*).

#### Stężenie Gb3 w osoczu i moczu

- U chłopców w każdym z badań na początkowym etapie stężenie Gb3 zarówno w osoczu jak i moczu było podwyższone, a w trakcie terapii AGA-a obserwowano jego zmniejszanie się; w *Ramaswami 2007* aż do uzyskania wartości w zakresie normy; w *TKT023* i *TKT029* podano, że redukcja była istotna statystycznie. U większości dziewczynek początkowe stężenie Gb3 mieściło się w zakresie normy i w trakcie terapii nie ulegało istotnym zmianom.

#### **Ocena bezpieczeństwa terapii**

- **Zdarzenia niepożądane związane z wlewem (IRAEs)** nie były częste, należały do nich dreszcze, zaczerwienienie, nudności i gorączka, z lub bez bólu głowy. Żadna z zaobserwowanych reakcji nie była uznana za poważną (*severe*). Celem uniknięcia kolejnych zdarzeń

stosowano premedykację lekami przeciwhistaminowymi i/lub steroidami lub wydłużeniem czasu trwania wlewu;

- W najmniejszym liczbowo badaniu (*Ramaswami 2007*) **zdarzenia niepożądane (AEs)** wystąpiły u 94,6% chorych (11/13); w późniejszym okresie, kiedy do rejestru FOS włączono więcej pacjentów, i ocena obejmowała już 98 dzieci AEs raportowano u 40,8% pacjentów. W badaniu *TKT023* i jego fazie wydłużonej *TKT029* zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich ocenianych chorych (100%);
- Większość zgłaszanych AEs miała nasilenie **łagodne lub umiarkowane**;
- **Nie odnotowano AEs związanych z leczeniem zagrażających życiu i zdrowiu, ani zgonów**;
- Obserwowane AEs były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa leku Replagal;
- **AEs związane ze stosowanym leczeniem (TRAEs):** w *TKT023* nie odnotowano takich AEs, w pozostałych badaniach TRAEs wystąpiły u 38,5% chorych (*Ramaswami 2007*), 23,5% (*Ramaswami 2012*), a w fazie wydłużonej *TKT029* u <10% pacjentów (1 etap) i >70% chorych (analiza całego drugiego etapu);
- **Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane** wystąpiły u 23,1% chorych w badaniu *Ramaswami 2007*, 16,7% w *TKT023* i 18,2% w *TKT029* (2 pacjentów), żadne nie było związane z leczeniem;
- **Z powodu AEs leczenie zakończyło** 3,1% chorych w badaniu *Ramaswami 2012*, natomiast w badaniach *TKT023* i *TKT029* żaden chory nie zakończył leczenia z takiego powodu.

## Wnioski końcowe

Choroba Fabry'ego jest ultraradką chorobą spichrzeniową leczoną przyczynowo za pomocą

ERT. Aktualnie w polskich warunkach, ze względu na brak refundacji takiego leczenia i wysokie jego koszty brak jest dostępu do jakiegokolwiek leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na chorobę Fabry'ego stanowi więc niezaspokojoną potrzebę, która wymaga wprowadzenia rozwiązań odgórnie regulowanych przez państwo. Odpowiedzią może być umieszczenie leku Replagal® na liście leków refundowanych.

Agalzydaza alfa (Replagal®), ludzka  $\alpha$ -galaktozydaza A wytwarzana techniką inżynierii genetycznej w hodowli komórek ludzkich, w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór enzymu lizosomalnego  $\alpha$ -galaktozydazy A) zmniejsza stężenie globotriaosylloceramidu (Gb3) w surowicy i osadzie moczu, a także jego spichrzenie w poszczególnych tkankach. Prowadzi także do stabilizacji czynności nerek i wydłużenia czasu progresji do wystąpienia schyłkowej choroby nerek, a także do wystąpienia istotnych powikłań narządowych (nerkowych, sercowych, mózgowo-naczyniowych lub zgonu), ponadto prowadzi do zmniejszenia masy lewej komory serca, zmniejszenia bólu neuropatycznego i zużycia leków przeciwbólowych oraz do redukcji objawów żołądkowo-jelitowych. Stosowanie leku wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów.

Ze względu na ultraradką charakter schorzenia i zróżnicowany obraz kliniczny w zależności od podłoża genetycznego i płci, analiza kliniczna została poszerzona o ogólną ocenę skuteczności enzymatycznej terapii zastępczej, uwzględniając także agalzydazę beta. Obserwowaną skuteczność potwierdzają duże długookresowe badania prowadzone na podstawie rejestrów medycznych. Wykazano również skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo enzymatycznej terapii zastępczej w populacji dzieci.



Lek charakteryzuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany przez pacjentów, również w trakcie długookresowego stosowania. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były te związane z dożylnym wlewem leku.

ANALIZA  
KLINICZNA

AE

## 1 Cel opracowania

[REDACTED]

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (P.K., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

#### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 6 kwietnia 2018 r.):

- *International Conference On Rare Diseases And Orphan Drugs* – lata 2013, 2014, 2015 i 2016;
- *European Conference on Rare Diseases* – lata 2010, 2012, 2014 i 2016;
- *Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* – lata 2005, 2006, 2008, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015 i 2016;
- *International Congress of Inborn Errors of Metabolism and Neonatal Screening* – 2009 i 2017 rok;
- *Society of Inherited Metabolic Disorders Annual Meeting* – lata 2005, 2007, 2008, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016 i 2018;
- *Lysosomal Disease Network's WORLD Symposium* – lata 2007-2018.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skutecz-

ności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu (rozdział 16.7).

**Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.**

Nr	Kwerendy
1	"agalsidase alfa"[Supplementary Concept] OR "agalsidase alfa"[All Fields] OR "replagal"[All Fields]
2	"agalsidase beta"[Supplementary Concept] OR "agalsidase beta"[All Fields] OR "fabrazyme"[All Fields]
3	("alpha-Galactosidase/therapeutic use"[Majr] OR "Fabry Disease/drug therapy"[Majr])
4	(#1 OR #2 OR #3)

**Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.**

Nr	Kwerendy
1	('agalsidase alfa'/exp OR 'replagal'/tn) AND [embase]/lim
2	('agalsidase beta'/exp OR 'fabrazyme'/tn) AND [embase]/lim
3	('fabry disease'/exp AND 'drug therapy'/lnk OR ('alpha galactosidase'/exp AND 'drug therapy'/lnk)) AND ('treatment outcome'/exp OR 'drug efficacy'/exp OR 'substitution therapy'/exp OR 'enzyme therapy'/exp) AND [embase]/lim
4	#1 OR #2 OR #3

**Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.**

Nr	Kwerendy
1	agalsidase alfa or replagal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	agalsidase beta or fabrazyme in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	[mh "Fabry disease"/DT] or [mh alpha-Galactosidase/TU] in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	#1 or #2 or #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 6 kwietnia 2018 r.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Replagal 2018*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )		
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt Replagal – agalzydaza alfa (AGA-a), podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień (EOW), we wlewach dożylnych (IV) trwających około 40 minut</li> <li>• Enzymatyczna Terapia Zastępcza (ERT, z ang. Enzyme Replacement Therapy): Replagal i Fabrazyme, w przypadku badań bez randomizacji, w których wyniki podano łącznie dla obu leków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt Replagal lub Fabrazyme podawany w innym niż zalecany schemacie dawkowania</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak leczenia przyczynowego/placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fabrazyme, migalastat</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena skuteczności terapii: przeżycie całkowite, wystąpienie specyficznych powikłań narządowych, czas do ich wystąpienia, nasilenie i ocena progresji – powikłania nerkowe, sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, ból neuropatyczny i zużycie leków przeciwbólowych, ocena stężenia Gb3 w surowicy i osadzie moczu, ocena spichrzania Gb3 w tkankach, przewodnictwo nerwowe, czucie temperatury i wibracji, wydzielanie potu, jakość życia.</li> <li>• Ocena bezpieczeństwa terapii: tolerancja wlewu, zdarzenia niepożądane (AEs), w tym ciężkie (serious), poważne (severe), związane z leczeniem (treatment-related), prowadzące do zakończenia leczenia, immunogenność.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• farmakokinetyka i farmakodynamika, czynniki predykcyjne, ocena złogów Gb3 w materiale biopsyjnym jako jedyny oceniany punkt końcowy</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT – porównanie AGA-a vs brak leczenia, placebo; lub AGA-b vs placebo (leki w prawidłowym dawkowaniu), w populacji <math>\geq 10</math> pacjentów</li> <li>• Badania bez randomizacji – eksperymentalne,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT oceniające nieprawidłowe dawkowanie leku</li> <li>• Wielkość próby &lt;10</li> <li>• Badania bez randomizacji oceniające</li> </ul>

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>obserwacyjne, na podstawie danych z rejestru, kart szpitalnych itd. oceniające AGA-a lub ogółem ERT (AGA-a i AGA-b), stosowane dłużej niż 1 rok, w populacji powyżej 100 pacjentów (nie dotyczy badań z grupą kontrolną)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania bez randomizacji z grupą kontrolną dla przynajmniej 50 chorych</li> </ul>	<p>wyłącznie AGA-b (produkt Fabrazyme)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania bez randomizacji oceniające populację &lt;100 pacjentów (nie dotyczy badań z grupą kontrolną)</li> <li>• Badania bez randomizacji o okresie obserwacji krótszym niż 1 rok</li> <li>• Opisy przypadków, badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania w populacji dzieci – nie wprowadzono kryterium ograniczającego na czas trwania leczenia i wielkość próby (brak jakichkolwiek opublikowanych badań w populacji dzieci z FD liczącej &gt;100 pacjentów)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania w populacji dzieci &lt;7 roku życia otrzymujących terapię ERT</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne oceniające produkt Replagal (AGA-a) lub ogółem ERT (AGA-a i AGA-b) opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat (tj. od 2008 roku).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi lub przeglądami systematycznymi oceniające tylko AGA-b</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

#### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

#### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa agalzydazy alfa, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketinowych, które oceniały agalzydazę alfa w populacji chorych z zespołem Fabry’ego. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (P.K., M.R.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (P.K., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsen-



susu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2017*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2017*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy

---

ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo agalzydazy alfa, zidentyfikowano 1675 rekordów – w Pubmed: 410, Embase: 1206, Cochrane: 59. Do analizy w pełnym tekście włączono 171 publikacji, wśród których odnaleziono 10 przeglądów systematycznych (PS) oceniających agalzydazę alfa (AGA-a, produkt Replagal), w tym w części ocena dotyczyła ogólnie enzymatycznej terapii zastępczej, a zatem obejmowały także agalzydazę beta (AGA-b, produkt Fabrazyme) u pacjentów z chorobą Fabry'ego (FD) – *El Dib 2017, El Dib 2016, Pisani 2017, Rombach 2014, Alegria 2012, Keating 2012, Alfadhel 2011, Caballero 2010, Lidove 2010* oraz *Schaefer 2009*. Pięć z dziesięciu włączonych do raportu przeglądów zawiera metaanalizę wyników badań pierwotnych odnalezionych w procesie wyszukiwania systematycznego, są to *El Dib 2017, El Dib 2016, Pisani 2017, Rombach 2014, Alegria 2012*.

Przedmiotem oceny przeglądu *El Dib 2017* była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa enzymatycznego leczenia zastępczego (ERT) z zastosowaniem agalzydazy A i agalzydazy B u pacjentów z chorobą Fabry'ego oraz porównanie tych wyników z wynikami pacjentów, u których niestosowano leczenia przyczynowego (UT – *Untreated Patients/Natural History*). Przegląd ten stanowi uzupełnienie opracowania Cochrane (*El Dib 2016*) o regresję liniową i metaanalizę proporcji na podstawie wyników z dwóch rejestrów: Fabry Outcome Survey (FOS) i Fabry Registry (FR) oraz na podstawie innych kohortowych badań klinicznych. We wspomniany powyżej PS *El Dib 2016* uwzględniono wyłącznie badania RCT, a jego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii ERT z grupami PBO oraz pacjentami nieleczonymi (UT).

W przeglądzie *Pisani 2017* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ERT opartej na stosowaniu AGA-b, a następnie – z przyczyn mającego miejsce w 2009 roku niedoboru rynkowego AGA-b – stosowaniu AGA-a. Celem metaanaliz wykonanych w tym przeglądzie była ocena wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo ERT zmiany (*switch*) AGA-b na AGA-a. Należy zaznaczyć, iż przegląd ten opiera się w całości o wyniki z badań, które nie spełniły kryterium włączenia dla badań obserwacyjnych, związanego z minimalną liczbą chorych ( $N < 100$ ), a zatem nie zostały w raporcie opisane. Natomiast wyniki tego PS dostarczają informacji na temat jednego z rozważanych tu zagadnień – porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii AGA-a i AGA-b.

Ostatnie dwa PS z metaanalizami – *Rombach 2014* i *Alegria 2012* – miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ERT z zastosowaniem AGA-a lub AGA-b (bez rozróżniania tych preparatów, pomimo

różnego dawkowania – AGA-b w dawce 5 razy większej niż AGA-a i odrębnych metod produkcji – AGA-b pozyskiwany jest z jajników chomika chińskiego, natomiast AGA-a z linii ludzkich komórek – wykazują jednak wysokie biochemiczne i strukturalne podobieństwo oraz są nierozróżnialne pod względem funkcjonalności, co oceniono na podstawie badań *in vitro* – *Blom 2003, Lee 2003*). W *Rombach 2014* wykonano analizy w warstwach ze względu na wyjściowe stadium choroby.

Pozostałe PS: *Keating 2012, Alfadhel 2011, Caballero 2010, Lidove 2010* oraz *Schaefer 2009*, zawierają wyłącznie opis badań pierwotnych bez syntezy ilościowej ich wyników, w tym badań włączonych i opisanych w niniejszym raporcie, jak i innych – niespełniających jego kryteriów. Do przeglądów nie włączono żadnych badań spełniających kryteria niniejszego raportu, które nie zostały do niego włączone i w nim opisane.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych, zawierających metaanalizę wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;
- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w przeglądach systematycznych z metaanalizą, zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały wzięte uwzględnione w ocenie przeglądów, znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizami.

<i>El Dib 2017</i>	<i>El Dib 2016</i>	<i>Pisani 2017</i>	<i>Rombach 2014</i>	<i>Alegria 2012</i>
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]				
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

<i>El Dib 2017</i>	<i>El Dib 2016</i>	<i>Pisani 2017</i>	<i>Rombach 2014</i>	<i>Alegria 2012</i>
Brak informacji nt. protokołu.		Oświadczono, że badanie zostało zaprojektowane zgodnie z wytycznymi the Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE).	Brak informacji nt. protokołu.	Podano, że PS przeprowadzono na podstawie przewodnika Cochrane Collaboration.
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Przeszukano 3 bazy danych (w tym Medline i EMBASE); podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; nie wprowadzono restrykcji językowych	Przeszukano 2 bazy danych (Medline); dodatkowo książki abstraktów, czasopiśma i inne odnoszące się do tematu rejestr badań oraz kontaktowano się ze specjalistami jak i autorami włączonych badań; podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; nie wprowadzono restrykcji językowych	Przeszukano 4 bazy danych, w tym PubMed, przedstawiono strategię wyszukiwania i słowa kluczowe; nie wprowadzono restrykcji dot. języka, rodzaju badań i statusu publikacji.	Przeszukano 2 bazy danych, w tym Medline, przedstawiono strategię wyszukiwania i słowa kluczowe; wprowadzono restrykcje językowe (j. ang.) i statusu publikacji (badania opublikowane w postaci pełnych tekstów) bez ich uzasadnienia.	Przeszukano 3 bazy danych (w tym Medline i LILACS), podano strategię wyszukiwania i słowa kluczowe, nie nadmieniono o restrykcjach językowych.
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Przyczyny wykluczenia oraz referencja podano w sekcji referencji				
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Wykonano metaanalizę odsetków pacjentów z u których analizowane były dychotomiczne punkty końcowe. Ze względu na spodziewane kliniczne i metodologiczne różnice pomiędzy włączonymi badaniami (obliczono wartość charakterystyki $I^2$ , istotność założono dla $I^2 > 50\%$ , $p < 0,1$ ) zastosowano model efektów losowych (z ang. <i>random effect model</i> ).  Złożone punkty końcowe oceniono przy pomocy regresji liniowej.	Heterogeniczność oceniono na podstawie charakterystyki $I^2$ :  $I^2 < 25\%$ - niski poziom heterogeniczności, model fixed  $I^2 \in <25; 50>$ % - umiarkowany poziom heterogeniczności, model fixed  $I^2 > 50\%$ - wysoki poziom heterogeniczności, model random  Analizy w podgrupach i analizy wrażliwości nie wykonano, ponieważ zaplanowano je przy włączeniu $\geq 10$ badań (a włączono 9).  Zwrócono uwagę na wysoką heterogeniczność wyników dla stężenia GB-3 w osoczu jako potencjalny wynik błędu dystrybucji.	Analiza statystyczna została wykonana na podstawie wytycznych stworzonych przez Cochrane Collaboration. Zastosowano model efektów stałych lub losowych w zależności od wartości współczynnika $I^2$ : ( $I^2 > 50\%$ – model efektów losowych, pozostałe – model efektów stałych).	Synteza danych w metaanalizie przy użyciu modelu efektów losowych.  Analizę heterogeniczności wyników poszczególnych badań oceniono za pomocą charakterystyki Q.	Synteza danych w metaanalizie przy użyciu modelu efektów stałych (metoda Peto) lub losowych (metoda DerSimonian-Laird) w zależności od wyniku testu Q i wartości $I^2$ . Opisano heterogeniczność występującą pomiędzy włączonymi do metaanaliz badaniami.

<i>El Dib 2017</i>	<i>El Dib 2016</i>	<i>Pisani 2017</i>	<i>Rombach 2014</i>	<i>Alegria 2012</i>
<p>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:  <b>dla badań RCT</b>            zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,  <b>dla badań bez randomizacji</b>            czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby            [pyt. 9]</p>				
<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Zaplanowano wykonanie analiz wrażliwości ze względu na wiek, płeć, fenotyp choroby, długość okresu obserwacji, jednak ze względu na ograniczoną ilość badań możliwe było wykonanie wyłącznie analizy ze względu na wiek. Wyniki uznawano za niespójne w przypadku wystąpienia &gt; 3% różnicy w proporcjach pacjentów w analizie głównej a analizami wrażliwości.</p>	<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Oceniono RoB związane z: randomizacją zaślepieniem procesu przydzielania do grup potrójnym zaślepieniem niekompletnością danych selektywnością raportowanych wyników innymi rodzajami RoB</p>	<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Jako czynniki zakłócające wskazano wysoką heterogeniczność populacji oraz krótki okres przerwy pomiędzy przejściem z jednej terapii na drugą.</p> <p>Wskazano również różnice w dawkowaniu (część pacjentów z standardowej dawki AGA-b przeszli bezpośrednio na AGA-a, u innych natomiast zastosowano najpierw redukcję dawki AGA-b a następnie zmianę terapii na AGA-a.</p>	<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Zwrócono uwagę na małą liczbę mężczyzn w podgrupie z GFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a między grupami istnieje heterogeniczność.</p>	<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Jakoś metodologiczna badań została oceniona za pomocą zmodyfikowanej skali Jadad.</p>
<p>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</p>				
<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy:</p> <p>Analizowane grupy pacjentów leczonych AAGA-a, AGA-b i nieleczonych były różnicowe (AGA-b N = 3 598 vs AGA-a N = 2 840)</p> <p>W niektórych badaniach brak danych z wydłużonego okresu obserwacji</p> <p>Pacjenci włączeni do badań różnili się znacząco fenotypu, wyjściowego stopnia ciężkości choroby (różnice w metodach)</p> <p>Do metaanalizy włączono jedynie 50,7% z odnalezionych badań ze względu na trudność rozczytania pozostałych oraz nieobecność istotnych dla pacjenta wyników (głównych punktów końcowych)</p> <p>RoB związane z wielokrotnym publikowaniem wyników tego samego badania oraz włączanie wyników pacjentów, które wprowadzono do dwóch różnych rejestrów medycznych (FOS i Fabry Registry)</p>	<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>W dyskusji zwrócono uwagę na jakość badań pod kątem przydzielania chorych do grup oraz ukryciem tego przydziału; zaślepienie uczestników badania, personelu medycznego i oceniających wyniki oraz niekompletność danych i selektywne raportowanie wyników punktów końcowych</p>	<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy:</p> <p>znikomo mała liczba pacjentów włączonych do każdego z badań</p> <p>względnie krótki okres obserwacji niepozwalający na detekcję AEs przy zmianie interwencji z AGA-b na AGA-a szeroki zakres zmienności charakterystyk populacji w badaniach, czasu leczenia oraz ocenianych punktów końcowych (wysoka heterogeniczność)</p> <p>mała liczba zdarzeń klinicznych</p>	<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Zwrócono uwagę na małą liczbę mężczyzn w podgrupie z GFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a między grupami istnieje heterogeniczność.</p>	<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Wskazano, że:</p> <p>wysoka heterogeniczność niektórych punktów końcowych (związanych z odkładaniem się GB-3, śmiercią, udarem mózgu) uniemożliwiła syntezę odnoszących się do nich danych</p> <p>pacjenci rejestrowani byli do badań będąc w różniących się od siebie stadiach choroby</p> <p>wyniki PS odnosi się do pacjentów &gt; 16 roku życia, więc nie mogą być poszerzone na całą populację chorych</p> <p>moc statystyczna uzyskanych wyników jest niska ze względu na małą liczbę chorych</p>

<i>El Dib 2017</i>	<i>El Dib 2016</i>	<i>Pisani 2017</i>	<i>Rombach 2014</i>	<i>Alegria 2012</i>
<b>Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b> Wykonano wykres lejkowy (z ang. <i>funnel plot</i> ), jednak ocena błędu publikacji była niemożliwa ze względu na odnalezienie jedynie 15 badań oceniających ten sam punkt końcowy.	<b>SPEŁNIONO</b> Zaplanowano wykonanie wykresu lejkowego, jednak nie było to możliwe ze względu na niewystarczającą liczbę włączonych do PS badań.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> bd.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> bd.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> bd.
<b>NISKA</b>	<b>WYSOKA</b>	<b>NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>

Jakość metodologiczna, a zatem i wiarygodność wyników, przeglądów *El Dib 2016* i *Pisani 2017* została oceniona na wysoką, *El Dib 2017* na niską oraz *Rombach 2014* i *Alegria 2012* na krytycznie niską.

Autorzy powyższych przeglądów z metaanalizami w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukali minimum dwie bazy danych, w tym Pubmed. Badania będące w toku wyszukiwano w *clinicaltrials.gov* oraz *controlledtrials.com*. Twórcy przeglądów *Rombach 2014* i *El Dib 2016* kontaktowali się z autorami badań pierwotnych w celu weryfikacji dostępności niepublikowanych danych oraz w przypadku *El Dib 2016* również ze specjalistami z doświadczeniem w leczeniu FD. Dodatkowych informacji poszukiwano w książkach abstraktów konferencji SSIEM oraz *SHS Inborn Error Review Series*.

We wszystkich 5 przeglądach autorzy przedstawili strategie wyszukiwania i zastosowane słowa kluczowe. W każdym z przeglądów podano informacje na temat metodyki przeprowadzanej metaanalizy. O wyborze modelu zastosowanego do przeprowadzenia metaanalizy decydował wynik testu Q i/lub otrzymana wartość współczynnika  $I^2$ .

Zdecydowana większość badań włączonych do PS została przeprowadzona na niewielkiej grupie pacjentów (najczęściej od kilka do kilkunastu) przez stosunkowo krótki okres obserwacji ( $t < 1$  rok), co wiąże się z możliwością oceny wyłącznie lub głównie niewymagających wieloletniej obserwacji zastępczych punktów końcowych (z ang. *surrogate endpoints*). Wynika to głównie z utrzadkowego charakteru choroby Fabry'ego oraz jej relatywnie późnego rozpoznawania – przykładowo czas pomiędzy rozpoczęciem procesu odkładania depozytów Gb3 w tkankach, a rozwinięciem schyłkowej niewydolności nerek (z ang. *end-stage renal disease*) wynosi w przybliżeniu 40 lat (*Ortiz 2010*). Powyższe czynniki generują potrzebę prowadzenia badań z bardzo długim okresem obserwacji, aby możliwa była ocena istotnych klinicznie punktów końcowych (z ang. *clinically important outcome*).

W przeglądzie *El Dib 2017* oraz *Rombach 2014* nie podano informacji o protokole, na podstawie którego przeprowadzono przegląd systematyczny oraz analizę wyników. Przeglądy *Pisani 2017*, *Rombach*

2014 i *Alegria 2012* nie zawierały oceny błędu publikacji, ani jego wpływu na wyniki w nich uzyskane. W *Alegria 2012* nie przedstawiono listy badań ocenianych w pełnych teście, które wykluczono ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia. Wszystkie przeglądy opierają się na wyczerpującym procesie wyszukiwania. W *Rombach 2014* zastosowano ograniczenia językowe (włączano publikacje wyłącznie w j. angielskim), bez jej uzasadnia.

Ocenę jakości metodologicznej PS bez metaanaliz wykonano w oparciu o 5 pytań z kwestionariusza AMSTAR 2, mających zastosowanie w ocenie przeglądów systematycznych bez metaanalizy, tzn. rozważono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i kryteriach włączenia (pyt. 1),
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone a priori w protokole oraz, że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione (pyt. 2),
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania (pyt. 4),
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków (pyt. 5) oraz
- dostarczenie listy publikacji wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia (pyt. 7).

Lista wybranych kluczowych domen w PS bez metaanaliz oraz końcową ocenę ich jakości metodologicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Wybrane kluczowe domeny PS bez metaanaliz na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa ich jakości metodologicznej.

Przegląd systematyczny	Uwzględnienie komponentów PICO (pyt. 1)	Pisemny protokół (pyt. 2)	Wyczerpująca strategia wyszukiwania (pyt 4)	Wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków (pyt. 5)	Dostarczenie listy publikacji wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia (pyt. 7)	Ocena wiarygodności wyników PS
<i>Keating 2012</i>	+	-	+	-	-	Krytycznie niska
<i>Alfadhel 2011</i>	+	-	+ (brak uzasadnienia restrykcji językowych)	-	-	Krytycznie niska
<i>Caballero 2010</i>	+	-	-	-	-	Krytycznie niska
<i>Lidove 2010</i>	+	-	-	-	-	Krytycznie niska
<i>Schaefer 2009</i>	+	-	+	-	-	Krytycznie niska

Jakość metodologiczna włączonych PS bez metaanaliz oceniono na krytycznie niską. Powtarzającym się we wszystkich przeglądach ograniczeniem był brak informacji o protokole określającym metodologię przeprowadzenia przeglądów jak i wykonaniu selekcji przez minimum 2 analityków. Autorzy niniejszych przeglądów nie dostarczyli listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wykluczonych ze



względu na niespełnienie kryteriów włączenia. Schemat PICO, na podstawie którego wykonano systematyczne przeszukiwanie, uwzględniał populację chorych na FD, leczenie AGA-a i AGA-b oraz punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania niniejszych terapii. Bazy danych, w których szukano odpowiednich publikacji to Pubmed, Embase, a także dokumenty złożone w *European Medicines Agency* w celu odnalezienia niepublikowanych danych.

Autorzy przeglądu *Keating 2012* w celu uzyskania dodatkowych informacji skontaktowali się z producentem AGA-a oraz przeanalizowali bibliografie opublikowanych artykułów, rejestry badań klinicznych i strony internetowe regionalnych agencji nadzorujących i producenta leku.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki przeglądów systematycznych, zawierających metaanalizy. Spośród wyników raportowanych w przeglądach, w tabeli zdecydowano zamieścić wyniki tych metaanaliz, które wykonano na podstawie badań spełniających kryteria niniejszego raportu, z wyjątkiem kryterium dotyczącego liczebności populacji oraz danych niepublikowanych, jeśli twórcy przeglądu kontaktowali się z autorami badań w celu ich weryfikacji.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizami; AGA-a.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>El Dib 2017</b></p> <p>Uzupełnienie przeglądu Cochrane o regresję liniową i metaanalizę proporcji z badań kohortowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ERT.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów; Alberto Ortiz jest konsultantem Genzyme Sanfoi, jest członkiem Fabry Registry European Board of Advisors oraz otrzymał wynagrodzenie od Shire.</p> <p>Źródło finansowania: Spanish Government, FEDER, Brazilian Research Council (CNPq)</p>	<p>• <b>Przegląd systematyczny i metaanaliza:</b></p> <p>Przeszukane bazy danych: Medline, EMBASE, LILACS. Dodatkowo: listy referencyjne powiązanych przeglądów i badań pierwotnych.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: bd.</p> <p>Ramy czasowe przeszukiwania: od ograniczeń początkowych do 01.03.2016</p> <p>Kryteria językowe: brak</p> <p><b>Oceniana interwencja:</b> AGA-a, AGA-b</p> <p>• <b>Komparator:</b> UT (pacjenci nieleczeni)</p> <p>• <b>Oceniana populacja:</b> chorzy na FD</p> <p>• <b>Rodzaj badań:</b> dane z rejestrów medycznych oraz inne obserwacyjne badania kohortowe publikowane w pełnym tekście oraz abstraktów konferencyjnych</p> <p>• <b>Ocena AMSTAR 2:</b> wiarygodność niska</p>	<p>Do PS łącznie włączono 135 publikacji raportujących wyniki <b>77 badań klinicznych</b>. (79, 2% badań w postaci opublikowanych artykułów i 20,7% w postaci abstraktów)</p> <p>Badania nie-RCT włączone do metaanaliz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AGA-a:</b> Schiffmann 2014, Mehta 2009, Ries 2006, Linhart 2007, Ramaswami 2012</li> <li>• <b>AGA-b:</b> wszystkie włączone badania nie spełniają kryteriów niniejszego raportu</li> </ul> <p>Badania dotyczące AGA-a i/lub AGA-b włączone do PS, <b>niespełniające kryteriów</b> niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>McKechine Douglas 2015</i> – za mała populacja, N = 15</li> <li>• <i>Pastores 2007</i> – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Linthorst 2004</i> - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Parini 2008</i> – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Thofehrn 2009</i> – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Whybra 2009</i> – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Dehout 2004</i> – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Gallego 2006</i> - publikacja w j. hiszpańskim</li> <li>• <i>Kisinovsky 2013</i> – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>• <i>Schiffmann 2007</i> – nieprawidłowa interwencja</li> <li>• <i>Koskenvuo 2008</i> - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Ortiz 2016</i> - nieprawidłowa interwencja, jedynym ocenianym produktem jest Fabrazyme</li> <li>• <i>Wraith 2008</i> - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Pisani 2005</i> - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Borgwardt 2013</i> - nieprawidłowa interwencja, jedynym ocenianym produktem jest Fabrazyme</li> <li>• <i>Hebert 2013</i> - abstrakt konferencyjny</li> <li>• <i>Germain 2013</i> - nieprawidłowa interwencja, je-</li> </ul>	<p><b>Wyniki metaanalizy:</b></p> <p><b>AGA-a vs AGA-b vs UN</b></p> <p><u>Zgon bez określonej przyczyny, proporcja pacjentów (95% CI):</u> [N = 344 vs N = 1 053 vs N = 812]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>0,09</b> (0,03; 0,16) vs <b>0,44</b> (0,002; 0,20), vs <b>0,1080</b> (0,0205; 0,2521)</li> </ul> <p>analiza w podgrupie <b>AGA-a z wyłączeniem dzieci</b>, N = 309:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 0,12, (0,06; 0,20)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porównanie NS (nakładają się na siebie CIs)</li> </ul> <p><u>Powikłania nerkowe, proporcja pacjentów (95% CI):</u> [N = 168 vs N = 1 044 vs N = 1 698]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>0,153</b> (0,048; 0,303) vs <b>0,06</b> (0,04; 0,07) vs <b>0,214</b> (0,1522; 0,2835)</li> <li>◦ IS uzyskał wyłącznie wynik porównania AGA-b i UT na korzyść AGA-b, ponieważ ich przedziały ufności nie nakładają się na siebie</li> <li>• analiza w podgrupie <b>AGA-a z wyłączeniem dzieci</b>, N = 152: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 0,168 (0,041; 0,356)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Powikłania sercowo-naczyniowe, proporcja pacjentów (95% CI):</u> [N = 524 vs N = 1 069 vs N = 5 854]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>0,28</b> (0,07; 0,55) vs <b>0,07</b> (0,05; 0,08) vs <b>0,262</b> (0,149; 0,394)</li> </ul> <p>analiza w podgrupie <b>z wyłączeniem dzieci</b>, N = 426 vs N = 1 053 vs bd.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 0,35 (0,11; 0,65) vs 0,07 (0,05; 0,08) vs bd.</li> <li>• IS uzyskał wyłącznie wynik porównania AGA-b i UT na korzyść AGA-b</li> </ul> <p><u>Powikłania mózgowo-naczyniowe, proporcja pacjentów (95% CI):</u></p>	<p>Stosowanie ERT skutkuje istotnie niższą częstością występowania powikłań związanych z nerkami, sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych w porównaniu do niestosowania ERT.</p> <p>W świetle tych wyników ERT może być rekomendowana jako profilaktyka przeciwko powikłaniom w obrębie narządów wewnętrznych – mózgu, nerek i serca.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		<p>dynym ocenianym produktem jest Fabrazyme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Weidemann 2013</i> - za mała populacja, N &lt; 100</li> </ul> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostało w tym raporcie uwzględnione.</p> <p>Badanie <i>Sirrs 2014</i> nie włączono do niniejszego raportu ze względu na uwzględnienie w nim niepublikowanych danych. Autorzy PS kontaktowali się z badaczami odpowiedzialnymi za badanie w celu uzyskania niepublikowanych danych.</p>	<p>[N = 461 vs N = 1 062 vs N = 5 544]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,111 (0,058; 0,179) vs 0,035 (0,024; 0,046) vs 0,178 (0,123; 0,240)</li> <li>• analiza w podgrupie AGA-a z <b>wyłączeniem dzieci</b>, N = 339 <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 0,105 (0,043; 0,190)</li> </ul> </li> <li>• IS uzyskał wyłącznie wynik porównania AGA-b vs AGA-a i UT na korzyść AGA-b</li> </ul> <p><u>AEs</u>, proporcja pacjentów (95%):</p> <p>[N = 482 vs N = 1 089 vs N = 11]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>0,313</b> (0,149; 0,507) vs <b>0,341</b> (0,071; 0,688) vs <b>0,37</b> (0,13; 0,65) analiza w podgrupie z <b>wyłączeniem dzieci</b>, N = 349 vs N = 1 073 vs bd.: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 0,27 (0,088; 0,505) vs 0,195 (0,055; 0,393) vs bd.</li> </ul> </li> <li>• Wyniki porównań NS</li> </ul> <p><u>Złożone punkty końcowe (zgon, powikłania sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe)</u>, wynik regresji liniowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyższy wskaźnik występowania złożonych punktów końcowych u pacjentów leczonych AGA-a vs AGA-b, wynik NS</li> </ul>	
<p><b>El Dib 2016</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ERT w porównaniu do innych interwencji i UT. Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: CAPES, Brazylia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza:</u></li> </ul> <p>Przeszukane bazy danych: Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Inborn Errors of Metabolism Trials Register, CENTRAL (1980-24.09.2015), MEDLINE, Journal of Inherited Metabolic Disease, PubMed (1980-24.09.2015), LILACS (1982-24.09.2015)</p> <p>Dodatkowo: książki abstraktów konferencji SSIEM oraz SHS Inborn Error Review Series, referencje ana-</p>	<p>Do PS łącznie włączono <u>9 badań klinicznych</u>.</p> <p>Badania włączone dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AGA-a:</b> <i>Hughes 2008, Schiffmann 2001, Sirrs 2014</i></li> <li>• <b>AGA-b:</b> <i>Banikazemi 2007; Bierer 2006; Eng 2001, Sirrs 2014</i></li> </ul> <p>Badania dotyczące AGA-a i/lub AGA-b włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Vedder 2007</i> (nieodpowiedni schemat dawkowania AGA-b: 0,2 mg/kg EOW)</li> <li>• <i>Hughes 2013</i> (badanie typu <i>cross over</i>, AGA-b w</li> </ul>	<p><u>Wyniki metaanalizy:</u></p> <p><b>AGA-a</b> vs PBO</p> <p><u>Stężenie GB-3 w osoczu</u>, MD (95% CI), model <i>random</i>: [<i>Hughes 2008, Schiffmann 2001</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>-2,07</b> (-6,64; 2,50), NS</li> </ul> <p><u>Stężenie GB-3 w moczu</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>: [<i>Schiffmann 2001</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>-812,00</b> (-1897.83; 273.83), NS</li> </ul> <p><u>Stężenie GB-3 w nerkach</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>:</p>	<p>Pacjenci leczeni AGA-a w porównaniu do pacjentów z grup PBO uzyskują istotną poprawę w kontekście jakości życia związanej z bólem.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>lizowanych badań pierwotnych, kontakt ze specjalistami oraz autorami badań w celu weryfikacji dostępności nieopublikowanych danych i książki abstraktów WORLD LDN.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 08.07.2016</p> <p>Ramy czasowe przeszukiwania: bd. – 08.07.2016</p> <p>Kryteria językowe: brak</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: ERT (AGA-a 0,2mg/kg mc. i.v. i AGA-b 1 mg/kg mc. i.v.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Komparator</u>: UT, PBO i inne interwencje</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na FD bez ograniczeń wiekowych i stopnia ciężkości choroby</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT</li> <li>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność wysoka</li> </ul>	<p>różnych dawkach)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clarke 2007</i> (nieprawidłowy rodzaj badania, różne dawki AGA-a, ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki)</li> </ul> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostało uwzględnione.</p>	<p>[Schiffmann 2001]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>-2,50</b> (-9,47; 4,47), NS</li> </ul> <p><u>Stężenie GB-3 w komórkach w obrębie serca (z ang. Myocardial GB-3 levels)</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>:</p> <p>[Hughes 2008]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>0,07</b> (-0,35; 0,49), NS</li> </ul> <p><u>Intensywność bólu wg kwestionariusza BPI</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>:</p> <p>[Schiffmann 2001]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po upływie 1 mies, do 3 mies. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>-2,10</b> (-3,79; -0,41)</li> </ul> </li> <li>• po upływie 3 mies, do 5 mies. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>-1,90</b> (-3,65; -0,15)</li> </ul> </li> <li>• po upływie 5 mies, do 6 mies. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>-2,00</b> (-3,66; -0,34)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>QoL związana z bólem wg BPI</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>:</p> <p>[Schiffmann 2001]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po upływie 1 mies, do 3 mies. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>-0,90</b> (-2,73; 0,93), NS</li> </ul> </li> <li>• po upływie 3 mies, do 5 mies. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>-1,80</b> (-3,77; 0,17), NS</li> </ul> </li> <li>• po upływie 5 mies, do 6 mies. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>-2,10</b> (-3,92; -0,28)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Klirens kreatyniny w czasie do 6 mies (z ang. creatinine clearance)</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>:</p> <p>[Schiffmann 2001]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>10,30</b> (-15,37; 35,97), NS</li> </ul> <p><u>Klirens inuliny w czasie do 6 mies (z ang. inulin clearance)</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>:</p> <p>[Schiffmann 2001]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>-0,50</b> (-21,36; 20,36), NS</li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p><u>Rozrost mezangialny kłębuszków nerkowych (z ang. glomeruli with mesangial widening)</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>: [Schiffmann 2001]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>-14,70</b> (-36,72; 7,32), NS</li> </ul> <p><u>Segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>: [Schiffmann 2001]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>3,80</b> (-2,35; 9,95), NS</li> </ul> <p><u>Zanikające kłębuszki nerkowe, (z ang. Obsolescent glomeruli)</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>: [Schiffmann 2001]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6,50 (-8,93; 21,93), NS</li> </ul> <p><u>Zdarzenia związane z lewą komora serca</u>, MD (95% CI), model <i>fixed</i>: [Hughes 2008]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia grubość ściany lewej komory [mm]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>-0,79</b> (-3,62; 2,04), NS</li> </ul> </li> <li>• Wewnętrzna średnica lewej komory w czasie rozkurczu [mm]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>-3,70</b> (-11,73; 4,33), NS</li> </ul> </li> <li>• Wewnętrzna średnica lewej komory w czasie skurczu [mm]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>-2,70</b> (-9,91; 4,51), NS</li> </ul> </li> <li>• Frakcja wyrzutowa lewej komory: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>1,88</b> (-4,68; 8,44), NS</li> </ul> </li> </ul> <p><b>AGA-a vs AGA-b</b> Wyniki na podstawie nieodpowiedniego badania - Vedder 2007 (AGA-a i AGA-b w tej samej dawce 0,2 mg/kg mc. EOW), wyniki nie zostaną podane.</p>	
<p><b>Pisani 2017</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii u chorych zmieniających leczenie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza</u>: Przeszukane bazy danych: PubMed, Cochrane, ISI Web of Science, SCOPUS Dodatkowo: doniesienia konferencyjne</li> </ul>	<p>Do PS łącznie włączono wyniki <u>9 badań klinicznych</u>, natomiast w metaanalizie uwzględniono wyniki <u>7 badań</u>. Liczba włączonych do metaanalizy badań dla:</p>	<p><u>Wyniki metaanalizy</u>: <b>Skuteczność</b>: Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych: <u>eGFR, MD (95% CI)</u>, model <i>random</i> [ml/min/1.73m<sup>2</sup>]:</p>	<p>Wyniki metaanaliz pokazują, że przejście z terapii AGA-b na AGA-a <u>nie wpływa w sposób istotny</u> na zmianę współczynnika filtracji kłębuszkowej oraz</p>

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
z AGA-b (deficyt leku) na AGA-a.  A. Pisani jest konsultantem Shire oraz Genzyme (producenci odpowiednio AGA-a i AGA-b), skąd otrzymał grant i dotacje na podróże.  Pozostali autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	dot. LSD  Data przeprowadzonego wyszukiwania: 09.2015  Ramy czasowe przeszukiwania: 07.2009 – 09.2015  Kryteria językowe: brak  <u>Oceniana interwencja:</u> AGA-a  • <u>Komparator:</u> AGA-b • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na FD • <u>Rodzaj badań:</u> nie-RCT • <u>Ocena AMSTAR 2:</u> wiarygodność niska	• <b>AGA-b -&gt; AGA-a:</b> 7, <i>Lin 2014, Smid 2011, Tsuboi 2014, Lenders 2016, Pisani 2013, Wakabayashi 2013</i> (materiał konferencyjny), <i>Goker-Alpan 2015</i> oraz dodatkowo <i>Weidemann 2014</i> (dane, które nie zawierała publikacja opisująca tą samą próbę – <i>Lenders 2016</i> )  Powyższe badania nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia – $N < 100$ . Zdecydowano jednak uwzględnić i opisać niniejszy PS w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa AGA-a u pacjentów wcześniej leczonych AGA-b.  Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostało w tym raporcie uwzględnione.	[ <i>Lin 2014, Smid 2011, Tsuboi 2014, Lenders 2016, Pisani 2013, Wakabayashi 2013</i> (materiał konferencyjny), <i>Goker-Alpan 2015</i> ]  • $-0,52$ ( $-3,22; 2,19$ ), NS <u>LVMI, MD (95% CI)</u> , model <i>random</i> , [ $g/m^2$ ]: [ <i>Lin 2014, Smid 2011, Tsuboi 2014, Pisani 2013, Goker-Alpan 2015</i> oraz <i>Weidemann 2014</i> ]  • $-4,20$ ( $-8,66; -0,25$ )	skutkuje istotną redukcją (poprawa) wartości indeksu masy lewej komory serca.
<b>Rombach 2014</b>  Porównanie wyników punktów końcowych związanych z FD chorych nieleczonych i leczonych za pomocą ERT z uwzględnieniem wyjściowego stadium choroby.  Autorzy Rombach, Smid i Dijkgraaf zadeklarowali brak konfliktu interesów.  Hollak i Linthorst otrzymali wynagrodzenie za prowadzenie	• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza:</u>  Przeszukane bazy danych: Medline, Cochrane.  Dodatkowo: bibliografie badań, kontakt z autorami publikacji.  Data przeprowadzonego wyszukiwania: 03.2013  Ramy czasowe przeszukiwania: bd. – 03.2013  Kryteria językowe: j. angielski  • <u>Oceniana interwencja:</u> ERT • <u>Komparator:</u> UT • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na FD • <u>Rodzaj badań:</u> nieRCT	Do PS włączono <b>31 badań<sup>#</sup></b> , natomiast w metaanalizie uwzględniono wyniki <b>6 badań</b> .  Liczba włączonych do metaanalizy badań dla:  • AGA-a i/lub AGA-b: 5  Publikacje dotyczące AGA-a i/lub AGA-b włączone do metaanalizy, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu:  • <i>Rombach 2013</i> – za mała populacja, $N < 100$ • <i>West 2009</i> – analiza danych z trzech badań RCT uwzględnionych w niniejszym raporcie (dot. mężczyzn leczonych zarówno AGA-A i AGA-b łącznie) • <i>Whybra 2009</i> – za mała populacja, $N = 36$ • <i>Kampmann 2009</i> – nieprawidłowy rodzaj badania – ocena kardiomiopatii na podstawie połączonych trzech badań pierwotnych	<u>Wyniki metaanalizy</u> przedstawiono w zależności od wyjściowego stadium choroby nerek ( $GFR > 60ml/min/m^2$ i $GFR < 60ml/min/m^2$ ) osobno u mężczyzn i kobiet; AGA-a i AGA-b rozpatrywano jako jeden lek:  <b>ETR vs UT</b>  <u>Renal function declined</u> (nie zdefiniowano ilościowo tego punktu <u>końcowego</u> ), MD (95% CI), model <i>random</i> : [ <i>Rombach 2013, Schiffmann 2009, West 2009</i> ] <u>GFR [<math>ml/min/m^2</math>], MD (95% CI):</u>  • Mężczyźni Dla <b>GFR &gt; 60</b> $ml/min/m^2$ ○ $-2,57$ ( $-3,21; -1,93$ ) vs $-3,0$ ( $-3,20; -2,80$ ) Dla <b>GFR &lt; 60</b> $ml/min/m^2$ ○ $-3,04$ ( $-4,99; -1,09$ ) vs $-6,80$ ( $-9,74; -3,86$ )	ERT jest skuteczna pod względem redukcji wartości LVH; ma ograniczone możliwości poprawy funkcji nerek. Potrzebna jest nowa, lepsza opcja terapeutyczna dla chorych na FD.  Zwrócono uwagę na niewystarczającą liczbę badań klinicznych oceniających efekt ERT u dzieci lub pacjentów nie mających objawów.

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>wykładów nt. LSD od Genzyme, Shire, Actelion, Amicus Therapeutics i Protalix. Wszystkie przeznaczyli na rzecz organizacji prowadzących badania nad LSD.</p>	<p>• <b>Ocena AMSTAR 2:</b> wiarygodność krytycznie niska</p>	<p>Ponadto do metaanalizy załączono publikacje opisujące przebieg choroby pacjentów nie poddanych żadnej terapii ERT.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kampmann 2008</i> – nieprawidłowy rodzaj badania – diagnostyka pacjentów z FD wyłącznie przed rozpoczęciem ERT</li> <li>• <i>Schiffmann 2009</i> - retrospektywne badanie oceniające czynniki wpływające na szybkość progresji FD przed rozpoczęciem ERT</li> </ul> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostało w tym raporcie uwzględnione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kobiety</b> Dla <b>GFR &gt; 60</b> ml/min/m<sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ -0,48 (-1,32; 0,36) vs -0,9 (-2,66; -0,86)</li> </ul> </li> <li>Dla <b>GFR &lt; 60</b> ml/min/m<sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ -1,37 (-2,33; -0,41) vs -2,1 (-5,24; 1,04)</li> </ul> </li> </ul> <p>Zmiana masy LK, MD (95% CI), model <i>random</i>: [<i>Kampmann 2008, Rombach 2013</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mężczyźni</b> Dla <b>LVH &gt; 51</b> g/m<sup>2,7</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0,34 (-2,19; 2,88) vs 6,59 (2,67; 10,51)</li> </ul> </li> <li>Dla <b>LVH &gt; 51</b> g/m<sup>2,7</sup> i/lub <b>LVH ≤ 51</b> g/m<sup>2,7</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0,94 (0,41; 1,47) vs 4,07 (3,76; 4,38)</li> </ul> </li> </ul> <p>[<i>Kampmann 2008, Whybra 2009, Rombach 2013</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kobiety</b> Dla <b>LVH &gt; 48</b> g/m<sup>2,7</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ -1,81 (-3,41; -0,21) vs 3,77 (-0,13; 7, 67)</li> </ul> </li> <li>Dla <b>LVH &gt; 48</b> g/m<sup>2,7</sup> i/lub <b>LVH ≤ 48</b> g/m<sup>2,7</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ -0,57 (-1,37; 0,23) vs 2,31 (2,06; 2,56)</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>Alegria 2012</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ETR (AGA-a i AGA-b łącznie)  Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.</p>	<p>• <b>Przegląd systematyczny i metaanaliza:</b> Przeszukane bazy danych: PubMed/Medline (do 30.06.2010) i LILACS (30.3.2011)  Dodatkowo: listy referencyjne odnalezionych w wyszukiwaniu badań pierwotnych, Clinicaltrials.gov, controlledtrials.com, Cochrane Register of Controlled Trials.  Data przeprowadzonego wyszukiwania:</p>	<p>Do PS łącznie włączono wyniki <u>10 badań klinicznych</u>, natomiast w metaanalizie uwzględniono wyniki <u>7 badań</u>.</p> <p>Badania włączone dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AGA-a:</b> <i>Moore 2001 i 2002, Schiffmann 2001 i 2006, Hughes 2008</i></li> <li>• <b>AGA-b:</b> <i>Eng 2001; Thurberg 2002 i 2004; Bierer 2006; Banikazemi 2007</i></li> </ul> <p>Badania dotyczące AGA-a i/lub AGA-b włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu:</p>	<p>W PS wykonano metaanalizy następujących punktów końcowych: <u>czas trwania QRS</u> oraz <u>częstości występowania AEs</u> (grypy, dreszczy, nadciśnienia tętniczego oraz wytworzenia przeciwciał IgG). Spośród tych wyników poniżej przedstawiono wyłącznie wynik dotyczący czasu trwania QRS, jako że tylko ten odnosi się do ocenianej w niniejszym raporcie terapii. Pozostałe (AEs) wyliczone na podstawie publikacji <i>Eng 2001</i> i <i>Banikazemi 2007</i>, w których oceniano wyłącznie AGA-b lub na podstawie <i>Eng 2001</i> i <i>Schiffmann 2001</i>, oceniając jednocześnie zarówno AGA-a i AGA-b.</p> <p><b>AGA-a</b> vs PBO</p>	<p>Autorzy PS wyciągnęli wnioski opierając się na wynikach stosowania obu terapii enzymatycznych, traktując je jako jedną, w tym na wynikach, które pochodzą z badań niespełniających kryteriów włączenia w niniejszym raporcie. W podsumowaniu napisano, że przeprowadzone dotychczas badania RCT nie dostarczają wyczerpujących informacji na</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Źródło finansowania: bd. CNPq (Krajowa – brazylijska – Rada ds. Rozwoju Naukowego i Technologicznego) oraz Brazylijskie Ministerstwo Zdrowia. FV i TA otrzymali grant od CAPES. Pomoc w analizie danych udzielił Tiago V. Pereria.	Kryteria językowe: bd. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: ETR (AHGA-a i AGA-b)</li> <li>• <u>Komparator</u>: PBO</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na FD</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT</li> <li>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bierer 2006</i> – za mała populacja, N &gt; 10</li> </ul> Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostało w tym raporcie uwzględnione.	<u>Czas trwania QRS</u> , MD (95% CI), model <i>random</i> : [Hughes 2008] <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przedstawiono graficznie wynik analizy na podstawie alternatywnych wartości SD, które nie zostało podane w badaniu; MD = NS</li> </ul>	temat skuteczności ERT, jednak dostępne dane sugerują występowanie pewnych korzyści z jej stosowania, związane z redukcją bólu neuropatycznego, poprawą prQoL, zmniejszeniem zawartości Gb3 w tkankach, osoczu i moczu.
# Patel 2011; Wilcox 2008; Vedder 2007; MacDermot 2001a, b; Kobayashi 2008; Guffon 2003; Sims 2009; Grewal 1992; Ortiz 2010; Branton 2002; Schiffmann 2007; Wyatt 2012; Eto 2005; Lubanda 2009; Motwani 2012; Hughes 2008; Crutchfield 1998; Mitsias 1996; Jardim 2004, 2006; Buechner 2008; Ries 2006; Ramaswami 2011; Borgwardt 2013; Rombach 2013; Kampmann 2008a; Schiffmann 2009; Whybra 2009; West 2009; Kampmann 2009				



Charakterystyka przeglądów systematycznych, w których wykonano wyłącznie wyszukiwanie systematyczne i opis jakościowy wyników odnalezionych badań bez ich syntezy (metaanalizy), została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka przeglądów systematycznych bez metaanaliz; ocena T-DM1.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Keating 2012</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa AGA-a u chorych na FD oraz właściwości farmakologiczne.</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów. W czasie recenzowania PS producent leku miał możliwość skomentowania pracy.</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny: Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase (od 1996 do 20.04.2012)</li> <li>Dodatkowo: informacje od producenta leku, bibliografie opublikowanych artykułów, rejestry badań klinicznych, strony internetowe regionalnych agencji nadzorujących i producenta leku.</li> <li>Data przeprowadzonego wyszukiwania: (ostatnia aktualizacja) 20.04.2012</li> <li>Kryteria językowe: bd.</li> <li>Oceniana interwencja: AGA-a</li> <li>Oceniana populacja: chorzy na FD</li> <li>Rodzaj badań: RCT i nieRCT</li> <li>Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska</li> </ul>	<p>Liczba włączonych badań dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AGA-a: Schiffmann 2001, Hughes 2008, Mehta 2009 (FOS), Schiffmann 2003, Hoffmann 2007, Schiffmann 2006, Moore 2001, Moore 2002, Feriozzi 2012,</li> </ul> <p>Badania dotyczące AGA-a włączone do PS, nie spełniające kryteriów niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vedder 2007 – podano wyniki łącznie dla AGA-a i AGA-b</li> <li>Baehner 2003 – za małą populacją, N = 15</li> <li>Kampmann 2009 – nieprawidłowy rodzaj badania – ocena kardiomiopatii na podstawie połączonych trzech badań pierwotnych</li> <li>Whybra 2009 – za małą populacją, N = 36</li> <li>Parini 2008 – za małą populacją N = 30</li> <li>Hajioff 2003 – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>Hajioff 2006 - brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>Ries 2006 – za krótki okres obserwacji, t = 24 tyg.</li> <li>Hughes 2011 (FOS) – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>Schiffmann 2010 - za małą populacją, N &lt; 100</li> <li>Thofehr 2009 - za małą populacją, N &lt; 100</li> <li>Ramaswami 2012 - za małą populacją, N &lt; 100</li> <li>Moore 2002a - brak poszukiwanych punktów końcowych</li> </ul> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego-</p>	<p><b>AGA-a vs PBO</b></p> <p><b>Punkty końcowe związane z sercem</b></p> <p>[Hughes 2008]</p> <p><b>AGA-a vs PBO (6 mies. leczenia)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LVM [g], MD w stosunku do wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>-11,5 vs 21,8 [wartości wyjściowe: 276,2 vs 248,2]</li> </ul> </li> <li>LVMl [g/m<sup>2</sup>], MD w stosunku do wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>-6,4 vs 12 [wartości wyjściowe: 176 vs 186]</li> </ul> </li> <li>Zawartość Gb3 w sercu, MD w stosunku do wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>-0,13 vs +0,05 nmol/mg protein [wartości wyjściowe: 0,71 vs 0,58]; czas trwania QRS: -12.9 vs 4 mies.</li> </ul> </li> </ul> <p>[Schiffmann 2001]</p> <p><b>AGA-a vs PBO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania QRS: -2.4 vs 3.6 mies.</li> </ul> <p>[Hughes 2008, wydłużona faza do Schiffmann 2001]</p> <p><b>AGA-a</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dalszej redukcji LVM (24 mies. leczenia)</li> <li>Grubość tylnej ściany lewej komory serca, MD w stosunku do wartości wyjściowej: -1,9 mm, p &lt; 0,01</li> <li>Grubość przegrody, MD w stosunku do wartości wyjściowej: -3 mm, p &lt; 0,01</li> </ul> <p>[Mehta 2009]</p> <p><b>AGA-a</b></p>	<p>AGA-a i.v. EOW 02 mg/kg mc. jest skuteczną oraz dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną dla chorych na FD.</p>

Replagal® (agalazydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		<p>go kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostało w tym raporcie uwzględnione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVMI u chorych z LVH [g/m<sup>2,7</sup>]: -7,3 [wartość wyjściowa 71,4], p &lt; 0,05</li> <li>• LVMI u chorych bez LVH [g/m<sup>2,7</sup>]: 1,8 [wartość wyjściowa 38,7]</li> <li>• MFS u chorych z LVH: 0,5% [wartość wyjściowa 14,1%]</li> <li>• MFS u chorych bez LVH: 0,8% [wartość wyjściowa 17,0%]</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe związane z bólem, QoL związane ze zdrowiem</b> [Schiffmann 2001]</p> <p><b>AGA-a vs PBO</b> (6 mies. leczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wynik BPI „pain at its worst”</b>, MD w stosunku do wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ -1,9 vs -0,3 [wartość wyjściowa: wartość wyjściowa: 6,2 vs 7,3]</li> </ul>                     dotyczy oceny bólu neuropatycznego bez stosowania leków przeciwbólowych                 </li> <li>• <b>Wynik ciężkości BPI</b>, MD w stosunku do wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ -1,1 vs -0,7 [wartość wyjściowa: 3,8 vs 5,4]</li> </ul> </li> <li>• <b>Wynik BPI prQoL</b>, MD w stosunku do wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ -1,1 vs -0,6 [wartość wyjściowa: 3,2 vs 4,8]</li> </ul> </li> </ul> <p>[Schiffmann 2003, wydłużona faza do Schiffmann 2001]</p> <p><b>AGA-a</b>, czas obserwacji ≤ 3 lata</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wynik BPI „pain at its worst”</b> w 18 mies., MD w stosunku do wartości wyjściowej: -1.9, p &lt; 0,01</li> <li>• <b>Wynik BPI dla „interference in daily life”</b> w 12–18 mies., MD w stosunku do wartości wyjściowej: -1.2, p &lt; 0,05</li> </ul> <p>[Hoffmann 2007]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zmiana odczuwalnego bólu na mniej uciążliwy</b> dla następujących pozycji w BPI: „pain at its worst” p &lt; 0,05, „pain at its least” p &lt; 0,001 i „average pain” p &lt; 0,01 w 24 i 36 mies.</li> </ul> <p>[Mehta 2009]</p>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p><b>AGA-a</b>, czas obserwacji: 5 lat, MD w stosunku do wartości wyjściowej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wynik BPI „pain at its worst”</b>: -1,3 [wartość wyjściowa: 5,0], p &lt; 0,05</li> <li>• <b>Wynik BPI „average”</b>: -1,2 [wartość wyjściowa 3,7] , p &lt; 0,01</li> <li>• <b>Wynik odchylenia* QoL</b>: 0,07 [wartość wyjściowa -0,24], p &lt; 0,05</li> </ul> <p>*Wartości odchylenia od wartości EuroQol dla ogólnej populacji.</p> <p><b>Punkty końcowe związane z nerkami</b></p> <p>AGA-a vs PBO</p> <p>[Hughes 2008], 6 mies. leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zawartość Gb3 w moczu</b> [nmol/24 h], MD w stosunku do wartości początkowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>o -1052 vs -25 nmol/24 h, p &lt; 0,05</li> </ul> </li> </ul> <p>[Schiffman 2001], 6 mies. leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Klirens kreatyniny</b>: 2,1 vs -16,1 [92,7 vs 100,6], p &lt; 0,05</li> <li>• <b>Klirens iluniny</b>: -6,2 vs -19,5 [77,2 vs 90,9]</li> <li>• <b>Gb3 w moczu</b>: -686 vs 333 nmol/g [wartość wyjściowa: 2369 vs 2162]</li> <li>• <b>Gb3 w nerkach</b>: -4,0 vs -0,9 [wartość wyjściowa: 19,5 vs 19,0]</li> </ul> <p>[Schiffman 2006, faza wydłużona badania RCT Schiffmann 2001]</p> <p><b>AGA-a</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>eGFR</b> w 48 mies., mediana zmiany wobec wartości wejściowej: -13 [wartość wejściowa 88], p &lt; 0,05</li> <li>• <b>białkomocz</b> w 36 mies., mediana zmiany wobec wartości wejściowej: 7 mg/24 h [wartość wejściowa 353]</li> <li>• <b>zawartość Gb3 w moczu</b> w 36 mies., mediana zmiany wobec wartości wejściowej: spadek wartości o 60%, p &lt; 0,001</li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Alfadhel 2011</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ERT.</p> <p>Dr Sirrs otrzymała wynagrodzenie za czynny udział w konferencjach od Shire Human Genetic Therapies i Genzyme Corporation. Jest także badaczem w Canadian Fabry Disease Initiative finansowanym przez Shire i Genzyme. Dr Alfadhel nie zgłosił</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeegląd systematyczny: Przeszukane bazy danych: Medline (1950-do chwili obecnej: 2011?), Embase (1980-do chwili obecnej: 2011?)</li> <li>Dodatkowo: -</li> <li>Data przeprowadzonego wyszukiwania: bd.</li> <li>Kryteria językowe: j. angielski</li> <li>Oceniana interwencja: AGA-a, AGA-b</li> <li>Oceniana populacja: chorzy na FD</li> <li>Rodzaj badań: RCT i nieRCT</li> <li>Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska</li> </ul>	<p>Do PS łącznie włączono wyniki 41 badań klinicznych.</p> <p>Badania włączone dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>AGA-a:</b> Moore 2001 i 2002, Schiffmann 2001, West 2009, Beck 2004, Feriozzi 2009, Hoffmann 2005, Hoffmann 2007, Schiffmann 2003, Schiffmann 2006, Schiffmann 2010, Schwarting 2006, Hughes 2008</li> <li><b>AGA-b:</b> Banikazemi 2007, Eng 2001, Thurberg 2004, Germain 2007</li> </ul> <p>Badania dotyczące AGA-a włączone do PS, nie-spełniające kryteriów niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bierer 2006 – niewłaściwe punkty końcowe (wyniki badań wysiłkowych)</li> <li>Hajioff 2003 – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>Vedder 2007 – AGA-b w nieodpowiedniej dawce</li> </ul>	<p><b>AGA-a</b></p> <p>[Feriozzi 2012], okres obserwacji <math>\geq 5</math> lat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR (średnia roczna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej) u mężczyzn: -2.2, <math>p \leq 0,01</math>; u kobiet: -0.7</li> <li>niewielkie zmiany dot. białkomoczu</li> </ul> <p>[Metha 2009], okres obserwacji: 5 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR (średnia roczna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej) u mężczyzn: -3.17, <math>p &lt; 0,0001</math>; u kobiet: -0.89, <math>p \leq 0,01</math></li> </ul> <p>Przedstawiono także wyniki dodatkowych punktów końcowych, które nie są oceniane w niniejszym raporcie, więc nie zostaną tutaj zapisane.</p> <p>W PS podsumowano ilościowe dane z włączonych badań poprzez sformułowanie <b>jakościowych wniosków</b> na temat wpływu <b>AGA-a</b> (oraz AGA-b, które nie zostaną tutaj odnotowane) na poszczególne układy narządów.</p> <p><u>Nerki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stabilizacja funkcjonowania nerek u pacjentów w stadium łagodnego lub umiarkowanego pogorszenia ich funkcjonalności na wyjściu terapii</li> <li>Potwierdzona długoterminowa stabilizacja</li> <li>Początkowa kategoria proteinurii <math>\geq 1</math> g/dzień jest istotnym czynnikiem predykcyjnym częstości występowania pogorszenia GFR</li> </ul> <p><u>Serce:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>redukcja rozmiaru lewej komory serca u pacjentów z powiększonym sercem na początku terapii</li> </ul> <p><u>Układ nerwowy:</u></p>	<p>ERT jest skuteczną terapią neuropatycznego bólu, stabilizującą lub opóźniającą pogorszenie funkcjonalności nerek, stabilizuje lub poprawia wyniki zastępczych punktów końcowych, takich jak wielkość serca u chorych na kardiomiopatię.</p>

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
konfliktu interesów.  Źródło finansowania: bd.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Baehner 2003</i> – nieprawidłowy rodzaj badania, czas obserwacji &lt; 1 rok</li> <li>• <i>Buechner 2008</i> – nieprawidłowy rodzaj badania – niesprecyzowana interwencja</li> <li>• <i>Eto 2005</i> – za krótki okres obserwacji, &lt; 1 rok</li> <li>• <i>Gupta 2008</i> – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>• <i>Hilz 2004</i> – nieprawidłowa populacja</li> <li>• <i>Jardim 2004</i> – za mała populacja, &lt; 100</li> <li>• <i>Kosch 2004</i> – za mała populacja, &lt; 100</li> <li>• <i>Lubanda 2009</i> – za krótki czas obserwacji, &lt; 1 rok</li> <li>• <i>Palla 2003</i> – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>• <i>Pisani 2005</i> – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Schiffmann 2000</i> – nieprawidłowa dawka leku AGA-a</li> <li>• <i>Thofehrn 2009</i> – za mała populacja, &lt; 100</li> <li>• <i>Weidemann 2003</i> - za mała populacja, &lt; 100</li> <li>• <i>Whybra 2009</i> - za mała populacja, &lt; 100</li> <li>• <i>Wilcox 2004</i> - za mała populacja, &lt; 100</li> <li>• <i>Wraith 2008</i> - za mała populacja, &lt; 100</li> <li>• <i>Dehout 2004</i> – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Eng 2001</i> – nieodpowiednia dawka AGA-b</li> </ul> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostało w tym raporcie uwzględnione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bariera krew-mózg nie przekroczona</li> <li>• wyrównania zwiększonego przepływu krwi w mózgu i nadmiernej odpowiedzi naczyniowo-mózgowej</li> <li>• zmniejszenie barwienia nitrotyrozyny, które było powiększone w naczyniach skóry i mózgu</li> <li>• występują udary mózgu</li> </ul> <p><u>Ból i neuropatia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne zmniejszenie poziomu bólu wyrażonego w punktach</li> <li>• niewielka, lecz istotna poprawa klinicznych objawów neuropatii małych włókien</li> <li>• zmiana stopnia nasilenia bólu na niższy</li> </ul> <p><u>QoL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotna poprawa</li> </ul> <p><u>Objawy żołądkowo-jelitowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszona dotkliwość i częstota bólu brzucha</li> </ul> <p><u>Słuch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa funkcjonalności przedsionka, różnica jest nieistotna</li> <li>• stopniowa poprawa słuchu</li> </ul> <p><u>Skóra i pocenie się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak istotnych różnic w wyniku leczenia ERT (<i>Gupta 2008</i>)</li> <li>• poprawa objawów klinicznych związanych z poceniem się (<i>Schiffmann 2003</i>)</li> </ul>	
<b>Caballero 2010</b> Wpływ ERT na objawy sercowe u chorych na FD.  Jeden z autorów – dr Hernandez-Romero	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przegląd systematyczny:</b> Przeszukane bazy danych Medline Dodatkowo: referencje odpowiednich publikacji Data przeprowadzonego wyszukiwania: bd.</li> </ul>	<p>Do PS łącznie włączono wyniki <u>9 badań klinicznych</u>.</p> <p>Liczba włączonych badań dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AGA-a:</b> <i>Schiffmann 2001, Schiffmann 2003, Beck 2004, Schiffmann 2006, West 2009, Hughes 2008</i></li> </ul> <p>Badania dotyczące AGA-a włączone do PS, <u>nie-</u></p>	<p>W PS przedstawiono oddzielnie wyniki dot. wpływu AGA-a i AGA-b na kliniczne, histologiczne oraz sercowe punkty końcowe. Poniżej zostaną przedstawione wyniki dla AGA-a.</p> <p><b>AGA-a</b></p> <p><b>Wyniki kliniczne i histologiczne</b> [<i>Schiffmann 2001</i>], 2 lata leczenia</p>	<p>Stosowanie ERT skutkuje redukcją mikronaczyniowego gromadzenia się Gb3 w nerkach, skórze i sercu u większości pacjentów chorych na FD, z jednoczesną redukcją bólu neuropatycznego, objawów żołądkowo-jelitowych i naczy-</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>– zajmuje stanowisko podoktoranckie finansowane przez Salud Carlos III.</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: bd.</p>	<p>Ramy czasowe przeszukiwania: bd.</p> <p>Kryteria językowe: bd.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: AGA-a i AGA-b</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na FB</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT i nieRCT</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska</p>	<p><u>spełniające kryteriów</u> niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Schiffmann 2007</i> – nieprawidłowy schemat dawkowania AGA-a</li> <li>• <i>Vedder 2007</i>- nieodpowiednie dawkowanie AGA-b</li> <li>• <i>Moore 2002</i> – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>• <i>Kampmann 2002</i> – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Vedder 2007</i> – AGA-b w nieodpowiedniej dawce</li> </ul> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostało w tym raporcie uwzględnione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszenie się bólu</li> <li>• Podniesiona jakość życia związana z bólem</li> <li>• Zwiększenie frakcji przesączania kłębuszkowego</li> <li>• Zmniejszenie frakcji przesączania kłębuszkowego z jednoczesnym rozprzestrzenianiem się komórek mezangium (z ang. <i>with mesangial widening</i>)</li> <li>• Zmniejszenie odkładania się Gb3 w śródbłonku naczyń</li> <li>• Wzrost wartości GFR</li> <li>• Zmniejszenie się zawartości Gb3 w osoczu i moczu</li> <li>• Skrócenie odcinka QRS w badaniu EKG</li> </ul> <p>[<i>Schiffmann 2003</i>], 3 lata leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obniżenie progu odczucia zimna i ciepła w stopach</li> <li>• Normalizacja procesu pocenia się</li> </ul> <p>[<i>Beck 2004</i>], 1-2 lata leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilizacja czynności nerek (GFR) w łagodnym i umiarkowanym zaburzeniu czynności nerek; z mniejszy efekt w ciężkiej niewydolności nerek</li> <li>• Poprawa ocen bólu i jakości życia</li> <li>• Zmniejszenie średniej grubości ściany i masy lewej komory serca</li> </ul> <p>[<i>Schiffmann 2006</i>], 4,5 lat leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilizacja GFR u pacjentów z I lub II stopniem przewlekłej choroby nerek i zmniejszenie spadku GFR w pacjentów z III stopniem</li> </ul> <p>[<i>West 2009</i>], 2,5 lat leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilizacja funkcji nerek, opóźnienie spadku wartości GFR u chorych z białkomoczem (&lt; 1g/24 h)</li> </ul>	<p>niowo-mózgowych oraz zwiększeniem pocenia się. ERT może cofać lub stabilizować stopień uszkodzenia nerek, serca, szczególnie u chorych na łagodną postać FD, u których nie nastąpiły nieodwracalne zmiany morfologiczne.</p>

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Lidove 2010</b></p> <p>Ocena skuteczności terapii ERT w leczeniu chorych na FD.</p> <p>Autorzy publikacji są członkami Global Advisory Board.</p> <p>Źródło finansowania: Shire HGT</p>	<p>• <u>Przeгляд systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: Pubmed Dodatkowo: dokumenty złożone w European Medicines Agency w celu odnalezienia niepublikowanych danych. Data przeprowadzonego wyszukiwania: bd Ramy czasowe przeszukiwania: 01.01.2001 – 31.12.2009 Kryteria językowe: bd.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: AGA-a i AGA-b • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na FD • <u>Rodzaj badań</u>: RCT i nierCT • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska</p>	<p>Badania włączone dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AGA-a</b>: Schiffmann 2001, Schiffmann 2003, Schiffmann 2006, Hughes 2008, Moore 2001 i 2002</li> </ul> <p>Badania dotyczące AGA-a włączone do PS, <u>nie-spełniające kryteriów</u> niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kovacevic-Preradovic 2008 – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Hajioff 2003 – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>• West 2009 – nieprawidłowy rodzaj badania</li> <li>• Whybra 2009 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Pastores 2007 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Ries 2006 – za krótki okres obserwacji, t &lt; 1 rok</li> <li>• Jardim 2004 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Jardim 2006 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Gupta 2008 – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>• Dehout 2004 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Parini 2006 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Whybra 2004 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Ramaswami 2007 – za krótki okres obserwacji, t &lt; 1 rok</li> <li>• Baehner 2003 - - za krótki okres obserwacji, t &lt; 1 rok</li> <li>• Pisani 2005 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Elliott 2006 – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>• Kalliokoski 2006 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Weidemann 2003 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Spinelli 2004 - za mała populacja, N &lt; 100</li> </ul>	<p>[Hughes 2008], 2 lata leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skrócenie odcinka QRS w badaniu EKG</li> <li>• Redukcja masy lewej komory serca</li> <li>• Redukcja odkładania się Gb3 w sercu</li> </ul> <p>W PS zestawiono wyniki dla AGA-a i Aga-b, poniżej zostaną przedstawione wyniki dla AGA-a.</p> <p><b>AGA-a</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istotna redukcja bólu (wyrażona w punktach) w porównaniu do PBO</li> <li>• Obniżenie progu odczucia zimna i ciepła w stopach</li> <li>• brak zmian w progu odczuwalności zimna na zębach</li> <li>• poprawa czynności przedsionka ucha z jednoczesnym brakiem zmian w czynności słuchowej</li> <li>• unormowanie eGFR u mężczyzn w I lub II stopniu przewlekłej chorobie nerek w czasie 4,5 rocznego okresu obserwacji</li> <li>• poprawa i klirens kreatyniny w porównaniu do PBO</li> <li>• Istotna redukcja LVM mierzona w badaniu MRI w porównaniu do PBO</li> <li>• Występowanie udarów mózgu w czasie leczenia</li> <li>• Korekcja patologicznie podwyższonego przepływu krwi w mózgu i odpowiedzi naczyniowo-mózgowej</li> <li>• Zwiększenie objętości wydzielanego potu (poprawa)</li> <li>• LVM: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 mies.: istotna różnica w redukcji pomiędzy grupą AGA-a a PBO, p &lt; 0,05</li> <li>- 12, 18, 24 mies.: brak zmiany u 10 pacjentów, którzy uczestniczyli w wydłużonej fazie badania</li> </ul> </li> </ul>	<p>Istotne kliniczne korzyści stosowania ERT występują głównie u chorych na FD w jego początkowej fazie zaawansowania i odnoszą się do objawów związanych z sercem, nerkami, bólem i jakością życia.</p>

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego



Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Vedder 2008</i> – AGA-b w nieodpowiedniej dawce</li> <li>• <i>Breunig 2006</i> - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Beer 2006</i> - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Weidemann 2009</i> - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• <i>Imbriaco 2009</i> - za mała populacja, N &lt; 100</li> </ul>		
<p><b>Schaefer 2009</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ERT w leczeniu chorych na FD.</p> <p>Autorzy otrzymali wsparcie w tworzeniu publikacji, które ufundowano przez Genzyme Europe BV. Dodatkowo Hester van Lier of Excerpta Medica udzielił wsparcia w pisaniu artykułu. Pełną niezależność i odpowiedzialność za publikacje mają jej autorzy.</p>	<p>• <b>Przegląd systematyczny:</b></p> <p>Przeszukane bazy danych: Medline, Embase.</p> <p>Dodatkowo: -</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 18.05.2009</p> <p>Ramy czasowe przeszukiwania: od początku funkcjonowania baz danych do 18.05.2009</p> <p>Kryteria językowe: j. angielski</p> <p>• <b>Oceniana interwencja:</b> AGA-a, AGA-b</p> <p>• <b>Oceniana populacja:</b> chorzy na FB</p> <p>• <b>Rodzaj badań:</b> RCT i nieRCT</p> <p>• <b>Ocena AMSTAR 2:</b> wiarygodność krytycznie niska</p>	<p>Do PS łącznie włączono wyniki <u>9 badań RCT i 23 badań typu <i>open label</i></u>.</p> <p>Badania włączone dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AGA-a:</b> <u>RCT:</u> <i>Schiffmann 2001</i>, Moore 2002, Schiffman 2006, <i>Hughes 2008</i>, <u>nieRCT:</u> <i>Schiffmann 2006</i> (wydłużona faza badania RCT), Schiffman 2003 (wydłużona faza badania RCT)</li> <li>• <b>AGA-b:</b> <u>RCT:</u> <i>Eng 2001</i>, Thurberg 2004, <i>Banikazemi 2007</i></li> </ul> <p>Badania dotyczące AGA-a i/lub AGA-b włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hajioff 2003</i> – brak poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>• <i>Eng 2001</i> – za krótki okres obserwacji, t &lt; 1 rok</li> <li>• <i>Eng 2001a</i> – AGA-b w różnych dawkach</li> <li>• Thurberg 2002 – za krótki okres obserwacji, t = 6 mies.</li> <li>• Weidemann 2009 – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Hilz 2004 – różne dawki AGA-b</li> <li>• <i>Wilcox 2004</i> – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Eto 2005 – za krótki okres obserwacji, T &lt; 1 rok</li> <li>• Pisani 2005 – za mała populacja, N &lt; 100</li> </ul>	<p>Wyniki podane w niniejszym przeglądzie dotyczą GFR, częstości występowania bólu (w tym neuropatycznego), proteinurii oraz powikłań sercowych i nerkowych.</p> <p>Wyniki te pochodzą z badań, które uwzględniono także w powyższych PS, dlatego nie zostaną tu kolejny raz podane.</p>	<p>Autorzy zwracają uwagę, że w dostępnych badaniach klinicznych ocenie poddano wiele punktów końcowych, ale główne wyniki dotyczą wpływu na stężenie Gb3 i parametry nerkowe, w mniejszym stopniu na objawy kardiologiczne i neurologiczne. Większość danych dotyczy AGA-b, chociaż informacje o korzystnym wpływie obu form ERT są dostępne.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beer 2006 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Breunig 2006 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Germain 2007 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Schiffmann 2007 – nieprawidłowy schemat dawkowania, AGA-a co tydzień</li> <li>• Kalliokoski 2006 - za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Clarke 2007 – nieprawidłowe dawkowanie AGA-a</li> <li>• Vedder 2007 - nieprawidłowe dawkowanie AGA-b</li> <li>• Baehner 2003 – za mała populacja, N &lt; 100</li> <li>• Ramaswami 2007 – za krótki okres obserwacji</li> <li>• Ries 2007 – nieprawidłowy rodzaj badań, ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki</li> <li>• Ries 2006 – za krótki okres obserwacji, t &lt; 1 rok</li> <li>• Bierer 2006 – za mała populacja badania RCT, N &lt; 10</li> </ul> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostało w tym raporcie uwzględnione.</p>		

W odnalezionych opracowaniach wtórnych autorzy wnioskowali, że stosowanie agalzydazy alfa u chorych z FD skutkuje co najmniej umiarkowaną skutecznością w zakresie rozpatrywanych punktów końcowych, a istotne klinicznie korzyści występują głównie u chorych w początkowej fazie FD (*Lidove 2010, Caballero 2010*). AGA-a jest ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów, a najczęściej występującym AEs są reakcje w miejscu podania leku.

W przeglądzie systematycznym *El Dib 2017* wnioskowano, że pacjenci leczeni AGA-a uzyskiwali lepsze wyniki w zakresie powikłań nerkowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – w porównaniu do AGA-b i grupy PBO, natomiast w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych najlepszą skuteczność uzyskał produkt Fabrazyme, następnie Replagal oraz PBO. Zdarzenia niepożądane najczęściej występowały w grupach AGA-b, następnie w AGA-a, natomiast najrzadziej u pacjentów z grup PBO, różnice nie uzyskały istotności statystycznej.

W *El Dib 2016* na podstawie porównania AGA-a i PBO wnioskowano, że stosowanie agalzydazy alfa skutkuje istotną poprawą w ocenie jakości życia związanej z bólem.

Wyniki metaanaliz wykonanych w *Pisani 2017* pokazują, że zmiana terapii AGA-b na AGA-a nie wpływa w sposób istotny na zmianę wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej oraz skutkuje istotną redukcją (poprawą) wartości wskaźnika masy lewej komory serca.

W *Rombach 2014* oceniano oba preparaty (AGA-a i AGA-b) łącznie jako ogólnie ERT, stwierdzając ich skuteczność w zakresie zmniejszania wartości LVH, natomiast ograniczony wpływ na poprawę czynności nerek. Zwrócono uwagę na niewystarczającą liczbę badań klinicznych oceniających efekt ERT u dzieci lub pacjentów bezobjawowych.

W przeglądzie systematycznym *Alegria 2012* ocenie poddano ogólnie ERT, wnioskując, że przeprowadzone dotychczas badania RCT nie dostarczają wyczerpujących informacji na temat skuteczności, jednak dostępne dane sugerują występowanie pewnych korzyści z jej stosowania, związane z redukcją bólu neuropatycznego, poprawą jakości życia, zmniejszeniem Gb3 w tkankach, osoczu i moczu.

Autorzy przeglądów *Keating 2012* i *Alfadhel 2011* na podstawie obserwacji wyników z pojedynczych badań (m.in. *Schiffmann 2001, Schiffmann 2003, Schiffmann 2006, Hoffmann 2007* i *Hughes 2008*) wskazali AGA-a jako skuteczną i dobrze tolerowaną terapię dla chorych na FD.

W starszym PS *Schaefer 2009* zwrócono uwagę na ograniczenia odnośnie dostępnych danych klinicznych, większość z nich dotyczy oceny wpływu na Gb3, ewentualnie parametry nerkowe, natomiast rzadziej powikłań kardiologicznych i neurologicznych. Autorzy we wnioskach zaznaczyli także, że większość ówczesnie dostępnych wyników klinicznych dotyczy AGA-b, chociaż informacje o korzystnym wpływie obu form ERT były dostępne.

Podsumowując, agalzydaza alfa w stosunku do braku aktywnej terapii u chorych z FD przynosi korzyści kliniczne.

Kluczowym ograniczeniem przeprowadzonych przeglądów jest niewielka liczba badań klinicznych o wystarczająco długim okresie obserwacji, umożliwiającym ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych.

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań przedstawiających wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa agalzydazy alfa wykonano przegląd systematyczny z datą do 6 kwietnia 2018 r. w 3 bazach danych uzyskano łącznie 2399 trafień, 648 w Pubmed, 1672 w Embase i 79 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 453 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1946 pozycji, spośród których 1738 wykluczono na tym etapie – 205 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 212 było doniesieniami konferencyjnymi, a 843 prezentowały opracowania wtórne lub poglądowe. W 463 rekordach prezentowano wyniki badań o nieodpowiedniej metodyce, 8 oceniało niewłaściwą interwencję, natomiast kolejne 7 – nieprawidłową populację.

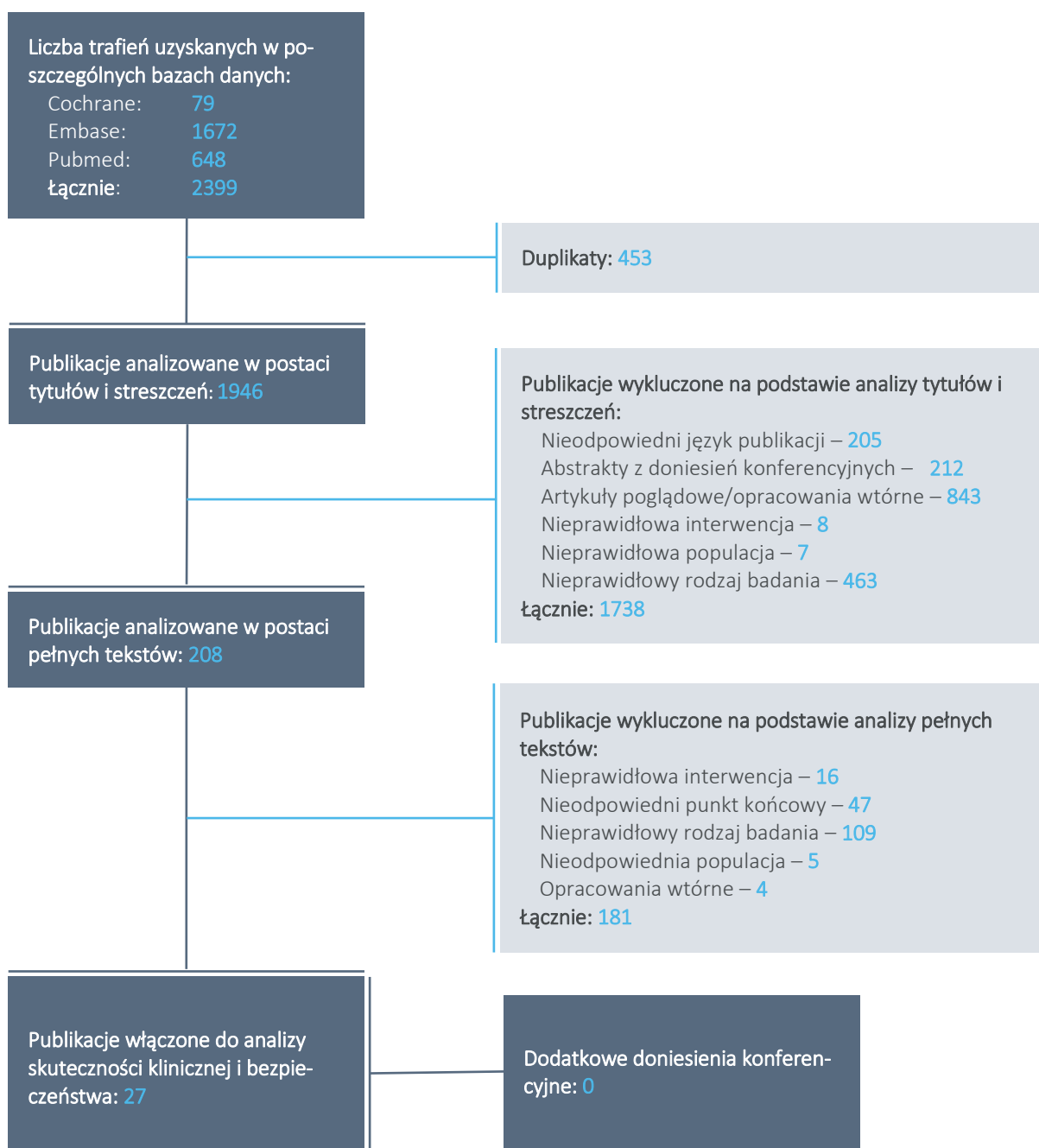
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 208 publikacji, spośród których 181 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. W 109 publikacjach przedstawiono badania o nieprawidłowej metodyce, w 16 interwencję stanowił lek inny niż uwzględniane w analizie, w 5 była nieodpowiednia populacja, a 47 prezentowało wyniki punktów końcowych nie ocenianych w raporcie. Kolejne 4 publikacje zakwalifikowano jako opracowania wtórne. Szczegółową listę publikacji wykluczonych po analizie w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 27 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- 8 publikacji opisujących 4 badania z randomizacją: *Hughes 2008*, *Schiffmann 2001* wraz z fazą wydłużoną opisaną w publikacjach *Schiffmann 2003* oraz *Schiffmann 2006* (ocena agalzydazy alfa) oraz *Banikazemi 2007* i *Eng 2001* wraz z jego fazą wydłużoną opisaną w publikacjach *Germain 2007* oraz *Wilcox 2004* (ocena agalzydazy beta);
- 11 publikacji prezentujących dane z dużych rejestrów chorych z zespołem Fabry'ego, w tym:
  - 8 publikacji opartych na danych z rejestru FOS (*Fabry Outcome Survey*): *Beck 2004*, *Hoffmann 2005*, *Mehta 2009*, *Feriozzi 2009*, *Hughes 2011*, *Feriozzi 2012*, *Beck 2015*; *Beck 2018*
  - 1 publikacja oparta na danych z rejestru holenderskiego: *Rombach 2013*;
  - 2 publikacje prezentujące dane z rejestru kanadyjskiego: *Sirrs 2010*, *Sirrs 2014*;
- 2 publikacje opisujące badanie bez randomizacji: publikacje *Arends 2018*, *Goker-Alpan 2015*;
- 6 publikacji prezentujących wyniki dla populacji dzieci z zespołem Fabry'ego, w tym:

- 
- 3 publikacje opisujące wyniki w oparciu o dane z rejestru FOS: *Ramaswami 2007*, *Hoffmann 2007a*, *Ramaswami 2012*;
  - 3 publikacje prezentujące wyniki badania *TKT023* oraz jego fazy wydłużonej *TKT029*: *Ries 2006*, *Schiffmann 2010* i *Schiffmann 2014*.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 5 Badania z randomizacją

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, z ang. *Enzyme Replacement Therapy*) w porównaniu do placebo u pacjentów z chorobą Fabry'ego włączono 4 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, z czego dwie próby dotyczyły agalzydazy alfa (AGA-a): *Hughes 2008*, *Schiffmann 2001*, a dwie kolejne agalzydazy beta (AGA-b): *Banikazemi 2007* i *Eng 2001*, celem poszerzenia oceny na temat efektywności klinicznej ERT biorąc pod uwagę rzadkość występowania ocenianego schorzenia i ograniczone dane kliniczne.

W badaniu *Hughes 2008* przedstawiono ocenę wpływu analizowanej terapii na strukturę i czynność serca hemizygotycznych mężczyzn. Próba składała się z 6-miesięcznej fazy z podwójnym zaślepieniem i grupą kontrolną w postaci placebo, po której chorzy mogli wziąć udział w 2-letniej otwartej fazie wydłużonej, w której wszyscy otrzymywali AGA-a. Ten sam czas trwania fazy z podwójnym zaślepieniem zastosowano również w próbie *Schiffmann 2001*, gdzie w głównej mierze oceniono wpływ agalzydazy alfa na odczuwanie bólu neuropatycznego oraz czynność nerek u hemizygotycznych mężczyzn. Chorzy z tego badania także mogli wziąć udział w otwartej fazie wydłużonej, zaprezentowanej w publikacji *Schiffmann 2006*, w której AGA-a stosowano przez okres 4-4,5 roku w zależności od wyjściowej przynależności do grup. Do opisu tej próby włączono również publikację *Schiffmann 2003*, w której przedstawiono wpływ AGA-a na przewodnictwo nerwowe, wydzielanie potu oraz odczucie ciepła, zimna i wibracji oraz długookresową ocenę bólu w okresie do 3 lat trwania terapii.

Oba badania, w których zastosowano AGA-b, oceniały skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii. W próbie *Banikazemi 2007* przedstawiono ocenę czasu do wystąpienia zdarzenia klinicznego (sercowego, nerkowego lub mózgowo-naczyniowego albo zgonu), z kolei w badaniu *Eng 2001* głównym punktem końcowym był odsetek chorych, u których stwierdzono brak akumulacji Gb-3 w śródbłonku mikronaczyniowym w tkance biopsyjnej nerki. W obu próbach pacjenci mogli wziąć udział w otwartych fazach wydłużonych. W badaniu *Banikazemi 2007* pacjenci rozpoczynali ją po zakończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem lub po wystąpieniu zdarzenia klinicznego, ocenianego w próbie (w publikacji nie przedstawiono wyników z tej fazy). Z kolei w otwartej fazie badania *Eng 2001* pacjenci otrzymywali AGA-a przez dodatkowo maksymalnie 54 miesiące (dane z publikacji *Germain 2007*; opisano również publikację *Wilcox 2004*, w której przedstawiono dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa terapii AGA-b stosowanej przez 30/36 miesięcy w zależności od wyjściowej przynależności do grup).



Szczegółowe informacje o metodyce włączonych badaniach zawiera poniższa tabela.

Tabela 9. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności porównania AGA-a lub AGA-b z PBO.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMI/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup, ERT vs PBO	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
AGA-a								
<i>Hughes 2008</i> ( <i>Hughes 2008</i> )	superiority	IIA/ 4 (R1; B2; W1)	6 miesięcy*	tak	7 vs 8**	Analiza skuteczności: ITT lub PP** Analiza bezpieczeństwa: bd.	bd.	<i>Transkaryotic Therapies</i>
<i>Schiffmann 2001</i> ( <i>Schiffmann 2001</i> , <i>Schiffmann 2003</i> , <i>Schiffmann 2006</i> )	superiority	IIA/ 4 (R1;B2;W1)	6 miesięcy*	nie	14 vs 12 <sup>^</sup>	Analiza skuteczności: ITT <sup>^</sup> Analiza bezpieczeństwa: bd.	bd.	<i>Transkaryotic Therapies</i>
AGA-b								
<i>Banikazemi 2007</i> ( <i>Banikazemi 2007</i> )	superiority	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	do 35 miesięcy***	tak	51 vs 31	Analiza skuteczności: ITT – główne lub PP <sup>##</sup> – dodatkowe Analiza bezpieczeństwa: mITT <sup>###</sup>	26 (6 krajów)	różne <sup>^^</sup>
<i>Eng 2001</i> ( <i>Eng 2001</i> , <i>Wilcox 2004</i> , <i>Germain 2007</i> )	superiority	IIA/ 3 (R1; B1; W1)	20 tygodni <sup>#</sup>	nie	29 vs 29	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ITT	bd.	różne <sup>^^^</sup>

\* faza z podwójnym zaślepieniem; w obu badaniach wyróżniono także otwartą fazę wydłużoną, która trwała 2 lata w próbie *Hughes 2008* i 4-4,5 roku w badaniu *Schiffmann 2001*;

\*\* jeden pacjent z grupy AGA-a został wykluczony z analizy stężenia Gb3 w mięśniu sercowym ze względu na arytmie podczas biopsji, jeden pacjent z grupy PBO został wykluczony z oceny masy LV w MRI ze względu na klaustrofobię;

\*\*\* chorzy mogli także wziąć udział w otwartej fazie wydłużonej, która trwała 18 miesięcy;

# faza z podwójnym zaślepieniem rozpoczęła się 22 marca 1999 r. i zakończyła 3 grudnia 1999 r.; chorzy mogli także wziąć udział w otwartej fazie wydłużonej, w której wszyscy otrzymywali AGA-b dodatkowo przez maksymalne 54 miesiące, która rozpoczęła się 26 października 1999 r.;

## z analizy PP wykluczono 8 pacjentów (4 z grupy AGA-b, u których nie wykonano 22-87% wlewów, 1 z grupy PBO bez 22% zaplanowanych wlewów, 1 z grupy PBO, który nie spełniał wymaganych klinicznych kryteriów włączenia oraz 2 pacjentów z grupy PBO, którzy otrzymali niewłaściwe leczenie;

### chorzy, którzy otrzymali leczenie;

<sup>^</sup> w przypadku oceny bólu, w analizie funkcji nerek wykluczono jednego chorego z grupy alfa-agalzydazy A, a w przypadku oceny patologii nerek uwzględniono próbki od chorych z odpowiednią tkanką z początku i w 6. miesiącu;

<sup>^^</sup> *the National Center for Research Resources of the National Institutes of Health grants to the Mount Sinai School of Medicine* (grant 5 M01 RR00071), *Cedars-Sinai Medical Center* (grant 5 M01 RR00425), *University of Minnesota* (grant 5 M01 RR00400), *The Children's Hospital of Philadelphia* (grant 5 M01 RR00240), *University of California* w San Francisco (grant 5 M01 RR01271), *University of Alabama* w Birmingham (grant 5 M01 RR00032) oraz *the National Institutes of Health Merit Award 5 R37 DK34045* i *the Genzyme Corporation*;

<sup>^^^</sup> *Merit Award from the National Institutes of Health* (5 R37 DK34045), *grants z the National Institutes of Health* (5 M01 RR00071 i 5 M01 RR00425 dla *General Clinical Research Centers at the Mount Sinai School of Medicine and Cedars-Sinai Medical Center* oraz 5 P30 HD28822 dla *Mount Sinai Child Health Research Center*) oraz *grant Genzyme Corporation*.

Ocenę jakości badań włączonych do analizy przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017) – ocena ryzyka błędu systematycznego (*risk of bias*). Szczegółowe wyniki tej oceny przedstawiono w tabeli poniżej. W żadnej z analizowanych domen nie stwierdzono wysokiego ryzyka błędu systematycznego. We wszystkich badaniach zastosowano podwójne zaślepienie, jednak tylko w jednym (Banikazemi 2007) podano szczegółowe informacje na temat przeprowadzonej procedury randomizacji. Za niskie w większości prób uznano ryzyko błędu systematycznego pod względem zaślepienia chorych i personelu medycznego, oceny punktów końcowych, niekompletności wyników, selektywnej prezentacji wyników i innych czynników.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności porównania AGA-a lub AGA-b z PBO.

Element oceny	Badanie	<i>Schiffmann 2001</i>	<i>Hughes 2008</i>	<i>Banikazemi 2007</i>	<i>Eng 2001</i>
<b>Procedura randomizacji</b> <i>(selection bias)</i>		niejednoznaczne	niejednoznaczne	niskie	niejednoznaczne
<b>Uzasadnienie</b>	randomizacja blokowa, brak informacji o procesie wyboru bloków	badanie określono jako randomizowane, brak szczegółowych informacji na temat sposobu alokacji pacjentów do poszczególnych grup badania	randomizacja centralna, generowana komputerowo i przechowywana w bezpiecznym miejscu; w każdym ośrodku zastosowano randomizację blokową (wielkość 3, nie ujawniona badaczom) w schemacie 2:1	badanie określone jako randomizowane, brak szczegółowych informacji dotyczących sposobu alokacji chorych	
<b>Utajenie randomizacji</b> <i>(selection bias)</i>		niskie	niskie	niskie	niskie
<b>Uzasadnienie</b>	podwójne zaślepienie; zastosowanie ponumerowanych, identycznych opakowań z lekami, harmonogram randomizacji został najpierw przygotowany i dostarczony do niepoddanego zaślepieniu farmaceuty; nikt z pozostałego personelu medycznego lub sponsorów nie miał dostępu do kodu randomizacji	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie; materiały wykorzystane do przeprowadzenia badania były identycznie zapakowane, a sponsorzy, badacze i pacjenci nie byli świadomi przypisania do wyodrębnionych w badaniu grup	podwójne zaślepienie	
<b>Zaślepienie chorych i personelu medycznego</b> <i>(performance bias)</i>		niskie	niskie	niskie	niejednoznaczne
<b>Uzasadnienie</b>	podwójne; pacjenci w każdej z grup otrzymali dożylnie wstrzyknięcia, które oprócz braku enzymu w preparacie zawierającym placebo nie różniły się składem, wyglądem i sposobem podania; z wyjątkiem farmaceutów nikt z pozostałego personelu medycznego lub sponsorów nie miał dostępu do kodu randomizacji	podwójne; wszystkie dane były analizowane przez niezależnych badaczy <i>Royal Free</i> ; dane pozostały utajnione do momentu zamknięcia bazy i przeprowadzenia analizy statystycznej	podwójne; sponsorzy, badacze i pacjenci nie byli świadomi przypisania do wyodrębnionych w badaniu grup	podwójne	

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

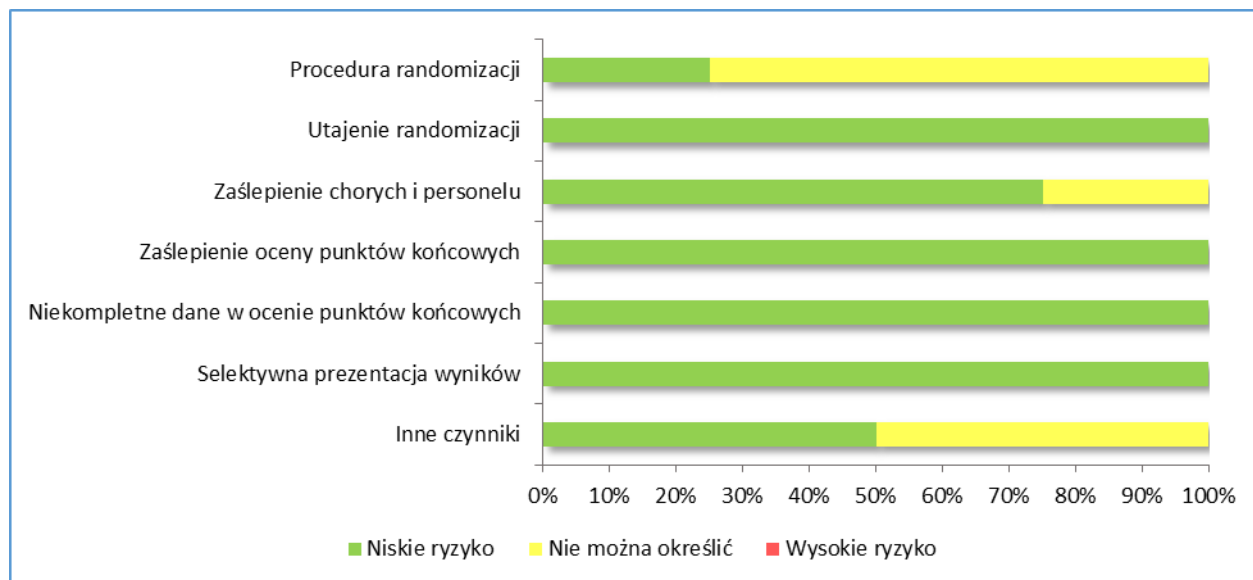
Element oceny	Badanie	<i>Schiffmann 2001</i>	<i>Hughes 2008</i>	<i>Banikazemi 2007</i>	<i>Eng 2001</i>
Zaślepienie oceny punktów końcowych ( <i>detection bias</i> )	biopsja	niskie	niskie	niskie	niskie
		w badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, ponadto wszystkie preparaty biopsyjne były zakodowane, analitycy byli zaślepieni w zakresie przypisanej grupy, numeru pacjenta i kolejności biopsji, dwóch niezależnych patologów oceniało preparaty biopsyjne nerki	w badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, ponadto wszystkie dane były analizowane przez niezależnych badaczy <i>Royal Free</i> . Dane pozostały utajnione do momentu zamknięcia bazy i przeprowadzenia analizy statystycznej	w badaniu zastosowano podwójne zaślepienie	w badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, ponadto każdy preparat biopsyjny był oceniany przez trzech patologów, którzy byli zaślepieni w zakresie przypisanej grupy i czasu pobrania biopsji
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych ( <i>attrition bias</i> )		niskie	niskie	niskie	niskie
Uzasadnienie		jeden z chorych przydzielony do grupy placebo w trakcie randomizacji przerwał badanie z powodów osobistych	z analiz: wykluczono jednego pacjenta z grupy otrzymującej AGA-a z analizy stężenia Gb3 w mięśniu sercowym ze względu na arytmie, która pojawiła się podczas wstępnej biopsji; wykluczono jednego pacjenta z grupy placebo z analizy masy LV w MRI ze względu na klaustrofobię	analizie głównego punktu końcowego poddano wszystkich pacjentów uwzględnionych w próbie w obu grupach	brak informacji na temat przepływu chorych w badaniu, ale z racji tego, że w otwartej fazie wydłużonej wzięli udział wszyscy pacjenci z fazy z podwójnym zaślepieniem można stwierdzić, że żaden chory nie został utracony z obserwacji
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )		niskie	niskie	niskie	niskie
Uzasadnienie		brak protokołu badania, publikacja zawiera wszystkie oczekiwane wyniki	w publikacji wspomina się o protokole, jednak nie jest on dostępny, publikacja zawiera wszystkie oczekiwane wyniki	brak protokołu badania, publikacja zawiera wszystkie oczekiwane wyniki	brak dostępu do protokołu badania, w publikacji przedstawione wszystkie zaplanowane punkty końcowe
Inny czynnik ( <i>other bias</i> )		niskie	niejednoznaczne	niskie	niejednoznaczne
Uzasadnienie		nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w badaniu	sponsor badania <i>Transkaryotic Therapies</i> był zaangażowany w projektowanie badania oraz analizę wyników (również statystycznych); autorzy badania otrzymali granty i/lub honoraria z <i>Shire Human Genetics</i> za przemówienia	nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w badaniu	autor badania uzyskał grant od firmy <i>Genzyme</i> , autorzy badania stanowili personel firmy <i>Genzyme</i>

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych próbach.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności porównania AGA-a lub AGA-b z PBO.



Informacje na temat przepływu pacjentów w poszczególnych próbach zamieszczono w kolejnej tabeli. W 3 analizowanych badaniach fazę z podwójnym zaślepieniem ukończyli prawie wszyscy włączeni pacjenci (tylko w próbie *Schiffmann 2001* jeden chory z grupy placebo wycofał zgodę na udział w badaniu z powodów osobistych). Z kolei w próbie *Banikazemi 2007*, gdzie chorzy, u których stwierdzono wystąpienie ocenianego zdarzenia klinicznego mogli przechodzić do otwartej fazy wydłużonej stosowania AGA-b (a więc przed zakończeniem fazy z podwójnym zaślepieniem), podano, że pełne leczenie w fazie podwójnie zaślepionej ukończyło blisko 60% pacjentów. Otwarte fazy wydłużone poszczególnych prób zakończyło 36-76% chorych, którzy zostali do nich zakwalifikowani.

Tabela 11. Przepływ chorych w badaniach RCT porównujących AGA-a lub AGA-b z PBO.

Badanie	Etap badania	AGA-a, n (%*)	PBO, n (%*)
AGA-a			
<i>Schiffmann 2001</i>	Chorzy poddani skryningowi		60
	Chorzy nie włączeni do badania		34 (56,7%*)

Badanie	Etap badania	AGA-a, n (%*)	PBO, n (%*)
	Chorzy poddani randomizacji	14	12
	Przerwanie badania	0	1 (8,3%) <sup>^</sup>
	Ukończenie fazy z podwójnym zaślepieniem (6. miesiąc)	14 (100%)	11 (91,7%*)
	Ukończenie otwartej fazy wydłużonej (54. miesiąc)	9/25 (36%) <sup>&amp;</sup>	
	Chorzy włączeni do badania	15	
	Chorzy poddani randomizacji	7	8
<i>Hughes 2008</i>	Ukończenie fazy z podwójnym zaślepieniem (6. miesiąc)	7 (100%)	8 (100%)
	Ukończenie otwartej fazy wydłużonej (2 lata)	10/10 (100%*) <sup>^^</sup>	
AGA-b			
	Chorzy poddani skryningowi	252	
	Chorzy poddani randomizacji	51	31
<i>Banikazemi 2007</i>	Przerwanie terapii w ramach fazy z podwójnym zaślepieniem	21 (41%*) <sup>**</sup>	14 (45%*) <sup>**</sup>
	Ukończenie terapii w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem (do 35. miesiąca)	30 (59%*)	17 (55%*)
	Ukończenie otwartej fazy wydłużonej (kolejne 18 miesięcy)	bd.	
	Chorzy poddani randomizacji	29	29
	Przerwanie badania	0 (0%) <sup>***</sup>	0 (0%) <sup>***</sup>
<i>Eng 2001</i>	Ukończenie fazy z podwójnym zaślepieniem (6. miesiąc)	29 (100%) <sup>***</sup>	29 (100%) <sup>***</sup>
	Ukończenie otwartej fazy wydłużonej (54. miesiąc)	44/58 (76%*) <sup>^^^</sup>	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w grupie AGA-b 6 pacjentów zostało wycofanych lub dobrowolnie zrezygnowało z udziału w próbie, a 2 zmarło; w grupie placebo 2 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, a 1 chory zmarł;

\*\*\* w próbie nie podano bezpośrednio informacji o tym ilu pacjentów ukończyło fazę z podwójnym zaślepieniem, jednak ze względu na to, że do otwartej fazy wydłużonej badania włączono wszystkich chorych uwzględnionych z badaniem, przyjęto, że również wszyscy ukończyli fazę z randomizacją;

<sup>^</sup> przerwanie badania z powodów osobistych;

<sup>^^</sup> po zakończeniu badania obu faz badania 11 z 15 pacjentów kontynuowało terapię AGA-b w warunkach domowych;

<sup>^^^</sup> ponieważ dane na temat przyczyn przedwczesnego ukończenia terapii przez pacjentów przedstawiono w publikacji *Germain 2007*, prezentującej wyniki w okresie dodatkowych 54 miesięcy terapii przyjęto, że informacje te dotyczą otwartej fazy wydłużonej – przedwczesne zakończenie udziału w badaniu było spowodowane: SAEs (2 pacjentów), brak *compliance* (4), dobrowolna rezygnacja (4) oraz pozytywny wynik testu skórniego lub testu na obecność przeciwciał IgE (4);

<sup>&</sup> w publikacji podano, że 3 pacjentów przerwało badanie ze względu na zmianę miejsca zamieszkania, 1 pacjent przerwał badanie z uwagi na chęć zastosowania terapii alternatywnej, a 1 pacjent został utracony z obserwacji (*lost to follow-up*).

## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich uwzględnionych w analizie badaniach włączono pacjentów z chorobą Fabry'ego. Diagnoza we wszystkich badaniach była potwierdzona badaniem aktywności alfa-galaktozydazy A, a w próbie *Hughes 2008* dodatkowo genotypowaniem. W badaniach oceniających agalzydazę alfa włączono chorych w wieku  $\geq 18$  lat, a w próbach, w których zastosowano agalzydazę beta pacjentów w wieku  $\geq 16$  lat. Do prób *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008* włączono jedynie hemizygotycznych mężczyzn.

W próbie *Schiffmann 2001* warunkiem włączenia był ból neuropatyczny, w badaniu *Hughes 2008* zwiększona masa lewej komory serca, a w próbie *Banikazemi 2007* objawy choroby nerek, co ma odniesienie do kryteriów proponowanego programu leczenia choroby Fabry'ego, wymagających co najmniej jednego powikłania nefrologicznego, stanu po przeszczepieniu serca, powikłań związanych z układem pokarmowym lub ciężkiej obwodowej neuropatii.

Głównymi kryteriami wykluczającymi pacjentów z trzech badań były dializy lub przeszczepienie nerki (w wywiadzie lub zaplanowane). Z kolei w próbie *Hughes 2008* czynnikiem dyskwalifikującym pacjenta z udziału w badaniu był stały rozrusznik serca lub przeciwwskazania do wykonania biopsji mięśnia sercowego.

Szczegółowe informacje o kryteriach włączenia i wykluczenia zastosowanych w analizowanych badaniach podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 12. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania AGA-a lub AGA-b z PBO.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
AGA-a		
<i>Schiffmann 2001</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba Fabry'ego potwierdzona w badaniu deficytu aktywności alfa-galaktozydazy A</li> <li>hemizygotyczni mężczyźni</li> <li><math>\geq 18</math> lat</li> <li>obecność bólu neuropatycznego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dializa lub przeszczepienie nerki<sup>^</sup></li> <li>uczestnictwo w innym badaniu<sup>^</sup></li> <li>resztkowa aktywność enzymu <math>&gt; 15\%^{\wedge}</math></li> <li>leczenie warfaryną<sup>^</sup></li> </ul>
<i>Hughes 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone w badaniu oceniającym aktywność alfa-galaktozydazy A i badaniu genotypowym</li> <li>hemizygotyczni mężczyźni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stały rozrusznik serca</li> <li>przeciwwskazania do biopsji mięśnia sercowego</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• zwiększona masa lewej komory serca (LV, z ang. left ventricle) w badaniu echokardiograficznym (technika dwuwymiarowa i M-mode)</li> </ul>	
AGA-b		
<i>Banikazemi 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy kliniczne choroby Fabry'ego oraz aktywność alfa-galaktozydazy A <math>&lt;1,5</math> nmol/godz. w ml osocza lub <math>&lt;4</math> nmol/godz. na mg leukocytów</li> <li>• brak wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej</li> <li>• objawy choroby nerek: stężenie kreatyniny w osoczu <math>\geq 1</math> mg/dl i <math>&lt;3,0</math> mg/dl lub jeśli stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło <math>&lt;1,2</math> mg/dl eGFR <math>&lt;80</math> ml/min</li> <li>• <math>\geq 16</math> lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trwające dializy lub zaplanowane przeszczepienie nerki</li> <li>• udokumentowany przemijający atak niedokrwienny, udar niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>• stan chorego mogący zakłócić udział w badaniu lub inne klinicznie istotny choroby współwystępujące</li> </ul>
<i>Eng 2001</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone w badaniu enzymatycznym (aktywność <math>\alpha</math>-galaktozydazy A w osoczu <math>&lt;1,5</math> nmol/h/ml lub w leukocytach <math>&lt;4</math> nmol/h/mg)</li> <li>• <math>\geq 16</math> lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie kreatyniny w osoczu <math>&gt;2,2</math> mg/dl</li> <li>• trwające dializy</li> <li>• przeszczepienie nerki w wywiadzie</li> </ul>

<sup>^</sup> informacje pochodzą z wykresu prezentującego przepływ pacjentów.

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie w badaniach *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*, oceniających AGA-a w porównaniu do PBO, uwzględniono 41 hemizygotycznych mężczyzn. Średni wiek włączonych pacjentów nie różnił się między próbami i wynosił około 35 lat. Większość włączonych pacjentów była rasy białej. Także średnia masa ciała chorych była podobna w obu badaniach i mieściła się w zależności od grup w przedziale około 70-76 kg. Autorzy próby *Schiffmann 2001* podali dodatkowo, że średni czas trwania choroby wynosił około 12,5 roku, a liczba organów zajętych schorzeniem u większości chorych mieściła się w przedziale od 4 do 6. Z kolei w badaniu *Hughes 2008* podano, że średnia masa lewej komory wynosiła 276,2 g w grupie AGA-a i 248,2 g w grupie PBO, co oznacza hipertrofię lewej komory. Dodatkowo podano, że średnia LVEF wynosiła 78,1% i 80,0%, a średni szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej 106,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i 100,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, odpowiednio w grupach AGA-a i PBO.

Do prób, w których zastosowano AGA-b, łącznie włączono 140 pacjentów – w przeważającej liczbie mężczyzn (co najmniej 87% w zależności od grupy). Co najmniej 87% chorych była rasy białej, a ich średnia masa ciała wynosiła około 70 kg. Pacjenci uwzględnieni w próbie *Banikazemi 2007* byli nieco starsi niż chorzy z badania *Eng 2001*, odpowiednio około 45 lat vs około 30 lat. Z kolei średnia wartość eGFR była wyższa



w badaniu *Eng 2001* i wynosiła 83,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie AGA-b i 96,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie placebo, odpowiednio w porównaniu do około 53,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w próbie *Banikazemi 2007*, co wskazuje na upośledzenie czynności nerek. Wartości stężenia kreatyniny w osoczu były prawidłowe u pacjentów z badania *Eng 2001*, natomiast w próbie *Banikazemi 2007* były podwyższone (1,6 mg/dl w obu grupach).

Szczegółowe informacje na temat wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych pacjentów uwzględnionych we włączonych badaniach przedstawia kolejna tabela.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do analizy.

Grupa	Agalzydaza alfa				Agalzydaza beta			
	Schiffmann 2001		Hughes 2008		Banikazemi 2007		Eng 2001	
	ERT (N = 14)	PBO (N = 12)	ERT (N = 7)	PBO (N = 8)	ERT (N = 51)	PBO (N = 31)	ERT (N = 29)	PBO (N = 29)
Średni wiek (SE) [lata]	34,0 (2,26)	34,4 (2,22)	37,1 (3,8), mediana: 40,3, zakres: 23,1-50,8	37,3 (2,9), mediana: 36,2, zakres: 26,1-49,8	46,9 (SD: 9,8)	44,3 (SD: 9,2)	32,0 (SD: 9,4), zakres: 16-48	28,4 (SD: 11,4), zakres: 17-61
Liczba mężczyzn (%)	14 (100%)	12 (100%)	7 (100%)	8 (100%)	45* (88%)	27* (87%)	27 (93%*)	26 (90%*)
Rasa, n (%)	biała: 13 (93%) hiszpańska: 1 (7%)	biała: 11 (92%) hiszpańska: 1 (8%)	biała: 7 (100%*)	biała: 7 (87,5%*) azjatycka: 1 (12,5%*)	biała: 45* (88%) czarna: 1* (2%) hiszpańska: 3* (6%) azjatycka: 1* (2%) inna: 1* (2%)	biała: 27* (87%) czarna: 0* (0%) hiszpańska: 2* (6%) azjatycka: 1* (3%) inna: 1* (3%)	biała: 27 (93,1%*)	biała: 26 (89,7%*)
Średnia masa ciała (SE) [kg]	74,0 (3,1)	75,8 (5,0)	72,5 (4,0), mediana: 72,5, zakres: 59,5-91,8	69,6 (6,1), mediana: 69,2, zakres: 49,0-100,4	70,5 (SD: 11,7)	70,2 (SD: 13,3)	67,3 (SD: 9,9)	69,6 (SD: 13,4)
Średni czas trwania choroby (SE) [lata]	12,8 (2,38)	12,1 (2,72)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Liczba zajętych organów, n (%) <sup>^</sup>	1-3: 3 (21%) 4-6: 11 (79%) > 6: 0 (0%)	1-3: 3 (25%) 4-6: 7 (58%) > 6: 2 (17%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Średnia resztkowa aktywność enzymu AGA-a (SE) [% wartości prawidłowej]	1,3 (0,37)	1,1 (0,66)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Średnia masa LV (SE) [g]	bd.	bd.	276,2 (19,4), mediana: 300,5, zakres: 168,8-314,8 <sup>§</sup>	248,2 (26,0), mediana: 214,7, zakres: 184,0-374,3 <sup>§</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Grupa	Agalzydaza alfa				Agalzydaza beta			
	Schiffmann 2001		Hughes 2008		Banikazemi 2007		Eng 2001	
	ERT (N = 14)	PBO (N = 12)	ERT (N = 7)	PBO (N = 8)	ERT (N = 51)	PBO (N = 31)	ERT (N = 29)	PBO (N = 29)
Średnie DBP (SE) [mmHg]	bd.	bd.	73 (4), mediana: 72, zakres: 55-85	72 (6), mediana: 71, zakres: 51-110	77 (SD: 10)	75 (SD: 11)	bd.	bd.
Średnia LVEF (SE) [%]	bd.	bd.	78,1 (1,7), mediana: 81,0, zakres: 71-83	80,0 (1,4), mediana: 80, zakres: 76-86	bd.	bd.	bd.	bd.
Średnia GFR (SE) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	bd.	bd.	106,3 (13,9), mediana: 116, zakres: 37-143	100,6 (15,9), mediana: 115,5, zakres: 27-150	53,0 (SD: 17,7)	52,4 (SD: 17,7)	83,0 (SD: 22,0)	96,6 (SD: 35,3)
Średnie stężenie kreatyniny w osoczu (SD) [mg/dl]	bd.	bd.	bd.	bd.	1,6 (0,5)	1,6 (0,5)	0,8 (SD: 0,2)	0,8 (SD: 0,2)
Średnia proteinuria (SD) – stosunek białko/kreatynina	bd.	bd.	bd.	bd.	1,5 (1,5)	1,1 (1,4)	bd.	bd.
Średnie stężenie Gb3 w osoczu (SD) [µg/ml]	bd.	bd.	bd.	bd.	9,0 (3,5)	9,1 (3,2)	14,5 (10,5) <sup>^^</sup>	14,6 (9,6) <sup>^^</sup>
Historia choroby serca w wywiadzie (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	16* (31%)	11* (36%)	bd.	bd.
Historia udaru lub przemija- jący napad niedokrwienny w wywiadzie (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	7* (14%)	4* (13%)	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> stopień zaawansowania uszkodzenia narządów został zdefiniowany jako schorzenia: neurologiczne (ośrodkowe i obwodowe), nerkowe, sercowe, naczyniowe (głównie naczynia mózgowe), dermatologiczne, oczne/rogówkowe oraz żołądkowo-jelitowe;

<sup>^^</sup> ng/µl;

§ masa LV oceniona w MRI (7 osób w grupie PBO, jeden z pacjentów wykluczony z analizy ze względu na klaustrofobię).

### Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W dwóch analizowanych badaniach interwencję porównywaną z placebo stanowiła agalzydazą alfa, podawana dożylnie w dawce 0,2 mg/kg co 2 tygodnie przez okres 6 miesięcy (*Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*). Z kolei w badaniach *Banikazemi 2007* i *Eng 2001* chorzy otrzymywali agalzydazę beta w dawce 1 mg/kg. W próbach *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008* zastosowano placebo, które poza brakiem obecności enzymu, składem, wyglądem i sposobem podania nie różniło się od ocenianej interwencji. Z kolei w badaniach *Banikazemi 2007* i *Eng 2001* jako placebo wykorzystano mannitol.

Szczegółowe informacje na temat interwencji zastosowanych w fazach z podwójnym zaślepieniem oraz fazach dodatkowych analizowanych prób, a także informacje na temat zużycia analizowanych leków zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania AGA-a lub AGA-b z PBO.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Faza dodatkowa	Zużycie leków i informacje dodatkowe
	AGA-a			
<i>Schiffmann 2001</i>	AGA-a, dożylnie w dawce 0,2 mg/kg przez 40 minut, co drugi tydzień przez 6 miesięcy (w sumie 12 dawek)	PBO, z wyjątkiem braku obecności enzymu skład, wygląd i sposób podania nie różnił się od interwencji	chorzy, którzy ukończyli 24-tygodniową fazę z podwójnym zaślepieniem, zostali włączeni do otwartej fazy wydłużonej próby, gdzie otrzymali AGA-a w dawce 0,2 mg/kg podawanego przez 40 minut co dwa tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wykonano 98% zaplanowanych wlewów</li> <li>• 11 chorych ominęło jeden lub więcej wlew w czasie całego okresu trwania badania</li> <li>• 1 chory nie otrzymał 1/3 planowanych wlewów</li> </ul>
	<u>Leczenie dodatkowe:</u> pacjenci stosowali leczenie przeciwbólowe podczas trwania badania: karbamazepina, gabapentyna, fenytoina, lamotrygina, nortryptylina, amitryptylina (leczenie bólu neuropatycznego)		<u>Leczenie dodatkowe:</u> premedykacja doustnymi sterydami i/lub antagonistami receptorów histaminy H1 i H2 lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi była stosowana u pacjentów, u których stwierdzono reakcje związane z infuzją podczas wcześniejszego podania; pacjenci z III stopniem niewydolności nerek stosowali inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi, z ang. <i>angiotensyn-converting-enzyme inhibitors</i> ), antagonistów receptora angiotensynowego	
<i>Hughes 2008</i>	AGA-a, dożylnie w dawce 0,2 mg/kg przez 40	PBO, z wyjątkiem braku obecności enzymu skład, wygląd	po zakończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem chorzy w otwartej fazie wydłużonej otrzymywali AGA-a w daw-	bd.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Faza dodatkowa	Zużycie leków i informacje dodatkowe
	minut, co drugi tydzień przez 6 miesięcy	i sposób podania nie różnił się od interwencji	ce 0,2 mg/kg co 2 tygodnie przez okres dodatkowych 2 lat	
AGA-b				
<i>Banikazemi 2007</i>	AGA-b, dożylnie w dawce 1 mg/kg podawany z szybkością 0,25 mg/min (wartość ta była zwiększana po 8. wlewie w celu zredukowania podania leku do co najmniej 90 minut)	PBO, mannitol (sól fizjologiczna buforowana fosforanami)	po wystąpieniu zdarzenia klinicznego (sercowego, nerkowego lub mózgowo-naczyniowego) lub ukończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem pacjenci z obu grup mogli kontynuować terapię AGA-b przez 18 miesięcy w otwartej fazie wydłużonej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania terapii między 1. wlewie a ostatnią wizytą w fazie podwójnie zaślepionej: do 35 miesięcy</li> <li>• średnia (SD) i mediana czasu leczenia: 18,4 (SD: 8,8) i 18,5 miesiąca</li> </ul>
	<u>Leczenie dodatkowe:</u> w celu złagodzenia reakcji związanych z wlewie choroby otrzymywali wcześniej paracetamol lub ibuprofen lub leki antyhistaminowe		bd.	
<i>Eng 2001</i>	AGA-b, dożylnie w dawce 1 mg/kg podawany z szybkością 0,25 mg/min co 2 tygodnie przez okres 20 tygodni (11 wlewów)	PBO, mannitol (sól fizjologiczna buforowana fosforanami)	po zakończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem wszyscy pacjenci otrzymali AGA-b w ramach otwartej fazy wydłużonej w dawce 1 mg/kg (0,9-1,1) co drugi tydzień, ale wyjściowa szybkość wlewu była zwiększona w miarę tolerancji przez chorego celem zredukowania czasu podania leku; po 4 miesiącach fazy wydłużonej pacjenci mogli zostać przeniesieni do lokalnych placówek lub otrzymywać wlewy w domu (dotyczyło to pacjentów, którzy byli stabilni klinicznie i nie stwierdzono u nich reakcji na wlew w okresie 4 miesięcy [8 wlewów]) <sup>^</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średni czas trwania leczenia: 52,2 miesiąca</li> <li>• liczba dawek pominiętych przez pacjentów: 44</li> <li>• 84% chorych otrzymało co najmniej 90% przewidzianych wlewów</li> <li>• 4 chorych nie otrzymało <math>\geq</math> 20% zaplanowanych wlewów</li> <li>• czas trwania początkowych wlewów wynosił od 4 do 6 godz. (celem utrzymania podwójnego zaślepienia)</li> <li>• około 54 miesiąca średni czas trwania wlewu dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali wszystkie wlewy wyniósł 2,5 godz. (SD: 36,5 min)</li> <li>• 72% chorych otrzymała większość wlewu w czasie <math>\leq</math> 2,5 godz., a 48% pacjentów w czasie <math>\leq</math> 2 godz. (dane dla najdłuższego okresu stosowania terapii)</li> <li>• u 11 chorych lek podawano w warunkach domowych (z powodu reakcji związanych z wlewie jeden pacjent musiał powrócić do wlewów podawanych w ośrodku)</li> </ul>
	<u>Leczenie dodatkowe:</u> przed każdym wlewie pacjentowi otrzymywali 1000 mg paracetamolu i od 25 do 50 mg hydrokoryzyny; w celu złagodzenia reakcji związanych z wlewie kilku pacjentów otrzymało prednizon i/lub ibuprofen		<u>Leczenie dodatkowe:</u> przed każdym wlewie pacjentowi otrzymywali 500-1000 mg paracetamolu; część pacjentów otrzymała leczenie antyhistaminowe albo ibuprofen i/lub prednizon w celu złagodzenia reakcji związanych z wlewie	

- <sup>^</sup> pacjenci przerywali terapię AGA-b jeśli test na IgE lub test skórny był pozytywny – u chorych tych była możliwość wznowienia terapii w następującym schemacie: dwa pierwsze wlewy w dawce 0,5 mg/tydzień z szybkością wlewu 0,01 mg/min, co mogło być podwajane co 30 minut do maksymalnej szybkości 0,25 mg/kg/min, jeśli nie stwierdzono istotnych lub nietolerowalnych reakcji związanych z wlewem; następnie dawka mogła być zwiększana do wartości 1 mg/kg co 2 tygodnie; podczas pierwszego wlewu po wznowieniu terapii zabronione było stosowanie premedykacji w celu rozpoznania ostrych reakcji ogólnoustrojowych – w czasie kolejnych wlewów chorzy mogli stosować leki przeciwożarączkowe, agonistów beta lub steroidy.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

Głównym celem raportu jest ocena skuteczności agalzydazy alfa. Jednak z uwagi na to, że choroba Fabry'ego jest schorzeniem rzadkim, w analizie zdecydowano o szerszym podejściu i przedstawieniu wyników enzymatycznej terapii zastępczej, uwzględniającej także badania oceniające ogólnie ERT, bez względu na typ agalzydazy (próby oceniające chorych otrzymujących agalzydazę alfa lub beta). Dzięki temu możliwe było uzupełnienie wyników skuteczności agalzydazy alfa o dodatkowe dane, a czasami pozyskanie informacji na temat punktów końcowych i populacji, których nie przedstawiały próby, w których wykorzystano AGA-a.

Ocenę czynności i histopatologii nerek przedstawiono w badaniu *Schiffmann 2001*, gdzie chorzy z bólem neuropatycznym byli leczeni AGA-a. Dane na temat funkcji nerek pozyskano także z obu prób, w których chorzy otrzymali AGA-b (w badaniu *Eng 2001* dla otwartej fazy wydłużonej, a w próbie *Banikazemi 2007* dla fazy z podwójnym zaślepieniem).

Informacje na temat wpływu AGA-a na parametry sercowe u pacjentów z hipertrofią LV odnaleziono jedynie w próbie *Hughes 2008*. Z kolei tylko w badaniu *Banikazemi 2007*, oceniających pacjentów z chorobą nerek, którzy otrzymywali AGA-b, podano odsetek pacjentów z określonym zdarzeniem klinicznym.

W obu badaniach oceniających AGA-a zaprezentowano informacje na temat stężenia Gb3 (tylko w próbie *Schiffmann 2001* przedstawiono informacje z otwartej fazy wydłużonej). Mniej szczegółową ocenę stężenia Gb3 po zastosowaniu AGA-b odnaleziono także dla fazy z podwójnym zaślepieniem i wydłużonej próby *Eng 2001*. Tylko w tym badaniu autorzy przedstawili ocenę spichrzania Gb3 w poszczególnych narządach.

Analizę bólu odczuwanego przez pacjentów odnaleziono zarówno dla AGA-a (*Schiffmann 2001*, kwestionariusz *The Brief Pain Inventory*), jak i AGA-b (*Eng 2001*, kwestionariusz McGilla). W obu badaniach przedstawiono rezultaty zarówno dla fazy z podwójnym zaślepieniem, jak i fazy otwartej. W badaniach tych zaprezentowano również ocenę stosowania leków przeciwbólowych.

Dodatkowo u pacjentów z występującym bólem neuropatycznym, stosujących AGA-a (Schiffmann 2001), oceniono odczucie ciepła i zimna oraz czucie wibracji, przewodnictwo nerwowe, a także wydzielanie potu. Jedynie w badaniu Eng 2001 podano informację na temat jakości życia pacjentów.

Informacje na temat definicji poszczególnych punktów końcowych, uwzględnionych w badaniach, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zestawienie definicji i sposobu oceny punktów końcowych ocenianych w badaniach RCT porównujących AGA-a z PBO.

Punkt końcowy	Badanie	Zastosowana ERT	Definicja i sposób oceny
ocena czynności nerek	Schiffmann 2001	AGA-a	w celu oszacowania wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> ) użyto klirensu inuliny i kreatyniny [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]
	Eng 2001	AGA-b	ocena stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dl], eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] oraz stosunek białka do kreatyniny w moczu
	Banikazemi 2007	AGA-b	ocena stężenie kreatyniny w osoczu, eGFR oraz proteinurii
ocena histopatologii nerek	Schiffmann 2001	AGA-a	ocena morfologii kłębuszków nerkowych, uwzględniono: prawidłowe kłębuszki nerkowe, kłębuszki nerkowe z poszerzeniem mezangium, z ogniskowym segmentalnym szkliwieniem i o typie <i>obsolescent</i> (zmartwiającym)
ocena parametrów sercowych	Hughes 2008	AGA-a	ocena masy LV w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ), ocena serca w badaniu echokardiograficznym (technika dwuwymiarowa i M-mode; parametry: grubość ściany LV, wewnętrzna średnica LV (rozkurczowa i skurczowa), LVEF, średnia zmiana masy LV), zmiana długości trwania zespołu QRS
	Schiffmann 2001	AGA-a	zmiana długości trwania zespołu QRS
czas do pierwszego klinicznego zdarzenia (nerkowego, sercowego lub naczyniowo-mózgowego lub zgonu)	Banikazemi 2007	AGA-b	<u>zdarzenie nerkowe</u> zdefiniowano jako 33% wzrost stężenie kreatyniny w surowicy (w dwóch następujących po sobie pomiarach) lub schyłkową niewydolność nerek wymagającą długotrwałej dializy lub przeszczepienie nerek <u>zdarzenie sercowe</u> zdefiniowano jako zawał serca sercowego, nowy objaw arytmii wymagający leczenia przeciwaritmicznego, rozrusznika serca, kardiowersji prądem stałym lub implantacji defibrylatora, niestabilna dławica piersiowa określone w krajowych wytycznych praktyki lekarskiej i towarzyszące jej zmiany elektrokardiograficzne wymagające hospitalizacji lub pogorszenie zastoinowej niewydolności serca wymagające hospitalizacji <u>zdarzenie naczyniowo-mózgowe</u> zdefiniowano jako udar lub przejściowy atak niedokrwienny udokumentowany przez lekarza
ocena stężenia Gb3	Schiffmann 2001	AGA-a	ocena stężenie Gb3 w osoczu [nmol/ml], osadzie moczu [nmol/g kreatyniny], w bioptacie nerki [nmol/mg tkanki]
	Hughes 2008	AGA-a	ocena stężenie Gb3 w osoczu [nmol/ml], osadzie moczu [nmol/24 godz.], w mięśniu serca [nmol/μg białka] oraz odsetek chorych, u których doszło do zmniejszenia stężenia Gb3 w mięśniu sercowym
	Eng 2001	AGA-b	ocena stężenie Gb3 w osoczu [μg/ml], normalizacja stężenia Gb3 w osoczu oraz stężenie Gb3 w nerkach i moczu

Punkt końcowy	Badanie	Zastosowana ERT	Definicja i sposób oceny
ocena spichrzania Gb3	<i>Eng 2001</i>	AGA-b	ocena spichrzania Gb3 w poszczególnych narządach za pomocą 4-stopniowej skali (główny punkt końcowy stanowił odsetek chorych z brakiem spichrzania, a więc punktacją 0, która oznaczała próbki bez złogów Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym lub tylko z jego śladową ilością) oraz analiza punktacji oceniającej spichrzanie Gb3 w nerwach, sercu i skórze oraz łącznie
ocena bólu	<i>Schiffmann 2001</i>	AGA-a	kwestionariusz BPI (z ang. <i>The Brief Pain Inventory</i> ); krótka ankieta składająca się z 9 pytań odnoszących się do dolegliwości bólowych, ocena bólu w skali od 0 do 10, gdzie wyższa wartość oznacza silniejszy ból, pacjenci oceniali najsilniejsze natężenie bólu w okresie nieotrzymywania leków przeciwbólowych, średnie natężenie bólu oraz wpływ bólu na funkcjonowanie (aktywność ogólną, nastrój, zdolność poruszania się, możliwość pracy, relacje z innymi ludźmi, sen, radość z życia).
	<i>Eng 2001</i>	AGA-b	kwestionariusz McGilla; służy do badania jakościowych charakterystyk bólu, poza intensywnością umożliwia zbadanie emocjonalnego i sensorycznego charakteru doznań bólowych, zawiera 78 przymiotników określających ból
jakość życia	<i>Eng 2001</i>	AGA-b	kwestionariusz SF-36, ocena 8 wskaźników jakości życia: funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogóle poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego; składa się z 11 pytań, w polskiej wersji wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia
inne	<i>Schiffmann 2001</i>	AGA-a	ocena stosowania leków przeciwbólowych, ocena odczucia ciepła i zimna oraz czucia wibracji, ocena przewodnictwa nerwowego, ocena wydzielania potu
	<i>Eng 2001</i>	AGA-b	ocena stosowania leków przeciwbólowych

### 5.4.1 Ocena czynności nerek

W dwóch badaniach (*Schiffmann 2001* i *Eng 2001*) przedstawiono ocenę funkcji nerek – w próbach przeprowadzono analizę klirensu kreatyniny lub inuliny oraz szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej. Dane na temat zmian klirensu kreatyniny i inuliny z próby *Schiffmann 2001* przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 16. Ocena czynności nerek w badaniu *Schiffmann 2001*, porównanie AGA-a z PBO.

Badanie	Punkt końcowy	AGA-a (N = 13)			PBO (N = 11)			MD (95% CI)*, p	Otwarta faza wydłużona (N = 24, publikacja <i>Schiffmann 2006</i> )
		średnia w.p., [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] (SD*)	średnia w.k. [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] (SD*)	zmiana (SD*) <sup>a</sup>	średnia w.p. [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] (SD*)	średnia w.k. [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] (SD*)	zmiana (SD*)		
<i>Schiffmann 2001</i>	Klirens kreatyniny	92,7 (22,35)	94,80 (27,76)	2,10 (12,26)	100,60 (40,46)	84,50 (35,16)	-16,10 (20,56)	<b>18,20 (4,34; 32,06)</b> <b>p = 0,0100,</b> <b>p = 0,02<sup>b</sup></b>	po 48 mies. terapii w tej fazie odnotowano spadek wartości eGFR z 88,4 (SD: 26,0) do 75,1 (SD: 32,7) ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , p = 0,039
	Klirens inuliny	77,20 (20,08)	71,00 (16,12)	-6,20 (11,18)	90,90 (40,03)	71,50 (32,04)	-19,50 (23,61)	13,30 (-1,92; 28,52) p = 0,0867, p = 0,19 <sup>b</sup>	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w.p. wartość początkowa;

w.k. wartość końcowa, 6. miesiąc;

<sup>a</sup> ze względu na brak standardów dotyczących dobowej zbiórki moczu, w celu potwierdzenia wiarygodności analizy założono, że w dobowej próbce moczu może wystąpić najwyżej 35% odchylenie od średniej wartości kreatyniny. W związku z tym, wyeliminowano 3 z 97 próbek moczu. Po uwzględnieniu tych założeń, w grupie AGA-a średnia różnica w klirensie kreatyniny wynosiła 1,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a w grupie PBO -10,5 (19,9) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (p = 0,06);

<sup>b</sup> dane z publikacji *Schiffmann 2001*.

W grupie pacjentów stosujących AGA-b stwierdzono po 6 miesiącach zwiększenie klirensu kreatyniny o 2,10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, co oznacza poprawę czynności nerek, w odniesieniu do spadku tej wartości w grupie placebo o 16,10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Różnice obserwowane między grupami były istotne statystycznie: MD = 18,20 (95% CI: 4,34; 32,06), p = 0,01. Z kolei klirens inuliny uległ w grupie agalzydazy alfa mniejszej redukcji niż w grupie placebo, odpowiednio -6,2 i -19,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jednak obserwowane różnice nie były znamienne. Ponadto podano, że nie stwierdzono jednoznacznych (*consistent*) zmian w stężeniu białka w moczu w żadnej z analizowanych grup (obserwowano dużą zmienność indywidualną w ciągu 24 godzin).

W otwartej fazie wydłużonej u 24 pacjentów, którzy byli leczeni ERT przez 48 miesięcy w ramach tego etapu próby odnotowano znamienne spadki eGFR z 88,4 (SD: 26,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do 75,1 (SD: 32,7) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p = 0,039, spowodowany przede wszystkim przez znaczącą redukcję tego parametru u 4 pacjentów w III stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek na początku badania. Średnie stężenie kreatyniny w osoczu wzrosło z 1,17 (SE: 0,08) mg/dl do 1,58 (SE: 0,29) mg/dl (p = 0,065). Badacze podali także, że mediana stężenia białka w moczu wynosiła 353 mg/24 godz. (mediana wzrostu około 7 mg/24 godz.), co oznaczało proteinurię lub mikroalbuminurię występującą wyjściowo u pacjentów.

Wśród 20 chorych, którzy ukończyli co najmniej 36 miesięcy terapii AGA-a i dostępne były dla nich pomiary wydalania białka, mediana stężenia białka w moczu wynosiła 543 mg/24 godz. U trzech pacjentów wyjściowa proteinuria przeszła na końcu badania w mikroalbuminurię (< 300 mg/24 godz.), a trzech z mikroalbuminurii rozwinęło proteinurię.

W badaniu *Eng 2001* informacje na temat średniego klirensu kreatyniny, średnich wartości eGFR i stosunku białka do kreatyniny w moczu podano szczegółowo jedynie dla otwartej fazy wydłużonej, w której wszyscy chorzy (z obu grup wyróżnionych w fazie z podwójnym zaślepieniem) otrzymywali agalzydazę beta. Dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 17. Klirens kreatyniny, badanie *Eng 2001* (publikacja *Wilcox 2004* i *Germain 2007*), otwarta faza wydłużona.

Badanie	Punkt końcowy	na początku fazy wydłużonej <sup>#</sup>		po 30/36 miesiącach leczenia <sup>^</sup>		po 54 miesiącach leczenia <sup>##</sup>
		PBO/AGA-b	AGA-b/AGA-b	PBO/AGA-b	AGA-b/AGA-b	łącznie
<i>Eng 2001</i>	średnie stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dl]	0,8*	0,9*	0,9	1,0	mediana stężenia kreatyniny w osoczu stabilna i w granicach prawidłowych wartości; między 36. a 54. miesiącem terapii odnotowano wzrost średniego stężenia kreatyniny w osoczu, co mogło być spowodowane progresją choroby nerek u 6 chorych***
	średni eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] <sup>^^</sup>	138,3**	109,6**	129,5	107,1	średni spadek eGFR chorych bez progresji choroby nerek (n = 52) wyniósł -0,4 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok; ogółem mediana eGFR mieściła się w granicach normy i utrzymywała się w tym zakresie aż do 54. miesiąca leczenia
	stosunek białka do kreatyniny w moczu	0,221 <sup>^^^</sup>		0,198		bd.

\* średnie wartości eGFR na początku badania wyniosły 0,8 i 0,9, odpowiednio w grupie AGA-b i PBO (dane odczytano z wykresu z publikacji *Wilcox 2004* - ponieważ nie podano na nim liczebność chorych w poszczególnych grupach po 6 miesiącach leczenia niemożliwe było obliczenie MD); czynność nerek oceniona jako eGFR nie zmieniła się po 20 tygodniach leczenia i po 6 miesiącach otwartej fazy wydłużonej, odpowiednio p = 0,19 i p = 0,81;

\*\* mediana eGFR na początku fazy z podwójnym zaślepieniem i w momencie 11. wlewu dla AGA-b i PBO wynosiła odpowiednio 115 i 132 oraz 107 i 124 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (dane odczytane z wykresu z publikacji *Germain 2007*);

\*\*\* w wieku > 40 lat (4/6 chorych), znacząca wyjściowa proteinuria (> 2 g/24 godz., 4/6) oraz > 50% kłębuszków nerkowych objętych szklawieniem (4/4);

<sup>^</sup> u 3 chorych stwierdzono > 50% wzrost stężenia kreatyniny w osoczu (wartość wyjściowa przed rozpoczęciem terapii wynosiła u nich > 1,4 mg/dl);

<sup>^^</sup> u 10 chorych średnie wartości eGFR przed rozpoczęciem leczenia eGFR wyniosły 68,6 (SD: 19,65) ml/min/1,73m<sup>3</sup>, a po 30-36 miesiącach terapii 79,6 (SD: 6,27) ml/min/1,73m<sup>3</sup> – u 7 (70%) wartość eGFR uległa u nich stabilizacji (eGFR + 20%) lub poprawie;

<sup>^^^</sup> na początku fazy z podwójnym zaślepieniem, dla N = 27;

<sup>#</sup> publikacja *Wilcox 2004*;

<sup>##</sup> publikacja *Germain 2007*.

Funkcja nerek, oceniana przez średnie stężenie kreatyniny w osoczu oraz szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej, pozostała stabilna przez 30-miesiący otwartej fazy wydłużonej w obu analizowanych

grupach (AGA-b/AGA-b i PBO/AGA-b) (*Wilcox 2004*). Z kolei w publikacji *Germain 2007* podano, że mediana stężenia kreatyniny w osoczu, jak i eGFR na początku otwartej fazy wydłużonej utrzymywały się w granicach normy i takie pozostały przez okres 54 miesięcy leczenia. Co więcej, u 10 chorych z wartościami eGFR poniżej 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przed rozpoczęciem analizowanej terapii po 54 miesiącach terapii odnotowano stabilizację (eGFR + 20%) lub poprawę tych wartości. Stosunek białka do kreatyniny w moczu dla 27 pacjentów z takimi danymi z początku fazy z podwójnym zaślepieniem i po 30/36 miesiącach terapii AGA-b wyniósł odpowiednio 0,221 i 0,198, co oznacza stabilizację w wydalaniu białka w moczu.

W badaniu *Eng 2001* przedstawiono również ocenę eGFR w podgrupie pacjentów wyróżnionych z uwagi na wielkość proteinurii oraz odsetek kłębuszków nerkowych objętych szkliwieniem – istotny spadek parametru obserwowano u pacjentów z wyższą proteinurią i większym odsetkiem. Dodatkowo autorzy podali, że mediana stężenia białka w moczu pozostawała na tym samym poziomie w okresie 54 tygodni leczenia AGA-b. Dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena zmian eGFR w 54. miesiącu terapii AGA-b; badanie *Eng 2001*.

Badanie	Podgrupa	Zmiana eGFR od wartości wyjściowych w 54. miesiącu terapii, p
<i>Eng 2001</i> <sup>^</sup>	proteinuria > 1/24 godz.	-7,4 (SE: 1,9) ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , p = 0,0003 (n = 10)
	proteinuria ≤ 1/24 godz.	-1,0 (SE: 1,0) ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , p = 0,3052 (n = 42)
	≥ 50% kłębuszków nerkowych objętych szkliwieniem	-8,9 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , p = 0,0001 (n = 8)
	< 50% kłębuszków nerkowych objętych szkliwieniem	-1,4 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , p = 0,2039 (n = 32)

<sup>^</sup> dane z publikacji *Germain 2007*.

W badaniu *Banikazemi 2007* natomiast podano jedynie, że średnie stężenie kreatyniny w osoczu, eGFR oraz proteinuria nie zmieniła się między pomiarem wyjściowym a końcowym w żadnej z analizowanych grup.

### 5.4.2 Ocena histopatologii nerek

Ocenę morfologii kłębuszków nerkowych wykonano w badaniu *Schiffmann 2001* – pozyskane informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena zmian patologicznych w biopsji nerki w badaniu *Schiffmann 2001*, porównanie AGA-a z PBO.

Badanie	Punkt końcowy	AGA-a (N = 12)			PBO (N = 9)			MD (95% CI)*, p
		średnia [%] w.p., (SD*)	średnia [%] w.k. (SD*)	zmiana (SD*)	średnia [%] w.p. (SD*)	średnia [%] w.k. (SD*)	zmiana (SD*)	
<i>Schiffmann 2001</i>	Odsetek prawidłowych kłębuszków nerkowych	39,9 (22,86)	48,0 (30,83)	8,1 (15,24)	59,6 (20,40)	43,6 (30,30)	-16 (22,8)	<b>24,10</b> <b>(6,89; 41,31)</b> <b>p = 0,0061;</b> <b>p = 0,01<sup>a</sup></b>
	Odsetek kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium	38,2 (14,9)	25,7 (20,78)	-12,5 (17,32)	23,9 (11,4)	40,4 (28,5)	16,5 (23,1)	<b>-29,00</b> <b>(-46,99; -11,01)</b> <b>p = 0,0016;</b> <b>p = 0,01<sup>a</sup></b>
	Odsetek kłębuszków nerkowych z ogniskowym segmentalnym szklwieniem ( <i>segmental sclerosis</i> )	2,8 (4,85)	6,8 (8,66)	4,0 (7,27)	6,0 (5,4)	3,0 (5,7)	-3,0 (4,8)	<b>7,00</b> <b>(1,83; 12,17)</b> <b>p = 0,0080;</b> <b>p = 0,048<sup>a</sup></b>
	Odsetek kłębuszków nerkowych o typie zmartwiający ( <i>obsolescent</i> )	19,1 (24,6)	19,5 (20,78)	0,4 (17,32)	10,5 (15,3)	13,0 (15,3)	2,5 (10,2)	-2,10 (-13,95; 9,75) <b>p = 0,7284;</b> <b>p = 0,87<sup>a</sup></b>

w.p. wartość początkowa;

w.k. wartość końcowa, 6. miesiąc;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu;

<sup>a</sup> dane z publikacji *Schiffmann 2001*.

Zastosowanie agalzydazy alfa spowodowało istotne zwiększenie frakcji normalnych kłębuszków nerkowych (bez poszerzenia mezangium czy szklwienia [*sclerosis*]) w porównaniu do grupy placebo, w której zaobserwowano jej zmniejszenie: MD = 24,10 (95% CI: 6,89; 41,31) p.p., p = 0,0061. Co więcej odnotowano także, że w odniesieniu do placebo istotnie większej redukcji uległ odsetek kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium: MD = -29,00 (95% CI: -46,99; -11,01), p = 0,0016. W grupie chorych otrzymujących AGA-a odnotowano też wzrost frakcji kłębuszków nerkowych z ogniskowym szklwieniem w porównaniu do spadku tej frakcji w grupie placebo – zmiany te były istotne (MD = 7,00 [95% CI: 1,83; 12,17], p = 0,0080), jednak jak zaznaczyli autorzy badania zmiany względne były niskie w porównaniu do zmian odsetka normalnych kłębuszków nerkowych oraz kłębuszków z poszerzeniem mezangium. W obu grupach odnotowano także wzrost odsetka kłębuszków nerkowych o typie *obsolescent*, jednak zmiany w grupach nie różniły się znamienne.

W badaniu *Eng 2001* (publikacja *Wilcox 2004*) podano, że wśród 43 chorych z kłębuszkami obecnymi w biopsji nerki pozyskanym na początku badania, jak i po 6 miesiącach otwartej fazy wydłużonej, u 6 (14%) pacjentów > 50% wszystkich zaobserwowanych kłębuszków wykazywało ogniskowe segmental-

ne szklwienie lub ogólne szklwienie (w materiale pozyskanym na początku badania; u 3 z tych pacjentów stwierdzono pogorszenie czynności nerek).

### 5.4.3 Ocena parametrów sercowych

W próbie *Hughes 2008* przedstawiono wpływ stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w postaci agalzydazy alfa na różne parametry sercowe. W poniższej tabeli zamieszczono informacje o wynikach badania echokardiograficznego lewej komory serca.

Tabela 20. Ocena masy LV w badaniu echokardiograficznym, badanie *Hughes 2008*, porównanie AGA-a vs PBO.

Badanie	Punkt końcowy	AGA-a (N = 7)			PBO (N = 8)			MD (95% CI)*, p
		średnia w.p., (SD*)	średnia w.k. (SD*)	zmiana (SD)*	średnia w.p. (SD*)	średnia w.k. (SD*)	zmiana (SD)*	
<i>Hughes 2008</i>	grubość ściany LV [mm]	12,06 (1,90)	12,61 (2,35)	0,56 (1,48)*	12,60 (1,95)	13,40 (3,22)	0,85 (1,86)	-0,29 (-1,98; 1,40) p = 0,7369
	wewnętrzna średnica lewej komory (rozkurczowa) [mm]	50,80 (4,55)	48,20 (6,75)	-2,31 (2,70)	53,18 (10,07)	52,10 (9,08)	-0,5 (3,63)**	-1,81 (-5,16; 1,54) p = 0,2898
	wewnętrzna średnica lewej komory (skurczowa) [mm]	30,41 (4,39)	27,70 (6,32)	-2,64 (2,84)	31,30 (5,66)	30,40 (7,92)	-0,24 (5,16)**	-2,40 (-6,76; 1,96) p = 0,2810
	LVEF [%]	78,70 (4,52)	81,00 (7,25)	2,29 (5,68)	80,00 (3,62)	79,12 (5,43)	-0,88 (6,77)	3,17 (-3,13; 9,47) p = 0,3242
	średnia masa LV [g] <sup>a</sup>	bd.	bd.	-20,40 (66,63)	bd.	bd.	21,50 (57,70)	-41,90 (-108,54; 24,74) p = 0,2178; p > 0,05 <sup>b</sup>

w.p. wartość początkowa;

w.k. wartość końcowa, 6. miesiąc badania;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dla n = 7;

<sup>a</sup> dane dla n = 6 w AGA-a i n = 8 w PBO;

<sup>b</sup> wartość podana w publikacji.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie większości parametrów lewej komory (grubości ściany, rozkurczowej wewnętrznej średnicy, skurczowej wewnętrznej średnicy, LVEF oraz średniej masy LV) między grupą AGA-a a PBO. Autorzy próby zaznaczyli, że brak istotnej różnicy w zmianie średniej masy LV za pomocą echokardiografii może być spowodowany wysoką zmiennością pomiarów w tej technice.

W otwartej fazie wydłużonej próby po 2 latach leczenia AGA-a nie stwierdzono istotnych zmian w masie LV w badaniu MRI (p = 0,18). Odnotowano natomiast istotne zmniejszenie średniej grubości ściany tylnej (-1,9 [SE: 0,7] mm, p = 0,01) oraz średniej grubości przegrody (-3 [SE: 0,9] mm, p = 0,01), wskazujące na

zmiany struktur sercowych podczas długotrwałej terapii agalzydazą alfa. Po tych 2 latach u 7 na 10 pacjentów występowała maksymalna grubość ściany LV była poza granicami normy – wyjściowo występowało to u 9 z tych chorych. Po 4 latach terapii stosowanej w domu u 7/11 chorych stwierdzono za pomocą echokardiografii redukcję masy LV, a u pozostałych jej wzrost w porównaniu do wartości wyjściowych.

Dodatkowo w badaniu *Hughes 2008* przedstawiono także ocenę masy LV za pomocą badania MRI.

Tabela 21. Ocena masy LV w badaniu MRI, badanie *Hughes 2008*, porównanie AGA-a vs PBO.

Badanie	Punkt końcowy	AGA-a (N = 7)			PBO (N = 7)			MD (95% CI)*, p
		średnia w.p., (SD)*	średnia w.k. (SD)*	zmiana (SD)*	średnia w.p. (SD)*	średnia w.k. (SD)*	zmiana (SD)*	
<i>Hughes 2008</i>	masa LV [g]	276,23 (51,40)	264,75 (51,03)	-11,5 (29,53)	274,40 (99,76)	270,02 (62,38)	21,8 (15,6)	-33,30 (-58,04; -8,56) p = 0,0083; p = 0,041 <sup>a</sup>

w.p. wartość początkowa;

w.k. wartość końcowa, 6. miesiąc badania;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> wartość podana w publikacji.

Jak wskazują wyniki zamieszczone w powyższej tabeli, zastosowanie agalzydazy alfa spowodowało istotne zmniejszenie masy lewej komory w porównaniu do jej zwiększenia, obserwowanego w grupie placebo, MD = -33,3 (95% CI: -58,04; -8,56), p = 0,0083. Zważywszy na to, że większość pacjentów włączonych do badania wyjściowo charakteryzowało się hipertrofią lewej komory, co jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych czy też przedwczesnego zgonu, znamienne redukcja jej masy po 6 miesiącach stosowania AGA-a jest klinicznie istotna.

W dwóch analizowanych próbach (*Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*) przedstawiono również wartości zmiany długości trwania zespołu QRS, które zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zmiana czasu trwania zespołu QRS w badaniach RCT, AGA-a vs PBO.

Badanie	AGA-a	PBO,	MD (95% CI)*, p
	Średnia zmiana długości trwania zespołu QRS [ms] (SD*)	Średnia zmiana długości trwania zespołu QRS [ms] (SD*)	
<i>Schiffmann 2001</i>	N = 14 <sup>^</sup>	N = 12 <sup>^</sup>	-6,00 (-13,98; 1,98) p = 0,1405; p = 0,047 <sup>^^</sup>
	-2,4 (14,59)	3,6 (4,05)	
<i>Hughes 2008</i>	N = 7 <sup>^</sup>	N = 8 <sup>^</sup>	p = 0,8 <sup>^^</sup>
	-12,9 (11,8)	4,0	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- <sup>^</sup> w badaniu nie podano liczby chorych, u których analizowano powyższy punkt końcowy – przyjęto, że został oceniony u wszyscy pacjentów, którzy poddani zostali randomizacji (ITT);
- <sup>^^</sup> wartość podana w publikacji.

W badaniu *Hughes 2008* podano, że średnia zmiana długości trwania zespołu QRS nie różniła się między analizowanymi grupami ( $p = 0,8$ ). Podobne wyniki dały obliczenia autorów niniejszego raportu na podstawie danych z próby *Schiffmann 2001*, MD = -6,00 (95% CI: -13,98; 1,98),  $p = 0,1405$ . Jednak autorzy próby, wykorzystując analizę kowariancji (ANCOVA) podali, że w grupie agalzydazy alfa w porównaniu do placebo nastąpiło istotnie statystycznie zmniejszenie długości trwania zespołu QRS ( $p = 0,047$ ).

#### 5.4.4 Odsetek chorych ze zdarzeniem klinicznym

W próbie *Banikazemi 2007* przedstawiono informacje na temat odsetka chorych ze zdarzeniem klinicznym. Dane pozyskane z badania przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 23. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniem klinicznym w badaniu *Banikazemi 2007*; porównanie AGA-b z PBO.

Badanie	Punkt końcowy	AGA-b (N = 51)		PBO (N = 31)		HR lub OR (95% CI) <sup>^</sup> , p
		n	%	n	%	
<i>Banikazemi 2007</i>	ogółem	14	27%	13	42%	0,47 (0,21; 1,03), p = 0,06 <sup>^^</sup>
	zdarzenie nerkowe	10	19,6%*	7	22,6%*	0,49 (0,17; 1,4), p = 0,18
	zdarzenie sercowe	3	5,9%*	4	12,9%*	0,42 (0,058; 2,7), p = 0,42
	zdarzenie mózgowo-naczyniowe	0	0%	2	6,5%*	0 (0; 3,2)
	zgon	1	2,0%*	0	0%	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> wyniki dopasowane ze względu na istotne wyjściowe różnice pod względem proteinurii, niedopasowany HR dla zdarzeń ogółem i zdarzeń nerkowych wyniósł odpowiednio 0,73 (95% CI: 0,28; 1,9) i 0,57 (95% CI: 0,27; 1,2), OR obliczono dla zdarzeń sercowych i naczyniowo-mózgowych z uwagi na małą liczbę zdarzeń;

<sup>^^</sup> w populacji PP niedopasowany HR wyniósł 0,54 (95% CI: 0,25; 1,19),  $p = 0,12$ , a dopasowany z uwagi na istotne wyjściowe różnice pod względem proteinurii 0,39 (95% CI: 0,16; 0,93),  $p = 0,034$ .

W badaniu *Banikazemi 2007* jakiegokolwiek zdarzenie kliniczne wystąpiło u 27% chorych leczonych AGA-b i 42% pacjentów z grupy placebo. Analiza ITT, z dopasowaniem na wyjściowe różnice pod względem proteinurii między grupami, wskazuje, że agalzydazą beta opóźnia czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego, HR = 0,47 (95% CI: 0,21; 1,03),  $p = 0,06$ , jednak różnice między grupami nie były znamienne. Podobne wyniki odnotowano także dla poszczególnych zdarzeń klinicznych – nerkowych, sercowych i naczyniowo-mózgowych. Istotne różnice między AGA-b a PBO stwierdzono natomiast w analizie prze-

przewodzonej w populacji PP z dopasowaniem na wyjściowe wartości proteinurii – HR = 0,39 (95% CI: 0,16; 0,93), p = 0,034.

W badaniu wykonano także analizy dodatkowe, na podstawie których można stwierdzić, że u pacjentów z eGFR wyższym niż 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz chorych ze stężeniem kreatyniny w osoczu ≤ 1,5 mg/dl czas do wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia klinicznego był istotnie dłuższy u pacjentów stosujących AGA-b (odpowiednio HR = 0,19 [95% CI: 0,05; 0,82], p = 0,025 i HR = 0,25 [95% CI: 0,07; 0,90], p = 0,034). Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Hazard względny wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia klinicznego w poszczególnych podgrupach chorych badania *Banikazemi 2007*; porównanie AGA-b z PBO.

Badanie	Podgrupa	HR (95% CI), p
<i>Banikazemi 2007</i>	eGFR > 55 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	<b>0,19 (0,05; 0,82), p = 0,025</b>
	eGFR ≤ 55 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,85 (0,32; 2,3), p = 0,75
	stężenie kreatyniny w osoczu ≤ 1,5 mg/dl	<b>0,25 (0,07; 0,90), p = 0,034</b>
	stężenie kreatyniny w osoczu > 1,5 mg/dl	0,80 (0,29; 2,21), p = 0,66
	proteinuria ≤ 1	0,41 (0,13; 1,3), p = 0,13
	proteinuria > 1	0,67(0,24; 1,9), p = 0,44

### 5.4.5 Ocena stężenia Gb3

W dwóch analizowanych próbach (*Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*) przedstawiono ocenę stężenia Gb3 w osoczu, osadzie moczu i biopsacie nerki. Dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Ocena stężenia Gb3, badania *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*, porównanie AGA-a z PBO.

Punkt końcowy	Badanie	AGA-a			PBO			MD (95% CI)*, p, dla różnicy	Otwarta faza wydłużona badania <i>Schiffmann 2001</i> (N = 24, publikacja <i>Schiffmann 2006</i> )
		średnia w.p., (SD*)	średnia w.k. (SD*)	zmiana (SD*)	średnia w.p. (SD*)	średnia w.k. (SD*)	zmiana (SD*)		
Gb3 w osoczu [nmol/ml]	<i>Schiffmann 2001</i> (N = 14 vs N = 11)	12,14 (3,39)	5,58 (2,02)	-6,56 (2,81)	10,96 (3,61)	10,192 (1,271)	-0,77 (1,59)	<b>-5,79 (-7,54; -4,04), p &lt;0,0001; p &lt;0,001<sup>b</sup></b>	po 48 mies. terapii stężenie Gb3 w osoczu wynosiło 5,0 (SE: 0,6) nmol/ml (dla N=18), co oznaczało istotną 65% redukcję



Punkt końcowy	Badanie	AGA-a			PBO			MD (95% CI)*, p, dla różnicy	Otwarta faza wydłużona badania Schiffmann 2001 (N = 24, publikacja Schiffmann 2006)
		średnia w.p., (SD*)	średnia w.k. (SD*)	zmiana (SD*)	średnia w.p. (SD*)	średnia w.k. (SD*)	zmiana (SD*)		
	<i>Hughes 2008</i> (N = 7 vs N = 8)	bd.	bd.	-6,22 (2,78)	bd.	bd.	0,55 (0,99) <sup>^^</sup>	<b>-6,77</b> <b>(-8,94; -4,60)</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> <b>p &lt; 0,001<sup>a</sup></b>	względem wartości wyjściowych (p < 0,001)
Gb3 w osadzie moczu [nmol/g kreatyniny]	<i>Schiffmann 2001</i> (N = 14 vs N = 11)	2369 (1152,43)	1683 (1657,55)	-686 (1115,01)	2162 (1270,27)	2495 (1104,44)	333 (1326,65)	<b>-1019,00</b> <b>(-1996,63; -41,37),</b> <b>p = 0,0411;</b> <b>p &lt; 0,001<sup>b</sup></b>	po 48 mies. terapii stężenie Gb3 w osadzie moczu wynosiło 1067 (SE: 359) <sup>^</sup> (dla N=19); redukcja względem wartości wyjściowych była istotna (p < 0,001)
Gb3 w osadzie moczu [nmol/24 godz.]	<i>Hughes 2008</i> (N = 7 vs N = 8)	bd.	bd.	-1052 (1209,11)	bd.	bd.	-25 (429,92) <sup>^^</sup>	<b>-1027,00</b> <b>(-1970,81; -83,19)</b> <b>p = 0,0329;</b> <b>p = 0,047<sup>a</sup></b>	-
Gb3 w biopsji nerki [nmol/mg tkanki] <sup>a</sup>	<i>Schiffmann 2001</i> (N = 11 vs N = 9)	19,5 (5,57)	15,6 (5,31)	-4,0 (7,3)	19,0 (10,77)	18,1 (9,54)	-0,9 (5,4)	-3,10 (-8,67; 2,47), p = 0,2756	bd.

w.p. wartość początkowa;

w.k. wartość końcowa; 6. miesiąc badania;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> dane z publikacji *Hughes 2008*;

<sup>b</sup> dane z publikacji *Schiffmann 2006*; N = 18; 48. miesiąc badania;

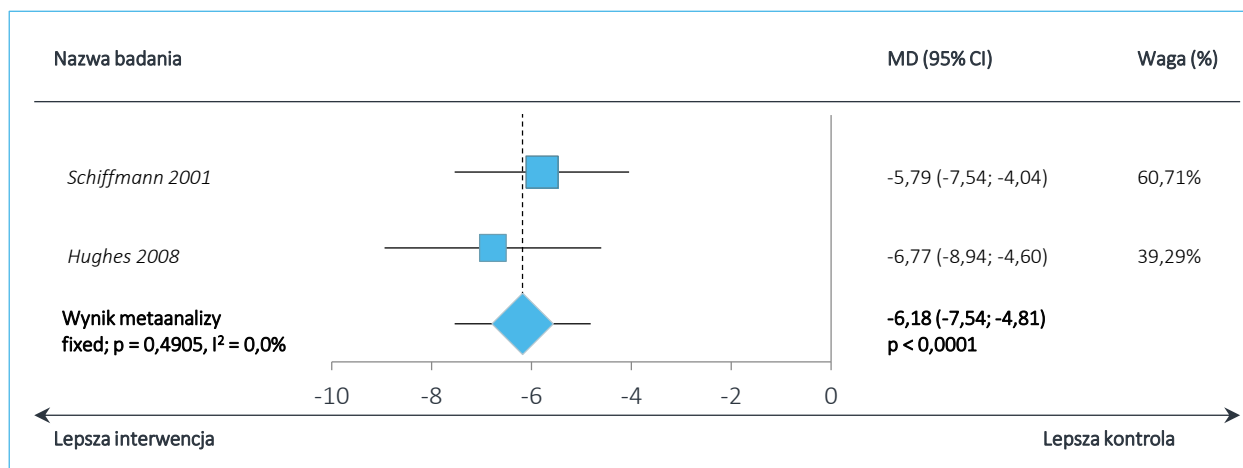
<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

<sup>^^</sup> w grupie PBO po rozpoczęciu terapii AGA-a stwierdzono istotną redukcję stężenia Gb3 w osoczu (-7,3 [SE: 1,1] nmol/ml, p < 0,001 vs wartość wyjściowa), która utrzymała się przez cały okres otwartej fazy wydłużonej oraz znamiennej średnią redukcję Gb3 w osadzie moczu (52% zmniejszenie w 51. tygodniu, p = 0,081 vs placebo).

W obu badaniach odnotowano istotne większą redukcję stężenia Gb3 w osoczu po 6-miesięcznej terapii AGA-a w porównaniu do placebo, odpowiednio MD = -5,79 (95% CI: -7,54; -4,04) nmol/ml, p < 0,0001 w badaniu *Schiffmann 2001* i MD = -6,77 (95% CI: -8,94; -4,60) nmol/ml, p < 0,0001 w próbie *Hughes 2008*. Wyniki te potwierdziła metaanaliza danych z obu prób, która wykazała, że średnia redukcja stężenia Gb3 w osoczu była statystycznie, o nieco ponad 6 nmol/ml większa po 6 miesiącach stosowania AGA-a w odniesieniu do PBO, WMD = -6,18 (-7,54; - 4,81), p < 0,0001. Wynik metaanalizy, przeprowadzonej

z wykorzystaniem modelu efektów stałych z uwagi na brak heterogeniczności wyjściowych danych, zaprezentowano graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 3. Metaanaliza średnich zmian stężenia Gb3 w osoczu, badania *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*, porównanie AGA-a vs PBO.



Dodatkowo w badaniu *Hughes 2008* stwierdzono znamienne większą redukcję stężenia Gb3 w osadzie moczu, wyrażonego w nmol/24 godz., MD = -1027 (95% CI: -1970,81; -83,19), p = 0,0329. Z kolei w próbie *Schiffmann 2001* odnotowano w grupie AGA-a odnotowano redukcję stężenia Gb3 w jednostkach nmol/g kreatyniny w osadzie moczu, w porównaniu do jego zwiększenia w grupie PBO. Także te różnice między wyróżnionymi grupami były istotne statystycznie, MD = -1019 (95% CI: -1996,63; -41,37), p = 0,0411. Nie stwierdzono istotnych różnic w redukcji stężenia Gb3 w biopsji nerki w badaniu *Schiffmann 2001*.

W otwartej fazie dodatkowej próby *Schiffmann 2001* po 48 miesiącach terapii u 18 pacjentów stwierdzono istotną redukcję zarówno stężenia Gb3 w osoczu (do wartości 5,0 [SE: 0,6] nmol/ml), jak i stężenia Gb3 w osadzie moczu (do wartości 1067 [SE: 359] nmol/g kreatyniny), dla obu p < 0,001. Z kolei w badaniu *Hughes 2008* odnotowano, że w grupie PBO po rozpoczęciu terapii AGA-a stwierdzono istotną redukcję stężenia Gb3 w osoczu (-7,3 [SE: 1,1] nmol/ml, p < 0,001 vs wartość wyjściowa), utrzymującą się przez cały okres otwartej fazy wydłużonej oraz 52% zmniejszenie stężenia Gb3 w osadzie moczu w 51. tygodniu (p = 0,081).

Ponadto w badaniu *Hughes 2008* przedstawiono także informacje na temat zmian stężenia Gb3 w mięśniu serca oraz o odsetku pacjentów, u których doszło do zmniejszenia stężenia Gb3 w mięśniu sercowym. Jak pokazują tabele zamieszczone poniżej, w żadnych z tych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych różnic między agalzydazą alfa a placebo.

Tabela 26. Stężenie Gb3 w mięśniu serca, badanie *Hughes 2008*, porównanie AGA-a vs PBO.

Badanie	Punkt końcowy	AGA-a (N = 6)			PBO (N = 8)			MD (95% CI)*, p, dla różnicy
		średnia w.p., (SD*)	średnia w.k. (SD*)	różnica (SD*)	średnia w.p. (SD*)	średnia w.k. (SD*)	różnica (SD*)	
<i>Hughes 2008</i>	Stężenie Gb3 w mięśniu serca [nmol/μg białka]	0,71 (0,44)	0,58 (0,44)	-0,13 (0,39)	0,58 (0,23)	0,63 (0,37)	0,05 (0,23)	-0,18 (-0,53; 0,17) p = 0,3140; p = 0,42 <sup>a</sup>

w.p. wartość początkowa;

w.k. wartość końcowa, 6. miesiąc badania;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> dane z publikacji *Schiffmann 2001*.Tabela 27. Liczba i odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia stężenia Gb3 w mięśniu sercowym, badanie *Hughes 2008*, AGA-a vs PBO.

Badanie	AGA-a		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%*)	N	n (%*)	N		
<i>Hughes 2008</i>	4 (66,7%)	6	1 (12,50%)	8	5,33 (0,78; 36,33) p = 0,0873;	0,54 (0,10; 0,98) p = 0,0162

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dużo mniej szczegółową oceną zmian stężenia Gb3 przedstawiono w publikacji *Eng 2001*. Autorzy podali jedynie, że mediana procentowej zmiany w stężeniu Gb3 w nerkach i moczu różniła się między pacjentami z grupy AGA-b i PBO, odpowiednio -23,3% vs 42,8% i -34,1% vs 6,2%. Z kolei w osoczu u pacjentów z grupy placebo nie zmieniło się istotnie w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem, ale różniło się istotnie między AGA-b a PBO (p < 0,001). Jak dodatkowo pokazują wyniki otwartej fazy wydłużonej po 6 miesiącach terapii AGA-b, stężenie Gb3 w osoczu spadło do wartości prawidłowych i utrzymało się na takim poziomie aż do 54 miesiąca terapii. Po 30-36 miesiącach terapii w otwartej fazie wydłużonej normalizację stężenia Gb3 w osoczu stwierdzono u 94% chorych. Szczegółowe dane zamieszczono w kolejnej tabeli.

Tabela 28. Długookresowa ocena stężenia Gb3, badanie *Eng 2001* (publikacja *Wilcox 2004* i *Germain 2007*), otwarta faza wydłużona.

Badanie	Punkt końcowy	po 6 miesiącach	po 30-36 miesiącach leczenia <sup>^</sup>		po 54 miesiącach leczenia
		łącznie	PBO/AGA-b	AGA-b/AGA-b	łącznie
<i>Eng 2001</i>	stężenie Gb3 w osoczu [μg/ml]	spadek do wartości prawidłowych (≤ 7,03 μg/ml) <sup>^^</sup>	4,9	5,0	utrzymanie się wartości prawidłowych <sup>^^</sup>
	normalizacja stężenia Gb3 w osoczu (%)	bd.	40/47 (94%)		bd.

<sup>^</sup> dane z publikacji *Wilcox 2004*;<sup>^^</sup> dane z publikacji *Germain 2007*.

### 5.4.6 Ocena spichrzania Gb3

W badaniu *Eng 2001* przedstawiono także ocenę spichrzania Gb3 w poszczególnych narządach. Głównym punktem końcowym próby był odsetek chorych, u których nie stwierdzono spichrzania Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym w biopsji nerki w 20. tygodniu leczenia po 11 wlewach. Jak wynika z danych przedstawionych w kolejnej tabeli, prawdopodobieństwo uzyskania braku spichrzania Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym biopsji nerki było istotnie, 41 razy większe podczas terapii AGA-b w odniesieniu do placebo, RB = 41 (95% CI: 2,60; 647,40), NNH = 2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,001$ .

Tabela 29. Liczba i odsetek chorych, u których nie stwierdzono spichrzania Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym w biopsji nerki w badaniu *Eng 2001*; porównanie AGA-b z PBO.

Badanie	AGA-b (N = 29)		PBO (N = 29)		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n	%	n	%		
<i>Eng 2001</i>	20^^	69%*	0	0%	<b>41,00 (2,60; 647,40)</b> <b>p = 0,0083;</b> <b>p &lt; 0,001^</b>	<b>0,69 (0,52; 0,86)</b> <b>NNH = 2 (2; 2)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość podana w publikacji; badacze potwierdzili wynik w dodatkowej analizie wrażliwości ( $p < 0,005$ );

^^ u pozostałych 8 pacjentów otrzymujących AGA-b zmiany biopsji oceniono na 1 punkt, zaś jednemu z powodu zaginięcia biopsji przyznano punktację 3.

Odsetek ten zwiększył się w otwartej fazie wydłużonej badania, w której wszyscy pacjenci otrzymali terapię AGA-b. Według najnowszych danych przedstawionych w publikacji *Germain 2007*, po 6 miesiącach jej trwania, w biopsji nerki nie odnotowano spichrzania Gb3 u 96% chorych, a po 54 miesiącach u 100% pacjentów. Równie wysoki odsetek braku spichrzania Gb3 stwierdzono w przypadku biopsji serca i skóry, gdzie po 6 miesiącach stwierdzono go u 80% i 96%, a po 54 – u 75% i 86% chorych.

Tabela 30. Liczba i odsetek chorych, u których nie stwierdzono spichrzania Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym w biopsji nerki, serca i skóry w badaniu *Eng 2001* (publikacje *Eng 2001* i *Germain 2007*); otwarta faza wydłużona.

Badanie	brak spichrzania Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym biopsji	AGA-b (N = 29)		PBO (N = 29)		łącznie (N = 58, leczeni AGA-b po 6 miesiącach otwartej fazy wydłużonej)^^^		łącznie, po 6 miesiącach otwartej fazy wydłużonej^^^		łącznie, po 54 miesiącach otwartej fazy wydłużonej^^^	
		n/N^	%	n/N^	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<i>Eng 2001</i>	nerki	20/21	95%	22/22	100%	42/43	98%	47/49	96%*	8/8	100%*
	serca	14/17	82%	10/15	67%	24/32	75%	32/40	80%*	6/8**	75%*
	skóry	23/24	96%	22/23	96%	45/47	96%#	51/53	96%*#	31/36	86%***#

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dwóch pozostałych pacjentów uzyskało punktację 1 (łagodna), żaden z pacjentów nie doświadczył podczas trwania badania ciężkiego sercowego AE;

- \*\*\* u pozostałych 5 pacjentów stwierdzono punktacją 1 – uległa ona zmniejszeniu w porównaniu do wartości przed zastosowaniem terapii ERT (u 3 chorych z punktacją 2, u 2 z punktacją 3);
- ^ liczba chorych z wykonaną biopsją w 12. miesiącu terapii;
- ^^ publikacja *Eng 2001*;
- ^^^ publikacja *Germain 2007*;
- # w publikacji *Wilcox 2004* przedstawiono dane na temat tego odsetka dla obu grup (PBO/AGA-b i AGA-b/AGA-b) po 6/12, 12/18, 18/24 i 30/36 miesiącach leczenia AGA-b w zależności od grupy – wynosił on odpowiednio 96% i 96%, 100% i 96%, 91% i 88% oraz 95% i 100% (w ostatnim punkcie czasowym tylko jeden pacjent otrzymał punktację 1 (wyjściowa wartość wynosiła u niego 2)).

Ponadto w omawianej próbie zaprezentowano także średnią zmianę punktacji oceniającej spichrzanie Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym w biopsji nerki, serca lub skóry. We wszystkich tych narządach zaobserwowano istotną redukcję tej punktacji, co oznaczało mniejsze spichrzanie Gb3 w grupie pacjentów otrzymujących agalzydazę beta w porównaniu do placebo, odpowiednio MD = -1,5 (95% CI: -2,09; -0,91), MD = -0,80 (95% CI: -1,19; -0,41),  $p < 0,0001$  i MD = -2,00 (95% CI: -2,44; -1,56), dla wszystkich  $p < 0,0001$ . Także punktacja oceniająca łącznie zmianę spichrzania Gb3 w wymienionych narządach uległa redukcji w grupie AGA-b w porównaniu do niewielkiego wzrostu obserwowanego w grupie placebo – różnice te były istotne statystycznie, MD = -4,30 (95% CI: -5,28; -3,32),  $p < 0,0001$ .

Tabela 31. Średnia zmiana punktacji oceniającej spichrzanie Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym w biopsji nerki, serca lub skóry w badaniu *Eng 2001*; porównanie AGA-b z PBO.

Badanie	Średnia zmiana punktacji oceniającej spichrzanie Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym w biopsji	AGA-b (N = 29)			PBO (N = 29)			MD (95% CI), p*
		średnia w.p., (SD)	średnia w.k. (SD)	różnica (SD)	średnia w.p. (SD)	średnia w.k. (SD)	różnica (SD)	
<i>Eng 2001</i>	nerki	1,9 (0,8)	0,4 (0,7)	-1,6 (1,2)	2,2 (0,7)	2,1 (0,8)	-0,1 (1,1)	-1,50 (-2,09; -0,91) $p < 0,0001$ ; $p < 0,001^{\wedge}$
	serca	0,9 (0,4)	0,3 (0,5)	-0,6 (0,7)	0,9 (0,5)	1,2 (0,6)	0,2 (0,8)	-0,80 (-1,19; -0,41) $p < 0,0001$ ; $p < 0,001^{\wedge}$
	skóry	2,1 (0,7)	0,0 (0,0)	-2,1 (0,7)	2,3 (0,8)	2,2 (0,7)	-0,1 (1,0)	-2,00 (-2,44; -1,56) $p < 0,0001$ ; $p < 0,001^{\wedge}$
	ogółem	4,9 (1,5)	0,7 (0,8)	-4,2 (1,8)	5,4 (1,4)	5,5 (1,6)	0,1 (2,0)	-4,30 (-5,28; -3,32) $p < 0,0001$ ; $p < 0,001^{\wedge}$

<sup>^</sup> wartość podana w publikacji.

## 5.4.7 Ocena bólu

### 5.4.7.1 Kwestionariusz The Brief Pain Inventory

W badaniu *Schiffmann 2001* przedstawiono ocenę bólu neuropatycznego za pomocą skróconego kwestionariusza oceny bólu (BPI, z ang. *The Brief Pain Inventory*). Szczegółowe dane na ten temat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zestawienie wyników oceny bólu neuropatycznego (BPI) w badaniu *Schiffmann 2001*; porównanie AGA-a z PBO.

Badanie	Punkt końcowy	AGA-a (N = 14)			PBO (N = 12)			MD (95% CI)*, p, dla wartości końcowej
		średnia w.p. (SD*)	średnia w.k. (SD*)	zmiana*	średnia w.p. (SD*)	średnia w.k. (SD*)	zmiana*	
<i>Schiffmann 2001</i>	BPI, ocena najsilniejszego natężenia bólu bez stosowania leków przeciwbólowych <sup>^</sup>	6,24 (1,61)	4,25 (2,81)	-1,99	7,30 (2,04)	6,81 (2,25)	-0,49	-2,56 (-4,51; -0,61) p = 0,0099; p = 0,02 <sup>a</sup>
	BPI, typowe natężenie bólu	3,8 (1,65)	2,7 (2,02)	-1,1	5,4 (1,56)	4,7 (2,25)	-0,7	-2,00 (-3,66; -0,34) p = 0,0179; p = 0,02 <sup>a</sup>
	BPI, ocena wpływu bólu na funkcjonowanie	3,2 (2,06)	2,1 (2,10)	-1,1	4,8 (2,04)	4,2 (2,56)	-0,6	-2,10 (-3,92; -0,28) p = 0,0236; p = 0,05 <sup>a</sup>

w.p. wartość początkowa;

w.k. wartość końcowa, 6. miesiąc;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu; nie stwierdzono istotnych różnic między chorymi z reakcjami związanymi z wlewem, a chorymi bez nich;

<sup>a</sup> wartość podana w publikacji *Schiffmann 2001*.

W badaniu *Schiffmann 2001* w grupie AGA-a odnotowano liczbowo większą redukcję we wszystkich podskalach BPI w porównaniu do placebo. Końcowa punktacja oceniająca najsilniejsze natężenia bólu neuropatycznego w okresie bez stosowania leków przeciwbólowych, typowe natężenie bólu i jakość życia związaną z bólem była istotnie niższa u chorych z grupy agalzydazy alfa w porównaniu do pacjentów z grupy placebo, odpowiednio MD = -2,56 (95% CI: -4,51; -0,61) punktu, p = 0,0099, MD = -2,00 (95% CI: -3,66; 0,34), p = 0,0179 oraz MD = -2,1 (95% CI: -3,92; -0,28), p = 0,0236.

W otwartej fazie wydłużonej (opisanej w publikacji *Schiffmann 2003*, do 3 lat stosowania AGA-a) podano, że u pacjentów z grupy placebo w fazie z podwójnym zaślepieniem po 6 miesiącach terapii agalzydazą alfa punktacja oceniająca najsilniejszy ból w okresie bez stosowania leków przeciwbólowych spadła do wartości obserwowanych w grupie chorych otrzymujących wyjściowo AGA-a (średni spadek wyniósł 2,6 [SD: 0,9] punktu). W kolejnych miesiącach nie odnotowano dalszej redukcji. Jednak ogólna punktacja oceniająca

ca najsilniejszy ból w obu grupach pacjentów (AGA-a/AGA-a i PBO/AGA-a) uległa istotnej redukcji o 1,9 (SD: 0,53) punktu,  $p = 0,003$ . U pacjentów, którzy przeszli z placebo na leczenie ERT, punktacja oceniająca typowe natężenie bólu także uległa w otwartej fazie wydłużonej znamiennej redukcji – po 6 miesiącach średnie zmniejszenie wyniosło 2,0 (SD: 0,72) punkty,  $p = 0,014$  – co utrzymało się w kolejnych 6 miesiącach ( $p = 0,022$ ). Podobnie było w przypadku oceny bólu wpływającego na jakość życia – po 6 miesiącach redukcja wyniosła 2,0 (SD: 0,68) punkty,  $p = 0,015$ , co utrzymało się w kolejnych 6 miesiącach otwartej fazy wydłużonej. Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów leczonych AGA-a w fazie wydłużonej, jakość życia zależna od bólu uległa znamiennej poprawie – punktacja oceniająca ból wpływający na funkcjonowanie chorego uległa redukcji o 1,2 (SD: 0,48) punktu,  $p = 0,012$ .

#### 5.4.7.2 Kwestionariusz McGilla

Ocenę bólu z zastosowaniem kwestionariusza McGilla przeprowadzono w próbie *Eng 2001*, w której porównywano AGA-b z PBO. W obu wyróżnionych grupach odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie odczuwania bólu we wszystkich analizowanych domenach (ból czuciowy, ból afektywny, ból mierzony za pomocą wzrokowej skali analogowej, aktualna intensywność bólu oraz ocena bólu łącznie). Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami leczenia w ocenie bólu ( $p > 0,05$  dla wszystkich analizowanych domen).

W otwartej fazie wydłużonej (publikacja *Wilcox 2004*) punktacja oceniająca ból utrzymała się na niskim poziomie. Zaznaczono, że punktacja ta u włączonych chorych była wyjściowo niska (2,0 punkty w grupie PBO/AGA-b i 4,1 punktu w grupie AGA-b/AGA-b; najwyższa wartość wyniosła 45).

W dalszych miesiącach wydłużonej fazy otwartej badacze podali, że u pacjentów, którzy raportowali ból przed rozpoczęciem terapii (punktacja  $> 0$ ), średnia punktacja oceniająca aktualną intensywność bólu zmniejszyła się istotnie statystycznie z 1,56 punktu przed terapią do 0,93 po terapii ( $p = 0,016$ ). U tych pacjentów stwierdzono również znamienne statystycznie zmniejszenie bólu mierzonego za pomocą wzrokowej skali analogowej w 54. miesiącu terapii ( $p = 0,007$ ).

#### 5.4.8 Ocena stosowania leków przeciwbólowych

Dane na temat zużycia leków przeciwbólowych przedstawione w próbie *Schiffmann 2001* zamieszczone zostały w tabeli poniżej.

Tabela 33. Przerwanie stosowania leków przeciwbólowych, badanie *Schiffmann 2001*, porównanie AGA-a z PBO.

Badanie	punkt końcowy	AGA-a, N = 11	PBO, N = 11	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Schiffmann 2001</i>	liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie przeciwbólowe**	n (%*) 4 (36,4%)	n (%*) 0 (0%) <sup>^</sup>	9,00 (0,54; 149,50) p = 0,1254; p = 0,03 <sup>^^</sup>	<b>0,36 (0,07; 0,66)</b> p = 0,0162
	średni czas do zaprzestania stosowania leków przeciwbólowych [dni]	30,5		-	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* wyjściowo leki przeciwbólowe otrzymywało 11 pacjentów z grupy AGA-a i 11 chorych z grupy PBO;

<sup>^</sup> przyjęto, że brak informacji na temat przerywania stosowania leków przeciwbólowych w grupie placebo oznacza, że nie nastąpiło to u żadnego pacjenta;<sup>^^</sup> wartość podana w publikacji.

Na podstawie danych z próby *Schiffmann 2001* autorzy niniejszego raportu nie stwierdzili istotnych różnic w częstości przerywania leczenia przeciwbólowego między pacjentami z grupy AGA-a a PBO, RB = 9,00 (95% CI: 0,54; 149,50), p = 0,1254. Badacze podali jednak w publikacji, że różnice te były znamienne statystycznie (p = 0,03, należy zaznaczyć, że autorzy wykonywali obliczenia z wykorzystaniem testu log-rank, co mogło wpłynąć na różnicę w ocenie istotności wyniku). Średnia liczba dni do zaprzestania stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z grupy AGA-a wyniosła 30,5.

Ponadto w badaniu podano także informacje na temat średniej liczby dni pozostawania bez leków przeciwbólowych u pacjentów stosujących je wyjściowo.

Tabela 34. Średnia czas pozostawania bez leków przeciwbólowych, *Schiffmann 2001*, AGA-a vs PBO.

Badanie	Punkt końcowy	AGA-a, N = 11		PBO, N = 11		MD (95% CI)*
		N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	
<i>Schiffmann 2001</i>	średnia czas pozostawania bez leków przeciwbólowych	11	74,50 (74,62)	11	12,90 (20,26)	<b>61,60 (15,91; 107,29)</b> p = 0,0082; p = 0,02 <sup>^</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> wartość podana w publikacji.

Odnotowano, że średni czas pozostawania bez leków przeciwbólowych był znamienne, o 61,6 dnia większa w grupie pacjentów otrzymujących AGA-a w porównaniu do grupy PBO, MD = 61,60 (95% CI: 15,91; 107,29), p = 0,0082.

W otwartej fazie wydłużonej badania *Schiffmann 2001* (do 3 lat terapii AGA-a, opisana w publikacji *Schiffmann 2003*) zastosowana terapia umożliwiła całkowite wycofanie leków przeciwbólowych u dwóch dodatkowych pacjentów. Dwudziestu dwóch chorych, którzy przyjmowali takie leczenie, było w stanie



w okresie do 18 miesięcy terapii AGA-a zaprzestać stosowania leków przeciwbólowych na średnio 94 (SD: 23) dni.

Informacje na temat zużycia leków przeciwbólowych odnaleziono także w próbie *Eng 2001*, porównującej AGA-b z PBO. Dotyczyły one jednak tylko otwartej fazy wydłużonej tego badania. Począwszy od jej 24. tygodnia pacjenci raportowali zużycie leków przeciwbólowych w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Czterech chorych z grupy AGA-b/AGA-b oraz 1 pacjent z grupy PBO/AGA-b zaprzestali używania wszystkich leków przeciwbólowych między 27. a 30. miesiącem. Z kolei redukcję dawki lub częstości przyjmowania leków przeciwbólowych odnotowano u 4 chorych z grupy AGA-b/AGA-b i 2 pacjentów z grupy PBO/AGA-b. Jednak większość, 34 chorych, wciąż w razie konieczności przyjmowała leki przeciwbólne (*Wilcox 2004*).

### 5.4.9 Ocena masy ciała

W badaniach *Hughes 2008* i *Schiffmann 2001* przedstawiono wpływ stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w postaci agalzydazy-alfa na zmianę masy ciała – wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Ocena masy ciała, badanie *Hughes 2008* i *Schiffman 2001*, porównanie AGA-a vs PBO.

Badanie	Punkt końcowy	AGA-a			PBO			MD (95% CI)*, p
		N	średnia w.p. (SD)	zmiana (SD)	N	średnia w.p. (SD)	zmiana (SD)	
<i>Schiffmann 2001</i>	masa ciała [kg]	14**	73,4 (3,3)	1,5 (0,6)	12**	73,8 (4,8)	-1,4 (1,3)	<b>2,90</b> <b>(2,10; 3,70)</b> <b>p &lt; 0,0001;</b> p = 0,02 <sup>a</sup>
		<i>Hughes 2008</i>	7**	72,5 (10,58)	0,7 (1,85*); p = 0,345 <sup>a</sup>	8**	69,6 (17,25*)	1,3 (1,41*); p = 0,047 <sup>a</sup>

w.p. wartość początkowa;

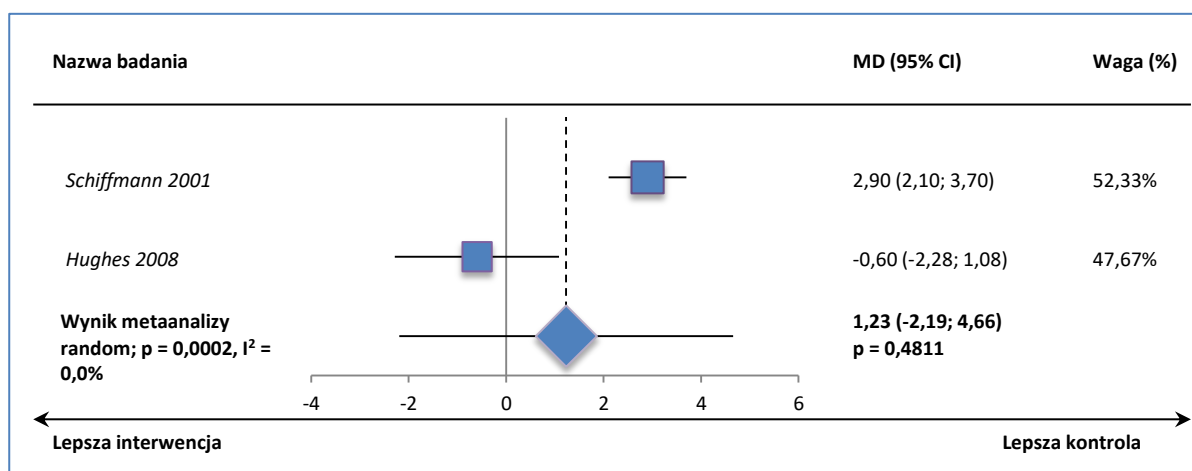
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* założono, że w ocenie masy ciała uwzględniono wszystkich pacjentów;

<sup>a</sup> wartość podana w publikacji.

W próbie *Schiffmann 2001* podano, że u chorych stosujących AGA-a nastąpiła zwiększenie masy ciała w porównaniu do jej spadku u pacjentów z grupy placebo – różnice te były znamienne (p = 0,02). Metaanaliza danych z obu badań wskazuje na brak istotnych różnic między AGA-a a placebo pod względem zmiany masy ciała, MD = 1,23 (95% CI: -2,19; 4,66), p = 0,4811. Wynik obliczeń, wykonanych z uwagi na znamienne heterogeniczność danych modelem efektów losowych, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Metaanaliza średnich zmian masy ciała, badania *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*, porównanie AGA-a vs PBO.



#### 5.4.10 Ocena czucia ciepła i zimna oraz czucia wibracji

W badaniu *Schiffmann 2001* (publikacja *Schiffmann 2003*) przeprowadzono także ocenę czucia ciepła i zimna na ręce, stopie i udzie oraz czucia wibracji na paliczkach dalszych palucha i palca wskazującego. Po 6 miesiącach stosowania AGA-a nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do grupy placebo w żadnej z analizowanych modalności sensorycznych. Jednak w okresie 3 lat stosowania ERT u wszystkich pacjentów nastąpiła znamienna redukcja wartości progu detekcji ciepła i zimna na stopie w obu analizowanych grupach, odpowiednio  $p < 0,001$  i  $p = 0,006$  oraz wartości progu detekcji ciepła na udzie,  $p = 0,03$ . Zaobserwowano również trend w kierunku obniżenia progu detekcji zimna na ręce ( $p = 0,08$ ). Ponadto przez 3 lata stosowania AGA-a nie stwierdzono znamiennych zmian w ocenie czucia wibracji na ręce, ale odnotowano istotny wzrost czucia wibracji na stopie ( $p = 0,006$ ).

#### 5.4.11 Ocena przewodnictwa nerwowego

Analizę powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniu *Schiffmann 2001* (publikacja *Schiffmann 2003*). Badanie przewodnictwa nerwowego przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia i po 2,5 roku terapii AGA-a w obrębie nerwu czuciowego pośrodkowego, promieniowego, łokciowego i łydkowego oraz pośrodkowego i strzałkowego nerwu motorycznego. Nie stwierdzono istotnych zmian w przewodnictwie nerwowym przed i po zastosowaniu agalzydazy alfa.

### 5.4.12 Ocena wydzielania potu

W fazie otwartej próby *Schiffmann 2001* (publikacja *Schiffmann 2003*) przedstawiono również ocenę wydzielania potu (3 lata od rozpoczęcia terapii) za pomocą testu QSART (z ang. *Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test*), który stymuluje autonomiczny układ nerwowy jednostki poprzez stymulację gruczołów potowych. Przeprowadzono ją tylko w fazie otwartej, ponieważ na wcześniejszym etapie badania narzędzie nie było dostępne dla badaczy. Chorych poddawano ocenie przed i 24-48 godzin od wlewu leku. Pozyskane dane przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 36. Pomiar pocenia się, *Schiffmann 2001* (publikacja *Schiffmann 2003*), AGA-a vs PBO.

Badanie	Punkt końcowy	Przed wlewem		Po wlewie (24-72 godz.)		MD (95% CI)*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
<i>Schiffmann 2001</i>	objętość wydzielanego potu $\mu\text{l}/\text{mm}^2$	17	0,24 (0,33)	17	0,57 (0,71)	-0,33 (-0,70; 0,04) p = 0,0822; <b>p = 0,04<sup>^</sup></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> wartość podana w publikacji.

Autorzy badania podali, że w badaniu nastąpiła istotna poprawa potliwości, a więc zwiększenie objętości wydzielanego potu ( $p = 0,04$ ) – wyniki obliczeń przeprowadzone przez autorów raportu wskazują, że różnice te nie były znamienne. Efekt terapeutyczny utrzymywał się w okresie 7 dni, a następnie ilości wydzielanego potu wróciły do wartości sprzed wlewu. U 7 chorych nie stwierdzono odpowiedzi w tym zakresie po podaniu AGA-a.

### 5.4.13 Ocena jakości życia

W badaniu *Eng 2001* podano, że u chorych otrzymujących AGA-b stwierdzono istotną poprawę wskaźnika funkcjonowania fizycznego oraz ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych kwestionariusza SF-36. Z kolei w grupie placebo znamienne poprawa dotyczyła wskaźnika funkcjonowania fizycznego oraz dolegliwości bólowych.

W wydłużonej fazie otwartej lekką poprawę obserwowano dla większości wskaźników kwestionariusza SF-36, jednak zmiany te nie były istotne statystycznie (*Wilcox 2004*).

Po 54 miesiącach terapii AGA-b u pacjentów z punktacją  $<100$  w trakcie pierwszego pomiaru przed terapią, odnotowano istotną poprawę wskaźnika funkcjonowania fizycznego, a ponadto poprawę w zakresie ograniczenia w pełnieniu ról, wynikającego z problemów emocjonalnych, dolegliwości bólowych oraz wystandaryzowanego fizycznego komponentu tego kwestionariusza, odpowiednio  $p = 0,015$ ,  $p = 0,031$ ,

$p = 0,003$  i  $p = 0,006$ . Łagodną poprawę obserwowano również dla pozostałych wskaźników skali SF-36, jednak zmiany te nie były znamienne statystycznie (*Germain 2007*).

## 5.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono we wszystkich badaniach z randomizacją włączonych do oceny enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu do placebo. Osobno przedstawiono dane dla agalzydazy alfa (badania *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*), a osobno dla agalzydazy beta (próby *Banikazemi 2007* i *Eng 2001*).

### 5.5.1 Ocena bezpieczeństwa AGA-a

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat bezpieczeństwa stosowania agalzydazy alfa pochodzące z fazy z podwójnym zaślepieniem z próby *Schiffmann 2001*. Założono, że brak informacji na temat poszczególnych AEs w drugiej z wyróżnionej w badaniu grup oznacza, że takie AEs nie wystąpiły u chorych.

Tabela 37. Liczba i odsetek chorych z AEs; AGA-a vs PBO; badanie *Schiffmann 2001*.

AEs	AGA-a		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializy otrzewnowej (w czasie badania, jak podczas ostatniej wizyty)	14	0 (0,0%)	11	1 (9,1%)	0,27 (0,01; 5,97) p = 0,4047	-0,09 (-0,30; 0,12) p = 0,3917
łagodne reakcje związane z wlewem (głównie dreszcze [rigors] w ciągu 45 minut od podania)^	14	8 (57,1%)	11	0 (0,0%)	13,60 (0,87; 212,59) p = 0,0628	0,57 (0,30; 0,85) p = 0,0000
niskie miano (około 1:10) przeciwciał IgG^^	14	3 (21,4%)	11	0 (0,0%)	5,60 (0,32; 98,21) p = 0,2385	0,21 (-0,03; 0,46) p = 0,0827
miano przeciwciał IgG około 1:2	14	9 (64,3%)	11	0 (0,0%)	15,20 (0,98; 235,55) p = 0,0516	0,64 (0,37; 0,91) p = 0,0000

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ ustępowały po zastosowaniu leków antyhistaminowych i niskich dawek kortykosteroidów; wszyscy pacjenci, u których stwierdzono takie AEs kontynuowali przyjmowanie leku ze zredukowaną szybkością wlewu – kolejne reakcje związane z wlewem były ogólnie łagodniejsze niż reakcje początkowe;

^^ nie stwierdzono, aby niskie miały istotnie kliniczny wpływ na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa; obecność przeciwciał nie była również skorelowana z częstością reakcji związanych z wlewem.

W badaniu *Schiffmann 2001* nie stwierdzono istotnych różnic między AGA-a i PBO w częstości występowania schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy, łagodnych reakcji związanych z wlewem, jak i niskiego miana (około 1:10) oraz miana około 1:2 przeciwciał IgG. Podkreślono, że lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. W fazie dodatkowej tej próby (opisanej w publikacji *Schiffmann 2006*) lek również

był dobrze tolerowany, a badacze zaznaczyli, że profil obserwowanych zdarzeń niepożądanych był zgodny z naturalnym przebiegiem schorzenia i większość z nich nie była związana z prowadzoną terapią. Najczęstsze AEs obserwowane w okresie 4-4,5 roku otwartej fazy wydłużonej przedstawiono w tabeli poniżej. Jak podali autorzy, z wyjątkiem reakcji związanych z wlewem, żadne z ciężkich lub innych niż ciężkie AEs nie zostało uznane przez nich za związane z prowadzoną terapią.

Tabela 38. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AGA-a; otwarta faza wydłużona badania Schiffmann 2001 (publikacja Schiffmann 2006).

AEs	N	AGA-a
		n (%*)
reakcje związane z wlewem		13 (52%)
zdarzenie naczyniowo-mózgowe lub przemijający atak niedokrwienny	25	4 (16%)
zawał serca wymagający zastosowania pomostowania		1 (4%)
wykonanie angioplastyki wieńcowej		1 (4%)

Reakcje związane z wlewem występowały w trakcie lub krótko po jednym lub wielu podaniach leku i przeważnie były to zaczerwienie twarzy i dreszcze (*rigors*). W odniesieniu do częstości i wielkości wlewu, zastosowane w fazie z podwójnym zaślepieniem (0,2 mg/kg AGA-a przez 20 min) w fazie wydłużonej wlewy były dłuższe (od 20 do 40 min), a wszyscy pacjenci, którzy wcześniej raportowali reakcje związane z wlewem, otrzymali premedykację doustnymi antagonistami receptora H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> i/lub steroidami. U żadnego chorego wlewy nie zostały całkowicie przerwane z powodu reakcji związanych z podaniem leku. Autorzy badania podali także, że 22 chorych otrzymywało w otwartej fazie wydłużonej lek w warunkach domowych (łącznie 1528 wlewów). Pielęgniarki, sprawdzające podanie leku w domu, nie zgłosiły żadnych innych zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza wystąpienia nowych reakcji, związanych z wlewem, po przejściu na terapię domową. Dodatkowo badacze podali, że nie stwierdzono przypadków zgonu ani wycofania z badania z powodu AEs.

W obu badaniach (*Hughes 2008* i *Schiffmann 2001*) u żadnego z pacjentów nie stwierdzono przeciwciał IgE, IgA lub IgM przeciwko AGA-a. W badaniu *Hughes 2008* przeciwciała IgG przeciwko AGA-a w co najmniej jednym punkcie czasowym badania stwierdzono u 3 pacjentów. U chorych z badania *Schiffmann 2001*, którzy rozwinęli odpowiedź immunologiczną względem AGA-a, obserwowano spadek miana przeciwciał (u chorych następowała desensytyzacja). Autorzy próby podali, że wykryte niskie miano przeciwciał nie miało klinicznie istotnego wpływu na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa AGA-a oraz, że obec-

ność przeciwciał nie korelowała ze wzrostem reakcji związanych z wlewem. W otwartej fazie wydłużonej próby *Schiffmann 2001* u 14/25 (56%) analizowanych chorych stwierdzono serokonwersję w co najmniej jednym punkcie czasowym badania (u 8 chorych utrzymała się ona do końca trwania badania). Badacze zaznaczyli też, że status miana przeciwciał nie miał wpływu na czynność nerek w okresie obserwacji.

Bezpieczeństwo w badaniu *Hughes 2008* przedstawiono łącznie dla 6-miesięcznej fazy z podwójnym zaślepieniem i grupą placebo, jak i otwartej fazy wydłużonej, gdzie 10 chorych otrzymywało AGA-a przez dodatkowe 2 lata. Badacze podali, że wlewy leku były dobrze tolerowane. Tylko 1 pacjent w okresie 131 tygodni trwania próby doświadczył reakcji związanych z wlewem (zastosowano u niego dożylny hydrokortyzon i doustne leki antyhistaminowe). Przeciwciała IgG przeciwko agalzydazie alfa odnotowano u 3 pacjentów w jednym lub więcej punktach pomiarowych próby. Nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Również u 10 pacjentów, którzy otrzymali ostatnie 12-18 wlewów AGA-a w domu, nie odnotowano ciężkich AEs ani przerwania podawania leku z powodu zdarzeń niepożądanych.

## 5.5.2 Ocena bezpieczeństwa AGA-b

### 5.5.2.1 Poszczególne AEs

Znacznie szerzej, niż w badaniach oceniających AGA-a przedstawiono bezpieczeństwo w próbach, w których stosowano AGA-b. W tabeli poniżej zebrano informacje na temat AEs, obserwowanych w fazach podwójnie zaślepionych prób *Banikazemi 2007* oraz *Eng 2001*, oraz otwartych fazach wydłużonych tych badań.

Tabela 39. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs (co najmniej 10% w grupie AGA-b w przypadku faz z podwójnym zaślepieniem); AGA-b vs PBO lub AGA-b; badania *Banikazemi 2007* i *Eng 2001*.

AEs	Badanie	AGA-b		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Otwarta faza wydłużona badania <i>Eng 2001</i> (N=58), n (%) (54 mies. leczenia, publikacja <i>Germanin 2007</i> )	Chorzy, którzy po wystąpieniu ocenianego zdarzenia klinicznego przeszli na leczenie AGA-b (N=12), n (%) (badanie <i>Banikazemi 2007</i> )
		N	n (%)	N	n (%)				
ból głowy	<i>Banikazemi 2007</i>	51	22 (43%)	31	7 (23%)	1,91 (0,93; 3,94) p = 0,0797	<b>0,21 (0,01; 0,41)</b> <b>p = 0,0443</b>	bd.	2 (17%)
	<i>Eng 2001</i>	29	5 (17%)	29	2 (7%)	2,50 (0,53; 11,86) p = 0,2487	0,10 (-0,06; 0,27) p = 0,2207	17 (29%)	bd.
	Wynik metaanalizy: <i>fixed</i> (p = 0,7581), I <sup>2</sup> = 0,0%						<b>2,02 (1,05; 3,90), p = 0,0360,</b> <b>NNH = 7 (95% CI: 4; 37)</b>		–
dreszcze	<i>Banikazemi 2007</i>	51	20 (39%)	31	5 (16%)	<b>2,43 (1,02; 5,82)</b>	<b>0,23 (0,04; 0,42)</b> <b>NNH = 5 (3; 23)</b>	bd.	1 (8%)

AEs	Badanie	AGA-b		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Otwarta faza wydłużona badania Eng 2001 (N=58), n (%) (54 mies. leczenia, publikacja Germain 2007)	Chorzy, którzy po wystąpieniu ocenianego zdarzenia klinicznego przeszli na leczenie AGA-b (N=12), n (%) (badanie Banikazemi 2007)
		N	n (%)	N	n (%)				
(rigors)						<b>p = 0,0459</b>	<b>p = 0,0152</b>		
	Eng 2001	29	14 (48%)	29	0 (0%)	<b>29,00 (1,81; 464,38)</b> <b>p = 0,0173;</b> <b>p = 0,004**</b>	<b>0,48 (0,30; 0,67)</b> <b>NNH = 3 (2; 4)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	34 (59%)	bd.
<u>Wynik metaanalizy: random</u> (p = 0,0571), I <sup>2</sup> = 72,4%						6,34 (0,43; 93,75), p = 0,1789			–
	Banikazemi 2007	51	19 (37%)	31	9 (29%)	1,28 (0,67; 2,47) p = 0,4559	0,08 (-0,13; 0,29) p = 0,4378	bd.	1 (8%)
gorączka	Eng 2001	29	7 (24%)	29	1 (3%)	7,00 (0,92; 53,36) p = 0,0604; <b>p = 0,024**</b>	<b>0,21 (0,04; 0,38)</b> <b>p = 0,0166</b>	21 (36%)	bd.
<u>Wynik metaanalizy: fixed</u> (p = 0,1033), I <sup>2</sup> = 62,3%						1,75 (0,95; 3,23), p = 0,0731			–
ból związany z chorobą Fabry'ego	Banikazemi 2007	51	13 (25%)	31	7 (23%)	1,13 (0,51; 2,52) p = 0,7674	0,03 (-0,16; 0,22) p = 0,7637	bd.	2 (17%)
	Eng 2001	29	3 (10%)	29	1 (3%)	3,00 (0,33; 27,18) p = 0,3286	0,07 (-0,06; 0,20) p = 0,2955	12 (21%) <sup>^^</sup>	bd.
<u>Wynik metaanalizy: fixed</u> (p = 0,4098), I <sup>2</sup> = 0,0%						1,32 (0,63; 2,79), p = 0,4653			–
	Banikazemi 2007	51	8 (16%)	31	3 (10%)	1,62 (0,46; 5,66) p = 0,4487	0,06 (-0,08; 0,20) p = 0,4141	bd.	3 (25%)
nadciśnienie	Eng 2001	29	3 (10%)	29	0 (0%)	7,00 (0,38; 129,74) p = 0,1915	0,10 (-0,02; 0,23) p = 0,1011	7 (12%)	bd.
<u>Wynik metaanalizy: fixed</u> (p = 0,3559), I <sup>2</sup> = 0,0%						2,28 (0,75; 6,95), p = 0,1489			–
dreszcze (chills)	Eng 2001	29	4 (14%)	29	0 (0%)	9,00 (0,51; 159,94) p = 0,1345	<b>0,14 (0,00; 0,27)</b> <b>p = 0,0464</b>	bd.	bd.
jakiegokolwiek		51 (100%)		30 (97%)		1,04 (0,96; 1,13) p = 0,3557	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4170		10 (83%)
ciężkie <sup>^</sup>		18 (35%)		10 (32%)		1,09 (0,58; 2,06) p = 0,7800	0,03 (-0,18; 0,24) p = 0,7773		3 (25%)
prowadzące do dopasowania szybkości wlewu lub tymczasowego przerwania wlewu		Banikazemi 2007	51	31				bd.	
			21 (41%)	8 (26%)		1,60 (0,81; 3,15) p = 0,1788	0,15 (-0,05; 0,36) p = 0,1414		3 (25%)

AEs	Badanie	AGA-b		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Otwarta faza wydłużona badania Eng 2001 (N=58), n (%) (54 mies. leczenia, publikacja Germain 2007)	Chorzy, którzy po wystąpieniu ocenianego zdarzenia klinicznego przeszli na leczenie AGA-b (N=12), n (%) (badanie Banikazemi 2007)
		N	n (%)	N	n (%)				
prowadzące do przerwania terapii		4 (8%)		1 (3%)		2,43 (0,28; 20,78) p = 0,4170	0,05 (-0,05; 0,14) p = 0,3484		0 (0%)
związane z leczeniem		31 (61%)		10 (32%)		<b>1,88 (1,08; 3,28)</b> p = 0,0254	<b>0,29 (0,07; 0,50)</b> NNH = 4 (3; 14) p = 0,0084		bd.
katar		29 (57%)		13 (42%)		1,36 (0,84; 2,19) p = 0,2121	0,15 (-0,07; 0,37) p = 0,1847	10 (17%)	2 (17%)
kaszel		25 (49%)		11 (35%)		1,38 (0,80; 2,40) p = 0,2504	0,14 (-0,08; 0,35) p = 0,2220		2 (17%)
zakażenie górnych dróg oddechowych		22 (43%)		7 (23%)		1,91 (0,93; 3,94) p = 0,0797	<b>0,21 (0,01; 0,41)</b> p = 0,0443	bd.	3 (25%)
ból pleców		18 (35%)		4 (13%)		<b>2,74 (1,02; 7,34)</b> p = 0,0457	<b>0,22 (0,05; 0,40)</b> NNH = 5 (3; 22) p = 0,0129		1 (8%)
zmęczenie		17 (33%)		4 (13%)		2,58 (0,96; 6,98) p = 0,0612	<b>0,20 (0,03; 0,38)</b> p = 0,0222		0 (0%)
wymioty		15 (29%)		8 (26%)		1,14 (0,55; 2,37) p = 0,7265	0,04 (-0,16; 0,23) p = 0,7217	12 (21%)	1 (8%)
biegunka		14 (27%)		7 (23%)		1,22 (0,55; 2,68) p = 0,6279	0,05 (-0,14; 0,24) p = 0,6181	bd.	1 (8%)
ból mięśni		14 (27%)		6 (19%)		1,42 (0,61; 3,30) p = 0,4181	0,08 (-0,10; 0,27) p = 0,3919	8 (14%)	2 (17%)
ból		14 (27%)		6 (19%)		1,42 (0,61; 3,30) p = 0,4181	0,08 (-0,10; 0,27) p = 0,3919	bd.	2 (17%)
ból brzucha		14 (27%)		5 (16%)		1,70 (0,68; 4,26) p = 0,2564	0,11 (-0,07; 0,29) p = 0,2131	10 (17%)	3 (25%)
zapalenia gardła		13 (25%)		9 (29%)		0,88 (0,43; 1,81) p = 0,7244	-0,04 (-0,24; 0,16) p = 0,7280	bd.	1 (8%)
zawroty głowy		12 (24%)		4 (13%)		1,82 (0,64; 5,16) p = 0,2575	0,11 (-0,06; 0,27) p = 0,2090		1 (8%)
nudności		10 (20%)		11 (35%)		0,55 (0,27; 1,15) p = 0,1117	-0,16 (-0,36; 0,04) p = 0,1209	16 (28%)	1 (8%)
obrzęk zależny (edema-dependent)		10 (20%)		2 (6%)		3,04 (0,71; 12,97) p = 0,1332	0,13 (-0,01; 0,27) p = 0,0638	bd.	4 (33%)
niedokrwiłość		10 (20%)		1 (3%)		6,08 (0,82; 45,21) p = 0,0779	<b>0,16 (0,04; 0,29)</b> p = 0,0105		1 (8%)



AEs	Badanie	AGA-b		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Otwarta faza wydłużona badania Eng 2001 (N=58), n (%) (54 mies. leczenia, publikacja Germain 2007)	Chorzy, którzy po wystąpieniu ocenianego zdarzenia klinicznego przeszli na leczenie AGA-b (N=12), n (%) (badanie Banikazemi 2007)
		N	n (%)	N	n (%)				
zapalenie zatok		9 (18%)		6 (19%)		0,91 (0,36; 2,31) p = 0,8459	-0,02 (-0,19; 0,16) p = 0,8475		1 (8%)
ból w klatce piersiowej		9 (18%)		6 (19%)		0,91 (0,36; 2,31) p = 0,8459	-0,02 (-0,19; 0,16) p = 0,8475	21 (21%)	0 (0%)
objawy grypopodobne		9 (18%)		4 (13%)		1,37 (0,46; 4,07) p = 0,5734	0,05 (-0,11; 0,21) p = 0,5555		1 (8%)
wysypka		9 (18%)		4 (13%)		1,37 (0,46; 4,07) p = 0,5734	0,05 (-0,11; 0,21) p = 0,5555		0 (0%)
ból nóg		9 (18%)		2 (6%)		2,74 (0,63; 11,85) p = 0,1784	0,11 (-0,02; 0,25) p = 0,1060		0 (0%)
kwasica		8 (16%)		5 (16%)		0,97 (0,35; 2,71) p = 0,9575	0,00 (-0,17; 0,16) p = 0,9577		1 (8%)
niestrawność		8 (16%)		2 (6%)		2,43 (0,55; 10,72) p = 0,2406	0,09 (-0,04; 0,22) p = 0,1705	bd.	1 (8%)
parestezje		8 (16%)		1 (3%)		4,86 (0,64; 37,04) p = 0,1268	<b>0,12 (0,01; 0,24)</b> <b>p = 0,0378</b>		1 (8%)
otarcia		8 (16%)		0 (0%)		10,46 (0,62; 175,16) p = 0,1025	<b>0,16 (0,05; 0,27)</b> <b>p = 0,0049</b>		0 (0%)
choroby skóry		7 (14%)		0 (0%)		9,23 (0,55; 156,21) p = 0,1236	<b>0,14 (0,03; 0,24)</b> <b>p = 0,0102</b>		2 (17%)
świąd		7 (14%)		1 (3%)		4,25 (0,55; 32,96) p = 0,1656	0,10 (-0,01; 0,22) p = 0,0688	10 (17%)	1 (8%)
ból stawów		6 (12%)		5 (16%)		0,73 (0,24; 2,19) p = 0,5739	-0,04 (-0,20; 0,11) p = 0,5854		2 (17%)
hypoestezja		6 (12%)		3 (10%)		1,22 (0,33; 4,51) p = 0,7705	0,02 (-0,12; 0,16) p = 0,7645		1 (8%)
bezsensowność		6 (12%)		3 (10%)		1,22 (0,33; 4,51) p = 0,7705	0,02 (-0,12; 0,16) p = 0,7645		1 (8%)
tachykardia		6 (12%)		2 (6%)		1,82 (0,39; 8,48) p = 0,4436	0,05 (-0,07; 0,18) p = 0,3998	bd.	1 (8%)
wzrost stężenia azotu niebiałkowego		6 (12%)		2 (6%)		1,82 (0,39; 8,48) p = 0,4436	0,05 (-0,07; 0,18) p = 0,3998		1 (8%)
odczuwania wahań temperatury		6 (12%)		1 (3%)		3,65 (0,46; 28,89) p = 0,2204	0,09 (-0,02; 0,19) p = 0,1216	22 (38%)	1 (8%)

AEs	Badanie	AGA-b		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Otwarta faza wydłużona badania Eng 2001 (N=58), n (%) (54 mies. leczenia, publikacja Germain 2007)	Chorzy, którzy po wystąpieniu ocenianego zdarzenia klinicznego przeszli na leczenie AGA-b (N=12), n (%) (badanie Banikazemi 2007)
		N	n (%)	N	n (%)				
omdlenie		6 (12%)		1 (3%)		3,65 (0,46; 28,89) p = 0,2204	0,09 (-0,02; 0,19) p = 0,1216		0 (0%)
szum w uszach		6 (12%)		1 (3%)		3,65 (0,46; 28,89) p = 0,2204	0,09 (-0,02; 0,19) p = 0,1216		0 (0%)
uraz (injury accident)		6 (12%)		1 (3%)		3,65 (0,46; 28,89) p = 0,2204	0,09 (-0,02; 0,19) p = 0,1216		0 (0%)
nieprawidłowa czynność nerek		6 (12%)		0 (0%)		8,00 (0,47; 137,27) p = 0,1516	<b>0,12 (0,02; 0,22)</b> <b>p = 0,0206</b>		0 (0%)
niepokój		5 (10%)		3 (10%)		1,01 (0,26; 3,95) p = 0,9851	0,00 (-0,13; 0,13) p = 0,9850		1 (8%)
choroby zębów		5 (10%)		2 (6%)		1,52 (0,31; 7,36) p = 0,6032	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,5806	bd.	0 (0%)
ubytek słuchu		5 (10%)		2 (6%)		1,52 (0,31; 7,36) p = 0,6032	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,5806		0 (0%)
zapalenie oskrzeli		5 (10%)		2 (6%)		1,52 (0,31; 7,36) p = 0,6032	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,5806		0 (0%)
skurcze nóg		5 (10%)		1 (3%)		3,04 (0,37; 24,82) p = 0,2995	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,2089		0 (0%)
arytmia		5 (10%)		1 (3%)		3,04 (0,37; 24,82) p = 0,2995	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,2089		0 (0%)
zakażenie wirusowe		5 (10%)		1 (3%)		3,04 (0,37; 24,82) p = 0,2995	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,2089		0 (0%)
duszność		5 (10%)		1 (3%)		3,04 (0,37; 24,82) p = 0,2995	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,2089	10 (17%)	0 (0%)
zaczernienie		5 (10%)		1 (3%)		3,04 (0,37; 24,82) p = 0,2995	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,2089	11 (19%)	0 (0%)
plamica		5 (10%)		0 (0%)		3,04 (0,37; 24,82) p = 0,2995	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,2089		2 (17%)
ból pooperacyjny		5 (10%)		0 (0%)		6,77 (0,39; 118,36) p = 0,1902	<b>0,10 (0,00; 0,19)</b> <b>p = 0,0409</b>	bd.	0 (0%)
drżenie	Eng 2001	bd.	bd.	bd.	bd.	-	-	8 (14%)	bd.
senność	Eng 2001	bd.	bd.	bd.	bd.	-	-	8 (14%)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* wartość podana w publikacji;

^ w treści publikacji podano, że SAEs wystąpiły u 30 chorych, jednak w tabeli przedstawiono dane z tabeli z publikacji; autorzy próby podali, że spośród 56 ciężkich AEs 3 były związane z prowadzonym leczeniem;

^^ w tym akroparestezja.

Na podstawie metaanaliz danych z obu badań stwierdzono, że istotnie częściej podczas terapii agalzydazą beta występował ból głowy, RR = 2,02 (95% CI: 1,05, 3,90), NNH = 7 (95% CI: 4; 37), p = 0,0360. W przypadku pozostałych AEs (dreszcze [rigors], gorączki, bólu związanego z chorobą Fabry'ego oraz nadciśnieniem), które zaobserwowano w obu próbach, nie stwierdzono znamiennych różnic między AGA-b a PBO. Istotnie częściej, wśród AEs odnotowanych w pojedynczych próbach podczas terapii agalzydazą beta, występowały tylko AEs związane z leczeniem (RR = 1,88 [95% CI: 1,08; 3,28], NNH = 4 [95% CI: 3; 14], p = 0,0254) i bóle pleców (RR = 2,74 [95% CI: 1,02; 7,34], NNH = 5 [95% CI: 3; 22], p = 0,0457) (*Banikazemi 2007*).

Autorzy próby *Eng 2001* podali także, że najczęstszych AEs związanych z leczeniem, które występowały istotnie częściej w grupie AGA-b, należały dreszcze i gorączka (p = 0,004). Badacze zaznaczyli również, że ból szkieletowy niezwiązany z terapią był jedynym AEs, które wystąpiło istotnie częściej w grupie AGA-b podczas fazy badania z podwójnym zaślepieniem (p = 0,02, nie podano wartości liczbowych ani procentowych). Dodatkowo nie stwierdzono istotnych różnic w zmianach wartości echokardiogramu, elektrokardiogramu i innych ocen bezpieczeństwa w żadnej z analizowanych grup zarówno po 20. tygodniach fazy z podwójnym zaślepieniem, jak i po 6 miesiącach otwartej fazy wydłużonej. Podkreślono, że wlewy były ogólnie dobrze tolerowane przez chorych. Przejściowe, łagodne do umiarkowanych reakcje związane z wlewem wystąpiły u 59% chorych (34/58) chorych podczas fazy z podwójnym zaślepieniem oraz otwartej fazy wydłużonej – ustąpiły one po redukcji szybkości wlewu i/lub podaniu leczenia zapobiegawczego.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w fazie podwójnie zaślepionej badań, w tym także pod względem częstości występowania jakichkolwiek i ciężkich AEs, podobnie jak zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii lub redukcji szybkości wlewu albo tymczasowego przerwania leczenia.

W badaniu *Eng 2001* (publikacje *Wilcox 2004* i *Germain 2007*) podano, że od momentu rozpoczęcia terapii w ramach fazy z podwójnym zaślepieniem próby do zakończenia otwartej fazy wydłużonej jakiejkolwiek AEs odnotowano u wszystkich 58 pacjentów. Do najczęstszych należały reakcje związane z wlewem, w tym dreszcze (*rigors*), wahania temperatury (odczucie nadmiernego ciepła lub chłodu), gorączka, nudności, ból głowy, wymioty, zaczerwienie, ból w klatce piersiowej, katar, świąd, drżenie, duszności, senność i akroparestezja. Większość tych AEs miała charakter łagodny i nie była związana z prowadzonym leczeniem – występowały one najczęściej między 5. a 7. wlewem (co było zbieżne z obserwowaną serokonwersją) i ustępowały po zmniejszeniu szybkości wlewu lub zastosowaniu dodatkowych leków. Odsetek cho-

rych z takimi zdarzeniami zmniejszał się wraz z upływem czasu leczenia, od 65,5% (19/29) w fazie z podwójnym zaślepieniem, poprzez 58,6% po 6/12 miesiącach terapii AGA-b do 13,7% (7/51) po 30/36 miesiącach terapii analizowanym lekiem. W czasie 54 tygodni terapii 8 chorych (13,8%) doświadczyło 15 ciężkich AEs (3 z nich oceniono jako poważne), z których najczęstszymi były zdarzenia niepożądane związane z wlewem, w tym tachykardia, nadciśnienie, pokrzywka, ból w klatce piersiowej i/lub ucisk w gardle (*throat tightness*), gorączka i dreszcze (*rigors*). Autorzy badania podali również, że zdarzenia sercowo-naczyniowe stwierdzono u 8,6% (5/58) pacjentów (mężczyzn, których zakres wieku wynosił od 22,6 do 41,8 lat) – były to: objawowy udar lub przemijający atak niedokrwienny. U żadnego chorego nie stwierdzono anafilaksji.

Dodatkowo w badaniu *Banikazemi 2007* podano częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy z grupy PBO przeszli na terapię AGA-b. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w tej grupie należały: obrzęk zależny (*edema-dependent*; 33%), zakażenia górnych dróg oddechowych (25%), nadciśnienie (25%).

### 5.5.2.2 Serokonwersja

W badaniu *Eng 2001* serokonwersję stwierdzono u 89,7% (52/58) chorych (wartość z publikacji *Germain 2007*, prezentującej najdłuższy okres leczenia), którzy otrzymali agalzydazę beta – u większości nastąpiła ona w ciągu 3 pierwszych miesięcy terapii. Nie stwierdzono, aby miała ona wpływ na główne i dodatkowe punkty końcowe oceniane w próbie. Mediana czasu do serokonwersji wyniosła około 6 tygodni, a do uzyskania najwyższego miana przeciwciał (*peak titer*) 63 dni (nie różniło się ono między pacjentami z progresją choroby nerek, a chorymi bez niej). Po 30 miesiącach otwartej fazy wydłużonej 10,3% (6/58) pacjentów pozostało seronegatywnych. Wśród 51 pacjentów z serokonwersją, włączonych do oceny długookresowego stosowania AGA-b, u 17,6% chorych stwierdzono zaprzestanie produkcji przeciwciał IgG, u 2,0% najwyższe ich miano wynosiło  $\leq 800$ , u 17,6% pacjentów utrzymało się na podobnym poziomie, co w momencie stwierdzenia serokonwersji, a 62,7% chorych wykazywało spadkowy trend miana przeciwciał stwierdzonego podczas wcześniejszego pomiaru (odsetki obliczono na podstawie danych z publikacji *Germain 2007*). U dwóch pacjentów z najwyższym mianem przeciwciał podczas ostatniej wizyty nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności analizowanego leku (dane z publikacji *Wilcox 2004*). Autorzy badania podali także, że częstość reakcji związanych z wlewem wzrastała początkowo zgodnie ze wzrostem odsetka pacjentów z serokonwersją, ale w dłuższym okresie obserwacji nastąpił jej spadek. Nie stwier-

dzono, by najwyższe miano przeciwciał (*peak titer*) różniło się między chorymi z progresją choroby nerek, a pacjentami bez niej.

U 8 pacjentów, u których wykonano biopsję nerek w 54. miesiącu, stwierdzono brak akumulacji Gb-3 śródbłonku mikronaczyniowym, pomimo iż 7 z nich rozwinęło przeciwciała przeciwko rh-alfaGalA. U jednego z chorych wynik testu skórny na rekombinowaną alfa-galaktozydazę był pozytywny po 8. wlewie podczas otwartej fazy wydłużonej i leczenie AGA-b zostało u niego zakończone.

Z kolei w próbie *Banikazemi 2007* serokonwersję w jakimkolwiek punkcie czasowym badania odnotowano u 68% (43/63) chorych. 19 chorych pozostało seronegatywnych. U jednego seropozytywnego mężczyzny i wszystkich kobiet z serokonwersją stwierdzono zaprzestanie produkcji przeciwciał IgG.

### 5.5.2.3 Zgony

Dane na temat zgonów odnotowanych w próbie *Banikazemi 2007* prezentuje poniższa tabela.

Tabela 40. Zgony; AGA-b vs PBO; badanie *Banikazemi 2007*.

Badanie	AGA-b		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<i>Banikazemi 2007</i>	51	2 (3,9%*) <sup>^</sup>	31	1 (3,2%*) <sup>^</sup>	1,22 (0,11; 12,86) p = 0,8711	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8677

<sup>^</sup> wszyscy chorzy mieli klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe i/lub mózgowo-naczyniowe w wywiadzie; jeden pacjent z grupy AGA-b zmarł z powodu zatorowości płucnej, drugi na skute nagłego zatrzymania krążenia; powodem zgonu chorego w grupie placebo było zatrzymanie akcji serca tydzień po udarze.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zgonów między pacjentami stosującymi AGA-b a chorymi z grupy PBO. Żaden z odnotowanych zgonów nie został uznany za związany z prowadzoną terapią.

Z kolei w próbie *Eng 2001* podano, że tylko jeden pacjent zmarł – po 10 dniach od 29. wlewu zemdlął w domu, a reanimacja okazała się nieskuteczna (chory ten przeszedł wcześniej zawał serca i posiadał rozrusznik serca, miał także przerost lewej komory i niewydolność serca). Przeprowadzona sekcja zwłok wykazała ostrą niewydolność serca i ciężkie zmiany sercowo-naczyniowe związane z chorobą Fabry'ego.

## 6 Badania na podstawie rejestrów medycznych

### 6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 11 publikacji, prezentujących dane z dużych rejestrów pacjentów z chorobą Fabry'ego – osiem z nich dotyczyło europejskiego rejestru Fabry Outcome Survey (FOS); w 1 publikacji przedstawiono dane z rejestru holenderskiego, natomiast w 2 kolejnych – dane z rejestru kanadyjskiego.

Zidentyfikowane publikacje dotyczące rejestru FOS przedstawiały następujące analizy:

- *Beck 2004, Hoffmann 2005* – analiza skuteczności agalzydazy alfa w kontekście czynności nerek, rozmiarów serca, bólu oraz jakości życia, a także analiza bezpieczeństwa w populacji 545 chorych uwzględnionych w rejestrze FOS do marca 2004 roku; w pracy *Beck 2004* przedstawiono ogólne wyniki dla wspomnianych punktów końcowych, natomiast w publikacji *Hoffmann 2005* skupiono się na szczegółowej ocenie bólu oraz jakości życia;
- *Mehta 2009* – ocena 5-letniej terapii agalzydazą alfa wśród chorych z FD, ocena w populacji rejestru FOS, 1428 chorych uwzględnionych w bazie do października 2007 roku;
- *Feriozzi 2009* – ocena wpływu 3-letniej terapii ERT na zmiany czynności nerek u chorych z chorobą Fabry'ego; w momencie przeprowadzenia analizy rejestr obejmował 1356 chorych, wśród których 848 otrzymywało terapię ERT;
- *Hughes 2011* – ocena wpływu 4-letniej terapii agalzydazą alfa na różne objawy choroby Fabry'ego u kobiet, oraz porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa tej terapii u kobiet i mężczyzn; w momencie przeprowadzenia analizy (marzec 2009 roku), rejestr obejmował 1659 chorych, z czego terapię otrzymywało 824 dorosłych chorych;
- *Feriozzi 2012* – długoterminowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii agalzydazą alfa w populacji chorych z nefropatią, analizę wykonano na podstawie rejestru FOS, który w momencie jej przeprowadzania obejmował 1903 chorych;
- *Beck 2015* – długoterminowa (około 5 lat) ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa agalzydazy alfa, szczególnie w kontekście czynności nerek i serca oraz śmiertelności – analiza na podstawie danych dla 740 chorych z rejestru FOS, którzy otrzymywali leczenie; pacjenci uwzględnieni w bazie danych do 15 listopada 2012 roku;

- *Beck 2018* – długoterminowa ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania agalzydazy alfa, głównie ocena śmiertelności w populacji chorych z rejestru FOS – 2477 chorych w bazie danych uwzględnionych do 15 listopada 2012 roku.

W publikacji prezentującej dane z rejestru holenderskiego przeprowadzono następujące analizy:

- *Rombach 2013* – ocena wpływu długoterminowego leczenia ERT u chorych z chorobą Fabry’ego na powikłania nerkowe, kardiologiczne, oraz mózgowo-naczyniowe (ocena prospektywna), oraz ocena czasu do wystąpienia pierwszego klinicznie istotnego zdarzenia w przebiegu choroby Fabry’ego, w porównaniu do kohorty nie otrzymującej leczenia (ocena retrospektywna)

Dane z rejestru kanadyjskiego przedstawiono w następujących publikacjach:

- *Sirrs 2010, Sirrs 2014* – publikacje przedstawiające wyniki oceny wśród chorych uwzględnionych w kanadyjskim rejestrze pacjentów z chorobą Fabry’ego (*Canadian Fabry Disease Initiative, CFDI*), rejestr miał na celu zbieranie danych odnośnie skuteczności terapii ERT w powstrzymywaniu objawów choroby, takich jak zdarzenia sercowo-naczyniowe, udary, oraz potrzeba dializy czy przeszczepu nerek, porównanie dwóch komercyjnie dostępnych preparatów (agalzydazy alfa oraz agalzydazy beta) oraz ocena naturalnego przebiegu choroby u chorych, którzy aktualnie nie otrzymują terapii ERT. Publikacja *Sirrs 2010* przedstawiała charakterystyki wyjściowe 244 chorych uwzględnionych w rejestrze do 5 maja 2009 roku (98% kanadyjskiej populacji z chorobą Fabry’ego, szacowanej na 250 osób w momencie rozpoczęcia rejestru w październiku 2006 roku) oraz opisano w niej ogólne założenia rejestru, natomiast w publikacji *Sirrs 2014* przedstawiono wyniki dla 362 chorych (91% szacowanej populacji kanadyjskich chorych w momencie przeprowadzenia analizy 31 stycznia 2013 roku).

Rejestr FOS jest dużą, międzynarodową bazą danych obejmującą pacjentów z chorobą Fabry’ego, którzy otrzymują ERT lub są kandydatami do leczenia agalzydazą alfa (Replagal). Rejestr działa od 2001 roku, a głównym sponsorem jest Shire, producent preparatu Replagal. Docelowo planowane jest włączenie 4000 chorych, a zakończenie rejestru planowane jest na 2030 rok (*Shire 2018*). W ramach rejestru po włączeniu chorego do obserwacji dane zbierano co 3 miesiące przez pierwszy rok, a następnie co pół roku. Dane były wprowadzane przy każdej wizycie, po wykonaniu oceny przez lekarza lub pielęgniarkę. Wszystkie rutynowo wykonywane badania były wprowadzane do bazy danych. Dodatkowo, uwzględniano w niej również wyniki badań kardiologicznych, nefrologicznych, okulistycznych, gastroenterologicznych

oraz słuchu. System bazy danych pozwalał również bezpośrednio wprowadzać dane dotyczące oceny stopnia nasilenia bólu oraz jakości życia, samodzielnie ocenianych przez pacjenta.

Dane z holenderskiego rejestru chorych z FD przedstawiono w publikacji *Rombach 2013*. Rejestr ten powstał w celu monitorowania naturalnego przebiegu choroby wśród populacji holenderskiej, a także wyników enzymatycznej terapii zastępczej w przypadku leczonych pacjentów.

Kanadyjski rejestr CFDI (*Canadian Fabry Disease Initiative*) to prowadzony niezależnie od producentów leku lub rządu (zaznaczono jednak, że rejestr powstał przy współpracy z firmą Shire oraz rządem i samorządami Kanady) rejestr założony w październiku 2006 roku, mający na celu długoterminową ocenę chorych z chorobą Fabry'ego w Kanadzie. Uwzględniono w nim wszystkich obywateli Kanady oraz imigrantów w wieku od 5 do 85 lat, z potwierdzoną diagnozą FD. Pacjenci wyrażający zgodę na udział w rejestrze zostali podzieleni na trzy kohorty (*Sirrs 2010, Sirrs 2014*):

- Kohorta 1a: chorzy otrzymujący terapię ERT przed włączeniem do rejestru; chorzy ci w ramach rejestru kontynuowali otrzymywaną wcześniej terapię (agalzydazą alfa lub beta);
- Kohorta 1b: chorzy nie otrzymujący terapii ERT przed włączeniem do rejestru, spełniający kryteria takiej terapii. W ramach kohorty 1b chorych przydzielano losowo (randomizacja blokowa) do terapii agalzydazą alfa lub beta, część chorych z tej kohorty została następnie uwzględniona w badaniu *Arends 2018*;
- Kohorta 1c: chorzy bez wcześniejszej terapii ERT, nie kwalifikujący się do takiego leczenia lub nie wyrażający na nie zgody. W każdym momencie chorzy z tej kohorty mogli rozpocząć terapię w ramach kohorty 1b, po spełnieniu kryteriów terapii i wyrażeniu na nią zgody.

Charakterystykę odnalezionych badań, prowadzonych w oparciu o rejestry FOS oraz rejestr holenderski, zestawiono w tabeli poniżej.



Tabela 41. Metodyka badań na podstawie danych z rejestrów, uwzględnionych w analizie.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja NOS*/NICE	N chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
Rejestr FOS						
<i>Beck 2004, Hoffmann 2005</i>	Retrospektywne (pre-test/posttest)	IVA/NICE: 5/8	545 (314 leczonych)	2 lata	60 (11 krajów)	TKT Europe – 5S
<i>Mehta 2009</i>	Retrospektywne (pre-test/posttest)	IVA/NICE: 6/8	181	5 lat	wieloośrodkowe	Shire
<i>Feriozzi 2009</i>	Retrospektywne (pre-test/posttest)	IVA/NICE: 6/8	165	3 lata	wieloośrodkowe	Shire
<i>Hughes 2011</i>	Retrospektywne (pre-test/posttest)	IVA/NICE: 6/8	250	4 lata	wieloośrodkowe	Shire
<i>Feriozzi 2012</i>	Retrospektywne (pre-test/posttest)	IVA/NICE: 6/8	208	≥5 lat	wieloośrodkowe	Shire
<i>Beck 2015</i>	Retrospektywne z historyczną grupą kontrolną	IVC/NOS: 3/1/2	677 vs 447	5 lat	wieloośrodkowe	Shire
<i>Beck 2018</i>	Retrospektywne (pre-test/posttest)	IVA/NICE: 6/8	677	≥4 lata	wieloośrodkowe	Shire
Rejestr holenderski						
<i>Rombach 2013</i>	Prospektywne/retrospektywne z grupą kontrolną	IVC/ NOS: 4/1/2	63 oraz 58 vs 42	Przynajmniej 6 miesięcy <sup>^</sup>	1	Grant holenderskiego Ministerstwa Zdrowia
Rejestr kanadyjski						
<i>Sirrs 2010, Sirrs 2014</i>	Retrospektywne (pre-test/posttest)	IVA/ 5/8	178	5 lat <sup>^^</sup>	bd	Założony przy współpracy z Shire oraz rządem Kanady

\* wyniki dla skali NOS podano w formacie: dobór pacjentów/czynniki zakłócające/ocena efektów zdrowotnych, maksymalna punktacja wynosiła 4/2/3;

<sup>^</sup> mediana leczenia w kohorcie z oceną czynności nerek, mózgu oraz serca wynosiła 5,5 (zakres; 0,51; 10,0) lat u dorosłych oraz 4,7 (zakres: 2,0; 6,8) lat u młodzieży;

<sup>^^</sup> mediana okresu obserwacji w kohorcie 1a 64 miesiące, w kohorcie 1b 59 miesięcy.

Wszystkie odnalezione próby prowadzone w oparciu o dane uzyskane z rejestrów pacjentów z FD były retrospektywnymi próbami klinicznymi (w badaniu *Rombach 2013* wykonano ocenę zarówno prospektywną, jak i retrospektywną) i w większości oceniano zmiany wybranych punktów końcowych po wprowadzeniu leczenia, względem wartości przed leczeniem (badanie typu pretest/posttest). Tylko dwie próby porównywały uzyskane wyniki z grupą kontrolną nie otrzymującą leczenia – badanie *Beck 2015* (rejestr FOS) oraz badanie *Rombach 2013* (rejestr holenderski). W uwzględnionych badaniach oceniani pacjenci byli leczeni przez przynajmniej 6 miesięcy, lecz w większości prób okres obserwacji (lub jego mediana)

wynosił 4 lata lub więcej, a dane pochodziły z wielu ośrodków klinicznych. Sponsorem większości opublikowanych badań, a także całego rejestru FOS była firma Shire.

Ponieważ większość prób oceniała pacjentów z rejestru FOS w kolejnych latach jego prowadzenia, należy mieć na uwadze, że populacje oceniane w każdym z nich po części musiały się pokrywać, a każde kolejne badanie oceniało bardziej aktualne dane dla większości tych samych chorych. Z uwagi jednak na różny zakres oceny w poszczególnych badaniach oraz odmienne kryteria wyboru ocenianych pacjentów, nie jest jasne w jakim stopniu populacje uwzględnione w próbach rzeczywiście się powtarzają, niemniej jednak należy mieć to na uwadze przy interpretacji wyników, szczególnie przy porównaniu danych z poszczególnymi badaniami. W świetle niniejszej analizy, najbardziej użyteczne dane prezentują dwie publikacje z grupą kontrolną: *Beck 2015* oraz *Rombach 2013*, w których porównano chorych poddanych terapii ERT z grupami nie otrzymującymi takiego leczenia. Wyniki pozostałych badań można traktować jako referencję dla danych uzyskanych w próbach z grupą kontrolną oraz źródła informacji o ogólnej efektywności leczenia w kolejnych latach terapii ERT.

W dwóch badaniach z grupą kontrolną (*Beck 2015*, *Rombach 2013*) grupy kontrolne zostały wybrane w taki sposób, by zminimalizować różnice między charakterystykami wyjściowymi względem grup otrzymujących leczenie.

Ponieważ analizowane badania prezentowały różne oceny, kładąc nacisk na różne aspekty choroby, postanowiono przedstawić w opisie wyniki uznane za najbardziej istotne w kontekście oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii. W pierwszej kolejności przedstawiono wyniki badań porównujących kohortę otrzymującą terapię ERT z chorymi nie otrzymującymi takiego leczenia. Za najbardziej istotny punkt końcowy uznano złożoną oceną częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń w przebiegu choroby Fabry'ego.

Z uwagi na charakter ocenianych prób klinicznych (retrospektywne na podstawie rejestru), nie przedstawiono w nim klasycznego przepływu chorych. W tabeli poniżej podsumowano dostępne dane o liczebności chorych uwzględnionych w analizach poszczególnych badań, wyróżniając ogólną liczbę wszystkich chorych uwzględnionych w bazie danych w momencie przeprowadzania analizy, liczbę chorych otrzymujących terapię ERT (preparat Replagal), oraz liczbę chorych uwzględnionych w badaniu.

Tabela 42. Liczba chorych uwzględnionych w poszczególnych badaniach.

Badanie	Liczba chorych w bazie danych	Chorzy w bazie otrzymujący ERT	Chorzy uwzględnieni w badaniu
Rejestr FOS			
<i>Beck 2004</i>	545	314 (57,6%)	<b>314 (57,6%) – chorzy leczeni, w tym:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 188 (60%) – ≥1 rok terapii</li> <li>• 92 (29%) – ≥2 lata terapii</li> </ul>
<i>Hoffmann 2005</i>	545	314 (57,6%)	<b>314 (57,6%) – chorzy leczeni, w tym:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 120 (38,2%) – ocena EQ-5D; dane po roku ERT dla n=59 chorych</li> <li>• 114 (36,3%) – ocena BPI, dane po roku ERT dla n=41 chorych</li> </ul>
<i>Mehta 2009</i>	1428	692 (48,5%)	<b>181 (26,2%) – dane z okresu przed leczeniem i po 5 latach</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 555 (80,2%) – analiza bezpieczeństwa</li> <li>• 475 (68,6%) – analiza wrażliwości</li> </ul>
<i>Feriozzi 2009</i>	1356	848 (62,5%)	<b>165 (19,5%) – dorośli chorzy leczeni przynajmniej 3 lata</b>
<i>Hughes 2011</i>	1659	824 (49,7%)	<b>250 (30,3%) – dorośli chorzy leczeni przynajmniej 4 lata</b>
<i>Feriozzi 2012</i>	1903	1120	<b>208 (18,6%) – chorzy z kompletem wyników</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 912 (81,4%) – chorzy otrzymujący leczenie, bez kompletu wyników</li> <li>• 738 (41,1%) – grupa chorych nieleczonych</li> </ul>
<i>Beck 2015</i>	bd	740	<b>Pacjenci z FOS: n = 677</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena chorobowości: 79</li> <li>• Ocena czynności nerek: 268</li> <li>• Ocena kardiologiczna: 164</li> </ul> <b>Pacjenci w grupie kontrolnej 447:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena chorobowości: 31</li> <li>• Ocena czynności nerek: 395</li> <li>• Ocena kardiologiczna: 166 + 76</li> </ul>
<i>Beck 2018</i>	2477	740	<b>677 (91,5%)</b>
Rejestr holenderski			
<i>Rombach 2013</i>	bd	75	<b>Pacjenci leczeni, n = 75 (58 ostatecznie)</b> <b>Pacjenci nieleczeni, n = 42</b>
Rejestr kanadyjski			
<i>Sirrs 2014</i>	363	bd	<b>Kohorta 1a: 86</b> <b>Kohorta 1b: 92</b> <b>Kohorta 1c: 184</b>

Badania prowadzone na podstawie rejestru FOS prezentowały wyniki dla chorych w kolejnych latach prowadzenia tej bazy danych, więc nowsze publikacje oceniały wyjściowo bardziej liczną populację, mogły obejmować również dane dla pacjentów uwzględnionych już we wcześniejszych badaniach. Dwie najstar-

sze próby, *Beck 2004* oraz *Hoffmann 2005* oceniały pacjentów z datą odcięcia danych do marca 2004 roku – w rejestrze FOS obecnych było wtedy 545 osób, z czego 314 (57,6%) otrzymywało agalzydazę alfa. W obu próbach przedstawiono wyniki dla leczonych chorych, przy czym poszczególne punkty końcowe raportowano dla różnej liczby chorych, w zależności od dostępności danych (dokładną liczbę ocenianych chorych przedstawiono przy opisie każdego z rozpatrywanych punktów końcowych).

Próba *Mehta 2009* miała na celu ocenę wyników 5-letniej terapii ERT. Przeprowadzono ją z odcięciem danych do października 2007 roku i w bazie FOS uwzględniano wtedy 1428 chorych, wśród których 692 (48,5%) otrzymywało leczenie agalzydazą alfa. Dane odnośnie ocenianych punktów końcowych wyjściowo oraz po 5 latach leczenia były dostępne dla 181 (26,2%) chorych i wśród tej populacji przeprowadzono główną analizę w badaniu. Ponadto, wyróżniono również populację bezpieczeństwa, obejmującą wszystkich pacjentów  $\geq 18$  roku życia, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę agalzydazy alfa do 30 czerwca 2006 roku łącznie ( $n = 555$ , 80,2%). Dodatkowo wyróżniono również populację, w której wykonano analizę wrażliwości – obejmowała ona chorych z populacji bezpieczeństwa, dla których dostępne były wyniki wyjściowe i przynajmniej jeden wynik z dalszego okresu obserwacji dla ocenianych punktów końcowych.

W badaniu *Feriozzi 2009* przeprowadzono ocenę wpływu 3-letniej terapii ERT na zmiany czynności nerek u chorych z zespołem Fabry'ego. W momencie przeprowadzenia analizy, w rejestrze uwzględniono 1356 chorych, wśród których 848 (62,5%) otrzymywało leczenie, z czego 733 (86,4%) stanowiły osoby dorosłe. Wśród leczonych dorosłych osób, 238 (32,5%) otrzymywało leczenie przez przynajmniej 3 lata – wśród tych pacjentów, wykluczono 29 (12,2%) chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Podano, że ostatecznie w analizie uwzględniono 165 (19,5% wszystkich leczonych obecnych w rejestrze chorych) pacjentów: 115 mężczyzn oraz 50 kobiet.

W próbie *Hughes 2011* oceniono wynik 4-letniej terapii ERT wśród kobiet oraz mężczyzn z chorobą Fabry'ego. W badaniu uwzględniono dorosłych chorych otrzymujących terapię przez przynajmniej 4 lata – ogółem, do analizy włączono 250 (30,3%) spośród 824 otrzymujących terapię ERT w ramach rejestru FOS: 78 kobiet oraz 172 mężczyzn.

Celem badania *Feriozzi 2012* była ocena długoterminowego ( $\geq 5$  lat) leczenia agalzydazą alfa chorych z nefropatią. W momencie analizy (nie przedstawiono daty odcięcia danych), rejestr FOS obejmował ogółem 1903 chorych: 1120 (58,9%) otrzymywało leczenie agalzydazą alfa, natomiast pozostali chorzy ( $n = 783$ , 41,1%) nie otrzymywali leczenia. Wśród populacji leczonej, wymagane dane odnośnie stężenia kreatyniny wyjściowo oraz po  $\geq 5$  latach obserwacji dostępne były dla 208 (18,6%) dorosłych chorych

i w tej populacji przeprowadzono analizę, wyróżniając w jej obrębie kilka podgrup (mężczyźni vs kobiety, chorzy z nadciśnieniem tętniczym vs chorzy bez nadciśnienia, oraz 3 grupy proteinurii – szczegóły przedstawiono przy opisie wyników poszczególnych punktów końcowych). Dodatkowo, autorzy przedstawili również część wyników dla grupy chorych leczonych, ale bez kompletu wyników z wymaganego okresu (n = 912, 81,4%), oraz dla chorych nieleczonych.

Próba *Beck 2015* miała na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa agalzydazy alfa w porównaniu do dopasowanych kohort, w których nie stosowano terapii ERT. Analizę oparto na danych z rejestru FOS, z odcięciem danych 15 listopada 2012 roku i w momencie przeprowadzania analizy, rejestr obejmował 740 chorych leczonych agalzydazą alfa. Wśród tych chorych, 63 (8,5%) zostało wykluczonych z dalszej analizy: 37 (5,0%) z powodu przeszczepu nerki lub wykonywanych dializ, 26 (3,5%) z powodu braku danych odnośnie daty rozpoczęcia leczenia. Pozostali pacjenci (n = 677, 91,5%) zostali włączeni do dalszej analizy i stanowili kohortę ocenianych chorych. W obrębie tej kohorty wyróżniono określone podgrupy chorych, zestawiane z dopasowaną grupą kontrolną. W próbie *Beck 2015* pacjenci w grupie kontrolnej (nie otrzymujący ERT) nie pochodzili z rejestru FOS, tylko z 3 różnych badań klinicznych (*Schiffmann 2009*, *Banikazemi 2007* oraz *Kampmann 2008*). Wynikało to z ograniczonej możliwości wyróżnienia wiarygodnej grupy kontrolnej wśród chorych uwzględnionych w rejestrze – ogółem, chorzy nie otrzymujący terapii w ramach rejestru FOS charakteryzowali się chorobą o mniejszym stopniu nasilenia, niż chorzy leczeni, a także wśród nich był wyższy odsetek kobiet niż wśród populacji leczonej. Dodatkowo, chorzy nieleczeni byli poddawani ocenie kontrolnej rzadziej, niż chorzy leczeni, w związku z czym liczba dostępnych danych była dla nich mniejsza. Oszacowano, że mniej niż 10% chorych nieleczonych, uwzględnionych w rejestrze FOS mogłoby stanowić grupę kontrolną dla chorych leczonych, w związku z czym zdecydowano się na wykorzystanie jako kontroli chorych z innych badań. Aby umożliwić jak najbliższe dopasowanie do kohort nieleczonych chorych z badań klinicznych, pacjentów z rejestru FOS podzielono ogółem na 5 grup:

- wszyscy leczeni (N = 740): dorośli lub dzieci którzy rozpoczęli leczenie agalzydazą alfa przed lub po włączeniu do rejestru FOS;
- kohorta ocenianych chorych (n = 677): podgrupa wszystkich leczonych, z której wykluczono chorych z przeszczepem nerek lub otrzymujących dializę, zestawiana z grupą chorych nieleczonych z badania *Schiffmann 2009* (n = 447):
  - kohorta z oceną chorobowości (ang. *morbidity cohort*, n = 79): podgrupa ocenianych chorych wyróżniona w celu porównania z nieleczonymi chorymi z próby *Banikazemi 2007* (n = 31), uwzględniono w niej pacjentów z eGFR <80 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>;

- o kohorta z oceną czynności nerek (n = 268): podgrupa ocenianych chorych wyróżniona dla porównania z chorymi nieleczonymi w badaniu *Schiffmann 2009* (n = 395), uwzględniono w niej chorych z  $\geq 3$  ocenami eGFR według MDRD, w tym wyjściową oraz oceną po 2 latach;
- o kohorta z oceną kardiologiczną (n = 164): podgrupa ocenianych chorych, którą zestawiono z chorymi nie otrzymującymi leczenia z badania *Kampmann 2008* (n = 166 oraz n = 76 w badaniu podłużnym), uwzględniono w niej chorych z  $\geq 3$  ocenami LVMI, w tym wyjściową oraz oceną po 2 latach;

Analizę danych w próbie *Beck 2018*, podobnie jak w próbie *Beck 2015*, przeprowadzono z odcięciem danych 15 listopada 2012 roku. Rejestr FOS obejmował w czasie analizy łącznie 2477 chorych. Spośród tych osób, z dalszej oceny wykluczono łącznie 1737 (70,1%) osób: 207 (11,9%) otrzymywało inne leczenie niż agalzydazą alfa przed włączeniem do rejestru, 980 (56,4%) nie otrzymywało leczenia agalzydazą alfa, natomiast w przypadku 550 (31,7%) chorych nie uzyskano zgody na wykorzystanie ich danych w badaniu. Pozostałe 740 (29,9%) osób oceniano w kierunku możliwości przeprowadzenia oceny – wśród tych chorych wykluczono kolejnych 63 (8,5%) pacjentów: 37 (58,7%) z powodu przeszczepienia nerek lub dializy oraz 26 (41,3%). Ostatecznie kohortę, w której możliwe było przeprowadzenia założonych analiz, stanowiło 677 (91,5%) chorych.

W próbie *Rombach 2013* wyróżniono dwa główne cele badania: ocenę długoterminowego wpływu terapii ERT na wyniki oceny czynności nerek, serca oraz układu mózgowo-naczyniowego, oraz ocenę czasu do wystąpienia poważnych powikłań związanych z FD u chorych leczonych ERT, w porównaniu do chorych nie otrzymujących leczenia (naturalny przebieg choroby). Porównania wyników oceny czynności nerek, serca oraz układu mózgowo-naczyniowego z grupą nie otrzymującą ERT nie wykonano z powodu zbyt ograniczonych danych. W przypadku pierwszego z określonych celów, analizę wykonano wśród 75 chorych leczonych ERT, uwzględnionych w holenderskim rejestrze pacjentów (kohorta określana jako „ERT”). Wśród tych chorych, dla 63 (84%) dysponowano danymi z okresu obserwacji 6 miesięcy lub dłuższego: 57 dorosłych oraz 6 nastolatków. Wśród 6 nastolatków, dane odnośnie czynności nerek, masy lewej komory serca oraz zmian w istocie białej mózgu były dostępne dla wszystkich 6 chorych. Wśród 57 dorosłych, dane odnośnie czynności nerek były dostępne dla wszystkich 57 chorych, odnośnie masy lewej komory serca dla 53 chorych, natomiast dane odnośnie zmian w istocie białej mózgu dostępne były dla 50 chorych. Ocenę czasu do wystąpienia poważnych powikłań związanych z chorobą Fabry’ego rozpatrywano ogólnie w populacji 142 chorych. Wśród nich, wykluczono 7 (4,9%) pacjentów bez kompletnych wyników, oraz 35 (24,6%) chorych bez wymaganych objawów. W analizie uwzględniono więc 100 osób (kohorta

określana w badaniu jako „NH”): 58 chorych leczonych ERT (rozpoczęcie terapii przed wystąpieniem pierwszej komplikacji), oraz 42 chorych stanowiących grupę kontrolną z naturalnym przebiegiem choroby – wśród nich można było wyróżnić 28 chorych nieleczonych, oraz 14, u których wystąpiły komplikacji przed rozpoczęciem terapii ERT (czyli chorzy nieleczeni w momencie odnotowania komplikacji).

W publikacji *Sirrs 2014*, w momencie przeprowadzenia analizy, kanadyjski rejestr obejmował 363 chorych, reprezentujących 91% kanadyjskiej populacji chorych. Jeden chorych został wykluczony z dalszej analizy z powodu wystąpienia zdarzenia klinicznego – ostrej utraty słuchu. Ostatecznie uwzględniono więc 362 chorych: 86 (23,8%) w kohorcie 1a, 92 (25,4%) w kohorcie 1b (67 początkowo + 25 chorych z kohorty 1c) oraz 184 (50,8%) w kohorcie 1c (początkowo 209). Ogółem, 18 (5,0%) chorych utracono z obserwacji (w obliczeniach wykorzystano niekompletne dane do ostatniej wizyty): 2 w kohorcie 1a, 3 w kohorcie 1b oraz 13 w kohorcie 1c. Przyczyną utraty z obserwacji było: odmowa dalszej oceny w ramach badania (10 chorych), przeprowadzka do innego kraju (2 chorych), uwzględnienie w innym badaniu klinicznym (3 chorych), diagnoza innych objawów (1 chory), brak współpracy ze strony chorego (n = 1) oraz nieznaną przyczyną u 1 chorego.

## 6.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Większość prób oceniała chorych z rejestru FOS i ogólnie w rejestrze tym uwzględniano pacjentów z chorobą Fabry’ego, otrzymujących lub kwalifikujących się do terapii ERT, prowadzonej przy użyciu agalazydazy alfa (Replagal®). W badaniach *Beck 2004* oraz *Hoffmann 2005* oceniano przekrojowo chorych z rejestru i nie sprecyzowano w nim szczegółowo kryteriów włączenia, natomiast w większości uwzględniono jedynie pacjentów leczonych. W próbach *Mehta 2009*, *Feriozzi 2009*, *Hughes 2011* oraz *Feriozzi 2012*, mających na celu długoterminową ocenę rezultatów terapii ERT wymagano, by pacjenci mieli wyniki oceny wyjściowej oraz wyniki po 3 (*Feriozzi 2009*), 4 (*Hughes 2011*) oraz 5 (*Mehta 2009* i *Feriozzi 2012*) latach terapii – ponadto, badania te uwzględniały jedynie dorosłych chorych.

Najbardziej szczegółowo przedstawiono kryteria włączenia w próbie *Beck 2015* – ponieważ autorzy porównywali kohorty chorych leczonych uwzględnianych w rejestrze FOS z wyniki dla kohort pacjentów nieleczonych opisanych w innych badaniach, wymagano specyficznych kryteriów dla każdej z nich:

- kohorta z oceną chorobowości (ang. *morbidity cohort*): eGFR <80 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>;

- kohorta z oceną czynności nerek:  $\geq 3$  oceny eGFR według MDRD, w tym wyjściowa oraz ocena po 2 latach;
- kohorta z oceną kardiologiczną:  $\geq 3$  oceny LVMI, w tym wyjściowa oraz ocena po 2 latach.

Kryteria wykluczenia, jeśli były wyróżniane, najczęściej dotyczyły zaawansowania choroby nerek – w próbie *Feriozzi 2012* wykluczono chorych z upośledzeniem czynności nerek w stopniu IV lub V według kryteriów KDOQI (eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), natomiast w próbach *Feriozzi 2009*, *Beck 2015* oraz *Beck 2018* nie uwzględniono chorych po przeszczepieniu nerek, lub otrzymujących dializę. Dodatkowo, w obu tych publikacjach wykluczono chorych otrzymujących terapię ERT lekiem innym niż agalzydaza alfa przed włączeniem do rejestru. W publikacji *Hoffmann 2005* wykluczono dzieci, gdyż dane referencyjne dla populacji ogólnej dotyczące wyników EQ-5D oraz BPI, do których odnoszono wyniki odnotowane wśród chorych z rejestru, były dostępne jedynie dla populacji osób dorosłych.

Informacje odnośnie kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Kryteria selekcji osób w badaniach prowadzonych na podstawie rejestrów.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rejestr FOS		
<i>Beck 2004</i>	Nie przedstawiono	Nie przedstawiono
<i>Hoffmann 2005</i>	Nie sprecyzowano	Wykluczono dzieci, gdyż wiarygodne dane referencyjne dla skal EQ-5D oraz BPI były dostępne jedynie dla populacji dorosłych
<i>Mehta 2009</i>	Wiek $\geq 18$ lat wyjściowo Wyniki dla ocenianych punktów końcowych wyjściowo i po 5 latach leczenia	Nie przedstawiono
<i>Feriozzi 2009</i>	Wiek $\geq 18$ lat wyjściowo Dane z oceny czynności nerek (stężenia kreatyniny w osoczu) wyjściowo oraz po 3 latach terapii	Przeszczepienie nerek lub dializa
<i>Hughes 2011</i>	Wiek $\geq 18$ lat wyjściowo Terapia agalzydazą alfa przez przynajmniej 4 lata	Nie przedstawiono
<i>Feriozzi 2012</i>	Wiek $> 18$ lat wyjściowo Wyniki dla oceny stężenia kreatyniny dostępne wyjściowo oraz $\geq 5$ latach terapii agalzydazą alfa	Pacjenci ze stadium choroby nerek IV lub V według KDOQI (eGFR $<30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
<i>Beck 2015</i>	Leczeni pacjenci z rejestru FOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• kohorta chorobowości: eGFR <math>&lt;80</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• kohorta oceny czynności nerek: <math>\geq 3</math> ocen eGFR wg MDRD, w tym wyjściowa oraz ocena po 2 latach</li> <li>• kohorta oceny kardiologicznej: <math>\geq 3</math> ocen LVMI, w tym</li> </ul>	Pacjenci leczeni innym ERT niż agalzydaza alfa przed uwzględnieniem w rejestrze FOS Chorzy z przeszczepem nerki lub poddawani dializie



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
wyjściowa i ocena po 2 latach		
<i>Beck 2018</i>	Leczeni pacjenci z rejestru FOS	Pacjenci leczeni innym ERT niż agalzydaza alfa przed uwzględnieniem w rejestrze FOS Chorzy z przeszczepem nerki lub poddawani dializie
Rejestr holenderski		
<i>Rombach 2013</i>	W przypadku oceny czynności nerek, serca lub zmian w istocie białej mózgu okres obserwacji $\geq 6$ miesięcy	Nie przedstawiono
Rejestr kanadyjski		
<i>Sirrs 2014</i>	Wiek $\geq 18$ lat wyjściowo	Chorzy z klinicznym zdarzeniem w przebiegu choroby Fabry'ego

W badaniu *Rombach 2013*, w którym analizę wykonano na podstawie rejestru holenderskiego, kryteria włączenia chorych zależały od rodzaju wykonywanej oceny. W ocenie wpływu terapii ERT na wyniki oceny czynności nerek, serca lub zmian w istocie białej mózgu wymagano, by pacjenci otrzymywali terapię ERT (agalzydaza alfa lub beta) przez więcej niż 6 miesięcy. Z kolei w analizie czasu do wystąpienia poważnych powikłań choroby Fabry'ego włączono chorych leczonych bądź nieleczonych (grupa kontrolna) terapią ERT, bez względu na okres obserwacji. Grupę kontrolną, odzwierciedlającą naturalny przebieg choroby, stanowili pacjenci z tego samego rejestru (holenderski rejestr pacjentów), którzy nie otrzymywali ERT – z powodu braku dostępności takiej terapii, lub którzy pozostali bez leczenia już po wprowadzeniu ERT w Holandii. Włączono tylko chorych, którzy wykazywali określone objawy choroby: obecne upośledzenie czynności nerek (CKD stopnia 1-4), przerost lewej komory serca (LVH) lub zmiany w istocie białej mózgu (WML, z ang. *white matter lesions*), które były wskazaniem do podjęcia terapii ERT według wytycznych holenderskich, ale którzy pomimo obecności tych objawów nie rozpoczęli leczenia (osobista decyzja lub brak spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikujących do terapii według wytycznych). Chorzy z akroparestezią jako jedynym objawem choroby nie byli uwzględniani.

W publikacji prezentujących dane dla kanadyjskiego rejestru chorych (*Sirrs 2014*) zaznaczono, że w ocenie uwzględniono dorosłych chorych z diagnozą FD. Ponieważ badanie obejmowało kohorty leczonych oraz nieleczonych chorych, w kryteriach włączenia nie wymagano leczenia, przy czym uwzględniano chorych bez względu na rodzaj terapii ERT (agalzydaza alfa lub agalzydaza beta). Autorzy zaznaczyli, że z analizy wykluczono chorego ze zdarzeniem klinicznym ostrego upośledzenia słuchu, więc założono obecność takich zdarzeń klinicznych jako kryterium wykluczenia, jednak w publikacji nie podano szczegółowych informacji na temat tych kryteriów.

## 6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem, charakterystyki wyjściowe chorych w badaniach bez grupy kontrolnej były prezentowane w różny sposób i w różnym zakresie, co uniemożliwia ich wiarygodną analizę porównawczą. W tabeli poniżej zebrano wybrane charakterystyki wyjściowe chorych, które prezentowano w publikacjach oceniających pacjentów z rejestru FOS oraz chorych z rejestru kanadyjskiego.

Tabela 44. Wybrane charakterystyki chorych z rejestru FOS, uwzględnionych w poszczególnych badaniach.

Badanie	N	Mężczyźni	N	Kobiety
Wiek w momencie włączenia do bazy (wyjściowo), średnia SD [lata]				
<i>Beck 2004</i>	281	34,2 (13,9)	264	39,2 (17,8)
<i>Feriozzi 2009</i>	115	37,3 (zakres: 18,4; 68,0)	50	49,6 (zakres: 18,4; 70,9)
<i>Feriozzi 2012</i>	134	34,5 (bd)	74	45,6 (bd)
<i>Beck 2018</i>	360	40,8 (16,2)	317	50,6 (16,0)
<i>Sirrs 2014</i>	Kohorta 1a:63 Kohorta 1b:37	Kohorta 1a:39,9 (13,2) Kohorta 1b:40,5 (14,3)	Kohorta 1a:23 Kohorta 1b:55	Kohorta 1a:52,6 (13) Kohorta 1b: 52,4 (14,7)
Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]				
<i>Beck 2004</i>	266	25,2 (14,3)	230	32,8 (16,8)
<i>Hughes 2011</i>	169	Mediana (10; 90 percentyl) 22,0 (7,0; 40,0)	76	Mediana (10; 90 percentyl) 40 (19,0; 57,0)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]				
<i>Beck 2018</i>	280	Mediana: 120,0 (110,0-131,5)	244	Mediana: 123,0 (112,0; 136,0)
<i>Sirrs 2014</i>	Kohorta 1a:63 Kohorta 1b:37	Kohorta 1a:118,6 (14,1) Kohorta 1b:127,2 (12,5)	Kohorta 1a:23 Kohorta 1b:55	Kohorta 1a:121,4 (19,8) Kohorta 1b:127,2 (17)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]				
<i>Beck 2018</i>	280	Mediana: 70,0 (64,0; 80,0)	244	Mediana: 73,0 (62,5; 80,0)
<i>Sirrs 2014</i>	Kohorta 1a:63 Kohorta 1b:37	Kohorta 1a:73,8 (11,4) Kohorta 1b: 79,8 (9,4)	Kohorta 1a:23 Kohorta 1b:55	Kohorta 1a:77,4 (10,4) Kohorta 1b: 77,6 (11,6)
Kwalifikujące objawy obecne u chorych w badaniu <i>Sirrs 2014</i>				
Nerkowe	Kohorta 1a:63 Kohorta 1b:37	Kohorta 1a: 29 (46,0%) Kohorta 1b: 21 (56,8%)	Kohorta 1a:23 Kohorta 1b:55	Kohorta 1a: 10 (43,5%) Kohorta 1b: 10 (18,2%)

Badanie	N	Mężczyźni	N	Kobiety
Kardiologiczne	Kohorta 1a:63 Kohorta 1b:37	Kohorta 1a: 18 (28,6%) Kohorta 1b: 18 (48,7%)	Kohorta 1a:23 Kohorta 1b:55	Kohorta 1a: 13 (56,5%) Kohorta 1b: 43 (78,2%)
Neurologiczne	Kohorta 1a:63 Kohorta 1b:37	Kohorta 1a: 8 (12,7%) Kohorta 1b: 5 (13,5%)	Kohorta 1a:23 Kohorta 1b:55	Kohorta 1a: 2 (8,7%) Kohorta 1b: 9 (16,4%)
Objawy ze strony układu pokarmowego	Kohorta 1a:63 Kohorta 1b:37	Kohorta 1a: 26 (41,3%) Kohorta 1b: 3 (8,1%)	Kohorta 1a:23 Kohorta 1b:55	Kohorta 1a: 6 (26,1%) Kohorta 1b: 4 (7,3%)
Ból	Kohorta 1a:63 Kohorta 1b:37	Kohorta 1a: 33 (52,4%) Kohorta 1b: 2 (5,4%)	Kohorta 1a:23 Kohorta 1b:55	Kohorta 1a: 5 (21,7%) Kohorta 1b: 2 (3,6%)

W analizowanych badaniach najczęściej raportowano wiek chorych w momencie włączenia do rejestru i mieścił się on w zakresie od 34 do 53 lat, a mężczyźni byli uwzględniani w rejestrze w nieco młodszym wieku niż kobiety. W dwóch badaniach raportowano wyjściowe ciśnienie krwi i mieściło się ono w zakresie normy zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. W próbie *Sirrs 2014*, przedstawiającej wynik rejestru kanadyjskiego, podano odsetek chorych z określonymi objawami, kwalifikującymi ich do uwzględnienia w rejestrze. Najczęściej u pacjentów kwalifikowanych do leczenia występowały objawy nerkowe, obecne u około połowy analizowanych mężczyzn, oraz u znacznego odsetka kobiet (18%-44%), a w dalszej kolejności objawy kardiologiczne, obecne z kolei u większości kobiet (57%-78%).

W badaniach z grupą kontrolną (*Beck 2015*, *Rombach 2013*) charakterystyki wyjściowe były przedstawione dokładniej, i wskazywały na brak heterogeniczności między porównywanymi grupami leczonych oraz nieleczonych chorych.

W tabeli poniżej podsumowano charakterystyki wyjściowe w czterech kohortach analizowanych w ramach badania *Beck 2015*.

Tabela 45. Wybrane charakterystyki chorych z rejestru FOS, uwzględnionych w badaniu *Beck 2015*.

Parametr	Kohorta FOS		Kohorta kontrolna	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Analiza progresji kardiomiopatii (kontrola <i>Kampmann 2008</i> )				
Liczba ocenianych chorych	71	93	66	100
Wiek w momencie wyjściowej oceny LVMI, średnia [lata]	31,3	41,9	33,8	38,0
BMI, średnia [kg/m <sup>2</sup> ]	21,9	24,4	21,7	23,5
LVMI, średnia [g/m <sup>2</sup> ]	53,9	51,0	56,8	48,2
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia [mmHg]	124,7	124,3	126,5	126,1
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia [mmHg]	73,4	70,5	71,8	71,7

Parametr	Kohorta FOS		Kohorta kontrolna					
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety				
Tętno, średnia [uderzenia/min]	71,8	69,0	66,7	69,2				
Analiza chorobowości (kontrola <i>Banikazemi 2007</i> )								
Liczba chorych	79		31					
Liczba mężczyzn, n (%)	38* (48%)		27* (87%)					
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii, średnia [lata]	51,6		44,3					
Waga, średnia [kg]	71,4		70,2					
Wzrost, średnia [cm]	167,3		172,8					
Rasa biała, n (%)	63* (80%)		27* (87%)					
Rasa azjatycka, n (%)	14* (18%)		1* (3%)					
Białko w moczu, średnia [g/24h]	0,6		1,1					
Stosunek albumina/kreatynina, średnia [mg/g]	910		900					
Kreatynina w osoczu, średnia [mg/dl]	1,2		1,6					
eGFR, średnia (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	63,9		52,4					
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia [mmHg]	127		128					
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia [mmHg]	76		75					
Cała kohorta z możliwą oceną (kontrola <i>Schiffmann 2009</i> )								
Liczba chorych	360	317	279	168				
Wiek w momencie oceny, średnia [lata]	40,8	50,6	38,6	44,9				
Wiek w momencie diagnozy pierwszych objawów choroby, średnia [lata]	14,3	24,9	10,5	17,4				
Wiek w momencie diagnozy, średnia [lata]	27,1	39,1	23,9	29,7				
Rasa biała, n (%)	295* (82%)	266* (84%)	237* (85%)	144* (86%)				
Analiza czynności nerek (kontrola <i>Shiffmann 2009</i> ), w podziale względem wyjściowego eGFR: ≥ 60 vs <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>								
Liczba chorych	117	18	111	22	189	54	129	23
Wiek, średnia [lata]	34,7	44,1	44,1	55,8	27,3	41,8	38,0	51,9
Białko w moczu, średnia [g/24h]	0,4	1,5	0,5	1,0	0,6	2,6	0,3	1,1
Wyrażna proteinuria, n (%)	71* (40%)	17* (93%)	41* (37%)	12* (56%)	70* (37%)	52* (96%)	26* (20%)	12* (50%)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (mmHg)	124	124	126	133	125	128	123	135
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (mmHg)	73	77	74	76	74	79	75	82

Autorzy badania *Beck 2015* zaznaczyli, że kohorta w której porównywano punkty końcowe związane z czynnością nerek była porównywalna w szerokim zakresie po względem wieku oraz parametrów określających

jących czynność nerek. Podobne charakterystyki występowały również przy wyodrębnieniu podgrup pod względem wyjściowego eGFR ( $\geq 60$  vs  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Podobnie, pacjenci z badania *Kampmann 2008* byli dobrze dopasowani do chorych z rejestru FOS pod względem liczby chorych, wieku, oraz istotnych czynników klinicznych. Spośród dwóch kohort pacjentów nieleczonych, które można było zestawić z populacją FOS w kontekście oceny zdarzeń klinicznych/śmiertelności, w badaniu *Banikazemi 2007* uwzględniono w większości mężczyzn (87%), podczas gdy w kohorcie z rejestru FOS obie płcie były reprezentowane po równo (około 48% mężczyzn).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki wyjściowe dla dwóch kohort ocenianych w badaniu *Rombach 2013*: NH (naturalny przebieg choroby) oraz zestawianej z nią grupy chorych otrzymujących terapię ERT.

Tabela 46. Wybrane charakterystyki chorych z rejestru holenderskiego, uwzględnionych w badaniu *Rombach 2013* – porównanie z naturalnym przebiegiem choroby (NH).

Parametr	NH	ERT	p (NH vs ERT)
Liczba chorych	42	58	-
Mężczyźni, n (%)	21 (50%)	27 (46,6)	p = 0,74
Nietypowa FD, n (%)	13 (30,9%)	3 (5,2%)	p = 0,001
Wiek w momencie włączenia do rejestru, średnia (SD) oraz mediana (zakres)	45,0 (14,7) 44,5 (10,8-72,2)	36,8 (14,1) 40,3 (13,6-71,2)	p = 0,009 <sup>^</sup>
Stężenie Gb3 [nM], mediana (zakres)	5 (0; 137)	11 (4; 124)	p <0,001
Proteinuria, n (%)	8/36 (22,2%)	25/57 (43,9%)	p = 0,03
Inhibitory ACE/leki ARB w momencie oceny, n (%)	8 (19,0%)	15 (25,9%)	p = 0,43
Palenie tytoniu, n (%)	6 (14,3%)	10 (17,2)	p = 0,51
Współistniejące schorzenia, n (%)	5 (11,9%)	3 (5,2%)	p = 0,20
Nadciśnienie, n (%)	9/40 (22,5%)	12 (20,7%)	p = 0,18
Dyslipidemia, n (%)	3 (7,1%)	0 (0%)	p = 0,07
Obecność tylko jednego objawu w momencie oceny, n (%)	16 (38,1%)	30 (51,7)	p = 0,58
Więcej niż 1 objaw choroby lub obecność powikłania, n (%)	26 (61,9%)	26 (44,8%)	p = 0,58

<sup>^</sup> wartość obliczona z uwzględnieniem wieku pacjenta

W większości przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między ocenianymi grupami. Wśród pacjentów nieleczonych, uwzględniono istotnie więcej ( $p = 0,001$ ) przypadków nietypowej FD (z zachowaną szczątkową aktywnością enzymatyczną galaktozydazy alfa), ponadto chorzy w tej kohorcie byli znamiennie starsi ( $p = 0,009$ ) oraz w mniejszym stopniu obciążeni proteinurią ( $p = 0,03$ ) w porównaniu do chorych leczonych. Autorzy publikacji wykonali dodatkowe analizy wrażliwości, które testowały wpływ różnic (głównie obecności chorych z nietypową postacią choroby) na uzyskane wyniki.

W tabeli poniżej podsumowano również charakterystyki wyjściowe chorych z badania *Rombach 2013*, wśród których wykonano ocenę czynności nerek, ocenę kardiologiczną oraz neurologiczną.

Tabela 47. Wybrane charakterystyki chorych z rejestru holenderskiego, uwzględnionych w badaniu *Rombach 2013* – obserwacja chorych otrzymujących ERT.

Parametr	Mężczyźni	Kobiety	Nastolatki
Liczba chorych	30	27	6
wcześniejsza terapia agalzydazą alfa, n (%)	9 (30%)	10 (37,0%)	4 (66,7%)
wcześniejsza terapia agalzydazą beta, n (%)	21 (70,0%)	17 (63,0%)	2 (33,3%)
Wiek w momencie rozpoczęcia ERT, średnia (SD) oraz mediana (zakres)	38,9 (14,3) 40,2 (18,0-65,3)	46,8 (12,3) 47,2 (20,8-71,5)	16,6 (0,7) 16,6 (15,9-17,7)
Inhibitory ACE/leki ARB w momencie oceny, n (%)	8 (26,7%)	10 (37,0%)	0 (0%)
Nadciśnienie, n (%)	5 (16,7%)	8 (29,6%)	0 (0,0%)
eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	88,5 (40,6)	86,6 (31,3)	150,4 (42,8)
CKD 1-5, n (%)	23 (76,7%)	21 (77,8%)	3 (50%)
LVH, n/N (%)	11/27 (40,7%)	12/24 (50,0%)	0/4 (0,0%)
WML, n/N (%)	12/22 (54,5%)	21/27 (77,8%)	2/6 (33,3%)
Dializa, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Przeszczepienie nerek, n (%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)
Powikłania kardiologiczne, n (%)	4 (13,3%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)
Udar, n (%)	2 (6,7%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)

### 6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Chorzy uwzględnieni w rejestrze FOS otrzymywali agalzydazę alfa w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, w dożylnym wlewie trwającym około 40 minut co 2 tygodnie. Z kolei w badaniach opartych na danych z rejestru holenderskiego oraz kanadyjskiego dopuszczono stosowanie zarówno agalzydazy alfa w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, jak również agalzydazy beta w dawce 1,0 mg/kg, podawanych co 2 tygodnie we wlewie dożylnym. W próbie *Rombach 2013* zaznaczono, że część pacjentów otrzymywała również agalzydazę beta w dawce 0,2 mg/kg – podano, że w kohorcie ERT 13/75 (17,3%) chorych otrzymywało agalzydazę beta w zmniejszonej dawce w ramach badania klinicznego (*Vedder 2007*, wykluczone z niniejszej analizy). Spośród tych chorych, 4 (30,8%) kontynuowało takie leczenie, natomiast 9 (69,2%) wróciło do standardowej dawki agalzydazy beta (1,0 mg/kg) po okresie leczenia o medianie 5,2 (zakres: 1,1; 8,1) lat. Z uwagi na ograniczoną możliwość uzyskania wiarygodnych wniosków dotyczących podobieństw lub różnic w terapii agalzydazą alfa oraz beta, wyniki dla tych pacjentów przedstawiono łącznie, zarówno w próbie *Rombach 2013*, jak również w próbie *Sirrs 2014*.

Podsumowanie interwencji stosowanych w każdym z rozpatrywanych rejestrów, wraz z informacją o zidentyfikowanym leczeniu dodatkowym, które mogli otrzymywać pacjenci, przedstawiono w tabelce poniżej.

Tabela 48. Podsumowanie interwencji stosowanych w analizowanych badaniach.

Rejestr	Stosowana terapia	Dodatkowe leczenie
FOS	Agalzydaza alfa w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie w dożylnym wlewie trwającym około 40 minut	Inhibitory ACE/ARB, leki przeciwbólowe, leki stosowane w chorobach serca
Rejestr holenderski	Agalzydaza alfa w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie w dożylnym wlewie Agalzydaza beta w standardowej dawce 1,0 mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie w dożylnym wlewie Agalzydaza beta w niestandardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie w dożylnym wlewie	Inhibitory ACE/ARB w leczeniu objawów mikroalbuminurii oraz proteinurii, leki przeciwzakrzepowe, leki antyarytmiczne, leki przeciwbólowe – wszystkie stosowane zgodnie z lokalnymi wytycznymi
Rejestr kanadyjski	Agalzydaza alfa w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie w dożylnym wlewie Agalzydaza beta w standardowej dawce 1,0 mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie w dożylnym wlewie	Inhibitory ACE/ARB, kwas acetylosalicylowy, statyny – stosowane zgodnie z wytycznymi kanadyjskimi

Z uwagi na charakterystykę badań – próby prowadzone w ramach rejestrów danych medycznych – nie wykluczano w nich dodatkowego leczenia, dlatego chorzy mogli otrzymywać różne dodatkowe terapie

zgodnie z wytycznymi danego ośrodka. W szczególności, często stosowanymi środkami dodatkowymi były leki przeciwbólowe, inhibitory ACE/leki ARB, leki stosowane w chorobach serca.

Spośród 188 chorych otrzymujących ERT przynajmniej rok, ocenionych w próbie *Beck 2004*, 53 (28,2%) przyjmowało leki przeciwbólowe, natomiast 55 (29,3%) przyjmowało leki stosowane w chorobach sercowo-naczyniowych. Informacje o dodatkowym leczeniu stosowanym w badaniu przedstawiono również w badaniu *Hughes 2011*. Ogółem, w trakcie 4-letniego okresu obserwacji, użycie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny II (ARB) odnotowano u 35/78 (44,9%) kobiet oraz 67/172 (40,0%) mężczyzn. Spośród tych chorych, 32 (10 kobiet) otrzymywało inhibitory ACE lub ARB wyjściowo, 42 (16 kobiet) w okresie 4 lat obserwacji, ale krócej niż 6 miesięcy, 24 (8 kobiet) w okresie obserwacji 4 lat, ale w czasie przynajmniej 6 miesięcy oraz 4 (1 kobieta) rozpoczynających leczenie tymi lekami w 4 roku obserwacji. Z uwagi na tak zróżnicowane stosowanie dodatkowego leczenia, analiza wpływu tych leków na wyniki związane z czynnością nerek była ograniczona. Autorzy badań *Feriozzi 2009* oraz *Feriozzi 2012* przeprowadzili analizę w podgrupach wyróżnionych pod względem stosowania lub nie inhibitorów ACE oraz leków ARB – w pierwszym z tych badań dane odnośnie użycia tych leków były dostępne dla 31 chorych i 25 (80,6%) spośród nich otrzymywało leczenie inhibitorami ACE/lekami ARB, natomiast w drugim badaniu leczenie takie otrzymywało 58/130 (44,6%) chorych, dla których informacje o dodatkowej terapii były dostępne. W próbie *Rombach 2013* zaznaczono, że w trakcie okresu obserwacji inhibitory ACE/leki ARB otrzymywało 20 (66,7%) mężczyzn oraz 23 (85,2%) kobiety, natomiast w próbie *Sirrs 2014* wyjściowo inhibitory ACE/leki ARB otrzymywało łącznie 100 (56,2%) osób z kohort 1a oraz 1b, statyny 70 (39,3%) chorych oraz kwas acetylosalicylowy 118 (66,3%) chorych.

## 6.4 Skuteczność kliniczna

### 6.4.1 Czas do wystąpienia istotnego zdarzenia w przebiegu choroby Fabry'ego

#### Czas do wystąpienia istotnego zdarzenia klinicznego (powikłania) w badaniach z grupą kontrolną

---

W badaniach *Beck 2015* oraz *Rombach 2013* oceniono czas do wystąpienia istotnego zdarzenia klinicznego podczas terapii ERT, w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby bez leczenia.



W próbie *Beck 2015* czas do wystąpienia istotnego zdarzenia oceniano używając dwóch złożonych punktów końcowych. W celu porównania wyników z grupą chorych nieleczonych z badania *Banikazemi 2007*, zdarzenie zdefiniowano jako:

- zawał serca;
- każde zdarzenie sercowo-naczyniowe wskazujące na chorobę niedokrwienną serca;
- niewydolność serca;
- choroba zastawkowa serca;
- zaburzenia rytmu serca;
- każde zdarzenie prowadzące do lub zgłoszone jako przezskórna interwencja wieńcowa (angioplastyka) lub wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych;
- poważne zdarzenia wymagające operacji zastawek serca;
- poważne zdarzenia wskazujące na przeszczepienie nerki, dializoterapię, lub wskazujące na konieczność przewlekłych dializ;
- wzrost stężenia kreatyniny w osoczu o 33% w stosunku do wartości wyjściowej (dwa kolejne pomiary);
- zdarzenie mózgowo-naczyniowe, udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienny;
- lub zgon.

Drugi zestaw kryteriów przyjęto dla porównania całej ocenianej kohorty (N = 677) z kohortą dobraną z próby *Shiffmann 2009* – zdarzenie definiowano jako:

- zawał serca, operacja kardiologiczna, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa lub niewydolność serca;
- przeszczepienie nerek lub dializa, rozpoczęcie procedury przeszczepienia lub dializ, wzrost stężenia kreatyniny o  $\geq 33\%$  wobec wartości wyjściowej (dwa kolejne pomiary);
- udar mózgu, przejściowy atak niedokrwienny lub przewlekłe, odwracalne niedokrwienne powikłania neurologiczne;
- lub zgon.

W badaniu *Rombach 2013* zdarzenia kliniczne definiowano jako udar mózgu, powikłania kardiologiczne, schyłkową niewydolność nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*) lub zgon. Wymagano, by udar był diagnozowany przez neurologa. Powikłania kardiologiczne zdefiniowano jako:

- migotanie przedsionków;
- inne arytmie wymagające hospitalizacji;
- wszczęcie rozrusznika serca lub defibrylatora;
- niewydolność serca wymagająca hospitalizacji;
- zawał serca;
- lub przezskórna interwencja wieńcowa lub wszczęcie pomostów aortalno-wieńcowych.

Schyłkowa niewydolność nerek została zdefiniowana jako przewlekła niewydolność nerek 5 stopnia (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub konieczność stosowania dializy lub wykonania przeszczepienia nerki.

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku próby *Beck 2015*, w porównaniu z nieleczonymi chorymi z badania *Banikazemi 2007*, przedstawiono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, natomiast w porównaniu z danymi z badania *Schiffmann 2009* – medianę wieku w momencie wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego oraz medianę przeżycia.

Tabela 49. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszej komplikacji choroby Fabry’ego, badania *Beck 2015* oraz *Rombach 2013*.

Badanie	Prawdopodobieństwo zdarzenia		Istotność statystyczna różnic
	Interwencja	kontrola	
<i>Beck 2015 vs Banikazemi 2007</i> (N = 79 vs N = 31)	16% (SE: 4,7%) Mężczyźni: 26% (SE: 8,8%)	45% (SE: bd)	bd.
<i>Beck 2015 vs Schiffmann 2009</i> (N = 677 vs N = 447; vs N = 279 dla analizy przeżycia)	<b>Mediana wieku w momencie pierwszego zdarzenia:</b> Mężczyźni 48 (95% CI: 44,2; 50,4) lat Kobiety 56,9 (95% CI: 54,1; 59,9) lat <b>Mediana przeżycia (mężczyźni):</b> 77,5 lat	<b>Mediana wieku w momencie pierwszego zdarzenia:</b> Mężczyźni około 41 lat Kobiety około 53 lat <b>Mediana przeżycia (mężczyźni):</b> 60 lat	bd
<i>Rombach 2013</i>	15/72 (20,8%)	19/28 (67,9%)	p =0,69

W badaniu *Beck 2015*, prawdopodobieństwo pojawienia się zdarzenia po 2 latach leczenia ERT wynosiło około 16% (SE: 4,7%) i było znacznie niższe niż w grupie kontrolnej (chorzy nie otrzymujący ERT), gdzie wyniosło 45%. Różnice również były wyraźne, gdy rozpatrywano jedynie mężczyzn w populacji leczonej FOS: 26% (SE: 8,8%) vs 45%. Mediana wieku, w którym zaobserwowano pierwsze klinicznie istotne powikłania, również była większa u mężczyzn i kobiet otrzymujących agalzydazę alfa, odpowiednio 48 (95% CI: 44,2; 50,4) oraz 56,9 (95% CI: 54,1; 59,9) lat, w porównaniu do mediany około 41 oraz 53 lat wśród chorych nie otrzymujących terapii ERT (*Beck 2015 vs Schiffmann 2009*). Terapia ERT wydłużała również lic-

bowo medianę czasu przeżycia – wyniosła ona 77,5 lat u chorych otrzymujących terapię ERT w porównaniu do 60 lat u chorych nie otrzymujących takiej terapii.

W badaniu *Rombach 2013* odnotowano pierwsze powikłanie choroby Fabry'ego u ogółem 34/100 (34%) osób: wśród pacjentów otrzymujących terapię ERT odsetek chorych z komplikacją był niższy, niż u chorych pozostających bez leczenia: 15/72 (20,8%) vs 19/28 (67,9%), ale obserwowane różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej ( $p = 0,69$ ), nawet po wykluczeniu z analizy chorych o nietypowej postaci FD ( $p = 0,28$ ). Wśród 19 chorych nie otrzymujących leczenia, u których odnotowano zdarzenie kliniczne, obserwowano zdarzenia kardiologiczne (9 mężczyzn/4 kobiety), schyłkową niewydolność nerek (1 kobieta) oraz udar (3 mężczyzn/2 kobiety). W grupie 15 chorych ze zdarzeniami, otrzymującej terapię ERT (mediana okresu leczenia 3,2 [zakres: 0,7; 7,6] lat) odnotowano zdarzenia kardiologiczne (4 mężczyzn/3 kobiety), schyłkową niewydolność nerek (3 mężczyzn/1 kobieta), udar (2 mężczyzn/1 kobieta) oraz zgon (1 mężczyzna – nagły zgon o nieznanym przyczynie).

W dodatkowej analizie, wykonanej w ramach badania *Rombach 2013*, oceniono wpływ wieku, płci oraz czasu trwania leczenia na czas do wystąpienia pierwszego powikłania – wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Analiza czynników wpływających na wystąpienie pierwszego oraz drugiego powikłania w przebiegu choroby Fabry'ego, badanie *Rombach 2013*.

Parametr	Iloraz szans (95% CI); p	
	Pierwsze powikłanie	Drugie powikłanie
Wiek w latach	<b>1,05 (1,0; 1,1); p = 0,012</b>	1,02 (0,93; 1,1); p = 0,75
Płeć (męska)	<b>4,45 (1,6; 12,1); p = 0,003</b>	2,8 (0,40; 19,6); p = 0,30
Czas trwania terapii ERT	<b>0,81 (0,68; 0,96); p = 0,015</b>	<b>0,52 (0,31; 0,88); p = 0,014</b>

Szansa na pojawienie się pierwszego powikłania w przebiegu FD rosła istotnie z wiekiem chorych: OR = 1,05 (95% CI: 1,0; 1,1);  $p = 0,012$  oraz malała istotnie wraz z czasem trwania terapii ERT: OR = 0,81 (95% CI: 0,68; 0,96);  $p = 0,015$ . Płeć męska również była istotnym czynnikiem zwiększającym szansę pojawienia się pierwszej komplikacji FD: 4,45 (95% CI: 1,6; 12,1),  $p = 0,003$ . Wykluczenie chorych z nietypową postacią FD wykazało istotny, korzystny wpływ na czas trwania terapii, OR = 0,71 (95% CI: 0,58; 9,87),  $p = 0,001$ .

Wśród 33 chorych z pierwszą komplikacją pozostających przy życiu, bez leczenia pozostało 6 chorych, natomiast 27 otrzymywało leczenie ERT. W kohorcie nieleczonej, 5/6 (83,3%) chorych miało drugą kom-

plikację: zdarzenie sercowo-naczyniowe u 1 chorego (mężczyzna), ESRD (1 kobieta), udar (1 kobieta) oraz zgon (1 mężczyzna, 1 kobieta). U chorych otrzymujących ERT (mediana okresu leczenia wyniosła 2,3 [0,1; 8,5] lat) odnotowano drugą komplikację u 9/27 (33,3%) chorych: zdarzenia sercowo-naczyniowe (2 mężczyzn/1 kobieta), ESRD (1 mężczyzna), udar (2 mężczyzn) lub zgon (3 mężczyzn). Ryzyko wystąpienia drugiej komplikacji nie różniło się znamienne między analizowanymi grupami ( $p = 0,72$ ). Czas trwania terapii miał istotny wpływ na ryzyko pojawienia się drugiej komplikacji, OR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,88),  $p = 0,014$ , w przeciwieństwie do wieku ( $p = 0,75$ ) oraz płci ( $p = 0,30$ ). Iloraz szans wystąpienia drugiej komplikacji, bez uwzględnienia wieku oraz płci, dawał podobne wyniki: OR = 0,53 (95% CI: 0,34; 0,85),  $p = 0,008$ . Wykluczenie 7 chorych o nietypowym fenotypie choroby Fabry'ego nie zmieniło przedstawionych wniosków. Spośród 9 chorych, którzy pozostawali przy życiu po wystąpieniu 2 komplikacji, 4 (44,4%) miało trzecią komplikację lub zmarło, wszyscy w ciągu 6 lat. Dwoje z tych pacjentów otrzymywało leczenie, natomiast dwoje kolejnych pozostawało nieleczonych.

W badaniu *Rombach 2013* oceniono również grupę chorych określaną jako grupa młodzieży (ang. *adolescent*), która obejmowała 6 (2 mężczyzn) pacjentów w wieku 16-17 lat w momencie rozpoczęcia terapii (mediana 16,6 [zakres: 15,9; 17,7] lat). Pacjenci ci rozpoczęli terapię przed wejściem w okres dorosły z powodu akroparestezji, mikroalbuminurii oraz uszkodzeń istoty białej mózgu ( $n = 1$ ), akroparestezji lub mikroalbuminurii ( $n = 2$ ), mikroalbuminurii ( $n = 2$ ) oraz uszkodzeń istoty białej mózgu ( $n = 1$ ). Mediana okresu obserwacji w tej grupie wyniosła 4,7 (zakres: 2,0; 6,8) lat. Wśród tych pacjentów odnotowano średnie zmniejszenie eGFR wynoszące  $-7,3$  (SE: 1,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). U czterech chorych odnotowano wyjściową hiperfiltrację, żadne z nich nie miało progresji do CDK stopnia 2. U jednego mężczyzny i jednej kobiety pojawiły się uszkodzenia istoty białej mózgu, u kolejnej kobiety stwierdzono bezobjawowy zawał lakunarny. Wśród 6 chorych nie obserwowano wyjściowo LVH, a masa lewej komory serca pozostała stabilna w trakcie okresu obserwacji (dane dla  $n = 5$  chorych) ze średnią zmianą LVMI 0,004 (SE: 0,5) g/m<sup>2,7</sup> ( $p = 0,93$ ). Nie odnotowano żadnych innych zdarzeń związanych z chorobą Fabry'ego.

### Czas do wystąpienia istotnego zdarzenia klinicznego w badaniach bez grupy kontrolnej

---

Informacje na temat częstości występowania istotnego zdarzenia klinicznego w trakcie terapii ERT podano w trzech analizowanych próbach: *Beck 2018*, *Mehta 2009* oraz *Sirrs 2014*.

W badaniu *Beck 2018* przedstawiono dane dla 677 chorych z rejestru FOS, wśród których mediana czasu leczenia wynosiła 3 (0-14) lat. Oceniano odsetek chorych bez istotnego zdarzenia klinicznego, definiowanego w następujących kategoriach:

- zdarzenia mózgowo-naczyniowe: udar mózgu, przejściowy atak niedokrwienny lub przewlekłe, odwracalne niedokrwiennie powikłania neurologiczne;
- zdarzenia kardiologiczne: zawał serca, operacja kardiologiczna, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa lub niewydolność serca;
- zdarzenia nerkowe: przeszczepienie nerek lub dializa, rozpoczęcie procedury przeszczepienia lub dializ, wzrost stężenia kreatyniny o  $\geq 33\%$  wobec wartości wyjściowej (dwa kolejne pomiary);

Autorzy publikacji *Beck 2018* zaznaczyli, że w stosunku do ich poprzedniej analizy (*Beck 2015*), kryteria zdarzenia zostały poszerzone, w związku z czym obserwowana liczba chorych ze zdarzeniem była wyższa niż w przypadku wcześniejszych analiz.

Oceniano zarówno częstość występowania zdarzeń (odsetek chorych bez zdarzenia w okresie obserwacji), jak również wiek do wystąpienia pierwszego istotnego klinicznie zdarzenia (analiza Kaplana-Meiera od narodzin do wieku, w którym odnotowano pierwsze zdarzenie, z cenzorowaniem w momencie ostatniej wizyty). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 51. Odsetek chorych bez zdarzenia klinicznego oraz mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia, badanie *Beck 2018*.**

Zdarzenie	Mężczyźni (n = 360)	Kobiety (n = 317)	Ogółem (n = 677)
Jakiegokolwiek zdarzenie	185 (51,4%) (46,2%; 56,6%)	141 (44,5%) (39,0; 50,0%)	326 (48,2%) (44,4%; 51,9%)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	320 (88,9%) (85,2%; 91,9%) Mediana: NO (95% CI: 64,9; NO)	258 (81,4%) (77,1%; 85,7%) Mediana: 70,9 lat (95% CI: 68,1; NO)	587 (85,4%) (82,7%; 88,0%)
Zdarzenia kardiologiczne	209 (58,1%) (52,9%; 63,2%) Mediana: 50,6 lat (95% CI: 48,4; 52,7)	169 (53,3%) (47,6%; 58,9%) Mediana: 59,9 lat (95% CI: 48,4; 52,7)	378 (55,8%) (52,0%; 59,6%)
Zdarzenia nerkowe	311 (86,4%) (82,9%; 89,9%) Mediana: 78,4 lat (95% CI: 70,3; NO)	303 (95,6%) (93,3%; 97,9%) Mediana: NO (95% CI: NO; NO)	614 (90,7%) (88,5%; 92,9%)

Ogółem, w grupie ocenianych chorych jakiegokolwiek istotne zdarzenie związane z chorobą Fabry'ego nie wystąpiły u 326 (48,2%) chorych, przy czym rzadziej stwierdzano zdarzenia u mężczyzn (51,4%) niż u kobiet (44,5%). Najczęściej chorzy unikali zdarzeń nerkowych – u 90,7% chorych nie odnotowano takich zdarzeń, podczas gdy zdarzenia mózgowo-naczyniowe nie występowały u około 85% chorych. Wśród ocenianych zdarzeń, zdarzenia kardiologiczne nie wystąpiły u około 56% chorych.

Wśród mężczyzn, objawy związane z nerkami występowały najpóźniej – oszacowania mediana dla czasu ich wystąpienia wynosiła około 78 lat (95% CI: 70,3; nie osiągnięto), podczas gdy w grupie kobiet mediana ta nie została osiągnięta. Z kolei najwcześniej w przebiegu choroby pojawiały się zdarzenia kardiologiczne – mediana czasu do ich wystąpienia u mężczyzn wynosiła 50,6 (95% CI: 48,4; 52,7) lat, natomiast u kobiet mediana ta wyniosła 59,9 (95% CI: 48,4; 52,7) lat. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń mózgowo-naczyniowych nie została osiągnięta w grupie mężczyzn, natomiast wśród kobiet wyniosła 70,9 (95% CI: 68,1; nie osiągnięto).

W badaniu *Mehta 2009* zaznaczono, że wśród 6 na 30 chorych (20%) z obecnym przerostem lewej komory serca (LVH) w momencie ostatniej oceny miało zdarzenie kardiologiczne, w porównaniu do 4/45 (8,9%) chorych bez hipertrofii. Zdarzenia mózgowo-naczyniowe również obserwowano częściej wśród chorych z LVH, niż u chorych z normalną masą lewej komory serca: 8/35 (22,9%) vs 3/45 (6,7%). Nie odnotowano zdarzeń nerkowych, natomiast wystąpienie któregośkolwiek z tych zdarzeń (rozpatrywane jako kliniczne zdarzenie) odnotowano u 7/21 (33,3%) chorych z LVH, w porównaniu z 6/41 (14,6%) chorych z prawidłową masą lewej komory serca.

Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zdarzenia w przebiegu choroby Fabry'ego oceniano również w próbie *Sirrs 2014*. Badanie przeprowadzono w ramach kanadyjskiego rejestru chorych z FD, wyróżniając w analizie trzy kohorty: chorych otrzymujących leczenie w momencie włączenia do rejestru (kohorta 1a, chorzy leczeni agalzydazą alfa oraz beta), chorych otrzymujących leczenie po włączeniu do rejestru (kohorta 1b, randomizacja do grup agalzydazy alfa oraz beta – z uwagi na brak wystarczającej liczby chorych do oceny porównawczej tych grup, wyniki dla tej kohorty połączono i porównano z kohortą 1a), oraz chorych nie otrzymujących aktualnie leczenia, ale kwalifikujących się do terapii ERT (kohorta 1c). W ramach niniejszej analizy, przedstawiono połączone wyniki dla kohort 1a oraz 1b, obejmujące chorych leczonych terapią ERT.

Wystąpienie klinicznie istotnego zdarzenia w przebiegu choroby Fabry'ego było głównym punktem końcowym badania i zostało zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej jednego ze zdarzeń:

- Zdarzenia nerkowe – schyłkowa niewydolność nerek lub zmniejszenie GFR o  $\geq 50\%$ , utrzymujące się przez  $> 30$  dni, przy wykluczeniu innych przyczyn zmniejszenia GFR niż uszkodzenie nerek;
- Zdarzenia sercowo-naczyniowe – wszczepienie rozrusznika lub innego urządzenia wszczepianego do serca, wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych, operacja wymiany zastawek serca, angioplastyka wieńcowa lub wszczepienie stentów, zabieg kardiowersji elektrycznej, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym w związku z niestabilną dławicą piersiową/ostrym zespołem wieńcowym, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, tachy/bradykardia lub arytmia, blok serca, zatrzymanie akcji serca;
- Zdarzenia mózgowo-naczyniowe – przejściowy atak niedokrwienny lub udar, udokumentowane przez lekarza, lub ostra utrata słuchu
- Zgon.

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Odsetek chorych z określonym zdarzeniem klinicznym, badanie *Sirrs 2014*.

Zdarzenie	Kobiety (n = 78)	Mężczyźni (n = 100)	Ogółem (n = 178)
W jakimkolwiek czasie			
Zgon	4 (5,1%)	5 (5,0%)	9 (5,1%)
Zdarzenia sercowe	12 (15,4%)	19 (19,0%)	31 (17,4%)
Ostre zdarzenie neurologiczne	4 (5,1%)	11 (11,0%)	15 (8,4%)
Konieczność terapii zastępczej nerek <sup>^</sup>	0/76 (0,0%)	4/81 (4,9%)	4/157 (2,5%)
Jakiegokolwiek zdarzenia	15 (19,2%)	33 (33,0%)	48 (27,0%)
Po 3 latach terapii ERT			
Zgon	0 (0,0%)	2 (2,0%)	2 (1,1%)
Zdarzenia sercowe	5 (6,4%)	13 (13,0%)	18 (10,1%)
Ostre zdarzenie neurologiczne	3 (3,8%)	8 (8,0%)	11 (6,2%)
Konieczność terapii zastępczej nerek <sup>^</sup>	0/76 (0,0%)	0/81 (0,0%)	0/157 (0,0%)

<sup>^</sup> wyniki podano dla populacji z wykluczeniem chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w momencie włączenia do rejestru.

Ogółem, zdarzenia kliniczne w jakimkolwiek okresie leczenia odnotowano u 48 (27,0%) chorych i częściej stwierdzano je u mężczyzn (33 [33%]) niż u kobiet (15 [19,2%]). Wśród poszczególnych zdarzeń, najczęściej obserwowano zdarzenia sercowe (31 [17,4%] chorych) oraz ostre zdarzenia neurologiczne (15 [8,4%]). Zgony odnotowano łącznie u 9 (5,1%) chorych: 4 (5,1%) kobiet oraz 5 (5,0%) mężczyzn. Wśród

chorych otrzymujących terapię przez co najmniej 3 lata, częstość obserwowanych zdarzeń klinicznych była niższa – wciąż najczęściej obserwowanymi zdarzeniami były zdarzenia sercowe, które odnotowano u 18 (10,1%) chorych; zdarzenia neurologiczne odnotowano u 11 (6,2%) pacjentów, natomiast nie stwierdzono konieczności wprowadzenia terapii zastępczej w związku z upośledzeniem czynności nerek. Zgony stwierdzono u 2 (1,1%) chorych, w obu przypadkach byli to mężczyźni.

## 6.4.2 Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Mehta 2009* oceniono odpowiedź pacjentów na terapię ERT według kryteriów związanych z oceną kardiologiczną, nefrologiczną, a także oceną jakości życia i nasilenia bólu. W tabeli poniżej przedstawiono zarówno kryteria uzyskania odpowiedzi, jak również odsetek chorych uzyskujących dany status w kolejnych latach leczenia.

Tabela 53. Odpowiedź na leczenie w trakcie 5 lat terapii ERT, badanie *Mehta 2009*.

Status odpowiedzi	Definicja	1 rok	2 rok	3 rok	5 rok
Ocena kardiologiczna (LVM oraz MFS)					
LVM, stabilizacja	Brak pogorszenia względem wyjściowego wyniku (LVM stałe lub zmniejszone), lub normalny wyjściowo wynik bez zmian wykraczających poza normatywne wartości dla danej płci (< 48 g/m <sup>2,7</sup> kobiety, <51 g/m <sup>2,7</sup> mężczyźni)	85,0%	88,1%	88,7%	80,7%
LVM, 10% odwracalność	Zmniejszenie LVM o ≥ 10%	52,5%	69,0%	52,8%	35,1%
LVM, 20% odwracalność	Zmniejszenie LVM o ≥ 20%	37,5%	52,4%	32,1%	22,8%
MFS, stabilizacja lub poprawa	MFS stałe lub wzrost w stosunku do wyjściowych wartości, lub wyjściowe MFS 15% lub więcej, bez zmniejszenia poniżej normalnego progu (15%)	89,5%	80,0%	85,7%	76,9%
MFS, odwracalność	MFS wyjściowo <15%, ze zmianą do ≥ 15% w trakcie terapii	31,6%	25,0%	26,5%	15,4%
Ocena nefrologiczna (eGFR)					
Pacjenci z hiperfiltracją lub poprawą	eGFR wyjściowo ≥ 130 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ze zmniejszeniem do poziomu nie mniejszego niż 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	81,8%	75,0%	92,3%	85,7%
Spowolnienie tempa pogorszenia czynności nerek	eGFR <130 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz roczne zmniejszenie eGFR <5 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok	62,7%	65,6%	70,2%	81,6%
Ustabilizowana czynność nerek lub poprawa	Zmiana eGFR o <20% po 5 latach w stosunku do wartości wyjściowej, lub zwiększenie eGFR	93,6%	80,9%	74,2%	69,1%
Jakość życia (EQ-5D)					
Stabilizacja	Brak pogorszenia jakości życia w kontekście odstępu od normatywnego wyniku EQ-5D	75,6%	77,1%	72,7%	74,5%



Status odpowiedzi	Definicja	1 rok	2 rok	3 rok	5 rok
Poprawa	Wynik EQ-5D niższy niż normatywny (dla populacji UK), z poprawą w ciągu 5 lat leczenia	63,4%	64,6%	63,6%	60,8%
Normalizacja	Wynik EQ-5D niższy niż normatywny (dla populacji UK), z poprawą w ciągu 5 lat leczenia do wartości normatywnych	9,8%	12,5%	6,8%	7,8%
Ocena bólu (BPI, najgorsze nasilenie bólu)					
Stabilizacja	Wynik oceny bólu stabilny, lub poprawa o 1 punkt	60,6%	72,1%	68,3%	69,4%
Odwracalność	Poprawa BPI o więcej niż 1 punkt	39,4%	60,5%	48,8%	53,1%

W trakcie 5-letniego okresu prowadzenia terapii ERT, większość pacjentów uzyskiwała stabilizację objawów kardiologicznych, zarówno w kontekście zmian LVM (80,7%), jak również MFS (76,9%). Około 35% chorych uzyskiwało poprawę LVM o przynajmniej 10%, a 23% - o przynajmniej 20%. Poprawę MFS odnotowano z kolei u około 15% chorych w piątym roku terapii.

W trakcie terapii ERT większość chorych uzyskiwała również odpowiedź na leczenie w kontekście czynności nerek: 86% chorych z wyjściową hiperfiltracją uzyskało normatywny wynik po 5 latach leczenia, około 82% chorych miało spowolnienie tempa pogorszenia czynności nerek, natomiast u 69% stwierdzono ustabilizowanie czynności nerek lub jej poprawę.

Terapia ERT wpływała pozytywnie na poprawę jakości życia oraz odczuwalnego bólu – po 5 latach leczenia, około 75% chorych miało ustabilizowany wynik oceny jakości życia, natomiast u 61% odnotowano poprawę. W przypadku 8% pacjentów, po 5 latach leczenia jakość życia uległa poprawie do poziomu nie odbiegającego od jakości życia populacji generalnej UK. Około 69% chorych miało stabilizację odczuwanego nasilenia bólu, natomiast u połowy leczonych chorych stwierdzono poprawę nasilenia bólu wyrażoną zmianą wyniku BPI o więcej niż 1 punkt.

### 6.4.3 Progresja nefropatii

#### Porównawcza ocena progresji nefropatii względem braku leczenia

Tylko w jednym badaniu, *Beck 2015*, przedstawiono porównawczą ocenę progresji nefropatii wśród chorych z rejestru FOS, w porównaniu do kohorty nie otrzymującej leczenia, pochodzącej z próby *Schiffmann 2009*, po ponad 5 latach obserwacji (mediana: 5,4 [zakres: 1,5; 13,7] lat pomiędzy pierwszą a ostatnią oceną eGFR). Progresję nefropatii oceniano jako uśrednioną roczną zmianę eGFR, przedstawiając wyniki osobno dla kobiet i mężczyzn, z uwzględnieniem stratyfikacji pod względem wyjściowej kategorii eGFR

( $\geq 60$  vs  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz wyjściowego stężenia białka w moczu ( $\geq 1,0$  vs  $0,1-1,0$  vs  $< 0,1$  g/24h). Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Zmiany eGFR podczas terapii ERT wśród chorych z rejestru FOS oraz pacjentów nie otrzymujących leczenia (Schiffmann 2009), badanie Beck 2015.

	Mężczyźni				Kobiety			
	N	Beck 2015	N	Schiffmann 2009	N	Beck 2015	N	Schiffmann 2009
Wyjściowa kategoria eGFR, średnia (SE), (95% CI)								
$\geq 60$	117	-1,68 (SE: 0,19) (-2,05; -1,31)	117	-3,0 (0,1)	111	-0,43 (0,21) (-0,83; -0,02)	42	-0,9 (0,9)
$< 60$	18	-2,86 (0,53) (-3,90; -1,83)	28	-6,8 (1,5)	22	0,36 (0,42) (-0,47; 1,19)	13	-2,1 (1,6)
Wyjściowe stężenie białka w moczu (g/24h), średnia (SE), (95% CI)								
$\geq 1,0$	16	-4,76 (0,56) (-5,85; -3,66)	22	-6,9 (1,5)	17	-0,41 (0,51) (-1,42; 0,59)	5	-4,6 (2,3)
0,1-1,0	74	-1,62 (0,23) (-2,08; -1,17)	21	-3,3 (1,8)	70	-0,44 (0,26) (-0,95; 0,07)	17	-2,2 (2,2)
$< 0,1$	15	-1,32 (0,48) (-2,26; -0,38)	18	-1,6 (1,5)	22	-0,16 (0,42) (-0,97; 0,66)	7	-0,6 (2,6)

W trakcie ponad 5-letniego okresu obserwacji, wśród mężczyzn otrzymujących terapię ERT odnotowano istotne zmniejszenie parametru eGFR, zarówno u pacjentów z wyjściową dobrą czynnością nerek (eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), -1,68 (95% CI: -2,05; -1,31) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok jak i u chorych z wyjściowym upośledzeniem czynności nerek (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), -2,86 (95% CI: -3,90; -1,83) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. W porównaniu do kohorty nieleczonej (Schiffmann 2009) zmiany te były liczbowo dużo mniejsze, co wskazuje na korzystny efekt terapii ERT – u chorych z wyjściowo dobrą czynnością nerek, pozostających bez leczenia, eGFR uległo zmniejszeniu o 3 (SE: 0,1) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, natomiast u chorych z wyjściowym eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> średnie zmniejszenie eGFR w okresie obserwacji wyniosło 6,8 (SE: 1,5) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. U kobiet, upośledzenie czynności nerek w trakcie okresu obserwacji obserwowano w mniejszym stopniu, choć również odnotowano większe zmiany eGFR w przypadku pacjentek nie otrzymujących ERT: -0,9 (SE: 0,9) vs -0,43 (95% CI: -0,83; -0,02) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok w podgrupie chorych z wyjściowo dobrą czynnością nerek, oraz -2,1 (SE: 1,6) vs 0,36 (95% CI: -0,47; 1,19) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok u chorych z wyjściowym upośledzeniem nerek.

Podobne zależności odnotowano również rozpatrując wyniki w podgrupie chorych wyróżnionych względem wyjściowego stężenia białka w moczu (g/24h). Wśród mężczyzn chorych na FD, niezależnie od pod-

grupy wyróżnione względem proteinurii, podczas leczenia ERT obserwowano istotne zmniejszenie wartości eGFR, największe wśród chorych z wyjściowym stężeniem białka w moczu  $\geq 1,0$  g/24h, było ono jednak liczbowo mniejsze w porównaniu z grupami nie otrzymującymi leczenia: -4,76 (SE: 0,56) vs -6,9 (SE: 1,5) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok w podgrupie chorych z wyjściowym stężeniem białka w moczu  $\geq 1,0$  g/24h, -1,62 (SE: 0,23) vs -3,3 (SE: 1,8) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok w podgrupie chorych z wyjściowym stężeniem białka w moczu (g/24h) w przedziale 0,1-1,0 g/24h, oraz -1,32 (SE: 0,48) vs -1,6 (SE: 1,5) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok wśród chorych z wyjściowym stężeniem białka  $<0,1$  g/24h.

### Zmiany eGFR podczas terapii ERT

Progresję nefropatii analizowano w odnalezionych badaniach najczęściej w kontekście zmiany eGFR, prezentując wyniki dla kobiet oraz mężczyzn, również w podgrupach – najczęściej wyróżnianych względem wyjściowego stopnia upośledzenia czynności nerek. Z uwagi na dużą liczbę szczegółowych danych dotyczących zmian eGFR prezentowanych w analizowanych publikacjach, zdecydowano się ograniczyć prezentację wyników do najczęściej cytowanego i reprezentatywnego punktu końcowego, jakim była średnioroczna zmiana eGFR obliczona dla maksymalnego okresu leczenia w danym badaniu (analogiczny punkt końcowy był oceniany w badaniach z randomizacją oraz w próbach z grupą kontrolną). Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Zmiany eGFR w trakcie terapii ERT w badaniach bez grupy kontrolnej uwzględnionych w analizie.

Badanie	Czas trwania ERT	Średnioroczna zmiana eGFR (95% CI) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]					
		N	Mężczyźni	N	Kobiety	N	Ogółem
Mehta 2009	1 rok	80	-3,72 (bd); p = 0,028	41	-2,05 (bd); NS	121	-3,15 (bd); p = 0,01
	2 rok	99	-3,83 (bd); p = 0,0001	44	-2,99 (bd); p = 0,0004	143	-3,57 (bd); p = 0,001
	3 rok	92	-4,54 (bd); p <0,0001	45	-1,62 (bd); p = 0,02	137	-3,58 (bd); p = 0,001
	5 lat	103	-3,17 (bd), p <0,0001	47	-0,89 (bd), p = 0,007	150	-2,46 (bd), p = 0,001
Feriozzi 2009	3 lata	115	-2,66 (SD: 5,07)	50	-1,20 (SD: 3,28)	165	-2,22 (SD: 4,64)
Hughes 2011	4 lata	105	Mediana: -2,1 Średnia: -2,8 p <0,001	41	Mediana (10-90 percentyl): -1,5 (-13,3; 6,4)		bd

Badanie	Czas trwania ERT	Średnioroczna zmiana eGFR (95% CI) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]					Ogółem
		N	Mężczyźni	N	Kobiety	N	
<i>Feriozzi 2012</i>	≥ 5 lat	134	-2,2 (95% CI: -2,8; -1,7) p < 0,01	74	-0,7 (95% CI: -1,4; 0,0) p = 0,05		bd
<i>Rombach 2013</i>	> 5 lat	30	-3,4 (SE: 0,2); p < 0,	27	-0,8 (SE: 0,3); p = 0,001		bd
<i>Sirrs 2014*</i>	5 lat <sup>^</sup>	100	Proteinuria ≤ 0,5 g/24h: -2,27 (SD: 11,99) Proteinuria > 0,5 g/24h: -4,21 (SD: 5,32)	78	Proteinuria ≤ 0,5: 0,02 (SD: 4,61) Proteinuria > 0,5: -0,4 (SD: 10,15)	178	Proteinuria ≤ 0,5: -1,03 (SD: 7,34) Proteinuria > 0,5: -2,8 (SD: 8,2)

\* w badaniu *Sirrs 2014* wyniki przeliczono uśredniając dane dla kohort 1a oraz 1b;

<sup>^</sup> dane przedstawiono dla połączonej kohorty 1a oraz 1b: mediany okresu obserwacji wyniosły odpowiednio w tych kohortach 64 oraz 59 miesięcy.

W ocenianych badaniach, wśród mężczyzn otrzymujących terapię ERT, obserwowano istotne średnioroczne zmniejszenie eGFR, w zakresie od -2,2 do -3,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok na końcu raportowanego okresu leczenia, co było porównywalne z innymi badaniami dotyczącymi terapii ERT. Wśród kobiet otrzymujących terapię ERT, obserwowane upośledzenie czynności nerek było niższe niż w przypadku mężczyzn, a średnie wartości eGFR mieściły się w zakresie od -0,7 do -1,20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. W próbie *Sirrs 2014* podano wyniki w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej zawartości białka w moczu – ogółem, obserwowano podobny trend co w pozostałych badaniach, z większymi zmianami eGFR u mężczyzn w porównaniu do kobiet, przy czym zmiany u chorych z wyjściowym stężeniem białka w moczu > 0,5 g/24h były liczbowo większe: -4,21 (SD: 5,32) vs -0,4 (SD: 10,15) odpowiednio dla kobiet i mężczyzn w porównaniu do -2,27 (SD: 11,99) vs 0,02 (SD: 4,61) u chorych ze stężeniem białka w moczu ≤ 0,5 g/24h.

W próbie *Feriozzi 2009* podano dodatkowo, że zmiany eGFR były istotne w podgrupie chorych wyróżnionych pod względem obecności wyjściowo nadciśnienia tętniczego, i średnie zmniejszenie eGFR było podobne wśród chorych z i bez nadciśnienia tętniczego, odpowiednio -2,81 (SD: 4,93) vs -2,08 (SD: 4,58) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. Pacjenci nie stosujący leków z grupy ARB (blokery receptora angiotensyny) lub inhibitorów ACE mieli niewielki wzrost eGFR (0,77 [SD: 8,50] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok), jednak z uwagi na małą liczebność tej grupy (n = 6), wnioskowanie o istotności tych zmian jest utrudnione. Odnotowano również, że średnie roczne zmniejszenie eGRF było liczbowo większe u chorych z proteinurią > 500 mg/24h niż u chorych ze stężeniem białka w moczu < 500 mg/24h: -3,98 (SD: 7,86) vs -1,68 (SD: 3,59) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. W próbie *Feriozzi 2012* również podano wyniki w podgrupie wyróżnionej z uwagi na proteinurię –

roczne zmiany eGFR wyniosły wśród chorych ze stężeniem białka w moczu <500 (n = 120), od 500 do 1000 (n = 28) oraz > 1000 mg/24h (n = 19) odpowiednio -1,1; -1,6 oraz -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok, i były znamienne statystycznie (p <0,01). W badaniu tym, w podgrupie wyróżnionej ze względu na wyjściowe nadciśnienie, zmiany eGFR u chorych z nadciśnieniem tętniczym (n = 66) wyniosły -2,42, p <0,01 oraz -1,2, p <0,01 u chorych bez nadciśnienia tętniczego (n = 142).

W badaniu *Beck 2004* ocenę czynności nerek w kontekście zmian eGFR (obliczanego według wzoru MDRD) oceniano w podgrupie chorych, którzy wyjściowo mieli eGFR <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i przynajmniej 18 lat (dla populacji młodszych chorych z wyższym eGFR wzór MDRD nie był walidowany). W ciągu 1. oraz 2. roku leczenia agalzydazą alfa eGFR utrzymywało się na stałym poziomie, zarówno wśród chorych z wyjściowo niskim upośledzeniem czynności nerek (stadium 2, wyjściowe eGFR między 60 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jak i chorych z dużym upośledzeniem czynności nerek (stadium 3, eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U 3 chorych odnotowano eGFR w przedziale 20-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – po wprowadzeniu leczenia, u jednego eGFR pozostało bez zmian, natomiast u dwóch kolejnych odnotowano odpowiednio nieznaczną oraz dużą poprawę.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie zmian eGFR w trakcie leczenia (dla najdłuższego okresu obserwacji prezentowanego w badaniu), w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie stopnia upośledzenia czynności nerek. Stopień 1 oznacza prawidłową czynność nerek, stopień 2 – łagodne upośledzenie tej czynności, natomiast stopień 3 – średnie lub ciężkie upośledzenie czynności nerek.

**Tabela 56. Zmiany eGFR w trakcie terapii ERT w badaniach bez grupy kontrolnej uwzględnionych w analizie, podgrupy wyróżnione na podstawie stopnia ciężkości upośledzenia czynności nerek.**

Badanie	Wyniki
	CDK stopień 1 (≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>^</sup>
<i>Mehta 2009</i>	Ogółem (n = 48): -2,63; p = 0,001 Mężczyźni: -2,83; p = 0,0001 Kobiety: -0,87; NS
<i>Feriozzi 2009</i>	Mężczyźni (n = 66): -3,19 (SD: 5,51) Kobiety (n = 6): -1,48 (SD: 5,58)
<i>Hughes 2011</i>	Mężczyźni (n = 38): -2,0 Kobiety: eGFR pozostało w normalnym zakresie, 99,8 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> po 4 latach leczenia
<i>Feriozzi 2012</i>	Mężczyźni (n = 87): -2,6 (95% CI: -3,1; -2,0); p <0,01 Kobiety (n = 19): -1,4 (95% CI: -2,6; -0,1); p = 0,03
<i>Rombach 2013</i>	Mężczyźni (n = 10): -2,5 (SE: 0,4); p <0,001

Badanie	Wyniki
	Kobiety (n = 7): -1,0 (SE: 0,5); p = 0,07
CDK stopień 2 (60-89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
<i>Mehta 2009</i>	Ogółem (n = 64): -1,53; p = 0,001 Mężczyźni: -2,17; p = 0,0004 Kobiety: -0,85; p = 0,01
<i>Feriozzi 2009</i>	Mężczyźni (n = 32): -2,30 (SD: 3,86) Kobiety (n = 34): -1,29 (SD: 5,25)
<i>Hughes 2011</i>	Mężczyźni (n = 33): -1,9 Kobiety, mediana (10-90 perc.): -1,4 (-6,4; 6,4)
<i>Feriozzi 2012</i>	Mężczyźni (n = 32): -1,7 (95% CI: -2,6; -0,7); p <0,01 Kobiety (n = 43): -0,3 (95% CI: -1,1; 0,6); p = 0,53
<i>Rombach 2013</i>	Mężczyźni (n = 4): -2,1 (SE: 0,3); p <0,001 Kobiety (n = 10): -0,3 (SE: 0,3); p = 0,25
CDK stopień 3 (30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
<i>Mehta 2009</i>	Ogółem (n = 23): -2,05; p = 0,001 Mężczyźni: -3,0; p = 0,006 Kobiety: -1,01; p = 0,02
<i>Feriozzi 2009</i>	Mężczyźni (n = 17): -1,29 (SD: 5,25) Kobiety (n = 10): -0,74 (SD: 2,56)
<i>Hughes 2011</i>	Mężczyźni (n = 14), mediana: -2,6 Kobiety, mediana (10-90 perc.): -1,1 (-4,4; 2,3)
<i>Feriozzi 2012</i>	Mężczyźni (n = 15): -2,5 (95% CI: -3,9; -1,1); p ≤ 0,01 Kobiety (n = 12): -0,5 (95% CI: -2,0; 1,0); p = 0,52
<i>Rombach 2013</i>	Mężczyźni (n = 6): -4,1 (SE: 0,2); p <0,001 Kobiety (n = 3): -1,4 (SE: 0,5); p = 0,015
CDK stopień 4 (15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
<i>Mehta 2009</i>	Ogółem (n = 1): 1,65; nie oceniano istotności
<i>Hughes 2011</i>	Mediana 15,3 po 4 latach leczenia oraz u 3 mężczyzn z 4 stopniem upośledzenia czynności nerek Mediana 25,5 u 4 mężczyzn z chorobą nerek w stadium V
<i>Rombach 2013</i>	Mężczyźni (n = 3): -2,0 (SE: 0,2); p <0,001 Kobiety (n = 1): -3,5 (SE: 0,3); nie oceniano istotności

<sup>^</sup> w badaniu *Mehta 2009* I stopień upośledzenia czynności nerek definiowano przez eGFR w przedziale 90-129 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i wyróżniono dodatkową kategorię – chorych z hiperfiltracją, czyli pacjentów z eGFR ≥ 130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – po 5 latach leczenia oceniono 14 takich chorych, a roczna zmiana eGFR wyniosła u nich -7,09 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (p = 0,001), prowadząc do normalizacji czynności nerek.

Ogółem, efektywność terapii ERT była zbliżona w poszczególnych podgrupach wyróżnionych względem czynności nerek, a uzyskane wyniki (średnioroczne zmiany eGFR) były podobne do tych obserwowanych

w całej populacji poszczególnych badań. Roczne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej było mniejsze u kobiet, szczególnie wśród chorych z upośledzeniem czynności nerek drugiego oraz trzeciego stopnia – w badaniu *Feriozzi 2012*, wśród kobiet z tych podgrup zmiany eGFR nie były znamienne statystycznie, odpowiednio  $-0,3$  (95% CI:  $-1,1; 0,6$ ) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,53$  oraz  $-0,5$  (95% CI:  $-2,0; 1,0$ ) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,52$ . Tylko u 1 chorego odnotowano (stopień 4) upośledzenie czynności nerek > 3 stopnia w badaniu *Mehta 2009*, w badaniu *Rombach 2013* 4 osoby (3 mężczyźni, 1 kobieta) miały upośledzenie czynności nerek 4 stopnia oraz 7 mężczyzn w badaniu *Hughes 2011* z upośledzeniem 3 lub 4 stopnia ( $n = 3$  stopień 4,  $n = 4$  stopień 5). W badaniu *Hughes 2011*, w podziale na stopień upośledzenia czynności nerek, przedstawiono wyniki jedynie dla kobiet – najwięcej ( $n = 28$ ) charakteryzował 2 stopień upośledzenia nerek i w tej podgrupie mediana rocznej zmiany eGFR wyniosła  $-1,4$  (10-90 percentyl:  $-6,4; 6,4$ ) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. U jednej kobiety z obecną wyjściowo hiperfiltracją, eGFR uległo zmniejszeniu do wartości mieszczącej się w granicach normalnej czynności nerek:  $116,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po 4 latach terapii, natomiast u 13 mężczyzn z wyjściową hiperfiltracją odnotowano zmniejszenie eGFR o  $-6,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok po 4 latach terapii ERT.

## Zmiany stężenia kreatyniny podczas terapii ERT

Informacje odnośnie zmian stężenia kreatyniny w osoczu podczas terapii ERT przedstawiono w badaniu *Feriozzi 2009*. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Zmiany stężenia kreatyniny w osoczu podczas trakcie terapii ERT, badanie *Feriozzi 2009*.

Podgrupa	Mężczyźni			Kobiety		
	N	Średnia zmiana; p [mg/dl]	Odsetek chorych ze zwiększeniem $\geq 33\%$	N	Średnia zmiana; p [mg/dl]	Odsetek chorych ze zwiększeniem $\geq 33\%$
Stopień 1	66	0,14; $p < 0,01$	15,2%	6	0,04; $p = 0,50$	16,7%
Stopień 2	32	0,28; $p < 0,01$	25,0%	34	0,07; $p = 0,02$	8,8%
Stopień 3	17	0,47; $p = 0,04$	29,4%	10	0,13; $p = 0,16$	20,0%
Ogółem	115	0,23; $p < 0,01$	20,0%	50	0,08; $p < 0,01$	12,0%

Ogółem, w badaniu *Feriozzi 2009* obserwowano niewielki, ale istotny wzrost stężenia kreatyniny w osoczu, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, przy czym u kobiet zmiany były dużo mniejsze – wyniosły odpowiednio  $0,23$  oraz  $0,08$  mg/dl,  $p < 0,01$ . Wśród mężczyzn, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu było istotne w każdej z podgrup wyróżnionych na podstawie stopnia upośledzenia czynności nerek, natomiast wśród kobiet istotne wyniki odnotowano jedynie w podgrupie chorych z upośledzeniem czynności nerek

2 stopnia (zmiana 0,07 mg/dl,  $p = 0,02$ ). Ogółem, 29 (17,6%) miało zwiększenie stężenia kreatyniny  $\geq 33\%$  (23 [20%] mężczyzn oraz 6 [12%] kobiet).

W badaniu zaznaczono, że zmiany stężenia kreatyniny w osoczu były również istotne w podgrupie chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej obecności nadciśnienia tętniczego: chorzy z nadciśnieniem mieli nieco wyższe wartości stężenia kreatyniny wyjściowo oraz po okresie leczenia ERT w porównaniu do chorych bez nadciśnienia. Wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu było wyższe (zmiana 0,29 mg/dl) u chorych otrzymujących blokery receptora angiotensyny (ARB) lub inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) niż u chorych nie stosujących takich leków – zmiana 0,02 mg/dl; z uwagi na małą liczbę chorych nie oceniano istotności tych różnic.

### Zmiany stężenia białka w moczu podczas terapii ERT

Informacje odnośnie zmian w zawartości białka w moczu u chorych z wyjściową proteinurią odnaleziono w badaniach *Hughes 2011*, *Feriozzi 2009* oraz *Feriozzi 2012*. W pierwszej z tych prób podano jedynie, że mediana wyjściowego stężenia białka w moczu wyniosła 199,5 (10-90 percentyl: 50,0; 910,0) i nie uległa istotnej zmianie po 4 latach terapii ( $n = 36$ ,  $p = 0,800$ ). Wyniki uzyskane w badaniach *Feriozzi 2009* oraz *Feriozzi 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Zmiany stężenia białka w moczu (proteinurii) podczas trakcie terapii ERT, badania *Feriozzi 2009* oraz *Feriozzi 2012*.

Podgrupa	Mężczyźni		Kobiety	
	N	Średnia zmiana (SD); p [mg/24h]	N	Średnia zmiana (SD); p [mg/24h]
<i>Feriozzi 2009</i>				
Stopień 1	24	72,6 (373); $p = 0,35$	2	-50,0 (113); $p = 0,64$
Stopień 2	8	2,2 (689); $p = 0,99$	15	-39,1 (361); $p = 0,68$
Stopień 3	3	178,0 (335); $p = 0,45$	5	90,2 (223); $p = 0,42$
Ogółem	35	65 (448); $p = 0,39$	22	-10,7 (317); $p = 0,88$
<i>Feriozzi 2012</i>				
Stopień 1	57	319,3 (762,5); $p \leq 0,01$	10	-91,5 (365,2); $p = 0,45$
Stopień 2	19	-0,6 (1140,0); $p = 1,00$	27	-80,0 (473,5); $p = 0,39$
Stopień 3	8	-362,0 (657,4); $p = 0,16$	9	796,0 (2080,0); $p = 0,28$
Ogółem	84	182,1 (871,6); $p = 0,06$	46	88,9 (1024,5); $p = 0,56$



W badaniu *Feriozzi 2009*, wśród mężczyzn obserwowano wzrost stężenia białka w moczu, natomiast wśród kobiet, w większości podgrup – spadek, jednak w żadnym z rozpatrywanych przypadków obserwowane zmiany nie były istotne statystycznie. W badaniu *Feriozzi 2012* obserwowano podobne wyniki, przy czym wśród mężczyzn z upośledzeniem czynności nerek w stopniu 1 obserwowano istotny wzrost stężenia białka w moczu, średnio o 319,3 (SD: 762,5) mg/24h,  $p \leq 0,01$ .

#### 6.4.4 Progresja kardiomiopatii

##### Porównawcza ocena progresji kardiomiopatii względem braku leczenia

W badaniu *Beck 2015* progresję kardiomiopatii definiowano w kontekście uśrednionych rocznych zmian LVMI. Ocenę przeprowadzono osobno dla kobiet oraz mężczyzn, przedstawiając wyniki ogółem oraz w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej obecności hipertrofii (LVH, obecna vs brak). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Zmiany LVMI podczas terapii ERT wśród chorych z rejestru FOS oraz pacjentów nie otrzymujących leczenia (*Kampmann 2008*), badanie *Beck 2015*.

	Mężczyźni				Kobiety			
	N	<i>Beck 2015</i>	N	<i>Kampmann 2008</i>	N	<i>Beck 2015</i>	N	<i>Kampmann 2008</i>
Wyjściowy status hipertrofii lewej komory serca, średnia (SE), (95% CI)								
Ogółem	71	0,33 (0,10) (0,13; 0,53)	39	4,07 (1,03)	93	0,48 (0,09) (0,30; 0,66)	39	2,31 (0,81)
Obecna LVH	29	0,19 (0,16) (-0,13; 0,50)	18	6,59 (8,5)	45	0,77 (0,14) (0,49; 1,05)	15	3,77 (7,7)
Brak LVH	42	0,47 (0,13) (0,22; 0,72)		bd.	48	0,19 (0,11) (-0,03; 0,41)		bd.

Ogółem, wśród mężczyzn z FD otrzymujących terapię ERT obserwowano istotne zwiększenie wskaźnika LVMI po ponad 5 latach terapii – średnia zmiana wyniosła 0,33 (95% CI: 0,13; 0,53) g/m<sup>2,7</sup>/rok, jednak liczbowo była dużo mniejsza niż u pacjentów nie otrzymujących terapii ERT w analogicznym okresie: 4,07 (SE: 1,03) g/m<sup>2,7</sup>/rok. Podobny wynik obserwowano wśród chorych z wyjściowym brakiem LVH, natomiast wśród pacjentów z już wyjściowo obecną hipertrofią lewej komory serca, zmiany w LVMI były niewielkie i nieistotne statystycznie: 0,19 (95% CI: -0,13; 0,50) g/m<sup>2,7</sup>/rok, i były liczbowo znacznie mniejsze niż zmiany w dopasowanej kohorcie nieleczonych pacjentów: 6,59 (SE: 8,5) g/m<sup>2,7</sup>/rok.

Wśród kobiet obserwowano podobne wyniki – podczas terapii ERT obserwowano dużo mniejsze zmiany w LVMI niż w przypadku braku leczenia: 0,48 (95% CI: 0,30; 0,66) vs 2,31 (SE: 0,81), podobne wyniki obserwowano w podgrupie chorych z wyjściowo obecną hipertrofią lewej komory serca: 0,77 (95% CI: 0,49; 1,05) vs 3,77 (7,7). Wśród kobiet nie wykazujących wyjściowo hipertrofii lewej komory serca, obserwowane zmiany LVMI podczas terapii ERT nie były znamienne statystycznie: 0,19 (95% CI: -0,03; 0,41) g/m<sup>2,7</sup>/rok.

### Zmiany kardiologiczne w trakcie leczenia ERT

Informacje o punktach końcowych związanych z układem sercowo-naczyniowym przedstawiono w analizowanych badaniach: *Beck 2004*, *Mehta 2009*, *Rombach 2013* oraz *Hughes 2011* i *Sirrs 2014*. W badaniu *Beck 2004* podano jedynie, że dane dotyczące oceny EKG były dostępne dla 52 (28%) chorych spośród 180 otrzymujących leczenie przez 1 rok, oraz 17 (18%) z 92 chorych otrzymujących leczenie przez 2 lata. Ogółem, odnotowano istotne ( $p < 0,05$ ) zmniejszenie średniej grubości ścian komór serca (MWT) oraz wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI), zarówno po roku, jak również po 2 latach leczenia.

W badaniach *Mehta 2009* oraz *Hughes 2011* wyniki oceny kardiomiopatii przedstawiono w kontekście zmian wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI, ang. *left ventricular mass index*) oraz frakcji skracania lewej komory (MFS, z ang. *midwall fractional shortening*). Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Zmiany kardiologiczne w trakcie terapii ERT w badaniach bez grupy kontrolnej uwzględnionych w analizie.

	Czas terapii	N	LVH wyjściowo	N	Brak LVH wyjściowo	N	Ogółem
LVMI [g/m <sup>2,7</sup> ]							
<i>Mehta 2009</i>	1 rok	23	-10,1 (12,0); p = 0,0006	17	-3,5 (6,8); NS	40	-7,3 (bd); p < 0,0001
	2 rok	24	-13,3 (17,2); p = 0,001	18	-3,4 (9,2); NS	42	-9,0 (bd); p = 0,0004
	3 rok	29	-10,3 (20,8); p = 0,0121	24	-1,5 (8,5); NS	53	-6,3 (bd); p = 0,0085
	5 lat	32	-7,3 (15,3); p = 0,0111	25	1,8 (10,1); NS		bd
<i>Hughes 2011</i>	4 lata		Zmniejszenie od 48,2 (SD: 17,0) do 43,7 (SD: 14,3) g/m <sup>2,7</sup> , istotne statystycznie (p = 0,031) w grupie kobiet (n = 24) oraz od 54,7 (SD: 24,0) do 52,2 (SD: 19,2) w grupie mężczyzn (n = 45), co nie było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,247)				
<i>Rombach 2013</i>	≥ 5 lat		<b>Mężczyźni:</b> 1,2 (SE: 0,3) g/m <sup>2,7</sup> /rok, p < 0,001 w tym: zmiana 1,0 (SE: 0,3) g/m <sup>2,7</sup> /rok u chorych wyjściowo bez LVH, p = 0,004 zmiana 1,5 (SE: 0,5) g/m <sup>2,7</sup> /rok u chorych wyjściowo z LVH, p = 0,008				

Czas terapii	N	LVH wyjściowo	N	Brak LVH wyjściowo	N	Ogółem
<b>Kobiety:</b> -0,3 (SE: 0,4) g/m <sup>2,7</sup> /rok, p = 0,52 w tym: zmiana -0,3 (SE: 0,5) g/m <sup>2,7</sup> /rok u chorych wyjściowo bez LVH, p = 0,61 zmiana -0,4 (SE: 0,6) g/m <sup>2,7</sup> /rok u chorych wyjściowo z LVH, p = 0,48						
<b>Kobiety (n = 78):</b> Proteinuria ≤ 0,5 g/24h: 1,61 (SD: 13,81) Proteinuria > 0,5 g/24h: 0,26 (SD: 29,31)						
<b>Mężczyźni (n = 100):</b> Proteinuria ≤ 0,5 g/24h: 0,71 (SD: 13,71) Proteinuria > 0,5 g/24h: 1,26 (SD: 22,81)						
<b>Ogółem (n = 178):</b> Proteinuria ≤ 0,5 g/24h: 1,27 (SD: 14,11) Proteinuria > 0,5 g/24h: 0,79 (SD: 24,04)						
MFS [%]						
<i>Mehta 2009</i>	1 rok	22	2,6 (3,2); p = 0,001	15	2,2 (3,3); p = 0,02	2,5 (bd); p < 0,0001
	2 rok	23	1,9 (3,5); p = 0,0176	16	2,9 (4,0); p = 0,0107	2,3 (bd); p = 0,0004
	3 rok	26	1,7 (3,6); p = 0,02	21	0,4 (2,9); NS	1,3 (bd); p = 0,0085
	5 lat	29	0,5 (3,4); NS	21	0,8 (3,3); NS	bd
<i>Hughes 2011</i>	4 lata	MFS: zwiększenie od 15,5% (SD: 2,6) do 16,2% (SD: 4,0) wśród kobiet (n = 12, p = -0,586), zwiększenie od 15,6% (SD: 3,6) do 16,3% (SD: 3,3) wśród mężczyzn (n = 17, p = 0,375)				

\* w badaniu *Sirrs 2014* wyniki przeliczono uśredniając dane dla kohort 1a oraz 1b;

^ dane przedstawiono dla połączonej kohorty 1a oraz 1b: mediany okresu obserwacji wyniosły odpowiednio w tych kohortach 64 oraz 59 miesięcy.

Autorzy badania *Mehta 2009* przedstawili wyniki w 1, 2, 3 oraz 5 roku leczenia, w podziale na dwie grupy – chorych z obecną wyjściowo hipertrofią lewej komory serca oraz chorych z brakiem hipertrofii (LVH). Wśród chorych z obecną wyjściowo LVH, w każdym roku terapii odnotowywano istotne zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory serca, i po pięciu latach zmniejszenie to wyniosło -7,3 (SD: 15,3) g/m<sup>2,7</sup>, co było wynikiem znamiennej statystycznie (p = 0,0111). U chorych z nieobecną wyjściowo LVH, zmiany LVMI w trakcie leczenia nie były znamienne statystycznie. Z kolei w próbie *Hughes 2011* przedstawiono ocenę zmian LVMI w podziale względem płci: istotne zmniejszenie LVMI odnotowano wśród kobiet otrzymujących terapię ERT przez 4 lata, od 48,2 (SD: 17,0) do 43,7 (SD: 14,3) g/m<sup>2,7</sup>, p = 0,031 – zmiany wśród mężczyzn uwzględnionych w badaniu nie były znamienne statystycznie (p = 0,247). Podano również, że wśród kobiet z obecną wyjściowo LVH, zmniejszenie LVMI było istotne (p = 0,034) i wyniosło -8,49 g/m<sup>2,7</sup> (n = 12), natomiast wśród kobiet bez LVH zmniejszenie LVMI wyniosło -0,67 g/m<sup>2,7</sup> i nie było znamienne statystycznie (n = 12, p = 0,604). Analogiczne wartości dla mężczyzn wniosły -9,11 g/m<sup>2,7</sup> (n = 22; p = 0,0115) oraz 3,82 (n = 23; p = 0,0741)

Fracja skracania lewej komory serca (MFS) określa jej kurczliwość i jej upośledzenie może być negatywnym czynnikiem prognostycznym zdarzeń sercowo-naczyniowych. Za normę przyjmuje się 15% i więcej kurczliwości ściany lewej komory serca. Wśród chorych z wyjściowo obecną LVH, podczas terapii obserwowano istotny wzrost MFS w 1., 2. oraz 3. roku leczenia, odpowiednio o 2,6 (SD: 3,2) punktów procentowych (p.p.), 1,9 (SD: 3,5) p.p. oraz o 1,7 (SD: 3,6) p.p. (istotność statystyczna odpowiednio  $p = 0,001$ ,  $p = 0,0176$  oraz  $p = 0,02$ , jednak zmiana po 5 latach leczenia (0,5 [SD: 3,4] p.p.) nie osiągnęła progu istotności statystycznej. Wśród chorych wyjściowo bez LVH, wartość MFS pozostawała w normie w trakcie leczenia, choć odnotowano istotny wzrost w pierwszym (zmiana 2,2 [SD: 3,3] p.p.,  $p = 0,02$ ) oraz drugim (zmiana 2,9 [SD: 4,0],  $p = 0,0107$ ) roku leczenia. W badaniu *Hughes 2011* zarówno mężczyźni, jak również kobiety wyjściowo charakteryzowali się normalnym wynikiem MFS; uległ on nieznacznej poprawie podczas terapii, jednak obserwowane zmiany nie były znamienne statystycznie ( $p = 0,586$  u kobiet oraz  $p = 0,375$  u mężczyzn).

Autorzy badania *Sirrs 2014* przedstawili wyniki średniorocznych zmian LVMI dla kobiet, mężczyzn oraz łącznie, w podgrupach pod względem wyjściowej proteinurii. Ogółem, obserwowano wzrost wskaźnika masy lewej komory serca w danym okresie obserwacji i wzrost ten był liczbowo wyższy u chorych z wyjściowo niską zawartością białka w moczu ( $\leq 0,5$  g/24h), w porównaniu do chorych z dużą zawartością białka w moczu ( $> 0,5$  g/24h): 1,27 (SD: 14,11) vs 0,79 (SD: 24,04). Podobny trend obserwowano w grupie kobiet, gdzie zmiany LVMI odpowiednio we wspomnianych podgrupach wyniosły 1,61 (SD: 13,81 vs 0,26 (SD: 29,31), natomiast wśród mężczyzn większe zmiany odnotowano wśród chorych z proteinurią  $> 0,5$  g/24h: 0,71 (SD: 13,71) vs 1,26 (SD: 22,81).

### 6.4.5 Progresja neuropatii

Informacje o progresji neuropatii przedstawiono w badaniu *Rombach 2013*, w kontekście zmian w istocie białej mózgu. Spośród 25 chorych płci męskiej (średni wiek 37,3 [SD: 12,9] lat) z wynikami oceny MRI w okresie obserwacji, u 12 (48%) odnotowano nowe zmiany (uszkodzenia) w istocie białej mózgu. Mediana czasu leczenia w momencie stwierdzenia nowych zmian w istocie białej mózgu wyniosła 3,1 (zakres: 0,9; 8,1) lat. Nie stwierdzono istotnych różnic w czasie do wystąpienia nowych zmian w istocie białej u mężczyzn z obecną wyjściowo zmianą, w porównaniu do mężczyzn bez obecnych wyjściowo zmian ( $p = 0,44$ ). Wśród 25 kobiet z dostępnymi danymi MRI (średni wiek 46,6 [SD: 12,8] lat), u 7 (28%) stwierdzono nowe zmiany po medianie 4,0 (zakres: 1,0; 6,1) lat. Nie stwierdzono różnic w czasie do pojawienia się nowych zmian u kobiet z wyjściowo obecnymi uszkodzeniami lub ich brakiem ( $p = 0,77$ ).

Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Zmiany w istocie białej mózgu, badanie *Rombach 2013*.

Grupa	n (%) chorych z nowymi zmianami w istocie białej mózgu
Mężczyźni (n = 25)	12 (48%)
Kobiety (n = 25)	7 (28%)

### 6.4.6 Ocena jakości życia

Wyniki oceny jakości życia raportowano w czterech analizowanych próbach: *Beck 2004*, *Hoffmann 2005*, *Mehta 2009* oraz *Hughes 2011*. Jakość życia oceniano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, którego szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. W analizowanych badaniach przedstawiono zarówno informacje o zmianie wyniku kwestionariusza podczas terapii, a także informacje odnośnie różnic wobec referencyjnej wartości, określonej dla populacji zdrowych osób.

W badaniu *Beck 2004* podano jedynie, że odnotowano istotną poprawę jakości życia według wskaźnika użyteczności kwestionariusza EQ-5D w ciągu 1 roku leczenia ERT i poprawa ta utrzymywała się w kolejnym roku leczenia, natomiast dokładniejsze dane dla tej kohorty pacjentów przedstawiono w *Hoffmann 2005*. Dane z pozostałych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Ocena jakości życia podczas terapii ERT, badania *Hoffmann 2005*, *Mehta 2009* oraz *Hughes 2011*.

Badanie	Ogółem	
	EQ-5D	EQ-5D różnica względem normy (zmiana od wartości wyjściowej)
<i>Hoffmann 2005</i>	Poprawa wyniku z 0,64 (SD: 0,32) do 0,74 (SD: 0,26) po roku leczenia (n = 59)	Brak różnic względem wyniku EQ-5D dla referencyjnej grupy osób z UK (n = 59)
<i>Mehta 2009</i>	Nie przedstawiono	1 rok (n = 41): 0,09 (SD: 0,25); p = 0,0247 2 rok (n = 48): 0,11 (SD: 0,23); p = 0,0026 3 rok (n = 44): 0,06 (SD: 0,24); NS 5 rok (n = 51): 0,07 (SD: 0,25); p = 0,0483
<i>Hughes 2011</i>	EQ-5D, po 4 latach terapii: u kobiet (n = 23) poprawa wyniku z 0,61 (SD: 0,4) do 0,69 (SD: 0,3); p = 0,055; u mężczyzn (n = 37) poprawa wyniku z 0,63 (SD: 0,3) do 0,72 (SD: 0,2), p = 0,079 EQ VAS, po 4 latach terapii: u kobiet (n = 20) wzrost z 66,8 (SD: 26,3) do 73,6 (SD: 19,0), p = 0,246; u mężczyzn (n = 30) wzrost z 67,7 (SD: 21,7) do 71,1 (SD: 17,6), p = 0,346	

W badaniu *Hoffmann 2005*, dane odnośnie jakości życia sprzed rozpoczęcia terapii ERT oraz po roku jej trwania były dostępne dla 59 chorych (20 kobiet, 39 mężczyzn). Wyjściowo u tych chorych średni wynik EQ-5D wynosił 0,64 (SD: 0,32) punktów, natomiast po 12 miesiącach terapii agalzydazą alfa odnotowano istotną poprawę jakości życia – wynik wzrósł do 0,74 (SD: 0,26), co było zmianą znamioną statystycznie ( $p < 0,05$ ). Po 12 miesiącach leczenia nie stwierdzono również istotnych różnic w wyniku EQ-5D ocenianej populacji, a wynikiem referencyjnym, uzyskanym w populacji ludzi zdrowych w UK. Dla 28 chorych (4 kobiety, 24 mężczyzn) dostępne były dane z dalszego okresu obserwacji (dwa kolejne lata). Wyjściowy średni wynik EQ-5D wyniósł 0,50 (SD: 0,32) wśród tej podgrupy chorych, a istotna poprawa jakości życia, odnotowana po pierwszym roku leczenia, utrzymywała się w 2 kolejnych latach; nie stwierdzono również istotnego odstępstwa od normatywnego wyniku dla populacji UK. Wyjściowo, w podskali EQ-5D oceniającej ból/dyskomfort, 1 chorych zgłosił brak problemów, 21 zgłaszało umiarkowane problemy, natomiast 6 zgłosiło duże problemy. Po dwóch latach leczenia agalzydazą alfa, 9 spośród tych chorych (9/28, 32,1%) zgłosiło brak problemów, 18 (64,3%) zgłosiło umiarkowane problemy, natomiast tylko 1 (3,6%) osoba zgłaszała duże problemy.

W próbie *Mehta 2009* jakość życia raportowano jedynie w kontekście różnicy w stosunku do wyniku normatywnego – wyjściowo, oceniana populacja miała istotnie gorszy wynik od referencyjnego, a różnica wynosiła -0,24 (SD: 0,30) punktu. Po 5 latach terapii różnica ta uległa istotnej poprawie, ulegając zmniejszeniu o 0,07 (SD: 0,25),  $p = 0,0483$ . Istotne zmniejszenie obserwowano również po roku leczenia (zmiana 0,09 [SD: 0,25],  $p = 0,0247$ ) oraz po dwóch latach (0,11 [SD: 0,23],  $p = 0,0026$ ), natomiast zmiana po 3 latach leczenia nie była znamioną statystycznie.

W próbie *Hughes 2011* przedstawiono zmiany wyniku EQ-5D, a także zmiany w ocenie EQ VAS po 4 latach leczenia. Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet obserwowano liczbowo poprawę jakości życia, jednak obserwowane zmiany nie były znamienne statystycznie: u mężczyzn  $p = 0,346$  dla EQ-5D oraz  $p = 0,079$  dla EQ VAS, u kobiet odpowiednio  $p = 0,246$  oraz  $p = 0,055$ .

### 6.4.7 Ocena nasilenia bólu

Ocenę nasilenia bólu przeprowadzono w czterech ocenianych badaniach – *Beck 2004*, *Hoffmann 2005*, *Mehta 2009* oraz *Hughes 2011*, wykorzystując skalę BPI, której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

W próbie Beck 2004 nie przedstawiono szczegółowo wyników liczbowych, jedynie opisowo, natomiast dane z pozostałych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 63. Ocena nasilenia bólu podczas terapii ERT, badania Hoffmann 2005 oraz Mehta 2009.

	N	„typowy ból”; średnia zmiana (SD); p	N	„najgorszy ból”; średnia zmiana (SD); p
<i>Hoffmann 2005</i>				
1 rok	41	-0,6 (bd); NS Dodatkowo: „aktualny ból” zmiana -0,4 (bd), NS	41	-0,5 (bd); NS
2 rok	20	-1,6 (bd); p <0,05 Dodatkowo: „aktualny ból” zmiana -1,1 (bd), p <0,05, „najślabszy ból” zmiana -0,8 (bd), NS	20	-1,3 (bd); p <0,05
<i>Mehta 2009</i>				
1 rok	33	-0,5 (2,1); NS	33	-0,5 (2,4); NS
2 rok	45	-1,1 (2,2); p = 0,0015	43	-1,3 (2,9); p = 0,0076
3 rok	44	-0,9 (2,3); p = 0,0128	41	-0,7 (2,7); NS
5 rok	53	-1,2 (2,7); p = 0,0023	49	-1,3 (3,5); p = 0,0137
<i>Hughes 2011</i>				
4 lata	27	Kobiety: Zmiana od 3,6 (SD: 3,2) do 3,1 (SD: 2,7), p = 0,353 Mężczyźni: Zmiana od 2,7 (SD: 2,2) do 2,6 (SD: 2,4); p = 0,762	46	Kobiety: Zmiana od 4,0 (SD: 3,3) do 3,8 (SD: 3,4); p = 0,714 Mężczyźni: Zmiana od 3,7 (SD: 3,0) do 3,5 (SD: 3,1); p = 0,803

W badaniu Beck 2004 podano, że w trakcie leczenia ERT po roku lub 2 latach terapii obserwowano poprawę objawów bólowych, oraz zmniejszenie wpływu na codzienne czynności chorego. W szczególności, po 1. roku leczenia stwierdzano znamienne (p <0,05) poprawę w możliwości poruszania się, ogólnej aktywności fizycznej, zdolności do normalnej pracy oraz relacji społecznych. Po 2 latach terapii odnotowano istotną poprawę w podskalach BPI oceniających „typowy ból” oraz „ból odczuwany w danej chwili”. Obserwowaną poprawę odczucia bólu nie przypisywano zmianom w stosowanych lekach przeciwbólowych.

W próbie Hoffmann 2005, po roku terapii wyniki kwestionariusza BPI były dostępne dla 41 chorych. Ogółem, odnotowano poprawę w kategoriach „typowy ból”, „aktualny ból” oraz „najgorszy ból”: średni wynik dla tych domen uległ zmniejszeniu o odpowiednio 0,6, 0,4 oraz 0,5 punktów, jednak nie była to poprawa znamienne statystycznie. W przypadku 20 chorych ocenianych w dłuższym okresie (2 lata), wynik domeny „typowy ból” uległ zmniejszeniu o 0,7 punktu po roku terapii, oraz o kolejne 0,9 punktu po 2 latach leczenia, domeny „aktualny ból” o 0,9 punktu w pierwszym roku oraz 0,4 w kolejnym, natomiast wynik dla domeny „najgorszy ból” uległ zmniejszeniu o 0,5 punktu w pierwszym roku oraz o 0,6 punktu w drugim

roku. Wszystkie te zmiany od wartości wyjściowej po 2 latach leczenia były znamienne statystycznie. Wyjściowo, średnie odczucie bólu było oceniane jako łagodne u 10 chorych, umiarkowane u 5 chorych oraz ciężkie u kolejnych 5. Po 2 latach leczenia, wśród tych 20 chorych, 4 (20%) stwierdziło brak bólu, 12 (60%) oceniało ból jako łagodny, 3 (15%) jako umiarkowany, natomiast 1 (5%) osoba oceniła ból jako ciężki.

Autorzy badania *Mehta 2009* skupili się na ocenie dwóch domen skali BPI: „średni ból” oraz „najgorszy ból”. Przedstawiono zmiany wyniku skali BPI w pierwszym, drugim oraz trzecim roku, a także po 5 latach leczenia. W przypadku oceny domeny „typowy ból”, w pierwszym roku stwierdzono poprawę wyniku BPI, ale obserwowana zmiana nie była znamieną statystycznie: -0,5 (SD: 2,1). W kolejnych latach obserwowano istotne zmniejszenie wyniku oceny średniego bólu, i po 5 latach wynik BPI dla tej domeny uległ zmniejszeniu o 1,2 (SD: 2,7) punktów, co było wynikiem znamienym statystycznie ( $p = 0,0023$ ). W przypadku domeny „najgorszy ból” również odnotowano poprawę w każdym kolejnym roku leczenia, jednak istotne statystycznie wyniki odnotowano po 2 oraz po 5 latach leczenia: odpowiednio -1,3 (2,9);  $p = 0,0076$  oraz -1,3 (3,5);  $p = 0,0137$  punktów.

W badaniu *Hughes 2011* nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w ocenie bólu, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, choć liczbowo odnotowano niewielkie zmniejszenie wyniku oceny średniego bólu oraz najsilniejszego bólu.

## 6.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *Beck 2004* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono głównie w oparciu o dane odnośnie reakcji związanych z wlewem. Ogółem, wykonano około 14 800 infuzji u 314 chorych uwzględnionych w rejestrze FOS. Wśród tych pacjentów, 37 (12%) zgłaszało zdarzenia niepożądane związane ze 103 (0,7%) infuzjami. Średni czas pomiędzy rozpoczęciem terapii a pierwszym zdarzeniem niepożądanym związanym z wlewem wynosił 12,1 (SD: 11,1) miesiąca. Reakcje związane z wlewem miały przeważnie charakter łagodny i najczęściej obejmowały gorączkę, uczucie choroby lub wysypkę skórą i w większości przypadków ustępowały po zwolnieniu tempa infuzji lub jej czasowym zatrzymaniu, lub po podaniu dodatkowych leków: paracetamolu, hydrokortyzonu lub leków antyhistaminowych. U jednego chorego (0,3%) konieczne było przerwanie terapii ERT. Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 38 (12,1%) chorych: 11 (3,5%) kobiet oraz 27 (8,6%) mężczyzn, ale żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały udar, przejściowy atak niedokrwienności serca, arytmie, zaburzenia czynności nerek, zawroty głowy oraz nagłą głuchotę, które mogły być wynikiem naturalnej progresji choroby.



W próbie *Mehta 2009* zaznaczono, że 555 chorych spełniało kryteria uwzględnienia w ocenie bezpieczeństwa. Wśród tych chorych, średni czas leczenia wyniósł 3,1 (SD: 2,1) lat. Ogółem, wśród tych chorych odnotowano 826 zdarzenia niepożądane u 188 (33,9%) pacjentów otrzymujących terapię ERT przez 5 lat. Najczęściej (występującymi u 4 lub więcej chorych) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: reakcje związane z wlewem (35 [6,3%] chorych), zdarzenia mózgowo-naczyniowe oraz gorączka (12 [2,2%] każde), zawroty głowy oraz przejściowy atak niedokrwienny serca (11 [2,0%] każde), ból głowy oraz nudności (10 [1,8%] każde), zmęczenie (9 [1,6%]), bóle brzucha, duszności, bóle w klatce piersiowej oraz biegunka (8 [1,4%] każde), wymioty oraz przewlekła niewydolność nerek (6 [1,1%] każde), ból pleców, obrzęk, oraz nerwobóle (5 [0,9%] każde), a także zapalenie tkanki łącznej, lęk, depresja, bezsenność, parestezje, upośledzenie słuchu, migotanie przedsionków, bradykardia, zaczerwienienie, dysfagia, wysypka, proteinuria, upośledzenie czynności nerek oraz dreszcze (4 [0,7%] każde). Wśród 70 (12,6%) odnotowano zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (209 zdarzeń, w tym 10 ciężkich), z czego u 56 (10,1%) były to zdarzenia związane z wlewem (156 zdarzeń, w tym 5 ciężkich). W analizowanej populacji odnotowano łącznie 32 (5,8%) zgony, w tym 26 (4,7%) wśród mężczyzn – żadne z tych zgonów nie było związane z leczeniem. Terapię ERT wycofano przed śmiercią u 5 (0,9%) osób.

Wyniki oceny bezpieczeństwa w obu badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa, badania *Beck 2004* oraz *Mehta 2009*.

Zdarzenie niepożądane	<i>Beck 2004</i>	<i>Mehta 2009</i>
AEs ogółem	bd	188 (33,9%)
AEs związane z leczeniem	bd	70 (12,6%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	38 (12,1%)	bd
Zakończenie terapii ERT	1 (0,3%)	5 (0,9%)
Zgon	bd	32 (5,8%)
Reakcje związane z wlewem	37 (12%)	35 (6,3%)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe, gorączka		12 (2,2%)
Zawroty głowy, przejściowy atak niedokrwienny	bd	11 (2,0%)
Ból głowy, nudności		10 (1,8%)
Zmęczenie		9 (1,6%)

Zdarzenie niepożądane	Beck 2004	Mehta 2009
Bóle brzucha, duszności, bóle w klatce piersiowej, biegunka		8 (1,4%)
Wymioty, przewlekła niewydolność nerek		6 (1,1%)
Ból pleców, obrzęk, nerwobóle		5 (0,9%)
Zapalenie tkanki łącznej, lęk, depresja, bezsenność, parestezje, upośledzenie słuchu, migotanie przedsionków, bradykardia, zaczerwienienie, dysfagia, wysypka, proteinuria, upośledzenie czynności nerek, dreszcze		4 (0,7%)

W badaniu *Hughes 2011* ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w kontekście zmian częstości występowania określonych objawów choroby po 4 latach leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa, badanie *Hughes 2011*.

Objawy	Częstość występowania u kobiet			Częstość występowania u mężczyzn		
	n	Wyjściowo	Po 4 latach	n	Wyjściowo	Po 4 latach
Angiokeratoma	41	87,8%	90,2%	106	92,5%	96,2%
Rogówka wirowata	47	76,6%	89,4%	84	65,5%	76,2%
Napady bólu	50	74%	74%	95	72,6%	68,4%
Zawroty głowy	38	68,4%	52,6%	72	45,8%	43,1%
Depresja	28	67,9%	92,9%	42	64,3%	88,1%
Zmęczenie	41	61%	63,4%	81	51,9%	59,3%
Palpitacje	40	57,5%	47,5%	75	26,7%	34,7%
Nadciśnienie	26	53,8%	69,2%	34	64,7%	73,5%
Dzwonienie w uszach	37	51,4%	56,8%	76	59,2%	59,2%
Przewlekły ból	54	50%	48,2%	106	67,9%	57,5%
Upośledzenie słuchu	38	47,4%	68,4%	79	54,4%	76%
Ból brzucha	39	43,6%	43,6%	76	61,8%	59,2%
Zaparcia	37	43,2%	35,1%	64	17,2%	12,5%
Zaburzenia przewodnictwa	40	37,5%	32,5%	73	31,5%	21,9%
Zmniejszona potliwość	47	34%	29,8%	97	45,4%	59,8%
Trudności w oddychaniu/duszność	42	33,3%	47,6%	76	26,3%	35,5%
Biegunka	38	31,6%	26,3%	77	61%	62,3%
Ból całego ciała	32	28,1%	21,9%	55	34,5%	36,4%

Objawy	Częstość występowania u kobiet			Częstość występowania u mężczyzn		
	n	Wyjściowo	Po 4 latach	n	Wyjściowo	Po 4 latach
Nudności	39	23,1%	28,2%	70	34,3%	32,9%
Nadmierna potliwość	46	21,7%	21,7%	89	1,1%	2,2%
Arytmia	38	21,1%	10,5%	76	27,6%	32,9%
Dusznicza	40	20%	22,5%	76	9,2%	9,2%
Artropatia	31	19,4%	12,9%	54	3,7%	3,7%
Wymioty	39	15,4%	15,4%	67	22,4%	20,9%
Napady gorączki	34	11,8%	2,9%	71	19,7%	15,5%
Brak potliwości	45	11,1%	4,4%	93	24,7%	19,4%
Objawy podobne do chromania przestankowego	32	6,3%	3,1%	54	13%	14,8%

Ogółem, po 4 latach leczenia, częstość występowania zawrotów głowy, przewlekłego bólu, zaparć, zaburzeń przewodnictwa, napadów gorączki oraz braku potliwości uległa zmniejszeniu zarówno wśród kobiet, jak również wśród mężczyzn. Z kolei jedynie u mężczyzn obserwowano zmniejszenie częstości takich objawów, jak napady bólu, bóle brzucha, nudności oraz wymioty, natomiast zmniejszenie częstości duszności, palpacji, zbyt małej potliwości, biegunki, bólu całego ciała, arytmii oraz objawów podobnych do chromania przestankowego obserwowano tylko u kobiet.

## 7 Badania bez randomizacji

Oprócz badań na podstawie rejestrów (opisanych w rozdziale powyżej) do raportu włączono dwa badania kliniczne bez randomizacji, spełniające kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie:

- *Arends 2018* – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe mające na celu porównanie AGA-a vs AGA-b w ocenie klinicznych i biochemicznych punktów końcowych, w ramach międzynarodowego projektu, łączącego dane z trzech europejskich ośrodków klinicznych z ośrodkami kanadyjskimi *Canadian Fabry Disease Initiative* (CFDI); ponieważ porównanie AGA-a z AGA-b nie stanowiło przedmiotu oceny w niniejszym raporcie, w analizie skuteczności przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące AGA-a;
- *Goker-Alpan 2015* (HGT-REP-059; NCT01031173) – wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii AGA-a u chorych na FD wcześniej nieleczonych lub zmieniających terapię z AGA-b (*switch*).

### 7.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *Arends 2018* było wieloośrodkową próbą, w której porównywano terapię agalzydazą alfa (AGA-a, produkt Replagal) z agalzydazą beta (AGA-b, produkt Fabrazyme) w ramach międzynarodowej współpracy. Agalzydaza beta nie stanowiła jednak komparatora w niniejszym raporcie, więc badanie to potraktowano jak próbę jednoramienną i przedstawiono z niej tylko wyniki dotyczące agalzydazy alfa. Do bazy danych włączano dane z 3 europejskich ośrodków klinicznych (retrospektywne) i łączono je z prospektywnie zbieranymi przez 8 lat danymi od chorych, którzy rozpoczęli terapię ERT w Kanadzie (kohorta 1b z badania *Sirrs 2014*). Za początek badania uznawano moment rozpoczęcia terapii ERT. Okres obserwacji trwał do momentu zmiany terapii na inny lek (inny enzym), zmiany na inną dawkę leku, zakończenia ERT lub do ostatniej dostępnej wizyty kontrolnej.

W grudniu 2009, z powodu ogólnościatowych braków agalzydazy beta, jedyną dostępną w USA terapią w leczeniu choroby Fabry'ego stała się agalzydaza alfa. W związku z tym, FDA zezwoliło na stosowanie tego leku (AGA-a, produkt Replagal) u pacjentów leczonych dotąd agalzydazą beta, celem umożliwienia kontynuacji terapii. Wynikiem tego jest badanie *Goker-Alpan 2015* (HGT-REP-059; NCT01031173), które opisuje wyniki oceny 24 miesięcy terapii AGA-a u chorych na FD, którzy nie byli wcześniej leczeni lub u których w związku z brakiem dostępu do AGA-b konieczna była zmiana terapii. Populację bezpieczeń-

stwa stanowili pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  całą lub niecałą dawkę AGA-a. Badanie prowadzono w okresie od lutego 2010 do lipca 2012 roku. Okres obserwacji wyniósł 24 miesiące.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań.

Tabela 66. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji w populacji chorych na FD.

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT	Ocena NICE	N chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Arends 2018</i>	IVC, retrospektywne kohortowe obserwacyjne na podstawie baz danych medycznych	nie dotyczy	387, AGA-a vs AGA-b	mediana 4,9 lat (zakres: 0,8–14,4), <u>AGA-a</u> : 5,2 lat (zakres: 0,8–14,4) <u>AGA-b</u> : 3,8 lat (zakres: 0,8–12,1)	wieloośrodkowe: 3 europejskie ośrodki (Holandia, UK, Niemcy) i ośrodki z Kanady	grant Ministerstwa Zdrowia Holandii (ZonMw)
<i>Goker-Alpan 2015</i> (HGT-REP-059; NCT01031173)	IVA, otwarte prospektywne	7/8	populacja bezpieczeństwa N=132	24 miesiące	wieloośrodkowe (USA)	Shire

Badanie *Goker-Alpan 2015* oceniono na 7 z 8 możliwych punktów w skali NICE – szczegółowe wyniki oceny zawiera poniższa tabela.

Tabela 67. Ocena jakości badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności AGA-a według skali NICE.

Kryterium NICE	<i>Goker-Alpan 2015</i>
Czy badanie było wieloośrodkowe?	+
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	+
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	+
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	+
Czy badanie było prospektywne?	+
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	-
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	+
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	+

Do badania *Arends 2018* włączono 387 chorych, spośród których 26% zakończyło przedwcześnie leczenie. W badaniu *Goker-Alpan 2015* 2,3% zakończyło leczenie z powodu AEs, nie podano ilu chorych ogółem przerwało leczenie. Szczegółowy opis zawiera tabela poniżej.

Tabela 68. Przeptyw chorych w badaniach bez randomizacji prowadzonych w populacji chorych na FD.

Badanie	Przeptyw chorych w badaniu
---------	----------------------------

Badanie	Przebieg chorych w badaniu
<i>Arends 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do badania włączono 387 chorych</li> <li>Zakończenie leczenia: 100 (26%), z powodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Preferencje pacjenta lub niepowodzenie leczenia: n=15</li> <li>Zmiana dawki: n=48</li> <li>Zmiana ERT: n=37</li> </ul> </li> <li>Niedobór AGA-b był głównym powodem zmniejszenia dawki (n=47) lub przejścia na AGA-a (n=17)</li> </ul>
<i>Goker-Alpan 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja bezpieczeństwa: N=132, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy wcześniej nieleczeni: N=29</li> <li>Chorzy zmieniający AGA-b na AGA-a: N=71</li> <li>Chorzy leczeni wcześniej AGA-a: N=22</li> <li>Chorzy leczeni wcześniej AGA-a i AGA-b: N=10</li> </ul> </li> <li>3 chorych zakończyło leczenie z powodu AEs: 2 z podgrupy chorych wcześniej nieleczonych, 1 w podgrupie zmiany AGA-b na AGA-a</li> <li>3 zgony, po jednym w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych, chorych zmieniających AGA-b na AGA-a i chorych stosujących wcześniej AGA-a; żaden ze zgonów nie związany z leczeniem</li> </ul>

## 7.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Arends 2018* włączano chorych na FD zdiagnozowanych zgodnie z aktualnymi wytycznymi. W *Goker-Alpan 2015* sprecyzowano, że diagnoza FD musiała potwierdzona biochemicznie (u mężczyzn) lub genetycznie (u kobiet). W badaniu tym wymagano, aby kobiety w wieku reprodukcyjnym przez cały okres badania (i przynajmniej do 30 dni po ostatnim wlewie leku) stosowały powszechnie uznane metody antykoncepcji. Nie włączano kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Wcześniejsze reakcje anafilaktyczne, anafilaktoidalne lub inne istotne reakcje związane z wlewem AGA-b stanowiły czynnik wykluczający z udziału w badaniu *Goker-Alpan 2015*. Włączani pacjenci nie mogli również stosować leków lub urządzeń medycznych będących z fazy badań klinicznych w okresie przynajmniej 30 dni przed rozpoczęciem badania. Nie włączano chorych aktualnie leczonych agalzydazą beta, ani pacjentów, którzy nie mogli udzielić świadomej pisemnej zgody na udział w badaniu. Nie włączano również chorych, jeśli badacz uznał, że nie spełniają kryteriów kwalifikacji. Szczegółowy opis zawiera tabela poniżej.

Tabela 69. Kryteria selekcji włączenia do badań bez randomizacji w populacji chorych na FD.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania na podstawie danych z rejestru FOS		

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Arends 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy na FD, z diagnozą zgodną z aktualnymi wytycznymi</li> <li>• Chorzy wcześniej nieleczeni lub leczeni AGA-a w dawce 0,2 mg/kg mc. EOW lub AGA-b w dawce 1,0 mg/kg mc. EOW przez ≥9 mies.</li> </ul>	—
<i>Goker-Alpan 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza FD potwierdzona biochemicznie (u mężczyzn) lub genetycznie (u kobiet)</li> <li>• Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych (u kobiet w wieku reprodukcyjnym) przez cały okres badania i ≥30 dni po ostatniej dawce leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze reakcje anafilaktyczne, anafilaktoidalne lub inne istotne reakcje związane z wlewem AGA-b</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> <li>• stosowanie innego leku lub urządzenia medycznego będącego w fazie badań klinicznych w okresie 30 dni przed włączeniem do badania</li> <li>• jednoczesna terapia AGA-b</li> <li>• brak możliwości udzielenia świadomej pisemnej zgody na udział w badaniu lub w ocenie badacza uznanie pacjenta za niekwalifikującego się do włączenia</li> </ul>

## 7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *Arends 2018* włączono 387 chorych na FD, 283 z Europy i 104 z Kanady. Odsetek kobiet i mężczyzn był zbliżony. Włączeni chorzy rozpoczynali terapię ERT średnio w wieku 46 lat. Chorzy otrzymywali agalzydazę alfa (N=248) i agalzydazę beta (N=139) przez okres o medianie 4,9 lat (zakres: 0,8-14,4). Ogółem, więcej chorych leczonych AGA-b miało klasyczny fenotyp choroby (mieli ≥1 objaw charakterystycznego dla choroby, tj. angiokeratoma, akroparestezja, keratopatia wirowata), więcej pacjentów z tej grupy przed rozpoczęciem terapii miało wykonane przeszczepienie nerki lub było dializowanych, miało wyższe stężenie lyso-Gb3 w osoczu i niższe wartości eGFR ( $p < 0,05$  dla oceny różnic między grupami).

W badaniu *Goker-Alpan 2015* populację oceny bezpieczeństwa stanowiło 132 chorych na FD, spośród których 29 nie było wcześniej leczonych ERT, a 71 otrzymywało AGA-b przed rozpoczęciem badania. W obrębie tych podgrup, odsetek kobiet był porównywalny do odsetka mężczyzn. Pacjenci wcześniej leczeni AGA-b byli trochę starsi niż pacjenci uprzednio nieleczeni, a mediana czasu od postawienia diagnozy była większa. Większość chorych w obu podgrupach miała przewlekłą chorobę nerek w stadium 1b lub 2.

W populacji oceny bezpieczeństwa było więcej mężczyzn niż kobiet (61,4%), a mediana wieku ocenianych pacjentów wynosiła 45,1 lat. Przewlekłą chorobę nerek w stadium 1b lub 2 stwierdzano u 37,9% i 21,2% chorych, a u 35,6% obecny był przerost lewej komory serca.

Szczegółową charakterystykę wyjściową populacji włączonej do obu badań zawiera poniższa tabela.

Tabela 70. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań bez randomizacji w populacji chorych na FD.

Badanie	Arends 2018		Goker-Alpan 2015		Populacja bezpieczeństwa, N=132	
	AGA-a, N=248	AGA-b, N=139	Wcześniej nieleczeni, N=29	Zmiana terapii, N=71		
Liczba mężczyzn (%)	116 (46,8%)*	78 (56,1%)*	14 (48,3%)	40 (56,3%)	81 (61,4%)	
▪ klasyczny fenotyp <sup>^</sup>	69 (28%)	71 (51%) <sup>IS</sup>	bd.	bd.	bd.	
▪ nieklasyczny fenotyp	47 (19%)	7 (5%)				
Liczba kobiet (%)	132 (53,2%)*	61 (43,9%)*	15 (51,7%)	31 (43,7%)	51 (38,6%)	
▪ klasyczny fenotyp <sup>^</sup>	95 (38%)	43 (30%)	bd.	bd.	bd.	
▪ nieklasyczny fenotyp	37 (15%)	18 (13%)				
Wiek [lata], mediana (zakres)		bd.	38,7 (12–74)	46,6 (5–84)	45,1 (5–84)	
Wiek w momencie rozpoczęcia ERT [lata], średnia (SD)		46 (15)	bd.	bd.	bd.	
Rozpoczęcie ERT <18 roku życia	15 (6%)	3 (2%)	bd.	bd.	bd.	
Czas od postawienia diagnozy FD [lata], mediana (zakres)	bd.	bd.	1,1 (0,1–27,4), n=28	7,2 (0,9–49,3), n=70	7,1 (0,1–49,3), n=125	
Czas wcześniejszego stos. AGA-b [lata], mediana (zakres)	bd.	bd.	bd.	4,6 (0,3–12,2)	5,2 (0,3–12,2), n=81	
Czas wcześniejszego stos. AGA-a [lata], mediana (zakres)	bd.	bd.	bd.	bd.	7,60 (0,4–12,2), n=29	
Rasa	Kaukaska		26 (89,7%)	71 (100,0%)	128 (97,0%)	
	Afro-Amerykanie		bd.	bd.	1 (0,8%)	
	Azjatycka		bd.	bd.	2 (1,5%)	
	Inna		bd.	bd.	0	0
Zdarzenia przed rozpoczęciem ERT	Dializa/przeszczepienie nerki		8 (3%)	12 (9%) <sup>IS</sup>	bd.	
	PM/ICD		21 (8%)	9 (7%)		
	Udar		22 (9%)	17 (12%)		
Którekolwiek z powyższych (≥1 zdarzenie)	46 (19%)	31 (22%)	bd.	bd.	bd.	
Stężenie lyso-Gb3 [nmol/l], mediana (zakres) / średnia (SE)	10 (0,7–146)	80 (2,0–178) <sup>IS</sup>	mężczyźni: 102,67 (19,09) kobiety: 27,59 (15,40)	mężczyźni: 57,94 (5,11) kobiety: 13,82 (1,16)	bd.	
Stężenie Gb3 w osoczu [nmol/l], średnia (SE)	bd.	bd.	mężczyźni: 19,02 (3,11) kobiety: 13,76 (2,32)	mężczyźni: 13,36 (0,86) kobiety: 11,46 (0,96)	bd.	
eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], mediana	89 (10–159)	86 (10–140) <sup>IS</sup>	bd.	bd.	bd.	



Badanie	Arends 2018		Goker-Alpan 2015			
	AGA-a, N=248	AGA-b, N=139	Wcześniej niele- czeni, N=29	Zmiana terapii, N=71	Populacja bez- pieczeństwa, N=132	
(zakres)						
CKD, kategoria (%)	1A (eGFR >130)		3 (10,3%)	5 (7,0%)	16 (12,1%)	
	1B (90-130)	bd.	12 (41,4%)	27 (38,0%)	50 (37,9%)	
	2 (60-89)	bd.	7 (24,1%)	21 (29,6%)	28 (21,2%)	
	3 (30-59)		4 (13,8%)	9 (12,7%)	23 (17,4%)	
	3A (45-59)	44/195 (23%)	42/113 (37%) <sup>15</sup>	bd.	bd.	bd.
	4 (15-29)	bd.	bd.	3 (10,3%)	9 (12,7%)	15 (11,4%)
Wartość LVMI [g/m <sup>2,7</sup> ], mediana (za- kres)	49 (15–117)	52 (20–148)	bd.	bd.	bd.	
Obecność LVH (%)	Tak		10 (34,5%)	27 (38,0%)	47 (35,6%)	
	Nie	bd.	15 (51,7%)	25 (35,2%)	55 (41,6%)	
	Dane niedostępne		4 (13,8%)	19 (26,8%)	30 (22,7%)	
Stosowanie ACEi/ARB (%)	89/248 (36%)	52/139 (37%)	bd.	bd.	bd.	
Nadciśnienie tętnicze (%)	109/236 (39%)	62/137 (45%)	bd.	bd.	bd.	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	26 (4,9)	25 (5,6)	bd.	bd.	bd.	
Cholesterol HDL [mmol/l], średnia (SD)	1,5 (0,4)	1,5 (0,4)	bd.	bd.	bd.	
Cholesterol LDL [mmol/l], średnia (SD)	2,7 (0,9)	2,7 (0,8)	bd.	bd.	bd.	
Cholesterol całkowity [mmol/l], średnia (SD)	4,8 (1,1)	4,7 (1,0)	bd.	bd.	bd.	
Trójglicerydy [mmol/l], mediana (za- kres)	1,2 (0,2–5,9)	1,2 (0,3–3,6)	bd.	bd.	bd.	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ klasyczny fenotyp FD oznacza obecność  $\geq 1$  objawu charakterystycznego dla choroby (angiokeratoma, akroparestezja, keratopatia wirowata);

† populacja bezpieczeństwa uwzględnia również pacjentów, którzy przed rozpoczęciem badania otrzymywali AGA-a lub AGA-a i AGA-b (ze względu na małe liczebności, nie wyodrębniono takich podgrup);

<sup>15</sup> różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.

### 7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Arends 2018* porównywano dwa rodzaje ERT: agalzydazę alfa (AGA-a, produkt Replagal) i agalzydazę beta (AGA-b, produkt Fabrazyme), obydwa stosowane w dawkach zalecanych. W badaniu tym dozwolone było stosowanie leków dodatkowych (szczegóły w tabeli poniżej). W drugim badaniu, *Goker-Alpan 2015*, wszyscy chorzy otrzymywali agalzydazę alfa w dawce zalecanej.

Tabela 71. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.

Badanie	Stosowana interwencja	Dodatkowe informacje
<i>Arends 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agalzydaza alfa (<b>AGA-a</b>, produkt Replagal) w dawce 0,2 mg/kg mc. EOW</li> <li>• Agalzydaza beta (<b>AGA-b</b>, produkt Fabrazyme) w dawce 1,0 mg/kg mc. EOW</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przydział terapii był nielosowy, z wyjątkiem części pacjentów z CFDI</li> <li>▪ Dodatkowo podawano inhibitory ACE (ACEi) / blokery receptora angiotensyny (ARB), terapię przeciwpyłkową i leki na nadciśnienie – zgodnie z najlepszą praktyką kliniczną</li> </ul>
<i>Goker-Alpan 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agalzydaza alfa (<b>AGA-a</b>, produkt Replagal) w dawce 0,2 mg/kg mc. EOW we wlewie dożylnym trwającym ponad 40 min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pomińnięcie <math>\leq 1</math> wlew AGA-a: 94/132 (71,2%)</li> <li>▪ Średnia liczba podanych wlewów na pacjenta wyniosła 45,5</li> <li>▪ Średnia ekspozycja 638,5 dni</li> </ul>

Realizacja zaplanowanego schematu leczenia w badaniu *Goker-Alpan 2015* była wysoka: 94 ze 132 pacjentów (71,2%) pominęła nie więcej niż jeden wlew AGA-a. Średnia liczba podanych wlewów na pacjenta wyniosła 45,5 przy średniej ekspozycji wynoszącej 638,5 dni.

## 7.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *Arends 2018* przedstawiono tylko ocenę skuteczności terapii agalzydazą alfa i ocenę parametrów biochemicznych. Z kolei w badaniu *Goker-Alpan 2015* głównym celem była ocena bezpieczeństwa terapii, a ocena skuteczności stanowiła dodatkowy cel. Ze względu na różne sposoby prezentacji wyników badania opisywano oddzielnie.

### 7.4.1 Częstość zdarzeń klinicznych

Zdarzenie kliniczne w badaniu *Arends 2018* definiowano jako:

- Zdarzenia nerkowe: przewlekła choroba nerek (CKD) kategoria G5 (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek), przeszczepienie nerki lub dializa;
- Zdarzenia sercowe: wszczepienie wszczepialnego defibrylatora serca (ICD, z ang. *Implantable Cardiac Defibrillator*) lub rozrusznika serca (PM, z ang. *Pacemaker*);
- Zdarzenia mózgowo: udar lub przejściowy atak niedokrwienny zdiagnozowany przez neurologa.

W badaniu *Arends 2018* jedno lub więcej zdarzeń klinicznych odnotowano u 65 z 248 pacjentów (26%) leczonych AGA-a. Najczęściej obserwowano zdarzenia sercowe, które występowały najwcześniej po rozpoczęciu ERT. Zdarzenia mózgowo i zdarzenia nerkowe występowały z mniejszą częstością. W trakcie leczenia 10 pacjentów zmarło bez żadnego zdarzenia klinicznego podczas leczenia (nie podano informacji na temat stosowanego u nich leku). Przyczynami zgonu u tych pacjentów były: zastoinowa niewydolność

serca (n=2), nagła śmierć sercowa (n=2), wtórne powikłania schyłkowej niewydolności nerek (n=2), udar (n=1), encefalopatia wątrobowa (n=1), zapalenie opon mózgowych (n=1) i rak jajnika (n=1).

## 7.4.2 Ocena czynności nerek

Czynność nerek oceniano za pomocą eGFR i ilości protein wydalanych z moczem. W poniższej tabeli zebrano wyniki oceny zmian eGFR u pacjentów z badania *Goker-Alpan 2015*.

Tabela 72. Ocena zmian eGFR w trakcie badania *Goker-Alpan 2015*.

Populacja	Średnia wartość początkowa (SE)	Średnia zmiana (SE)	
<b>Wcześniejsze leczenie ERT</b>			
Chorzy bez dializ oraz bez przeszczepienia nerki	eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Roczna zmiana eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]	
	Chorzy wcześniej nieleczeni, N=27	94,20 (7,65), dla n=27	-1,68 (2,21), dla n=27
Chorzy zmieniający AGA-b na AGA-a, N=59	87,45 (4,40), dla n=59	-2,40 (1,04), dla n=59	
<b>Stadia CKD na podstawie wartości eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]</b>			
Populacja oceny bezpieczeństwa	eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	zmiana eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	
	1a (>130; hiperfiltracja)	bd.	-28,72
	1b (90-130; prawidłowa czynność nerek)	bd.	+0,41
	2 (60-89; łagodne upośledzenie czynności nerek)	bd.	+0,14
	3 (30-59; umiarkowane upośledzenie czynności nerek)	bd.	-6,76
4 (15-29; ciężkie upośledzenie czynności nerek)	bd.	+2,34	

W badaniu *Goker-Alpan 2015* w 24 miesiącu terapii czynność nerek oceniona za pomocą eGFR pozostawała stabilna, zarówno w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych, jak i w podgrupie ze zmianą AGA-b na AGA-a. W całej populacji bezpieczeństwa pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD) wykazywali relatywnie stabilny eGFR dla większości stadiów CKD, z wyjątkiem pacjentów z CKD w stadium 1a (chorzy z hiperfiltracją) i CKD w stadium 3 (umiarkowana utrata czynności nerek), ale również w tych podgrupach wielkość zmian nie była istotna statystycznie. W podgrupie chorych z hiperfiltracją raportowano redukcję wartości eGFR do zakresu wartości prawidłowych.

Nie stwierdzono istotnych zmian w ocenie proteinurii, zarówno u chorych wcześniej nieleczonych, jak i u pacjentów zmieniających AGA-b na AGA-a, bez względu na ilość początkowego dobowego wydalania białka w moczu (<200 lub >200 mg/24h).

### 7.4.3 Objawy sercowe

Objawy sercowe oceniano za pomocą echokardiografii. Obliczano wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI). W badaniu *Goker-Alpan 2015* podano, że GGN dla mężczyzn wynosi  $51 \text{ g/m}^{2,7}$ , a dla kobiet  $48 \text{ g/m}^{2,7}$ ; powyżej tych wartości stwierdza się przerost lewej komory serca (LVH).

W badaniu *Goker-Alpan 2015* po 24 miesiącach terapii AGA-a nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w pomiarach echokardiograficznych (LVMI, MFS) w którejkolwiek z podgrup. Średnie wartości LVMI nie uległy również istotnej zmianie w podgrupach pacjentów z wyjściowo obecnym przerostem lewej komory serca (LVH) lub brakiem LVH.

### 7.4.4 Stężenie lyso-Gb3 w osoczu

W badaniu *Goker-Alpan 2015* u mężczyzn nieleczonych wcześniej odnotowano istotną redukcję lyso-Gb3 w osoczu w 12, 18 i 24 miesiącu, oraz u nieleczonych wcześniej kobiet w 18 i 24 miesiącu. Pozostałe zmiany stężenia w czasie nie były istotne statystycznie.

### 7.4.5 Stężenie Gb3

Ocenę stężenia Gb3 wykonano tylko w badaniu *Goker-Alpan 2015*, w którym w trakcie terapii AGA-a zaobserwowano trend w kierunku redukcji stężenia Gb3 w osoczu u mężczyzn wcześniej nieleczonych. U kobiet oraz mężczyzn zmieniających terapię AGA-b na AGA-a nie poczyniono takich obserwacji.

### 7.4.6 Ocena obecności przeciwciał

Ocena występowania przeciwciał skierowanych przeciwko agalzydazie alfa wykonana była w obydwu badaniach.

W badaniu *Arends 2018* obecność przeciwciał stwierdzano, gdy ich miano wynosiło  $\geq 6$ , przy czym miano dodatnie musiało być stwierdzone w każdym z pomiarów wykonanych po rozpoczęciu terapii. Oznaczanie obecności przeciwciał wykonywano tylko u mężczyzn, ponieważ u kobiet wstępują bardzo rzadko. W ośrodkach kanadyjskich nie wykonywano oznaczeń przeciwciał.

Tabela 73. Szansa wystąpienia przeciwciał przeciwko leкови; AGA-a vs AGA-b; badanie *Arends 2018*.

Populacja	AGA-a
Mężczyźni z klasycznym fenotypem (z wykluczeniem chorych ze zmienną odpowiedzią w czasie)	11/39, 28%

W badaniu *Arends 2018* ocenę obecności przeciwciał wykonano u 124 mężczyzn. Spośród 32 mężczyzn z nieklasycznym fenotypem u jednego (3%) stwierdzono przejściową obecność przeciwciał (nie podano informacji o przyjmowanym przez tego pacjenta leku). Oznaczenie przeciwciał dostępne było dla 92 mężczyzn z klasycznym fenotypem. Wykluczono 11 pacjentów ze zmienną odpowiedzią w czasie (dodatnie i ujemne wyniki obecności przeciwciał). Spośród 81 pozostałych chorych, u 33 (41%) stwierdzono obecność przeciwciał utrzymujących się w czasie – u 11 chorych leczonych AGA-a (28%). Miano przeciwciał utrzymywało się na stałym poziomie w czasie.

Na początku badania *Goker-Alpan 2015* ponad połowa pacjentów (54,9%) leczonych wcześniej AGA-b miała obecne przeciwciała przeciwko agalzydazie beta – u 35,2% z nich wykryto przeciwciała przeciwko AGA-a; u 22,5% pacjentów stwierdzono obecność neutralizujących przeciwciał pomimo braku wcześniejszej ekspozycji na AGA-a. Pośród chorych bez przeciwciał przeciwko AGA-b na początku badania, u 19,6% (9/46) stwierdzono przejściową lub trwałą obecność IgM lub IgG, ale u żadnego nie odnotowano przeciwciał neutralizujących. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74. Ocena obecności przeciwciał przeciwko AGA-a i przeciwciał neutralizujących w badaniu *Goker-Alpan 2015*.

Podgrupa	Status	Początek badania		12 miesiąc		24 miesiąc	
		Ab anty-AGA-a	NAb	Ab anty-AGA-a	NAb	Ab anty-AGA-a	NAb
Chorzy wcześniej nieleczeni, N=28	Ab–	28 (96,6%)	28 (96,6%)	25 (86,2%)	26 (89,7%)	9 (31,0%)	9 (31,0%)
	Ab+	0	0	2 (6,9%)	1 (3,4%)	0	0
Chorzy zmieniający AGA-b na AGA-a, N=71	Ab–	46 (64,8%)	55 (77,5%)	45 (63,4%)	54 (76,1%)	25 (35,2%)	35 (49,3%)
	Ab+	25 (35,2%)	16 (22,5%)	21 (29,6%)	12 (16,9%)	15 (21,1%)	5 (7,0%)
Populacja oceny bezpieczeństwa, N=132	Ab–	98 (74,2%)	112 (84,8%)	91 (68,9%)	108 (81,8%)	36 (27,3%)	49 (37,1%)
	Ab+	33 (25,0%)	19 (14,4%)	32 (24,2%)	15 (11,4%)	20 (15,2%)	7 (5,3%)

Ab – przeciwciała; NAb – przeciwciała neutralizujące; Ab+ dodatni wynik obecności przeciwciał; Ab– ujemny wynik obecności przeciwciał.

## 7.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania AGA-a wykonano tylko w badaniu *Goker-Alpan 2015* w populacji bezpieczeństwa, N=132. Oceniano częstość występowania poszczególnych AEs, ich nasilenie i potencjalny związek ze stosowaną terapią. AEs uznawano za związane z wlewem (IRAEs), jeśli wystąpiły w ciągu 12 godzin od rozpoczęcia wlewu. Za ciężkie (*serious*) AEs (SAEs) uznawano AEs zakończone zgonem lub za-

groźące życiu, wymagające hospitalizacji lub ją przedłużające, prowadzące do trwałego upośledzenia lub wady wrodzonej lub uznane za SAEs w ocenie badacza.

Tabela 75. Ocena bezpieczeństwa AGA-a w badaniu *Goker-Alpan 2015*.

AEs	n (%)
AEs odnotowane w trakcie leczenia (TRAEs)	131 (99,2%)
• Łagodne	23 (17,4%)
• Umiarkowane	66 (50,0%)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	47 (35,6%)
• zapalenie płuc	5 (4,3%)
• zdarzenie mózgowo-naczyniowe	4 (3,4%)
• niedokrwistość, zastoinowa niewydolność serca, wymioty, astenia, przejściowy atak niedokrwienny, dezorientacja i zaburzenia czynności nerek	każde u 3 (2,6%)
Hospitalizacje (SAEs, uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem)	2 (1,5%*)
AEs poważne ( <i>severe</i> ) lub zagrażające życiu	41* (31%)
• brak wcześniejszego leczenia	11 (37,9%)
• zmiana AGA-b na AGA-b	21 (29,6%)
• wcześniejsze stosowanie AGA-a	6 (27,3%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	3 (2,3%*)
• brak wcześniejszego leczenia	2 (6,9%*)
• zmiana AGA-b na AGA-b	1 (1,4%*)
Zgon, podgrupy:	3 (2,3%*)
• brak wcześniejszego leczenia	1 (3,4%*)
• zmiana AGA-b na AGA-b	1 (1,4%*)
• wcześniejsze stosowanie AGA-a	1 (4,5%*)
AEs związane z wlewem leku (IRAEs)	
• zmiana AGA-b na AGA-b	27 (38,0%*)

Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie zmian wartości parametrów laboratoryjnych, oznak życiowych ani wyników badań fizykalnych.

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u prawie wszystkich (99,2%) chorych z populacji oceny bezpieczeństwa. Większość z nich miała nasilenie łagodne (17,4%) lub umiarkowane (50,0%). Do najczęstszych TEAEs, raportowanych u  $\geq 15\%$  pacjentów, należały: zapalenie błony śluzowej nosa, nudności, bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie i wymioty. Około połowa z TEAEs została uznana za możliwie

lub prawdopodobnie (ang. *possibly or probably drug-related*) związaną z lekiem, a około jedną trzecią uznano za związane z wlewem (IRAEs).

Ciężkie (*serious*) AEs (SAEs) raportowano u 35,6% chorych, najczęstszymi były zapalenie płuc (4,3%), zdarzenia mózgowo-naczyniowe (3,4%) i niedokrwistość, zastoinowa niewydolność serca, wymioty, astenia, przejściowy atak niedokrwienny, dezorientacja i zaburzenia czynności nerek, każde u 2,6% chorych. Dwóch pacjentów (1,5%) wymagało hospitalizacji, która była uznana za SAEs i w ocenie lekarza była prawdopodobnie związana z leczeniem. U jednego pacjenta wystąpił przemijający atak niedokrwienny 13 dni po ostatnim wlewie AGA-a; drugi pacjent miał IRAE, z wymiotami, astenią, dreszczami i podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi.

Poważne (*severe*) lub zagrażające życiu zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31% chorych z populacji bezpieczeństwa: w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych u 37,9% pacjentów, w podgrupie ze zmianą AGA-b na AGA-a u 29,6% i w podgrupie chorych po wcześniejszym stosowaniu AGA-a u 27,3%.

U 38% chorych z podgrupy zmieniającej AGA-b na AGA-a stwierdzono AEs związane z wlewem leku, ponad połowa raportowana była u pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (w którymś z pomiarów).

Trzech (2,3%) chorych zakończyło leczenie z powodu AEs: dwóch (6,9%) z podgrupy chorych wcześniej nieleczonych (ból stawów lub dyskomfort w klatce piersiowej i obrzęk twarzy) i jeden (1,4%) spośród chorych zmieniających terapię AGA-b na AGA-a (zaburzenia psychiatryczne).

W trakcie badania odnotowano 3 zgony, po jednym w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych (68-letni mężczyzna z zatrzymaniem krążeniowo-oddechowym po bakteriemii odpornej na metycylinę *Staphylococcus aureus*), podgrupie chorych zmieniających AGA-b na AGA-a (55-letni mężczyzna z zatrzymaniem akcji serca) i w podgrupie chorych stosujących wcześniej AGA-a (55-letni mężczyzna z zatrzymaniem krążeniowo-oddechowym po zdarzeniu mózgowo-naczyniowym). Wszyscy trzej pacjenci wyjściowo mieli zaawansowaną chorobę serca i nerek. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem.

## 8 Badania w populacji dzieci chorych na FD

Ze względu na bardzo zróżnicowany i niejednorodny charakter choroby jej ocena jest utrudniona. W związku z akumulacją Gb3 w różnych komórkach organizmu u pacjentów występują różne powikłania narządowe, które nasilają się w czasie. U dzieci obraz choroby jest mało specyficzny, występują przede wszystkim objawy ze strony układu pokarmowego i objawy bólowe. U osób bez historii choroby w rodzinie rozpoznanie jest opóźnione w czasie, często do wieku dorosłego, kiedy obserwowane są już istotne powikłania narządowe. Mało jest danych w populacji dzieci, więc ocenę w tej populacji wykonano w sposób bardzo szczegółowy.

Aby w pełni przedstawić ocenę efektów produktem Replagal (AGA-a) lub ogółem otrzymujących zastępczą terapię enzymatyczną (ERT) u dzieci chorych na FD, nie wprowadzono ograniczenia ze względu na okres leczenia i wielkość populacji dla włączanych badań. Ponieważ dolna granica wieku pacjentów w proponowanym programie lekowym to 7. rok życia, takie samo kryterium selekcji przyjęto jako minimalny wiek pacjentów leczonych ERT. Ogółem zidentyfikowano 6 publikacji dotyczących populacji dzieci z FD, 3 publikacje prezentowały dane z rejestru *Fabry Outcome Survey* (FOS), a 3 pozostałe wyniki badania bez randomizacji *TKT023* i jego fazy wydłużonej *TKT029*:

➤ Rejestr FOS:

- *Ramaswami 2007* – otwarte badanie prowadzone w 5 ośrodkach w 4 krajach europejskich w populacji dzieci włączonych do rejestru FOS; ocena bezpieczeństwa terapii (główny cel badania) produktem Replagal u 13 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem FD, wcześniej nieleczonych ERT; dodatkowo przeprowadzono wstępną ocenę wpływu AGA-a na stężenie Gb3 w osoczu i moczu, objawy neurologiczne (ból) i pocenie się;
- *Hoffmann 2007a* – ocena występowania objawów żołądkowo-jelitowych (GI) u 342 chorych na FD włączonych do rejestru FOS, w tym 71 dzieci; ocena zmian po 12 i 24 miesiącach leczenia i wpływ objawów GI na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL); do ok. października 2005 do rejestru FOS włączono 752 pacjentów, w tym 127 w wieku <18 lat;
- *Ramaswami 2012* – ocena odpowiedzi na terapię AGA-a u 98 dzieci chorych na FD leczonych przez 12 lub 24 miesiące; do daty 18 marca 2009 do rejestru FOS włączono 1659 pacjentów, w tym 275 w wieku < 18 lat;



- Badanie *TKT023 (Ries 2006)*, otwarte, wieloośrodkowe, prospektywne 6-miesięczne badanie kliniczne, mające na celu ocenę terapii AGA-a u dzieci z chorobą Fabry'ego:
  - *Ries 2006* – wyniki dla 24 dzieci po 26 tygodniach (6 miesięcy) terapii AGA-a;
  - dodatkowa faza wydłużona *TKT029 (Schiffmann 2010 i Schiffmann 2014)* podzielona na dwa etapy: przed i po zmianie w procesie produkcji agalzydazy alfa; wyniki z pierwszego etapu dla 17 dzieci po 4 latach terapii AGA-a w publikacji *Schiffmann 2010*, wyniki całej analizy dla 11 dzieci po 6,5 latach terapii AGA-a w publikacji *Schiffmann 2014* (w całej analizie uwzględniono tylko pacjentów, którzy uczestniczyli w obu etapach).

## 8.1 Opis metodyki włączonych badań

Rejestr *Fabry Outcome Survey (FOS)* jest europejską bazą obejmującą wszystkich chorych na FD, którzy otrzymują enzymatyczną terapię zastępczą agalzydazą alfa (AGA-a) – produktem Replagal – lub są kandydatami do takiej terapii. Do rejestru włączane są również dzieci. Poprzez dostęp do danych z wielu specjalistycznych ośrodków klinicznych, rejestr FOS umożliwia ocenę choroby Fabry'ego (ultraradka choroba) na dużej grupie chorych mężczyzn i kobiet, a także dzieci. Rejestr FOS jest finansowany przez firmę *Shire Human Genetics Therapies*. W momencie włączenia do rejestru historia medyczna każdego pacjenta jest szczegółowo dokumentowana. Dane wprowadzane do rejestru zbierane są podczas badań lekarskich przeprowadzanych w ramach codziennej praktyki w przypadku każdego pacjenta. Lekarze w trakcie wizyt oceniali oznaki i objawy choroby związane z 16 różnymi klasami narządów i wprowadzali te dane do rejestru FOS wraz z wynikami badania fizykalnego i laboratoryjnymi.

Badanie *Ramaswami 2007* ma na celu ocenę bezpieczeństwa terapii agalzydazą alfa (AGA-a, produkt Replagal) u dzieci z FD włączonych do rejestru FOS; dodatkowo prezentuje wstępną ocenę skuteczności takiej terapii u dzieci – ocena występowania i nasilenie objawów choroby, takich jak ból, zmniejszona objętość wydzielanego potu, akroparestezja czy objawy żołądkowo-jelitowe (GI, z ang. *Gastro-Intestinal*).

W badaniu *Hoffmann 2007a* skupiono się głównie na objawach żołądkowo-jelitowych i ich wpływie na jakość życia. W badaniu obecna była duża kohorta pacjentów, 742 chorych włączonych do rejestru FOS (w tym 714 z dostępnymi danymi dla oceny objawów choroby – 342 dla objawów GI). Jednak z uwagi, że powikłania związane z układem pokarmowym kwalifikują do programu lekowego tylko pacjentów w wieku <19 lat, z danego badania wykorzystano tylko wyniki dla populacji 127 dzieci, w tym 71 z dostępnymi informacjami o objawach GI.

W badaniu *Ramaswami 2012*, również prowadzonym na podstawie danych z rejestru FOS, analizy koncentrowały się na następujących parametrach: powikłania neurologiczne (ból, przełomy bólowe, nietolerancja ciepła i zimna oraz słuch), zajęcie przewodu pokarmowego (ból brzucha, wymioty, biegunka i zaparcia), czynność nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej – GFR oszacowany metodą Counahan-Barratt i białkomocz) oraz morfologia serca (badanie echokardiograficzne przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *American Society of Echocardiography*). Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości i nasilenia AEs.

Z kolei badanie *TKT023 (Ries 2006)* to otwarta, wieloośrodkowa, prospektywna 6-miesięczna próba kliniczna, mająca na celu ocenę efektywności terapii AGA-a u 24 dzieci z chorobą Fabry’ego. Badanie *TKT029* stanowi jego fazę wydłużoną, w której prezentowane są wyniki terapii po 4 (publikacja *Schiffmann 2010*) i po 6,5 latach terapii (publikacja *Schiffmann 2014*). Faza wydłużona podzielona jest na dwa etapy – przed i po zmianie w procesie produkcji agalzydazy alfa (2 etap rozpoczął się średnio po 210 tygodniach, ok. 197 do 223, od rozpoczęcia pierwszego etapu). Ocena wykonywana co 6 miesięcy. Głównym celem fazy wydłużonej była ocena bezpieczeństwa stosowania AGA-a, a dodatkowo oceniano skuteczność terapii. Łącznie w badaniach *TKT023* i *TKT029* oceniano chorych leczonych AGA-a do 7 lat. Do 1 etapu fazy wydłużonej włączano chorych, którzy ukończyli badanie *TKT023*, a do analizy w drugim etapie – chorych, którzy uczestniczyli zarówno w 1, jak i 2 etapie.

Opisywane badania były prowadzone w wielu ośrodkach w sposób prospektywny. Oceniały 11 do 98 chorych w okresie od 23 tygodni do prawie 7 lat stosowania agalzydazy alfa (AGA-a, produkt Replagal). Badania związane z rejestrem FOS finansowane były przez Shire HGT, natomiast badanie *TKT023* i jego faza wydłużona *TKT029* częściowo finansowane były przez program wewnętrzny Narodowego Instytutu Zaburzeń Neurologicznych i Udaru, National Institutes of Health.

Informacje o metodyce badań opisywanych w danym rozdziale znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 76. Charakterystyka metodyki badań w populacji dzieci chorych na FD.

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT	Ocena NICE	N chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
Badania obserwacyjne na podstawie danych z rejestru FOS						
<i>Ramaswami 2007</i>	IVA, otwarte prospektywne jednoramienne badanie obserwacyjne	6/8	13	23 tyg.	5 ośrodków w 4 krajach (UK, Niemcy, Hiszpania, Włochy)	Shire Human Genetic Therapies*
<i>Hoffmann 2007a</i>	IVA, otwarte prospektywne jednoramienne	6/8	71	12 i 24 mies.	11 krajów (Europa)	Shire HGT

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT	Ocena NICE	N chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
badanie obserwacyjne						
<i>Ramaswami 2012</i>	IVA, otwarte prospektywne jednoramienne badanie obserwacyjne	6/8	98	12 lub 24 mies.	56 ośrodków w 17 krajach	Fundacja Pierfranco i Luisa Mariani w Mediolanie i Shire HGT <sup>^</sup>
Badania eksperymentalne						
<i>TKT023 (Ries 2006)</i>	IID, otwarte, prospektywne jednoramienne badanie kliniczne III fazy	6/8	24	6 mies. (26 tyg.); ramy czasowe: 12.08.2002- 20.10.2004	4	
faza wydłużona <i>TKT029 (NCT00084084), publikacje Schiffmann 2010, Schiffmann 2014</i>	IID, badanie II fazy, otwarta, prospektywna jednoramienna faza wydłużona do badania <i>TKT023</i>	6/8	17 w <i>Schiffmann 2010</i> , 11 w <i>Schiffmann 2014</i>	4 lata w <i>Schiffmann 2010</i> , 6,5 (±0,6) lat, 71,9 pacjento-lat w <i>Schiffmann 2014</i> ; ramy czasowe: 10.06.2004- 15.06.2011	wieloośrodkowe	częściowo finansowane przez program wewnętrzny Narodowego Instytutu Zaburzeń Neurologicznych i Udaru, National Institutes of Health

\* poprzednia nazwa TKT Europe AB;

<sup>^</sup> Fundacja Pierfranco i Luisa Mariani w Mediolanie zapewniła wsparcie finansowe dla pomocy klinicznej pacjentom metabolicznym, Shire HGT odpowiadała za gromadzenie i analizę danych w bazie rejestru FOS.

Wszystkie badania uzyskały 6 punktów w 8-punktowej skali NICE – badania cechowała dobra jakość. Szczegóły oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Ocena jakości badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności AGA-a według skali NICE.

Kryterium NICE	<i>Ramaswami 2007</i>	<i>Ramaswami 2012</i>	<i>Hoffmann 2007a</i>	<i>TKT023</i>	<i>TKT029</i>
Czy badanie było wieloośrodkowe?	+	+	+	+	+
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	+	+	+	+	+
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	+	+	+	+	+
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	+	+	+	+	+
Czy badanie było prospektywne?	+	+	+	+	+
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	-	-	-	-	-
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	+	+	+	+	+
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	-	-	-	-	-

W poniższej tabeli podano wszelkie dostępne informacje dotyczące przepływu chorych przez badanie. W *Ramaswami 2007* i *Hoffmann 2007a* nie opisywano takich informacji; dane pochodziły w rejestrze FOS

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

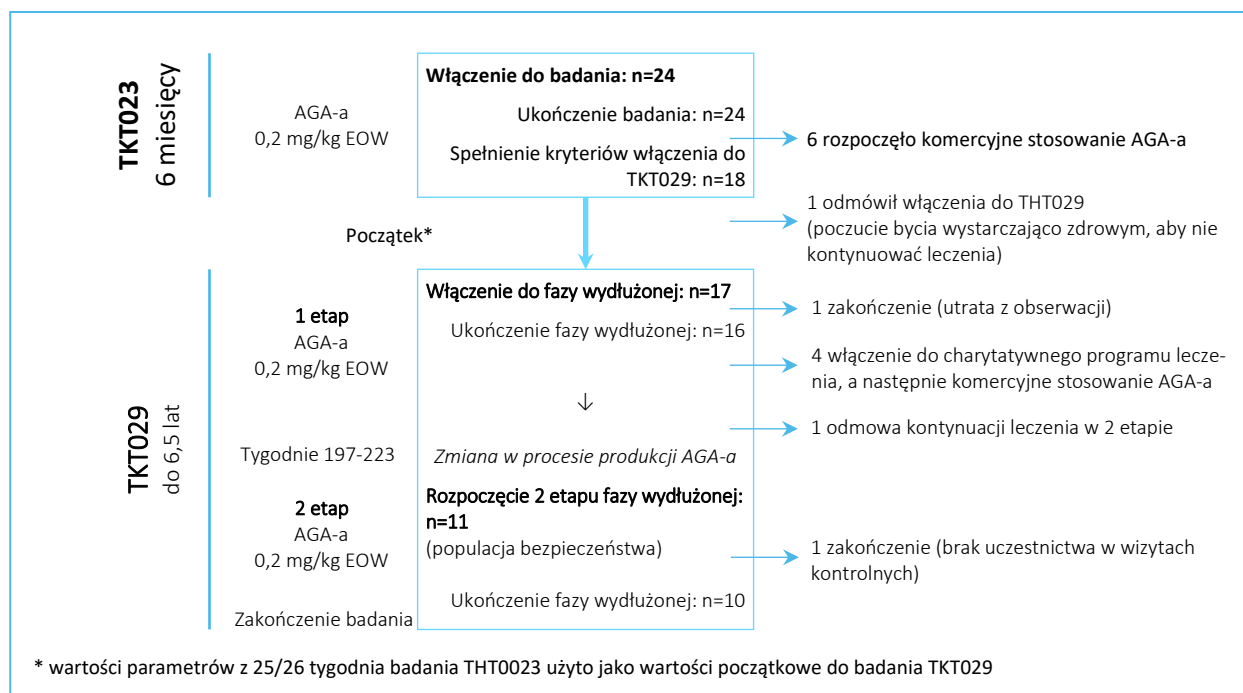
i wykorzystywano wszystkie dostępne wyniki dla danej kohorty. W kolejnym badaniu na podstawie rejestru FOS w trakcie dwuletniego okresu obserwacji, leczenie AGA-a zakończyło ok. 10% pacjentów. Z kolei w badaniu *TKT023* podano, że wszyscy 24 pacjenci ukończyli całe 6-miesięczne badanie i otrzymali wszystkie 13 wlewów AGA-a. W pierwszym etapie fazy wydłużonej wzięło udział 17 pacjentów i spośród nich 58,8% ukończyło 4 lata okresu obserwacji, a do drugiego etapu włączono 11 pacjentów – 90,9% ukończyło 6,5 lat obserwacji.

Tabela 78. Przeptyw chorych w badaniach prowadzonych w populacji dzieci chorych na FD.

Badanie	Przeptyw chorych w badaniu
Badania na podstawie danych z rejestru FOS	
<i>Ramaswami 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano informacji o przerywaniu leczenia, bądź utracie chorych. Wynikało to z metodyki badania, w którym dane pobierano z rejestru – wykorzystywano dane dla największej liczby chorych z dostępnymi danymi do analizy.</li> </ul>
<i>Hoffmann 2007a</i>	
<i>Ramaswami 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W trakcie okresu obserwacji 11/98 (10,3%*) pacjentów zakończyło terapię AGA-a. Przyczyny przerywania leczenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Przyczyny administracyjne (np. brak funduszy): n=5</li> <li>AEs (np. reakcje związane z wlewem): n=3</li> <li>Zmiana terapii na AGA-b: n=2</li> <li>Inne: n=1</li> </ul> </li> </ul>
Badania eksperymentalne	
<i>TKT023</i> ( <i>Ries 2006</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy 24 pacjenci ukończyli całe 6-miesięczne badanie i otrzymali wszystkie 13 wlewów AGA-a EOW</li> <li>Spośród 24 chorych, którzy ukończyli badanie <i>TKT023</i>, 6 przeszło na komercyjne stosowanie leku AGA-a, a 18 spełniało kryteria włączenia do fazy wydłużonej <i>TKT029</i>:</li> <li><i>Schiffmann 2010</i>: 1 etap fazy wydłużonej, włączono 17 z 24 pacjentów, którzy ukończyli badanie <i>TKT023</i>, spośród nich 10 (58,8%*) ukończyło 4-letni okres obserwacji; 1 chory utracony z obserwacji, 4 pacjentów włączono do charytatywnego programu leczenia, a następnie otrzymywali AGA-a komercyjnie</li> </ul>
<i>TKT029</i> – faza wydłużona (NCT00084084)	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 mies. fazy wydłużonej (1 rok leczenia AGA-a) ukończyli wszyscy pacjenci, n=17, 12 mies. fazy wydłużonej (1,5 roku leczenia AGA-a) ukończyło 12 pacjentów (11 chłopców), 3,5 roku fazy wydłużonej (4 lata leczenia AGA-a) – 10 pacjentów (9 chłopców)</li> <li>Wkrótce po rozpoczęciu fazy wydłużonej jeden ośrodek badawczy został zamknięty (w Moguncji), gdy AGA-a stała się dostępna w handlu w Niemczech – 6 pacjentów (w tym 4 dziewczynki) nie wzięli udziału w fazie wydłużonej, rozpoczęli komercyjne stosowanie leku</li> <li><i>Schiffmann 2014</i>: 2 etap fazy wydłużonej, włączono 11 pacjentów, 10 (90,9%*) ukończyło 6,5-letni okres obserwacji; 1 pacjent odmówił kontynuacji leczenia w ramach 2 etapu fazy wydłużonej; 1 chory wykluczony z drugiego etapu badania (nie stawił się na wyznaczonych wizytach kontrolnych)</li> </ul>

Na wykresie poniżej zaprezentowano szczegółowy schemat metodyki i przeptywu chorych w badaniu *TKT029*.

Wykres 5. Przepływ chorych w badaniu TKT023 i fazie wydłużonej TKT029.



## 8.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badań włączano dzieci chore na chorobę Fabry'ego. W większości badań zaznaczano, że u chłopców diagnoza była potwierdzana laboratoryjną oceną niedoboru aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy A, natomiast u dziewczynek diagnoza potwierdzana była badaniami genetycznymi, w których stwierdzano obecność patogenicznej mutacji w genie  $\alpha$ -galaktozydazy A.

Badania *Ramaswami 2007*, *Hoffmann 2007a* i *Ramaswami 2012* prowadzone były na podstawie danych z rejestru FOS, do którego włączani są chorzy leczeni enzymatyczną terapią zastępczą (ERT) lub kwalifikujący się do rozpoczęcia takiego leczenia. W *Ramaswami 2007* uwzględniano pacjentów w wieku 2-16 lat w dobrym ogólnym stanie zdrowia, umożliwiającym ukończenie badania i przestrzeganie protokołu, w *Hoffmann 2007a* włączano chorych z objawami żołądkowo-jelitowymi, a w *Ramaswami 2012* chorych, którzy rozpoczęli terapię ERT z powodu wystąpienia objawów związanych z chorobą i do daty 18.03.2009 r. ukończyli przynajmniej 6 miesięcy terapii.

Do badania *TKT023* włączano dzieci w wieku 6,2 do 18 lat, które nie były wcześniej leczone terapią ERT. Po ukończeniu tego badania chorzy mogli wziąć udział w fazie wydłużonej *TKT029*, jeśli od ukończenia

badania nie upłynęło więcej niż 30 dni ( $\pm 7$  dni). Do badania włączano pacjentów z dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez przeciwwskazań do stosowania ERT.

Z ocenianych badań wykluczano pacjentów wówczas, jeśli w ocenie badaczy chorzy (lub ich prawni opiekunowie) mogli być niezdolni do zrozumienia wymagań badania i potencjalnych wyników lub uznano, że nie byłoby w stanie w pełni zastosować się do protokołu badania.

Szczegółowe kryteria selekcji zastosowane w badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Kryteria selekcji włączenia do badań w populacji dzieci chorych na FD.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania na podstawie danych z rejestru FOS		
<i>Ramaswami 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chłopcy z diagnozą FD z niedoborem <math>\alpha</math>-galaktozydazy A potwierdzonym laboratoryjnie</li> <li>• dziewczynki z diagnozą FD potwierdzoną obecnością patogenicznej mutacji w genie <math>\alpha</math>-galaktozydazy A</li> <li>• wiek 2-16 lat</li> <li>• dobry ogólny stan zdrowia (w ocenie badaczy), umożliwiający ukończenie schematu badania i procedur związanych z protokołem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niezrozumienie charakteru, zakresu i możliwych konsekwencji badania przez pacjentów i/lub ich rodziców/prawnych opiekunów</li> <li>• pacjentów wykluczano, jeśli uznano, że nie byłoby w stanie w pełni zastosować się do protokołu badania</li> </ul>
<i>Hoffmann 2007a</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy na FD włączeni do rejestru FOS z objawami żółdkowo-jelitowymi</li> </ul>	–
<i>Ramaswami 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek w momencie rozpoczęcia terapii AGA-a &lt;18 lat</li> <li>• ukończenie <math>\geq 6</math> (<math>\pm 3</math>) miesięcy terapii ERT do daty 18.03.2009</li> <li>• rozpoczęcie terapii z powodu wystąpienia objawów (w tym bólu nieodpowiadającego na konwencjonalne leki przeciwbólowe i objawy żółdkowo-jelitowe)</li> </ul>	–
Badania eksperymentalne		
<i>TKT023</i> ( <i>Ries 2006</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci obojga płci</li> <li>• wiek 6,5 do 18 lat</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia ERT</li> <li>• u chłopców diagnoza FD potwierdzona pomiarami niedoboru aktywności GALA w krwinkach białych obwodowych</li> <li>• u dziewcząt z objawami diagnoza potwierdzona obecnością patogenicznej mutacji w genie <math>\alpha</math>-galaktozydazy A</li> </ul>	–
<i>TKT029</i> – faza wydłużona (NCT00084084)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• do fazy wydłużonej włączano chorych, którzy ukończyli badanie <i>TKT023</i></li> <li>• od ukończenia badania nie upłynęło więcej niż 30 (<math>\pm 7</math>) dni</li> <li>• dobry ogólny stan zdrowia</li> <li>• brak potencjalnych problemów związanych z bezpieczeństwem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy lub ich prawni opiekuni uznani za niezdolnych do zrozumienia wymagań badania i potencjalnych wyników lub miejscowy badacz uznał za mało prawdopodobne, że będą postępować zgodnie z protokołem</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
stewem lub przeciwwskazań medycznych		

## 8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach prowadzonych na podstawie danych z rejestru FOS liczba ocenianych chorych była zmienna i zależała od liczby dzieci aktualnie uwzględnionych w bazie danych, spełniających kryteria selekcji przyjęte w badaniu – od 13 w *Ramaswami 2007* do 98 w *Ramaswami 2012*. Należy zaznaczyć, że chorzy uczestniczący w badaniach mogli (i prawdopodobnie tak było) się powtarzać. Z kolei w badaniu *TKT023* uczestniczyło 24 pacjentów, spośród których w fazie wydłużonej wzięło udział 17 i 11 chorych (odpowiednio w 1 i 2 etapie).

W badaniach uczestniczyło więcej chłopców niż dziewczynek – powyżej 60% w badaniach z rejestru FOS i 80-90% w badaniu *TKT023* i *TKT029*. Mediana/średnia wieku dzieci w momencie włączenia do badania była zbliżona i wynosiła około 11 lat. Średni wiek w momencie postawienia diagnozy wyniósł w *Ramaswami 2012* 6,5 i 8,0 lat (chłopcy, dziewczynki), a wiek w momencie postawienia diagnozy – odpowiednio 9,3 i 10,0 lat. Rozpoczęcie terapii ERT nastąpiło w późniejszym wieku – odpowiednio 12,6 i 15,2 lat. W pozostałych publikacjach nie przedstawiono takich danych.

Generalnie wyjściowe charakterystyki ocenianej populacji były przedstawione w sposób niepełny – w niektórych publikacjach podano informacje o średnim wzroście (>140 cm; *Hoffmann 2007a*, *Ramaswami 2012*, *TKT023*), średniej masie ciała (ok. 40 kg; *Hoffmann 2007a*, *Ramaswami 2012*), średnim BMI (18,4 kg/m<sup>2</sup>; *Hoffmann 2007a*). Informacje o rasie podano tylko w badaniu *TKT023* i *TKT029* – prawie wszyscy oceniani chorzy byli rasy białej (80-90%).

W badaniu *TKT023* 37,5% chorych miało zajęte do 3 układów, 41,7% od 3 do 6, a 20,8% powyżej 6 układów. Średni czas trwania objawów wynosił 4,0 lata. W badaniu *Ramaswami 2007* wyjściowo objawy obecne były u 84,6% pacjentów, najczęściej występowały mrowienie rąk i stóp, nietolerancja ciepła, słaba potliwość i keratopatia wirowata. W badaniu *Hoffmann 2007a*, w którym oceniano objawy żołądkowo-jelitowe, ich obecność raportowano u 60,8% pacjentów. Najczęściej występował ból brzucha i biegunka. W badaniu *Hoffmann 2007a* zaznaczono, że chorzy z objawami GI i bez takich objawów nie różnili się między sobą w wyjściowych charakterystykach.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów włączonych do opisywanych badań, a w kolejnej tabeli podano częstość występowania poszczególnych objawów, związanych z chorobą, w momencie rozpoczęcia badań.

Tabela 80. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań w populacji dzieci chorych na FD.

Badanie	N	Płeć	Wiek [lata]	Inne
Badania na podstawie danych z rejestru FOS				
Ramaswami 2007	13	<p>chłopcy: 9 (69,2%*)</p> <p>dziewczynki: 4 (30,8%*)</p>	<p><u>mediana (zakres)</u></p> <p><b>Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</b>  chłopcy: 10,4 (3,5-18,0)  dziewczynki: 14,5 (4,4-17,4)</p> <p><b>Wiek w momencie postawienia diagnozy [lata]</b>  chłopcy: 8,0 (0,0-16,0)  dziewczynki: 10,5 (3,0-16,0)</p>	<p><b>Aktywność <math>\alpha</math>-galaktozydazy A</b>  zakres: 0,3-20% wartości prawidłowej niewykrywalna: 4/13 (30,8%*)</p> <p><b>Wyjściowa obecność objawów</b>  11/13 (84,6%*)</p>
			<p><u>średnia (SD)</u></p> <p><b>Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</b>  10,9 (5,0)</p>	<p><u>średnia (SD)</u></p> <p><b>Wzrost [cm]:</b> 142,3 (26,8)  <b>Masa ciała [kg]:</b> 40,4 (20,1)  <b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]:</b> 18,4 (3,8)</p>
Ramaswami 2012 dane dla chorych leczonych AGA-a $\geq 3$ mies.	98	<p>chłopcy: 64 (65,3%*)</p> <p>dziewczynki: 34 (34,7%*)</p>	<p><u>mediana (10.; 90. percentyl)</u></p> <p><b>Wiek w momencie wystąpienia objawów [lata]</b>  chłopcy: 6,5 (0,8; 10,5), n=60  dziewczynki: 8,0 (3,0; 14,0), n=31</p> <p><b>Wiek w momencie postawienia diagnozy [lata]</b>  chłopcy: 9,3 (2,3; 16,0), n=60  dziewczynki: 13,0 (6,0; 16,0), n=33</p> <p><b>Wiek w momencie rozpoczęcia ERT [lata]</b>  chłopcy: 12,6 (6,6; 17,1), n=64  dziewczynki: 15,2 (9,7; 17,1), n=34</p>	<p><u>mediana (10.; 90. percentyl)</u></p> <p><b>Masa ciała [kg]</b>  chłopcy: 36,1 (24,0; 67,0), n=43  dziewczynki: 51,9 (28,0; 68,5), n=28</p> <p><b>Wzrost [cm]</b>  chłopcy: 144,5 (120,0; 174,0), n=36  dziewczynki: 160,0 (137,6; 168,0), n=27</p>
			Badania eksperymentalne	
TKT023 (Ries 2006)	24	<p>chłopcy: 19 (79,2%*)</p> <p>dziewczynki: 5 (20,8%*)</p>	<p><u>średnia (zakres)</u></p> <p><b>Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</b>  chłopcy: 11,5 (6,5-18)  dziewczynki: 13,5 (8-17)</p>	



Badanie	N	Płeć	Wiek [lata]	Inne
TKT029 – faza wydłużona				
Schiffmann 2010	17	chłopcy: 16 (94,1%*) dziewczynki: 1 (5,9%*)	średnia (SD), zakres <b>Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</b> 11,9 (3,25)^, 7,3-18,4	Rasa: biała: 15 (88,2%*)
Schiffmann 2014	11	chłopcy: 10 (90,9%) dziewczynki: 1 (9,1%)	mediana (zakres) <b>Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</b> 10,8 (8,6-17,3) 2 etap rozpoczął się ok. 4 lata po początku 1 etapu, więc niektórzy pacjenci ukończyli 18 lat w trakcie badania	Rasa: biała: 9 (81,8%)
* obliczono na podstawie dostępnych danych;				
† dane dla wszystkich dzieci włączonych do rejestru w momencie analizy (z informacjami o objawach GI i bez nich)				
^ dane z <i>clinicaltrials.gov</i> ;				
GI objawy żołądkowo-jelitowe.				

Tabela 81. Liczba pacjentów z poszczególnymi objawami choroby; badania *Ramaswami 2007* i *Hoffmann 2007a*.

Objaw	<i>Ramaswami 2007</i>		<i>Hoffmann 2007a</i>	
	chłopcy, n=9	dziewczynki, n=4	Objaw	dzieci, N=71
Angiokeratoma	4 (44,4%*)	1 (25,0%*)	Objawy żołądkowo-jelitowe ogółem	43 (60,8%)
Mrowienie rąk i stóp	7 (77,8%*)	3 (75,0%*)	Ból brzucha	35 (49,3%)
Szumy w uszach	3 (33,3%*)	2 (50,0%*)	Biegunka	18 (25,4%)
Zawroty głowy	1 (11,1%*)	1 (25,0%*)	Zaparcia	10 (13,3%)
Upośledzenie słuchu	2 (22,2%*)	1 (25,0%*)	Nudności	11 (15,5%)
Ból brzucha	4 (44,4%*)	3 (75,0%*)	Wymioty	8 (11,3%)
Biegunka	3 (33,3%*)	1 (25,0%*)		
Zaparcie	3 (33,3%*)	1 (25,0%*)		
Kolka	3 (33,3%*)	0 (0%)		
Nietolerancja ciepła	6 (66,7%*)	2 (50,0%*)		
Słaba potliwość	6 (66,7%*)	1 (25,0%*)		
Keratopatia wirowata	7 (77,8%*)	4 (100,0%*)		
Wężykowate naczynia krwionośne siatkówki	2 (22,2%*)	1 (25,0%*)		

### 8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W każdym z badań ocenianą interwencją stanowiła agalzydaza alfa (AGA-a) – produkt Replagal. Lek podawany był w dawce 0,2 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie (EOW), we wlewie dożylnym trwającym około 40 minut. Terapia trwała od 23 tygodni do prawie 7 lat.

Tabela 82. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.

Badanie	Stosowana interwencja	Czas trwania leczenia
rejestr FOS	AGA-a (produkt Replagal) w dawce 0,2 mg/kg EOW we wlewie dożylnym trwającym 40 minut	23 tygodnie w <i>Ramaswami 2007</i> , 12 i 24 miesiące w <i>Hoffmann 2007a</i> , 12 lub 24 miesiące w <i>Ramaswami 2012</i>
TKT023 ( <i>Ries 2006</i> ) i faza wydłużona TKT029 ( <i>Schiffmann 2010</i> , <i>Schiffmann 2014</i> )		TKT023: 26 tygodni TKT029: 4 lata w <i>Schiffmann 2010</i> , 6,5 (±0,6) lat, 71,9 pacjento-lat w <i>Schiffmann 2014</i>

### 8.4 Skuteczność kliniczna

W badaniach ocenę skuteczności terapii wykonywano w sposób opisowy – podawano wyniki z początku obserwacji oraz po określonym czasie stosowania ERT. Dla niektórych ciągłych parametrów podawano wielkość zmiany, czasem szacowano istotność statystyczną. Jednak w większości przypadków autorzy badań zaznaczyli, że ze względu na niewielką liczebność próby odstąpiono od wykonania analiz statystycznych.

Wszelkie dostępne wyniki dotyczące oceny skuteczności terapii AGA-a przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Z uwagi na uwzględnienie tych samych pacjentów w poszczególnych badaniach oraz na sposób prezentacji danych, nie wykonywano metaanaliz uzyskanych wyników.

#### 8.4.1 Objawy nerkowe

Ocenę parametrów związanych z nerkami przedstawiono w badaniach *Ramaswami 2007*, *Ramaswami 2012*, *TKT023 (Ries 2006)*, faza wydłużona *TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)* – wszelkie dostępne informacje zebrano w poniższej tabeli (Tabela 83).

Tabela 83. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), częstości występowania mikroalbuminurii i proteinurii w trakcie terapii AGA-a; badania *Ramaswami 2007*, *Ramaswami 2012*, *TKT023 (Ries 2006)*, faza wydłużona *TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)*.

Badanie	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
<b>Ocena zmian eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]; wartość prawidłowa eGFR: &gt;90 i ≤135 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>			
<i>Ramaswami 2007</i>	<b>stosunek albuminy:kreatyniny:</b> w zakresie normy u wszystkich 13 chorych	na końcu badania był prawidłowy u wszystkich pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> <li>3/4 (chłopcy) z hiperfiltracją na początku badania, miało GFR &gt;120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na końcu badania, ale ogółem zaobserwowano redukcję wartości w stosunku do wartości początkowej</li> <li>jedna pacjentka miała GFR &lt;120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ale w zakresie normy na końcu badania</li> <li>okres obserwacji wyniósł tylko 6 miesięcy, więc jak zaznaczają sami autorzy badania, trudno jest wiarygodnie ocenić efektywność terapii w tym kontekście</li> </ul>
<i>Ramaswami 2012</i>	Średnia wartość (SD) 96,8 (26,5) dla N=40 93,2 (26,1) dla N=45	12 mies: 94,2 (21,2) dla N=40, zmiana NS 24 mies: 92,5 (25,2) dla N=45, zmiana NS	–
<i>TKT023 (Ries 2006)</i>	Średnia wartość (SD) 121 (5,0)	9 tydz: 119,2 (3,6) 17 tydz: 120,0 (3,9) 26 tydz: 116,0 (3,9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>czynność nerek pozostała prawidłowa po 6 miesiącach stosowania ERT</li> <li>eGFR pacjentów z możliwą hiperfiltracją powróciło do wartości prawidłowych</li> </ul>
	<b>Wartość prawidłowa</b> (>90 i ≤135 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ): 15/24 (62,5%*)	wartość prawidłowa utrzymała się	
	<b>Hiperfiltracja</b> (>135 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ): 7/24 (29,2%*)	wartości wróciły do zakresu normy	
	<b>Zaburzenia pracy nerek w stadium 2</b> (60-89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ): 2/24 (8,3%*)	poprawa, nie oceniano istotności zmian	
<i>TKT029 – faza wydłużona (Schiffmann 2010)</i>	Średnia wartość (SD) 121,0 (24,3)	4 lata: 121,7 (25,0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>jeden chłopiec z początkowym eGFR &lt;90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (85,5), po 6 mies. AGA-a wzrost do normalnego zakresu (110 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), do końca badania wartość pozostała w normie &gt;90; nie wystąpił u niego białkomocz w trakcie badania</li> </ul>
	<b>Hiperfiltracja</b> (>135 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ): 5 chłopców (8,4-16,2 lat): 143,4 (6,8)	121,3 (5,6), p<0,05	–
faza wydłużona <i>TKT029 (Schiffmann 2014)</i>	Średnia wartość (SD) (25/26 tydz. <i>TKT023</i> ) 123,29 (16,00)	Względnie stabilny eGFR u większości chorych, w czasie ostatnich 3 wizyt w 2 etapie zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości	<ul style="list-style-type: none"> <li>u 1 chłopca na końcu 2 etapu wartość eGFR spadła do 73 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskazując na trwały spadek. Chory włączony do innego badania (<i>Goker-Alpan 2015</i>, NCT01031173), w którym uzyskał końcową wartość eGFR = 110 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>

Badanie	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
<b>Proteinuria, n (%)</b>			
<i>Ramaswami 2012</i>	<b>proteinuria:</b> 1/98 (1,0%*)	12 mies.: 1/98 (1,0%*) 24 mies.: 3/98 (3,1%*)	–
<i>TKT023 (Ries 2006), N=24</i>	<b>proteinuria:</b> 1/21 (4,8%*), 3876 mg/24h <b>bez proteinurii lub mikroalbuminurii</b> (albumina w moczu <30 mg/24h): 16/21 (76,2%*) średnia 8,6 (zakres: 1,7-19,2)	wartość prawidłowa po 26 tyg.: 15/21 (71,4%*), średnia 8,9 (zakres: 2,4-13,2)	u pacjenta z proteinurią na początku badania odnotowano niewielki spadek; u tego pacjenta stwierdzono nefropatię IgA i zastosowano leczenie steroidami oraz inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę; u żadnego innego chorego nie zastosowano inhibitorów konwertazy angiotensyny ani blokerów receptora angiotensyny
<i>TKT029 – faza wydłużona (Schiffmann 2014)</i>	<b>stosunek proteina:kreatynina:</b> bd. <b>proteinuria</b> (stosunek proteina:kreatynina ≥0,2): bd.	relatywnie stabilny w czasie leczenia, roczne nachylenie: +0,02 (95% CI: 0,00; 0,03) 0 w trakcie wizyty końcowej	w trakcie badania obecna u n=4 w 1 pomiarze, u n=2 w 2 pomiarach, u n=2 w 3 pomiarach; u żadnego chorego nie stwierdzona w >3 pomiarach
<b>Mikroalbuminuria, n (%)</b>			
<i>Ramaswami 2012</i>	<b>mikroalbuminuria:</b> 10/98 (10,2%*)	12 mies.: 12/98 (12,2%*) 24 mies.: 11/98 (11,2%*)	–
<i>TKT023 (Ries 2006)</i>	<b>mikroalbuminuria</b> (albumina w moczu 30-300 mg/24h): 4/21 (19,0%*), mediana 50 (zakres: 39,7-108)	mediana 27,6 (zakres: 15,9-74,9)	–
<i>TKT029 – faza wydłużona (Schiffmann 2010)</i>	<b>albuminuria:</b> średnia 7,6 (5,2), zakres: 1,7-17,6 9/12 chorych, którzy ukończyli 1 rok fazy wydłużonej miało wykonany ilościowy pomiar albuminurii	4 lata: średnia 11,6 (7,7), zakres: 4,9-27,0 dla 10 chorych	2/10 pacjentów miało pojedyncze pomiary nieznacznie przekraczające 30 mg/24h (próg dla mikroalbuminurii) podczas pierwszego roku leczenia (40 mg/24h u chłopca w wieku 16,2 lat, 31 mg/24h u chłopca w wieku 10,3 lat); obu chorych po 4 latach leczenia miało wyniki w normie  4 dzieci z pierwotnego badania z wyjściową mikroalbuminurią nie uczestniczyło w fazie wydłużonej

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)

W badaniu *Ramaswami 2007* podano tylko, że wartość szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) utrzymywała się w zakresie normy na początku i końcu badania. U trzech chłopców (z wyjściowo czterech z hiperfiltracją) eGFR na końcu badania wynosiła >120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Autorzy zaznaczają, że okres obserwacji (6 miesięcy) był za krótki do wiarygodnej oceny efektywności terapii w zakresie tego punktu końcowego. Również w badaniu *Ramaswami 2007* średnia wartość eGFR na początku badania była prawidłowa i utrzymywała się w zakresie normy po 12 i 24 miesiącach terapii. W próbie *TKT023*

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

średnia wartość eGFR na początku badania wynosiła 121 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i po 6 miesiącach terapii AGA-a czynność nerek pozostała prawidłowa. U 29,2% pacjentów wyjściowo stwierdzono hiperfiltrację, jednak po 6 miesiącach leczenia eGFR powróciło do wartości prawidłowych.

**Proteinuria** (albumina w moczu >300 mg/24h) raportowana była rzadko – na początku badania stwierdzano ją u 1% chorych w *Ramaswami 2012* i 4,8% chorych w *TKT023*. W badaniu *Ramaswami 2012* po roku terapii nie stwierdzono zmian, a po 2 latach leczenia jej częstość nieznacznie się zwiększyła (3,1%). W badaniu *TKT023* u pacjenta z proteinurią na początku badania odnotowano niewielki spadek obecności albumin w moczu. U pacjentów bez proteinurii lub mikroalbuminurii na początku badania (76,2%) średnie stężenie albuminy w moczu nie uległo istotnej zmianie. W fazie wydłużonej *TKT029* na końcu okresu obserwacji (6,5 lat) u żadnego chorego nie stwierdzono proteinurii.

**Mikroalbuminurię** (albumina w moczu 30-300 mg/24h) na początku badania *Ramaswami 2012* odnotowano u ok. 10% pacjentów, po 12 i 24 miesiącach terapii częstość jej nie uległa istotnym zmianom. W badaniu *TKT023* mikroalbuminurię stwierdzono wyjściowo u 4 pacjentów (19,0%) – u tych pacjentów mediana zawartości albuminy w moczu zmniejszyła się z 50 do 27,6 mg/24h. Z kolei w fazie dodatkowej *TKT029* chorzy mieli zawartość albuminy w moczu w zakresie normy (4 dzieci z pierwotnego badania z wyjściową mikroalbuminurią nie uczestniczyło w fazie wydłużonej); u dwóch pacjentów podczas pierwszego roku leczenia pojedyncze pomiary nieznacznie przekraczały próg dla mikroalbuminurii (30 mg/24h), ale po 4 latach leczenia obu chorych miało wyniki w zakresie normy.

### 8.4.2 Objawy sercowe

Ocenę objawów sercowych wykonano w badaniach *Ramaswami 2012*, *TKT023* (*Ries 2006*), i fazie wydłużonej *TKT029* (*Schiffmann 2010*, *Schiffmann 2014*). Pomiar masy lewej komory serca (LVM) wykonywano za pomocą echokardiografii i elektrokardiografii i obliczano współczynnik LVMi (który uwzględnia dopasowanie na wzrost pacjenta). Górna granica normy LVMi dla chłopców wynosi 51 g/m<sup>2,7</sup>, a dla dziewczynek 48 g/m<sup>2,7</sup>. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 84. Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) w trakcie terapii AGA-a; badania *Ramaswami 2012*, *TKT023 (Ries 2006)*, faza wydłużona *TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)*.

Badanie	Wartość początkowa [g/m <sup>2,7</sup> ]	Wartość końcowa [g/m <sup>2,7</sup> ]	Informacje dodatkowe
<b>Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI); GGN dla chłopców: 51 g/m<sup>2,7</sup>, GGN dla dziewczynek: 48 g/m<sup>2,7</sup></b>			
<i>Ramaswami 2012</i>	średnia 33,7 (SD: 6,3), mediana 33,4 (zakres: 22,0-46,0), N=45	12 mies.: brak zmian, N=26 24 mies.: spadek z 35,7 (SD: 5,67) do 31,7 (SD: 5,6), N=17	–
<i>TKT023 (Ries 2006)</i> , N=24	<u>średnia (SD)</u> chłopcy: 32,4 (1,3) dziewczynki: 36,0 (4,0)	<u>chłopcy</u> : 31,4 (1,4), NS <u>dziewczynki</u> : 32,8 (2,3), NS	u 3 chorych z LVMI w zakresie GGN (>40 g/m <sup>2,7</sup> , 2 dziewczynki i 1 chłopiec) odnotowano 15% średnią redukcję LVMI po 25 tyg. terapii AGA-a; średnia frakcja wyrzutowa była prawidłowa na początku badania i pozostawała prawidłowa po 25 tyg. leczenia
<i>TKT029</i> – faza wydłużona	<i>Schiffmann 2010</i> w normie chłopcy: <51 dziewczynki: <48	brak istotnych zmian	w trakcie 4 lat leczenia nie obserwowano istotnych zmian w średniej wartości LVMI; nie stwierdzono trendu wskazującego na zwiększanie lub zmniejszenie LVM w trakcie leczenia; średnie wartości oceny parametrów EKG (tętno, odstęp PR, czas trwania zespołu QRS i QTc) były w zakresie normy na początku badania i na końcu 4-letniej obserwacji
<i>Schiffmann 2014</i>	(25/26 tydz. <i>TKT023</i> ) w zakresie normy: średnia 30,66 (SD: 5,96), zakres: 22,7-42,3	185 tydz.: -3,25 do końca 2 etapu obserwowano dalszą redukcję (z wyj. 104 tyg.)	pomimo wahań u poszczególnych pacjentów, wartość LVMI pozostawała poniżej kryteriów przerostu lewej komory w całym badaniu

W badaniu *Ramaswami 2012* wartość LVMI na początku badania mieściła się w zakresie normy (średnia i mediana ok. 33 g/m<sup>2,7</sup>, zakres 22-46). Po 12 miesiącach terapii nie zaobserwowano zmian, a po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano niewielką redukcję (średnia wartość 31,7 g/m<sup>2,7</sup>).

Podobnie w badaniu *TKT023* średnia wartość LVMI na początku i końcu terapii (6 miesięcy), zarówno u chłopców, jak i u dziewczynek, mieściła się w zakresie normy. U trzech chorych początkowa wartość była bliska GGN (>40 g/m<sup>2,7</sup>), u tych pacjentów odnotowano 15% spadek wartości LVMI po 25 tygodniach terapii AGA-a. Na początku fazy wydłużonej *TKT029* wartość parametru LVMI była prawidłowa i w trakcie kilkuletniej terapii nie obserwowano istotnych zmian. Pomimo wahań u poszczególnych pacjentów, wartość LVMI pozostawała poniżej kryteriów przerostu lewej komory w całej fazie wydłużonej.

W badaniu *TKT023* podano również, że średnia frakcja wyrzutowa była prawidłowa na początku badania i pozostawała prawidłowa po 25 tygodniach leczenia. W fazie wydłużonej *TKT029* średnie wartości oceny parametrów EKG (tętno, odstęp PR, czas trwania zespołu QRS i odstępu QTc) były w zakresie normy na początku badania i na końcu 4-letniej obserwacji.

### 8.4.3 Neuropatia autonomicznego układu nerwowego (AAN)

Ocenę zmienności rytmu zatokowego (HRV, *Heart Rate Variability*) serca wykonano jedynie w badaniu *TKT023* i jego fazie wydłużonej *TKT029*. Na ocenę składały się 2-godzinne pomiary średnich odstępów między kolejnymi pobudzeniami zatokowymi (*beat-to-beat*, średni odstęp RR) mierzonych w milisekundach. Średni RR odzwierciedla średnie tętno w okresie rejestracji pomiaru, a pozostałe 5 parametrów opisują wielkość odchylenia od średnich interwałów RR przy użyciu standardowych analiz statystycznych rozkładu Gaussa częstości tętna: SDNN jest miarą całkowitej zmienności rytmu, SDANN — zmienności długoterminowej, zaś SDNN *index*, rMSSD i pNN50 — zmienności krótkoterminowej. SDNN zastosowano jako ogólny wskaźnik HRV, ponieważ obejmuje zarówno zmienność długo- (współczulną), jak i krótkoterminową (przywspółczulną), a zatem odzwierciedla ogólną aktywność autonomicznego układu nerwowego w sercu. Zarówno r-MSSD, jak i pNN50 opisują zmienność krótkoterminową, a zatem odzwierciedlają głównie wpływy układu przywspółczulnego na częstość akcji serca. Wyniki oceny tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 85. Ocena zmienności rytmu serca w trakcie terapii AGA-a; badanie *TKT023* (*Ries 2006*).

Zmienna	Badanie <i>TKT023</i> ( <i>Ries 2006</i> )				<i>TKT029</i> ( <i>Schiffmann 2014</i> )		
	średnia wartość początkowa (SD)		średnia wartość po 25 tyg. (SD)		średnia wartość początkowa (SD), 25/26 tydz. <i>TKT023</i>	średnia zmiana na końcu 1 etapu	średnia zmiana na końcu 2 etapu
	chłopcy, n=18	dziewczynki, n=5	chłopcy, n=18	dziewczynki, n=5			
średni odstęp RR [ms]	627 (19)	794 (90)	641 (26)	675 (53)	bd.	bd.	bd.
SDNN [ms]	75,5 (5,3)	138,6 (23,1)	95,9 (7,8), p<0,02	102,6 (8,3)	91,96 (33,21)	+53,56	+34,13
SDNN-I [ms]	57,6 (4,1)	105,2 (18,8)	69,2 (5,1), p<0,01	85,6 (9,0)	bd.	bd.	bd.
SDANN-I [ms]	46,7 (3,8)	78,5 (23,3)	65,0 (6,3), p<0,01	52,8 (4,9)	bd.	bd.	bd.
r-MSSD [ms]	32,9 (4,1)	91,9 (21,3)	45,7 (4,4), p<0,01	72,7 (17,9)	45,72 (21,57) dla n=11	59,88 (39,80) dla n=9, 185 tydz.	dane niewystarczające do oceny
pNN50 [%]	10,8 (2,5)	39,9 (8,7)	18,3 (2,8), p<0,01	28,3 (7,1)	16,58 (13,31) n=11	24,11 (22,51) dla n=9, 185 tydz.	dane niewystarczające do oceny

SDNN – odchylenie standardowe odstępów RR (z ang. *SD of the normal beat to normal beat intervals over the length of the analysis*);

SDNN-I – średnia z odchyżeń standardowych we wszystkich przedziałach, obliczana przez podzielenie całego zapisu EKG na przedziały trwające po 5 minut (z ang. *mean of the SD of all of the filtered RR intervals for all 5-minute segments of the analysis*);

SDANN-I – odchylenie standardowe średnich ze wszystkich przedziałów (z ang. *SD of the mean of all filtered RR intervals for all 5-minute segments of the analysis*);

r-MSSD – pierwiastek ze średniej kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR (z ang. *square root of the mean of the sum of squares of differences between adjacent filtered RR intervals for the length of the analysis*);

pNN50 – odsetek kolejnych odstępów RR różniących się od odstępów poprzedzających o ponad 50 ms (z ang. *percentage of differences between adjacent filtered RR intervals that are 50 milliseconds for the whole analysis*).

W badaniu *TKT023* u wszystkich chłopców po 25 tygodniach leczenia obserwowano niewielki spadek średniego tętna (średni odstęp RR nieznacznie się zwiększył) – zmiana nie była istotna statystycznie. Natomiast dla pozostałych parametrów odnotowano istotną statystycznie poprawę zmienności rytmu serca (zwiększenie średnich wartości). Średnie wartości parametrów oceny zmienności rytmu serca u dziewczynek były w zakresie normy na początku badania i mimo niewielkiego spadku, pozostały prawidłowe. Również w fazie wydłużonej *TKT029* obserwowano trend w kierunku poprawy zmienności rytmu serca, choć u niektórych pacjentów odnotowano zmniejszenie częstości akcji serca.

#### 8.4.4 Wpływ objawów na jakość życia – PROs

Ocena jakości życia dzieci chorych na FD leczonych AGA-a w ramach opisywanych badań jest bardzo ograniczona.

W badaniu *TKT023* oraz jego fazie wydłużonej *TKT029* wykonywano ocenę jakości życia pacjentów za pomocą Indeksu użyteczności zdrowotnej (HUI). Jednak nie przedstawiono szczegółowych wyników tej oceny. Podano jedynie, że większość pacjentów pediatrycznych na początku badania uzyskało wynik prawidłowy lub bliski prawidłowemu w kwestionariuszach HUI3 lub HUI2 w ocenie jakości życia, który pozostał stabilny w trakcie 6 miesięcy badania *TKT023*. W fazie wydłużonej nie odnotowano znaczących zmian dla żadnego z elementów kwestionariusza HUI (*Schiffmann 2014*).

#### 8.4.5 Ocena bólu – narzędzie *Brief Pain Inventory (BPI)*

Wyniki oceny nasilenia bólu zaprezentowano w badaniach *Ramaswami 2007*, *Hoffmann 2007a*, *TKT023* (*Ries 2006*), i jego fazie wydłużonej *TKT029* (*Schiffmann 2010*, *Schiffmann 2014*). Ból oceniano za pomocą skróconej wersji narzędzia *Brief Pain Inventory (BPI)*, które ocenia zarówno nasilenie bólu, jak i jego wpływ na codzienną aktywność, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 – najsilniejszy ból (*Cleeland 1994*). Pacjenci oceniali nasilenie bólu „najsilniejszego” i „najsłabszego” odczuwanego w poprzednim tygodniu, „przeciętnie” i „w danym momencie”. Dodatkowo w badaniu *Ramaswami 2007* oceniany był wpływ bólu na codzienną aktywność (pracę, aktywność, nastrój, zadowolenie z życia, sen, poruszanie się i kontakty społeczne) – wyniki zawiera Tabela 87.



Tabela 86. Ocena zmiany nasilenia bólu (BPI) w populacji dzieci chorych na FD; badania *Ramaswami 2007*, *Hoffmann 2007a*, *TKT023 (Ries 2006)*, faza wydłużona *TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)*.

Badanie	Ból	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Informacje dodatkowe	
<b>Ocena zmiany nasilenia bólu (kwestionariusz BPI)</b>					
<i>Ramaswami 2007</i>	Najsilniejszy ból	średnia 2,8	w 23 tyg.: średnia 1,5	–	
	Średni ból	średnia 2,2	w 23 tyg.: średnia 0,9	–	
<i>Hoffmann 2007a</i>	Obecność bólu brzucha	9*/14 (64%)	po 12 mies.: 5*/14 (36%), p<0,05	–	
		8*/10 (80%)	po 24 mies.: 5*/10 (50%), p<0,05		
<i>TKT023 (Ries 2006)</i>	Najsilniejszy ból	chłopcy: średnia 6,06 (SD: 0,80) dziewczynki: średnia 5,67 (SD: 1,45)	po 25 tyg.: chłopcy: średnia 4,42 (SD: 0,74), NS dziewczynki: średnia 4,75 (SD: 1,03), NS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina lub gabapentyna): n=11; u 6 (55%) z nich udało się zredukować dawkę lub zakończyć stosowanie, p=0,012, 5 (45%) pozostało na ustalonej dawce</li> <li>• NSAIDs regularnie lub okazjonalnie: n=21<sup>^</sup></li> </ul>	
<i>TKT029 – faza wydłużona</i>	<i>Schiffmann 2010</i> , dla 17 chłopców z wyjściową oceną BPI	Najsilniejszy ból	średnia 6,05 (SD: 3,29)	po 1 roku: średnia 3,19 (SD: 3,21), p<0,001	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w tej podgrupie wynik oceny najsilniejszego bólu zmniejszył się istotnie statystycznie prawie w każdym pomiarze w trakcie badania</li> </ul>
	Typowy ból	średnia 2,96 (SD: 2,16)	średnia 1,70 (SD: 1,87), p<0,05	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średni ból był istotnie zmniejszony przez cały okres 4 lat obserwacji</li> </ul>	
<i>Schiffmann 2014</i>	obserwowane znaczące zmniejszenie nasilenia bólu w badaniu <i>TKT023</i> utrzymało się w fazie wydłużonej <i>TKT029</i> , w trakcie tej fazy raportowano tylko niewielką zmianę wyniku BPI w stosunku do wartości początkowej				

<sup>^</sup> jeden pacjent otrzymał sertralinę na zaburzenie obsesyjno-kompulsywne; 1 pacjent metylofenidat na zespół deficytu uwagi i nadpobudliwość, 1 pacjent citalopram na depresję i 1 pacjent divalproex i 1 pacjent sumatryptan na ból głowy. Pankrelipaza, pankreatyna i perenterol podawano w przypadku dolegliwości żołądkowo-jelitowych, na przykład nawracającej biegunki i bólu brzucha u 1 pacjenta.

W każdym z badań zaobserwowano zmniejszenie nasilenia bólu, zarówno w ocenie najsilniejszego bólu jak i typowego bólu. W badaniu *TKT023* zmiana nie była statystycznie znamienna, natomiast w fazie wydłużonej (*Schiffmann 2010*) oraz badaniu *Hoffmann 2007a* zaznaczono, że były to zmiany istotne statystycznie.

W badaniu *TKT023* podano, że początkowo 11 pacjentów (spośród 17) stosowało leki przeciwdrgawkowe, a po 25 tygodniach terapii AGA-a u 6 (55%) udało się zredukować dawkę lub zakończyć ich stosowanie. Pozostali pacjenci (45%) kontynuowali stosowanie ustalonej dawki. Dodatkowo 21 chorych stosowało niesteroidowe leki przeciwzapalne (regularnie lub okazjonalnie).

Tabela 87. Ocena nasilenia bólu, narzędzie BPI – wyniki po 12 i 23 tygodniach leczenia produktem Replagal; badanie *Ramaswami 2007*.

Wynik BPI		Najsilniejszy ból, n chorych			Średni ból, n chorych		
		1 tydz.	12 tydz.	23 tydz.	1 tydz.	12 tydz.	23 tydz.
1–0	brak bólu lub bardzo łagodny ból	5	7	9	6	7	9
2–4	łagodny ból	5	4	1	4	6	4
5–6	umiarkowany ból	1	0	3	2	0	0
7–10	ciężki ból	2	2	0	1	0	0

Liczba chorych nie odczuwających bólu lub łagodny ból zwiększyła się po 23 tygodniach leczenia – nie podano informacji o istotności zmiany. Na końcu badania *Ramaswami 2007* żaden z chorych nie odczuwał ciężkiego bólu (wynik 7-10 punktów), zarówno w ocenie najsilniejszego bólu jak i typowego bólu.

W ocenie typowego bólu, u 6 pacjentów wystąpiła poprawa (zmniejszenie bólu), 6 pozostało bez zmian (każdy z wynikiem 0 na początku badania), a u jednego ból nasilił się. W ocenie wpływu bólu na jakość życia (QoL), leczenie AGA-a prowadziło do zmniejszenia wyniku oceny wpływu bólu na ogólną aktywność, nastroj, poruszanie się, pracę codzienną, kontakty społeczne i zadowolenie z życia. Ból miał największy wpływ na nastrój pacjenta – na początku badania u 3 łagodny wpływ, 1 umiarkowany, 2 ciężki, ale po 23 tygodniach leczenia łagodny lub umiarkowany wpływ raportował tylko 1 pacjent, a ciężki wpływ nie był raportowany przez nikogo. Na końcu badania 8 chorych zgłaszało, że ból nie miał wpływu na żadną z kategorii QoL.

## 8.4.6 Ocena pozostałych objawów

Szczegółową ocenę częstości występowania objawów związanych z chorobą przedstawiono w badaniu *Ramaswami 2012*. Dodatkowo w badaniu *Ramaswami 2007* podano informacje na temat akroparestezji, objawów żołądkowo-jelitowych, objawów związanych z uszami i nietolerancji ciepła, a w fazie wydłużonej TKT029 (*Schiffmann 2010*) opisano zmiany wzrostu i masy ciała.

### 8.4.6.1 Badanie *Ramaswami 2012*

W badaniu *Ramaswami 2012* podano liczby chorych z obecnymi objawami związanymi z chorobą, na początku badania i po określonym czasie leczenia (12 i 24 miesiące) – Tabela 88. Dane wyjściowe i po 12 miesiącach leczenia dostępne były dla 28 chłopców i 17 dziewczynek, a dane wyjściowe i po 24 miesią-

cach leczenia – dla 22 chłopców i 17 dziewczynek. Oddzielnie podano wyniki dla podgrupy chorych z objawami obecnymi już na początku badania – Tabela 89.

Bóle brzucha i kryzysy bólowe były zgłaszane przez ponad połowę pacjentów na początku badania. U chłopców częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych (w tym biegunki, ból brzucha, zaparcia i wymioty) zmniejszyła się po 1 lub 2 latach stosowania agalzydazy alfa; autorzy zaznaczyli, że żadna z tych zmian nie była statystycznie istotna. Zgłoszona częstość występowania szumu w uszach u chłopców była istotnie wyższa po 2 latach, ale nie zaobserwowano innych znaczących zmian w częstości występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych. U dziewcząt częstość występowania bólów zmniejszyła się po 12 lub 24 miesiącach stosowania agalzydazy alfa; żadna zmiana nie była statystycznie istotna wg autorów badania.

Tabela 88. Ocena występowania objawów choroby na początku badania, po 1 roku i po 2 latach leczenia AGA-a; badanie *Ramaswami 2012* (dane odczytane z wykresu).

Objaw	chłopcy, n=28			dziewczynki, n=17			chłopcy, n=22			dziewczynki, n=17		
	na początku badania	po 1 roku		na początku badania	po 1 roku		na początku badania	po 2 latach		na początku badania	po 2 latach	
Wymioty	4 (14,3%)	2 (7,1%)	↓	2 (11,8%)	1 (5,9%)	↓	3 (13,6%)	1 (4,5%)	↓	3 (17,6%)	2 (11,8%)	↓
Zmęczenie	6 (21,4%)	3 (10,7%)	↓	8 (47,1%)	7 (41,2%)	↓	6 (27,3%)	4 (18,2%)	↓	9 (52,9%)	8 (47,1%)	↓
Ból brzucha	15 (53,6%)	11 (39,3%)	↓	12 (70,6%)	11 (64,7%)	↓	13 (59,1%)	9 (40,9%)	↓	11 (64,7%)	11 (64,7%)	-
Zaparcia	6 (21,4%)	4 (14,3%)	↓	2 (11,8%)	2 (11,8%)	-	5 (22,7%)	3 (13,6%)	↓	3 (17,6%)	4 (23,5%)	↓
Biegunka	10 (35,7%)	9 (32,1%)	↓	3 (17,6%)	3 (17,6%)	-	9 (40,9%)	6 (27,3%)	↓	4 (23,5%)	5 (29,4%)	↑
Nietolerancja zimna	4 (14,3%)	2 (7,1%)	↓	3 (17,6%)	2 (11,8%)	↓	4 (18,2%)	7 (31,8%)	↑	4 (23,5%)	4 (23,5%)	-
Nietolerancja ciepła	9 (32,1%)	13 (46,4%)	↑	5 (29,4%)	7 (41,2%)	↑	6 (27,3%)	9 (40,9%)	↑	6 (35,3%)	9 (52,9%)	↑
Zaburzenia słuchu	3 (10,7%)	4 (14,3%)	↑	3 (17,6%)	1 (5,9%)	↓	3 (13,6%)	4 (18,2%)	↑	4 (23,5%)	4 (23,5%)	-
Szumy w uszach	4 (14,3%)	4 (14,3%)	-	9 (52,9%)	7 (41,2%)	↓	4 (18,2%)	11 (50,0%)	↑	11 (64,7%)	11 (64,7%)	-
Przełomy bólowe (pain crises)	19 (67,9%)	17 (60,7%)	↓	12 (70,6%)	9 (52,9%)	↓	14 (63,6%)	15 (68,2%)	↑	12 (70,6%)	8 (47,1%)	↓
Przewlekły ból	6 (21,4%)	6 (21,4%)	-	2 (11,8%)	3 (17,6%)	↑	6 (27,3%)	4 (18,2%)	↓	4 (23,5%)	4 (23,5%)	-

Tabela 89. Wpływ 1 roku i 2 lat leczenia AGA-a na występowanie objawów u pacjentów z objawami obecnymi na początku badania; badanie *Ramaswami 2012*.

Objaw	chłopcy, n=64			dziewczynki, n=34		
	na początku badania	po 1 roku	po 2 latach	na początku badania	po 1 roku	po 2 latach
Wymioty	3 (4,7%*)	1 (1,6%*)	0 (0%*)	3 (8,8%*)	1 (2,9%*)	1 (2,9%*)
Ból brzucha	13 (20,3%*)	8 (12,5%*)	7 (10,9%*)	11 (32,4%*)	7 (20,6%*)	7 (20,6%*)

Objaw	chłopcy, n=64			dziewczynki, n=34		
Zaparcia	5 (7,8%*)	1 (1,6%*)	2 (3,1%*)	2 (5,9%*)	0 (0%*)	1 (2,9%*)
Biegunka	9 (14,1%*)	6 (9,4%*)	5 (7,8%*)	3 (8,8%*)	2 (5,9%*)	2 (5,9%*)
Nietolerancja zimna	4 (6,3%*)	2 (3,1%*)	3 (4,7%*)	4 (11,8%*)	2 (5,9%*)	2 (5,9%*)
Nietolerancja ciepła	6 (9,4%*)	4 (6,3%*)	4 (6,3%*)	5 (14,7%*)	3 (8,8%*)	3 (8,8%*)
Zaburzenia słuchu	3 (4,7%*)	1 (1,6%*)	2 (3,1%*)	4 (11,8%*)	1 (2,9%*)	2 (5,9%*)
Szumy w uszach	4 (6,3%*)	2 (3,1%*)	4 (6,3%*)	10 (29,4%*)	7 (20,6%*)	7 (20,6%*)
Zmęczenie	6 (9,4%*)	3 (4,7%*)	2 (3,1%*)	8 (23,5%*)	5 (14,7%*)	5 (14,7%*)
Ataki bólu	13 (20,3%*)	10 (15,6%*)	10 (15,6%*)	11 (32,4%*)	8 (23,5%*)	6 (17,6%*)
Przewlekły ból	6 (9,4%*)	4 (6,3%*)	2 (3,1%*)	3 (8,8%*)	2 (5,9%*)	2 (5,9%*)
Układy narządów						
Neurologiczny	13 (20,3%*)	11 (17,2%*)	10 (15,6%*)	11 (32,4%*)	10 (29,4%*)	8 (23,5%*)
Słuchowy	7 (10,9%*)	3 (4,7%*)	7 (10,9%*)	11 (32,4%*)	7 (20,6%*)	8 (23,5%*)
Sercowy	6 (9,4%*)	3 (4,7%*)	4 (6,3%*)	8 (23,5%*)	5 (14,7%*)	5 (14,7%*)
Żołądkowo-jelitowy	14 (21,9%*)	10 (15,6%*)	12 (18,8%*)	11 (32,4%*)	8 (23,5%*)	9 (26,5%*)
Ogólny	7 (10,9%*)	5 (7,8%*)	5 (7,8%*)	7 (20,6%*)	5 (14,7%*)	5 (14,7%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 8.4.6.2 Badanie Ramaswami 2007

Na początku badania *Ramaswami 2007* objawy związane z chorobą obecne były u 11 (94,6%) chorych, w tym akroparestezja zgłaszana była przez 10 pacjentów (77%). Po 23 tygodniach leczenia AGA-a 60% z nich raportowało poprawę. Czterech pacjentów w 23 tygodniu zgłosiło poprawę  $\geq 1$  objawu z kategorii objawów żołądkowo-jelitowych, a 2 pacjentów – pogorszenie. Zaobserwowano niewielkie zmiany objawów związanych z uszami (w zakresie słuchu) i nietolerancji ciepła, bez wyraźnych tendencji poprawy lub pogorszenia.

Tabela 90. Ocena objawów związanych z chorobą w badaniu *Ramaswami 2007*.

Objaw	Opis
Akroparestezja	<ul style="list-style-type: none"> <li>6/10 (60%) chorych z objawem na początku badania, po 23 tygodniach leczenia raportowało poprawę</li> <li>jeden chłopiec wyjściowo bez tego objawu, w 23 tygodniu terapii raportował jego wystąpienie</li> </ul>
Objawy żołądkowo-jelitowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 chorych w 23 tygodniu raportowało poprawę <math>\geq 1</math> objawu z tej kategorii</li> <li>2 pacjentów zgłaszało pogorszenie</li> </ul>
Pozostałe objawy	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaobserwowano niewielkie zmiany objawów związanych z uszami (w zakresie słuchu) i nietolerancji ciepła, bez wyraźnych tendencji poprawy lub pogorszenia</li> <li>w ocenie kardiologicznej nie stwierdzono istotnych zmian w pomiarach po 23 tygodniach leczenia; u jednego chorego, z wyjściowo krótkim odstępem PR, obserwowano wydłużenie odstępu PR</li> </ul>

### 8.4.6.3 Badanie Hoffmann 2007a

W badaniu Hoffmann 2007a na początku obserwacji biegunkę zgłaszało 36% z 12 chorych z dostępnymi danymi z początku leczenia i po 12 miesiącach oraz 45% z 11 pacjentów z danymi dla początku obserwacji i po 24 miesiącach. W obydwu analizach zaobserwowano istotny statystycznie spadek częstości występowania biegunki – do 7% i 27% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach. Autorzy badania zaznaczyli, że po rozpoczęciu terapii AGA-a u żadnego dziecka nie wystąpiła biegunka *de novo*. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Ocena częstości występowania biegunki, w populacji dzieci chorych na FD; badanie Hoffmann 2007a.

Badanie	Ból	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Informacje dodatkowe
Hoffmann 2007a	Biegunka	5*/12(36%)	po 12 mies.: 1*/12 (7%), p< 0,05	• po rozpoczęciu ERT u żadnego dziecka nie wystąpiła biegunka <i>de novo</i>
		5*/11 (45%)	po 24 mies.: 3*/11 (27%), p<0,05	

### 8.4.6.4 Faza wydłużona TKT029 (Schiffmann 2010)

Szybkość wzrostu u chłopców leczonych agalzydazą alfa była prawidłowa w porównaniu ze zdrowymi chłopcami w populacji ogólnej. U kilku chłopców zaobserwowano zwiększony przyrost masy ciała, w porównaniu do zdrowej populacji ogólnej, ale nie zaobserwowano ogólnego trendu w tym kierunku. U jednej dziewczynki z długoterminową obserwacją nie stwierdzono wpływu leczenia na tempo wzrostu, ale wydawało się, że wzrost masy ciała był większy niż oczekiwany (nie przedstawiono danych liczbowych).

## 8.4.7 Pomiar pocenia się

Jednym z objawów neurologicznych pacjentów z FD są zaburzenia wydzielania potu w postaci jego zmniejszenia (hypohydroza). Ocena ilości wydzielanego potu stanowiła jeden z punktów końcowych w badaniu Ramaswami 2007, TKT023 i fazie wydłużonej TKT029. W badaniu Ramaswami 2007 celem ilościowej oceny poprawy zmniejszonego pocenia się wykonywano pomiary objętości wydzielanego potu za pomocą urządzenia Macroduct® sweat collector (Wescor, Inc, Logan, UT, USA). Jest to metoda niezwalidowana w chorobie Fabry'ego, stosowana w diagnostyce mukowiscydozy. Z kolei w badaniu TKT023 pomiar objętości wydzielanego potu wykonywano za pomocą testu QSART, *Quantitative Sudomotor Axon Reflex Testing*, który stymuluje autonomiczny układ nerwowy jednostki poprzez stymulację gruczołów potowych.

W badaniu *Ramaswami 2007* ocenę wykonano u 6 pacjentów (5 chłopców i 1 dziewczynka), na początku badania oraz w 12 i 23 tygodniu. U większości chorych w trakcie leczenia AGA-a zaobserwowano poprawę, czyli zwiększenie objętości wydzielanego potu. Jednak ze względu na niewielką liczbę chorych nie wykonywano oceny istotności statystycznej. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 92. Zmiana objętości wydzielanego potu – Macroduct® sweat collector, wyniki po 12 i 23 tygodniach leczenia produktem Replagal; badanie *Ramaswami 2007*.

Płeć pacjenta	Objętość wydzielanego potu ( $\mu$ l), n chorych		
	Wartość początkowa	12 tydz.	23 tydz.
chłopiec	19	26	47
chłopiec	33	47	31
chłopiec	27	37	59
chłopiec	0	10	nieoznaczony
chłopiec	83	53	100
dziewczynka	nieoznaczony	32	97

W badaniu *TKT023* pomiary ilości wydzielanego potu testem QSART wykonano u 13 dzieci (12 chłopców i 1 dziewczynka) w ośrodku National Institutes of Health, ponieważ tylko w nim dostępny był sprzęt pomiarowy. W badaniu *TKT023* po 25 tygodniach leczenia AGA-a zaobserwowano zwiększenie ilości wydzielanego potu, jednak zmiana nie była istotna statystycznie ( $p=0,06$ ). W dalszym okresie leczenia, w fazie wydłużonej *TKT029*, zaobserwowano wahania ilości wydzielanego potu, nie podano informacji o ocenie statystycznej zmian, jednak jej wielkość sugeruje brak istotnych różnic (ta sama liczba chorych co w *TKT023*, a mniejsza różnica). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 93. Zmiana objętości wydzielanego potu – QSART sweat testing, wyniki w okresie do 3,5 lat leczenia produktem Replagal; badania *TKT023* i *TKT029*.

Badanie	Średnia wartość początkowa [ $\mu$ l/ $\text{mm}^2$ ]	Średnia wartość końcowa [ $\mu$ l/ $\text{mm}^2$ ]
<i>TKT023 (Ries 2006)</i>	0,48 (0,36), n=13	0,73 (0,68), n=13, $p=0,06$
	anhidroza (objętość potu 0,1 $\mu$ l/ $\text{mm}^2$ ): 3/13 (23,1%*)	25 tyg.: u 3 chorych z anhidrozą objętość potu była już mierzalna
<i>TKT029 (Schiffmann 2010)</i>	0,54 (0,47), n=13	6 mies.: 0,72 (0,68), n=13
		12 mies.: 0,57 (0,57), n=13
		3,5 lat: 0,11 (0,12), n=6

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 8.4.8 Stężenie Gb3 w osoczu lub moczu

Ocena stężenia Gb3 w osoczu i moczu wykonywana była w badaniach *Ramaswami 2007*, *TKT023* i *TKT029*. Pomiary wykonywano na początku badania i później na różnych etapach leczenia AGA-a. Stężenie Gb3 w osoczu wyrażano jako stężenie absolutne, a w moczu – jako stężenie absolutne lub w odniesieniu do wydalania sfingomieliny. Prawidłowa wartość stężenia Gb3 w osoczu mieści się w zakresie 1,6-3,3  $\mu\text{mol/l}$ . Prawidłowy stosunek Gb3/sfingomielina wynosi  $<0,3$ , wartość  $>0,6$  uznawane jest za istotnie podwyższone. W tabeli poniżej zebrano informacje dotyczące oceny stężenia Gb3.

U chłopców w każdym z badań na początkowym etapie stężenie Gb3 zarówno w osoczu, jak i w moczu było podwyższone, a w trakcie terapii AGA-a obserwowano jego zmniejszanie się, w *Ramaswami 2007* aż do uzyskania wartości w zakresie normy. W badaniu *TKT023* i *TKT029* podano, że redukcja stężenia była istotna statystycznie. U większości dziewczynek początkowe stężenie Gb3 mieściło się w zakresie normy i w trakcie terapii nie ulegało istotnym zmianom.

Tabela 94. Zmiana stężenia Gb3 w osoczu i moczu, w populacji dzieci chorych na FD; badania badania *Ramaswami 2007*, *TKT023* (*Ries 2006*), *TKT029* (*Schiffmann 2010*, *Schiffmann 2014*).

Badanie	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
<b>Stężenie Gb3 w osoczu [<math>\mu\text{mol/l}</math>]; 1,6-3,3 <math>\mu\text{mol/l}</math> wartość w normie</b>			
<i>Ramaswami 2007</i>	chłopcy: 4,3-10,8 dziewczynki: 2,3-3,3 (w zakresie normy)	po 12 i 23 tyg.: chłopcy: wartości w zakresie normy dziewczynki: lekki spadek	–
<i>TKT023</i> ( <i>Ries 2006</i> )	chłopcy: powyżej normy, średnia 7,91 (SD: 0,71) dziewczynki: w zakresie normy ( $<3,0$ ), średnia 2,54 (SD: 0,25)	po 26 tyg.: chłopcy: powyżej normy, istotnie spadło w każdym z pomiarów, $p<0,001$ dziewczynki: brak zmian	–
<i>Schiffmann 2010</i>	chłopcy: podwyższone; średnia 7,91 (SD: 3,09) dziewczynki: w normie ( $<3,0$ )	po 6 mies.: chłopcy: średnia 4,21 (SD: 1,33) po 6 mies., $p<0,001$ i pozostawało istotnie zmniejszone przez całe badanie po 4 latach: chłopcy: średnia 4,03 (SD: 0,887), $p<0,05$ w stosunku do wartości początkowej dziewczynki: w normie	chłopiec z przeciwciałami IgG w trakcie badania miał wyjściowe stężenie Gb3 w osoczu 4,85 nmol/ml, a końcowe 4,36 nmol/ml
<i>TKT029</i> – faza wydłużona			
<i>Schiffmann 2014</i>	(25/26 tydz. <i>TKT023</i> ) średnia 3,61 (SD: 1,60)	u większości chorych poniżej wartości początkowej w trakcie całego badania; roczne nachylenie: $-0,01$ (95% CI: $-0,14; 0,12$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych z początkowo umiarkowanym i poważnym podwyższeniem stężenia Gb3, utrzymywała się jego redukcja (wyj. 1 pacjent)</li> <li>• u chorych z początkowo wysokim stężeniem Gb3, redukcja obserwowana była w 1 i 2 etapie (pomimo</li> </ul>

Badanie	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
			prześciwowych fluktuacji) i utrzymywała się na końcowej wizycie; obserwowane fluktuacje Gb3 w osoczu były spodziewane (w związku ze zmiennością biologiczną właściwą dla tego parametru)
			<ul style="list-style-type: none"> <li>u chorych z początkowo prawidłowym stężeniem Gb3, stężenie pozostało prawidłowe w trakcie całego badania</li> </ul>
<b>Stosunek Gb3/sfingomielina; &lt;0,3 wartość w normie, &gt;0,6 wartość istotnie podwyższona</b>			
		po 23 tyg.:	
<i>Ramaswami 2007</i>	<p>chłopcy: 1,2-15,4</p> <p>dziewczynki: prawidłowa wartość u n=2, podwyższona u n=2 (0,77 i 1,8)</p>	<p>chłopcy: zmniejszenie u 6/9 (66,7%*), wzrost u 3/9 (33,3%*); średnia redukcja z 4,6 do 2,5</p> <p>dziewczynki: średnia redukcja z 0,7 do 0,3</p>	-
<b>Stężenie Gb3 w moczu [nmol/g]</b>			
<i>TKT023 (Ries 2006)</i>	<p>chłopcy: średnia 1929 (SD: 578)</p> <p>dziewczynki: średnia 141 (SD: 60)</p>	<p>chłopcy: średnia 957 (SD: 344), p=0,096<sup>^</sup></p> <p>dziewczynki: średnia 88 (SD: 43), p=0,125</p>	<sup>^</sup> mimo iż u 6/19 chłopców wykazano nieoczekiwany wzrost stężenia Gb3 w moczu, mediana zmiany ogółem dla wszystkich chłopców zmniejszyła się o 78% w stosunku do wartości początkowej
<i>Schiffmann 2010</i>	<p>chłopcy: podwyższone</p> <p>dziewczynki: w normie</p>	chłopcy: stężenie zmniejszyło się, różnica w stosunku do wartości początkowej była istotna statystycznie po 18 mies. terapii AGA-a	u chłopca z wykrytymi w trakcie badania przeciwciałami IgG nie odnotowano spadku stężenia Gb3 w moczu
<i>TKT029 – faza wydłużona</i>			
<i>Schiffmann 2014</i>	(25/26 tydz. <i>TKT023</i> ) średnia 538,09 (SD: 681,27)	zaobserwowano redukcję w stosunku do wartości początkowych (pomimo fluktuacji w czasie), roczne nachylenie: -50,02 (95% CI: -152,41; 52,37)	wydalanie Gb3 z moczem pozostawało zasadniczo stabilne, ale dla niektórych pacjentów stężenie Gb3 w moczu zmieniało się w czasie; nie stwierdzono jednak żadnych tendencji wskazujących na pogorszenie stanu klinicznego.

## 8.5 Bezpieczeństwo

W opisywanych badaniach zdarzenia niepożądane (bez względu czy uznano je za związane z leczeniem) zgłaszano na każdej wizycie kontrolnej. Pacjenci prowadzili również dzienniki. Oceniano czy raportowane AEs są związane ze stosowaną terapią – nie związane, prawdopodobnie związane z AGA-a lub niemożliwe do oceny (NO). Oceniano również nasilenie AEs oceniano jako łagodne (*mild*), umiarkowane (*moderate*), poważne (*severe*) lub zagrażające życiu (*life-threatening*). Ciężkie (*serious*) AEs definiowano jako zdarzenia zagrażające życiu lub skutkujące zgonem, prowadzące do hospitalizacji lub jej przedłużenia, powodujące trwałą lub istotną niepełnosprawność lub wadę wrodzoną.



### 8.5.1 Zdarzenia niepożądane związane z wlewem (IRAEs)

Reakcje związane z wlewem agalzydazy alfa nie były częste, należały do nich dreszcze, zaczerwienienie, nudności i gorączka, z lub bez bólu głowy. Żadna z zaobserwowanych reakcji nie była uznana za poważną (*severe*). Celem uniknięcia kolejnych zdarzeń stosowano premedykację lekami przeciwhistaminowymi i/lub steroidami lub wydłużeniem czasu trwania wlewu w kolejnych podaniach. Szczegółowe wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 95. Ocena tolerancji wlewu AGA-a; badania *Ramaswami 2007*, TKE023 (*Ries 2006*), TKT029 (*Schiffmann 2010*).

Badanie	Wyniki
<i>Ramaswami 2007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>parametry życiowe, w tym temperatura, akcja serca, ciśnienie tętnicze, częstość oddechów i saturacja, pozostały prawidłowe przed, w trakcie i 1 godzinę po każdej 40-minutowej infuzji AGA-a</li> <li>reakcje związane z wlewem: 11 zdarzeń u 4 chłopców, w tym 8 o nasileniu łagodnym i 3 umiarkowanym, wszystkie ustąpiły po 1 dniu</li> </ul>
<i>Ramaswami 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>reakcje związane z wlewem n=55</li> <li>83% o nasileniu łagodnym, 13% umiarkowanym, 4% poważne (<i>severe</i>) – dwie z nich u jednego chłopca ustąpiły bez żadnych następstw</li> </ul>
TKT023 ( <i>Ries 2006</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>reakcje związane z wlewem: 7/24 (29%): u 6 chłopców i 1 dziewczynki</li> <li>reakcje związane z wlewem: dreszcze, zaczerwienienie, nudności i gorączka, z lub bez bólu głowy</li> <li>żadna nie uznana za poważną (<i>severe</i>)</li> <li>17 (5,4%) zdarzeń na 312 wlewów, tylko w jednym przypadku wlew został przerwany przedwcześnie i nie został ponownie uruchomiony.</li> <li>początek reakcji związanych z wlewem miał miejsce średnio w 9 tygodniu (zakres: 3-19 tygodni)</li> <li>wystąpieniu reakcji związanych z wlewem zapobiegano podawaniem premedykacji lekami przeciwhistaminowymi i/lub steroidami lub wydłużeniem czasu trwania wlewu w kolejnych podaniach.</li> <li>premedykację stosowano u 5 pacjentów</li> </ul>
TKT029 – faza wydłużona ( <i>Schiffmann 2010</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>reakcje związane z wlewem: drżenie (<i>rigors</i>), zaczerwienienie, nudności i (lub) gorączkę, z bólem głowy lub bez</li> <li>62 (4,2%) zdarzeń na 1472 wlewów w okresie 4 lat</li> <li>żadna z reakcji związanych z wlewem nie była uznana za poważną (<i>severe</i>)</li> <li>wystąpieniu reakcji związanych z wlewem zapobiegano podawaniem premedykacji lekami przeciwhistaminowymi i/lub kortykosteroidami lub wydłużeniem czasu trwania wlewu.</li> <li>jeden 16-letni chłopiec, który włączony był do badania z już występującymi mikroudarami (<i>small-vessel strokes</i>), nadal doświadczał mikroudarów podczas badania</li> </ul>
TKT029 – faza wydłużona ( <i>Schiffmann 2014</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>AEs związane z wlewem: 6/11 (54,5%): 5/11 (45,5%) w 1 etapie i 2/11 (18,2%) w 2 etapie</li> </ul>

### 8.5.2 Zdarzenia niepożądane (AEs)

W prawie każdym z badań wykonywano ocenę bezpieczeństwa terapii AGA-a (z wyjątkiem badania *Hoffmann 2007a*). W badaniu TKT023 i jego fazie wydłużonej TKT029 ocena bezpieczeństwa terapii stanowiła główny cel badania. Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 94,6% chorych (11/13) w badaniu *Ramaswami 2007*. W późniejszym okresie, kiedy do rejestru FOS włączono więcej pacjentów, i ocena

obejmowała już 98 dzieci AEs raportowano u 40,8% pacjentów. W badaniu *TKT023* i jego fazie wydłużonej *TKT029* zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich ocenianych chorych – szczegółowe wyniki zawiera Tabela 96.

Autorzy podają, że większość zgłaszanych AEs miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W badaniach nie odnotowano AEs związanych z leczeniem zagrażających życiu i zdrowiu, ani zgonów. Autorzy żadnego z badań nie zaobserwowali niezgodnych z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa leku Replagal. W badaniu *TKT023* żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane ze stosowanym leczeniem, w pozostałych badaniach AEs związane z leczeniem odnotowano u 38,5% chorych (*Ramaswami 2007*), 23,5% (*Ramaswami 2012*), a w fazie wydłużonej *TKT029* u <10% pacjentów (1 etap, Tabela 97) i >70% chorych (analiza całego drugiego etapu – Tabela 98). Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 23,1% chorych w badaniu *Ramaswami 2007*, 16,7% w *TKT023* i 18,2% w *TKT029* (2 pacjentów), żadne nie było związane z leczeniem. W badaniu *Ramaswami 2012* 3,1% chorych zakończyło leczenie z powodu AEs, natomiast w badaniach *TKT023* i *TKT029* żaden chory nie zakończył leczenia z takiego powodu.

Tabela 96. Liczba pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; badania *Ramaswami 2007*, *Ramaswami 2012*, *TKT023* (*Ries 2006*), *TKT029* (*Schiffmann 2010*, *Schiffmann 2014*).

AE	<i>Ramaswami 2007</i> 23 tyg.	<i>Ramaswami 2012</i> 24 mies.	<i>TKT023</i> ( <i>Ries 2006</i> ) 6 mies.	<i>TKT029</i> ( <i>Schiffmann 2010</i> ) 4 lata
AEs ogółem	11/13 (84,6%*), 54 zdarzenia, wszystkie AEs ustąpiły bez następstw, z wyj. 1 pacjentki z niedokrwistością wynikającą z niedoboru żelaza na końcu badania (ustąpiło po suplementacji żelaza, nie uznane za związane z leczeniem)	40/98 (40,8%*), [12 dziewczynek, 28 chłopców], 150 zdarzeń	23/24 (95,8%*), większość o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, oczekiwane zarówno u dzieci zdrowych jak i chorych na FD	24/24 (100%) 908 zdarzeń, >93% łagodne lub umiarkowane nasilenie, nie odnotowano AEs związanych z leczeniem zagrażających życiu i zdrowiu ani zgonów
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem	5/13 (38,5%*), 12 zdarzeń: biegunka: 1 przypadek, ustąpił po 1 dniu, pozostałe 11 zdarzeń u 4 chłopców były reakcjami związanymi z wlewem, najczęstszym AE uznanym za prawdopodobnie związane z leczeniem była gorączka i drżenie	23/98 (23,5%*), [21 chłopców, 2 dziewczynki], 58 zdarzeń	nie związane z AGA-a	możliwie ( <i>possibly</i> ): 11 (45,8%), 6,5% zdarzeń prawdopodobnie ( <i>probably</i> ): 4 (16,7%), 3,4% zdarzeń, <10% zdarzeń ocenionych jako prawdopodobnie związane z leczeniem /szczegóły w kolejnej tabeli/
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	3/13 (23,1%*), 3 zdarzenia,	bd.	4/24 (16,7%*), udar mózgowo-	bd.

AE	Ramaswami 2007 23 tyg.	Ramaswami 2012 24 mies.	TKT023 (Ries 2006) 6 mies.	TKT029 (Schiffmann 2010) 4 lata
	wszystkie wymagały hospitalizacji (2 założenia wkłucia centralnego, 1 wycięcie migdałków), żadne nie związane z leczeniem		naczyniowy, hospitalizacja z powodu bólu neuropatycznego, hospitalizacja w celu oceny krwimoczu i białkomoczu oraz hospitalizacja z powodu bólu brzucha, żadne nie uznane za związaną z leczeniem	
Zakończenie leczenia z powodu AEs	bd.	3/98 (3,1%*)	0	0
Zgony	0	0	0	0
Mikroudar	bd.	bd.	1/24 (4,2%*), 16-letni chłopiec miał powtarzające się mikroudary ( <i>small vessel strokes</i> ), od 14. roku życia, które dalej występowały w trakcie ERT	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W publikacji *Schiffmann 2010* szczegółowo opisano zdarzenia niepożądane z 1 etapu fazy wydłużonej TKT029, które uznano za możliwie (*possibly*) lub prawdopodobnie (*probably*) związane ze stosowanym leczeniem (Tabela 97). Ogółem u 45,8% chorych odnotowano AEs możliwie związane z leczeniem i u 16,7% AEs prawdopodobnie związane z leczeniem. Najczęstsze były zaburzenia ogólne, odpowiednio u 33,3% i 16,7% chorych, i zaburzenia układu nerwowego, odpowiednio u 20,8% i 8,3% pacjentów.

Tabela 97. Liczba pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami występującymi w trakcie leczenia, które wystąpiły u  $\geq 2$  pacjentów w 1 etapie fazy wydłużonej TKT029 (*Schiffmann 2010*).

Klasyfikacja organów i narządów, AEs	TKT029 ( <i>Schiffmann 2010</i> ), N=24 1 etap: 4 lata	
	Możliwie związane z leczeniem ( <i>possibly</i> )	Prawdopodobnie związane z leczeniem ( <i>probably</i> )
<b>Ogółem</b>	11 (45,8%)	4 (16,7%)
Zaburzenia układu nerwowego	5 (20,8%)	2 (8,3%)
Ból głowy	3 (12,5%)	2 (8,3%)
Zawroty głowy ( <i>dizziness</i> )	3 (12,5%)	0 (0%)
Zaburzenia naczyniowe	2 (8,3%)	1 (4,2%)
Uderzenia gorąca ( <i>flushing</i> )	2 (8,3%)	1 (4,2%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersio-	4 (16,7%)	0 (0%)

Klasyfikacja organów i narządów, AEs	TKT029 (Schiffmann 2010), N=24	
	1 etap: 4 lata	
wej i śródpiersia		
Kaszel	2 (8,3%)	0 (0%)
Duszności NOS	3 (12,5%)	0 (0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 (4,2%)	2 (8,3%)
Nudności	1 (4,2%)	2 (8,3%)
Zaburzenia ogólne	8 (33,3%)	4 (16,7%)
Gorączka	2 (8,3%)	4 (16,7%)
Ból w klatce piersiowej	5 (20,8%)	0 (0%)
Dreszcze ( <i>rigors</i> )	1 (4,2%)	4 (16,7%)

W publikacji *Schiffmann 2014* przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w całej fazie wydłużonej TKT029 w populacji chorych, którzy ukończyli obydwie etapy tej fazy (Tabela 98). W porównaniu z 2. etapem większość AEs występowała z większą częstością w fazie 1, w której czas ekspozycji na agalzydazę alfa był dłuższy. Co więcej, mniej pacjentów doświadczyło AE związanych z lekiem, związanych z wlewem i poważnych (*severe*) lub zagrażających życiu w 2 etapie. Odnotowano 8 SAEs u dwóch pacjentów, z których żadna nie została uznana za związaną z lekiem (u jednego chorego zagrażający życiu wypadek drogowy i związane z nim pourazowe uszkodzenie wątroby, złamanie kości twarzy, uszkodzenie nerek, łagodny i poważny udar naczyniowy mózgu oraz umiarkowane zawroty głowy; u drugiego pacjenta: klatka piersiowa lejkowata o umiarkowanym nasileniu wymagająca operacji). Nie doszło do przerwania badania z powodu AEs i nie odnotowano zgonów. Najczęstszymi AEs był kaszel (90,9%), gorączka (81,8%), ból brzucha i w kończynach (obydwa u 72,7%).

Tabela 98. Liczba pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia, które wystąpiły u pacjentów biorących udział w całej fazie wydłużonej; faza wydłużona TKT029 (*Schiffmann 2014*).

Liczba chorych (%) z:	TKT029, N=11		
	1 etap: 4 lata	2 etap: 6,5 lat	Ogółem
≥1 AE	11 (100%)	11 (100%)	11 (100%)
≥1 AE o łagodnym nasileniu	0	3 (27,3%)	0
≥1 AE o umiarkowanym nasileniu	5 (45,5%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)
≥1 AE poważne ( <i>severe</i> ) lub zagrażające życiu	6 (54,5%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)
<b>Najczęstsze AEs (u ≥50% chorych)</b>			
Kaszel	9 (81,8%)	3 (27,3%)	10 (90,9%)
Gorączka	8 (72,7%)	3 (27,3%)	9 (81,8%)

TKT029, N=11			
Ból brzucha	7 (63,6%)	2 (18,2%)	8 (72,7%)
Ból w kończynach	8 (72,7%)	4 (36,4%)	8 (72,7%)
Ból w klatce piersiowej	6 (54,5%)	3 (27,3%)	7 (63,6%)
Ból głowy	7 (63,6%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)
Nerwoból	7 (63,6%)	0	7 (63,6%)
Ból w nadbrzuszu	5 (45,5%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)
Biegunka	3 (27,3%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)
Duszności	3 (27,3%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)
Niedrożność nosa	6 (54,5%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)
Zapalenie nosogardzieli	3 (27,3%)	4 (36,4%)	6 (54,5%)
Wymioty	3 (27,3%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)
≥1 AE związane z leczeniem	8 (72,7%)	2 (18,2%)	8 (72,7%)
≥1 AE związane z wlewem	5 (45,5%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)
≥1 ciężkie ( <i>serious</i> ) AE	1 (9,1%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)
≥1 ciężkie ( <i>serious</i> ) AE związane z leczeniem	0	0	0
Zakończenie leczenia z powodu AEs	0	0	0
Zgon	0	0	0

### 8.5.3 Przeciwciała przeciwko $\alpha$ -galaktozydazie A

W badaniach analizowano surowicę pod kątem obecności przeciwciał przeciwko alfa-galaktozydazie za pomocą testów immunoenzymatycznych. W publikacji *Ries 2006* podano, że wynik dodatni zdefiniowano jako absolutną absorbancję  $>0,04$  lub stosunek absorbancji w danym punkcie czasowym do wartości początkowej wynoszący  $\geq 2,0$ .

Przeciwciała IgG raportowane były u pojedynczych pacjentów w każdym z badań, z wyjątkiem *Ramaswami 2012*, w którym stwierdzono je u 2 chorych. U żadnego chorego nie wykryto obecności przeciwciał IgE. Dodatkowo w fazie wydłużonej TKT029 (*Schiffmann 2014*) u jednego chorego wykryto przeciwciała IgM, oraz u jednego jednocześnie IgM i IgA. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 99. Liczba pacjentów, u których wykryto przeciwciała przeciwko AGA-a; badania *Ramaswami 2007*, *Ramaswami 2012*, *TKT023 (Ries 2006)*, *TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)*.

Przeciwciała	IgG	IgE	IgM i IgA
<i>Ramaswami 2007</i>	1/13 (7,7%*)	0	bd.

Przeciwciała	IgG	IgE	IgM i IgA
<i>Ramaswami 2012</i>	2 ocena obecności przeciwciał wykonana w niepełnej populacji, nie podano liczby przebadanych chorych, niemożliwe jest więc obliczenie częstości występowania przeciwciał	0	bd.
<i>TKT023 (Ries 2006)</i>	1/24 (4,2%*) przeciwciała wykryte w 9 tyg., w 17 i 26 tyg. przeciwciała nieobecne	0	bd.
<i>TKT029 (Schiffmann 2010)</i>	1/17 (5,9%*) nie stwierdzono zwiększonej częstości AEs	0	bd.
<i>TKT029 (Schiffmann 2014)</i>	1/11 (9,1%*) aktywność neutralizująca AGA-a od 55 tyg. (1 etap)	0	IgM: 1/11 (9,1%*), IgM i IgA: 1/11 (9,1%*); bez aktywności neutralizującej AGA-a
żadne z wykrytych przeciwciał nie miało wpływu na wystąpienie AEs związanych z wlewem			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej odnotowywane działania niepożądane wiązały się z odczynami po infuzji, które występowały u 13,7% dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, zaobserwowane u 177 pacjentów leczonych produktem Replagal w badaniach klinicznych, w tym 21 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie, 24 pacjentów pediatrycznych (7–17 lat) i 17 pacjentek oraz spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje przedstawiono za pomocą klasyfikacji według układów narządowych i częstości (bardzo często  $\geq 1/10$ ; często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ). Działania niepożądane umieszczone w kategorii o częstości „nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)” pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdarzenia u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste z punktu widzenia liczby leczonych pacjentów. U każdego pacjenta może wystąpić kilka działań niepożądanych.

Tabela 100. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo (na podstawie ChPL Replagal 2018).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nie znana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	—	obrzęki obwodowe	—	—
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból neuropatyczny, drżenie, hipersomnia, niedoczulica, parestezje	Omamy węchowe	—
Zaburzenia oka	—	pogorszony odruch rogówki, wzmożone łzawienie	—	—

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nie znana
Zaburzenia ucha i błędnika	—	Szum w uszach, nasilony szum w uszach	—	—
Zaburzenia serca	—	Tachykardia, kołatanie serca	—	arytmie serca (migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe, tachyarytmia), choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienie twarzy	nadciśnienie	—	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	—	kaszel, chrypka, zespół cieśni gardłowej, duszność, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nasilona wydzielina w gardle, wyciek wodnisty z nosa	Zmniejszone nasycenie tlenem	—
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	Biegunka, wymioty, bóle brzucha/dyskomfort	—	—
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	—	trądzik, wysypka rumieniowa, świąd, wyprysk, sinica marmurkowata	Obrzęk angioneurotyczny, wysypka	Nadmiernie pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	—	uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kości, bóle mięśniowe, ból pleców, bóle kończyn, obrzęk obwodowy, ból stawów, obrzęki stawów	Uczucie ciężkości	—
Zaburzenia układu immunologicznego	—	-	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	—
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze, gorączka, ból i uczucie dyskomfortu, zmęczenie	nasilenie zmęczenia, uczucie gorąca, uczucie zimna, astenia, bóle w klatce piersiowej, uczucie ucisku w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, wysypka w miejscu podania, złe samopoczucie	—	—

### Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu mogą obejmować zdarzenia dotyczące serca, takie jak arytmie serca (migotanie przedsionków, dodatkowe komorowe skurcze serca,

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego



tachyarytmia), choroba niedokrwienna serca i niewydolność krążenia u pacjentów z chorobą Fabry'ego obejmującą struktury serca. Najczęściej występujące działania niepożądane związane z infuzją były łagodne i obejmowały dreszcze, gorączkę, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, nudności, duszności, drżenie i świąd. Objawy związane z infuzją mogą również obejmować zawroty głowy, nadmierne pocenie się, niedociśnienie, kaszel, wymioty i zmęczenie. Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne.

### **Pacjenci z chorobami nerek**

---

Niepożądane działania związane ze stosowaniem leku zgłaszane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie były podobne do objawów zgłaszanych u ogólnej populacji pacjentów.

### **Dzieci i młodzież**

---

Działania niepożądane obserwowane w populacji pediatrycznej (dzieci i młodzież) były zasadniczo podobne do działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych. Jednak częściej występowały reakcje związane z infuzją (gorączka, duszność, ból w klatce piersiowej) i nasilenie bólu.

## 10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania agalzydazy alfa w terapii pacjentów z chorobą Fabry'ego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs – suspected adverse drug reactions) – bazy European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA oraz bazy VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Replagal.

Na stronach internetowych European Medicines Agency (EMA) podano informację, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (występujących u więcej niż 1/10 pacjentów) związanych ze stosowaniem preparatu Replagal należały: dreszcze, ból głowy, nudności, gorączka, ból i dyskomfort, zaczerwienienie i zmęczenie, rzadko w ciężkiej postaci (EMA 2018).

W European database of suspected adverse drug reaction report, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 562 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii preparatem Re-plagal (dane do kwietnia 2018 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (17,5%), zaburzenia układu nerwowego (13,8%), zaburzenia serca (10,7%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (9,3%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (5,5%) (EudraVigilance 2018).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 910 chorych leczonych agalzydazą alfa. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 305; 33,5%), zaburzenia układu nerwowego (n = 208; 22,9%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 204; 22,4%), zaburzenia serca (n = 159;

---

17,5%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 109; 11,9%), oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 103; 12%) (*WHO-UMC 2018*).

Na stronach FDA nie odnaleziono dane dotyczących bezpieczeństwa stosowania agalzydazy alfa.

Data ostatniego wyszukiwania: do 6 kwietnia 2018 roku.

## 11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających agalzydazę alfa podawany w postaci wlewu w populacji pacjentów z chorobą Fabriego, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu). W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Fabry disease OR Anderson disease OR FD). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 6 kwietnia 2018 r. i otrzymano 33 trafienia w bazie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz 7 wyników w bazie [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu).

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 8 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 101. Badania w toku oceniające produkt Replagal.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT01218659	Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, bez zaślepienia. <b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa AT1001 i ERT u chorych na FD leczonych wcześniej ERT.	<b>Rozpoczęcie:</b> maj 2015 r. <b>Zakończenie:</b> maj 2014 r. (data odjęcia danych dla głównych punktów końcowych). <b>Liczba uczestników:</b> 60 <b>Sponsor:</b> Amicus Therapeutics Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT01363492	An Open-Label Clinical Trial of Replagal® Enzyme Replacement Therapy in Children With Fabry Disease Who Are Naive to Enzyme Replacement Therapy	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe obserwacyjne badanie II fazy, jednoramienne <b>Cel:</b> skuteczność i bezpieczeństwo AGA-a, w którego procesie produkcji wprowadzono zmiany	<b>Rozpoczęcie:</b> 01.06.2011 r. <b>Zakończenie:</b> maj 2013 r. (data odjęcia danych dla głównego punktu końcowego) <b>Liczba uczestników:</b> 15 <b>Sponsor:</b> Shire Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT01298141	A Multicenter Open-Label Treatment Protocol to Observe the Safety of Replagal (Agalsidase Alfa) Enzyme Replacement Therapy in Canadian Patients With Fabry Disease	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie III fazy, bez randomizacji i zaślepienia, jednoramienne <b>Cel:</b> bezpieczeństwo AGA-a, w którego procesie produkcji wprowadzono zmiany	<b>Rozpoczęcie:</b> maj 2011 r. <b>Zakończenie:</b> 1 sierpień 2017 r. (data odjęcia danych dla głównego punktu końcowego). <b>Liczba uczestników:</b> 200

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
			<b>Sponsor:</b> Shire Trwa rekrutacja.
NCT00097890	An Open Label Six-Month Maintenance Clinical Trial of Replagal Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease Who Have Completed TKT027	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie IV fazy, bez randomizacji i zaślepienia, jednoramienne <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa stosowania AGA-a w wydłużonej (6 tygodniowej) fazie badania TKT027.	<b>Rozpoczęcie:</b> listopad 2004 r. <b>Zakończenie:</b> grudzień 2005 (szacunkowa data zebrania wszystkich danych). <b>Liczba uczestników:</b> 25 <b>Sponsor:</b> National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Badanie w toku, rekrutacja zakończona.
CT00071877	A Clinical Trial of Replagal Enzyme Replacement Therapy in Children Ages 7 - 17 Years With Fabry Disease	<b>Metodyka:</b> badanie IV fazy, bez randomizacji i zaślepienia, jednoramienne <b>Cel:</b> bezpieczeństwo i farmakokinetyka AGA-a stosowanego u dzieci	<b>Rozpoczęcie:</b> październik 2003 r. <b>Zakończenie:</b> czerwiec 2005 <b>Liczba uczestników:</b> 25 <b>Sponsor:</b> National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Badanie w toku, rekrutacja zakończona.
NCT01997489	Ophthalmic Findings During 10-year Enzyme Substitution of Danish Fabry Patients	<b>Metodyka:</b> badanie IV fazy, bez randomizacji i zaślepienia, jednoramienne <b>Cel:</b> ocena okulistyczna u chorych na FD	<b>Rozpoczęcie:</b> wrzesień 2001 r. <b>Zakończenie:</b> wrzesień 2013 <b>Liczba uczestników:</b> 39 <b>Sponsor:</b> Rigshospitalet, Dania Badanie w toku, rekrutacja zakończona.
EudraCT Number: 2009-015985-75	An Open-label Extension of Study TKT028 Evaluating Safety and Clinical Outcomes of Replagal Enzyme Replacement Therapy Administered to Adult Patients with Fabry Disease	<b>Metodyka:</b> wydłużona faza badania TKT028, bez randomizacji i zaślepienia, jednoramienne <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa stosowania AGA-a u dorosłych chorych na FD	<b>Rozpoczęcie:</b> 03.02.2010 r. <b>Zakończenie:</b> bd. <b>Liczba uczestników:</b> cd. <b>Sponsor:</b> Shire Wyniki badania usunięte z widoku publicznego
EudraCT Number: 2010-022636-37	A randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of at1001 and enzyme replacement therapy (ert) in patients with fabry disease and at1001-responsive glaucoma mutations, who were previously treated with ert	<b>Metodyka:</b> wydłużona faza badania TKT028, bez randomizacji i zaślepienia, jednoramienne <b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa AT1001 i ERT u chorych z FD	<b>Rozpoczęcie:</b> 18.01.2011 r. <b>Zakończenie:</b> bd. <b>Liczba uczestników:</b> cd. <b>Sponsor:</b> Shire Wyniki badania usunięte z widoku publicznego

## 12 Wyniki

Do raportu włączono 10 przeglądów systematycznych oceniających agalzydazę alfa (AGA-a, produkt Replagal) u pacjentów z chorobą Fabry'ego (FD), przy czym w części ocena dotyczyła ogólnie enzymatycznej terapii zastępczej, a zatem obejmowały także agalzydazę beta (AGA-b, produkt Fabrazyme): *El Dib 2017, El Dib 2016, Pisani 2017, Rombach 2014, Alegria 2012, Keating 2012, Alfadhel 2011, Caballero 2010, Lidove 2010* oraz *Schaefer 2009*.

Autorzy odnalezionych opracowaniach wtórnych wnioskowali, że stosowanie AGA-a u chorych na FD skutkuje co najmniej umiarkowaną skutecznością w zakresie rozpatrywanych punktów końcowych, a istotne klinicznie korzyści występują głównie u chorych z wczesną postacią FD. AGA-a była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów, a najczęściej występującym AEs są reakcje w miejscu podania leku.

W opracowaniach wtórnych zwraca się uwagę na niewystarczającą liczbę badań klinicznych z odpowiednio liczną próbą chorych i długim okresem obserwacji, co może wynikać z ultra-rzadkiego charakteru choroby Fabry'ego oraz jej relatywnie późnego rozpoznawania. Generuje to potrzebę prowadzenia badań z bardzo długim okresem obserwacji, aby możliwa była ocena istotnych klinicznie punktów końcowych (z ang. *Clinically Important Outcome*).

### BADANIA Z RANDOMIZACJĄ

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające efektywność kliniczną enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, z ang. *Enzyme Replacement Therapy*) w porównaniu do placebo u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Dwa z badań dotyczyły zastosowania agalzydazy alfa (AGA-a): *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*. Dodatkowo, celem poszerzenia oceny ERT, biorąc pod uwagę rzadkość występowania ocenianego schorzenia i ograniczone dane kliniczne, uwzględniono także dwa badania, w których chorzy otrzymywali agalzydazę beta (AGA-b): *Banikazemi 2007* i *Eng 2001*. W obu badaniach oceniających AGA-a faza z podwójnym zaślepieniem trwała 6 miesięcy, a po niej pacjenci z obu mogli wziąć udział w otwartych fazach wydłużonych (2-letniej w badaniu *Hughes 2008* i trwającej 4-4,5 roku w próbie *Schiffmann 2001* [opisanej w publikacji *Schiffmann 2006*], gdzie wszyscy otrzymywali agalzydazę alfa). Z kolei porównanie AGA-b z PBO oceniono w badaniu *Eng 2001* w okresie 20 tygodni, a w próbie *Banikazemi 2007* do 35 miesięcy. Dodatkowo w obu próbach pacjenci mogli wziąć udział w fazach wydłużonych (odpowiednio 48-miesięcznej, opisanej w pu-

blikacjach *Wilcox 2004* i *Germain 2007*, i 18-miesięcznej, gdzie wszystkim podawano AGA-b). Do opisu próby *Schiffmann 2001* włączono także publikację *Schiffmann 2003*, w której przedstawiono wpływ AGA-a na przewodnictwo nerwowe, wydzielanie potu oraz czucia ciepła, zimna i wibracji oraz długookresową ocenę bólu w okresie do 3 lat trwania terapii. Łącznie w badaniach AGA-a otrzymało 41 hemizygotycznych mężczyzn, a AGA-b 140 pacjentów (większość mężczyzn).

Zgodnie z kryteriami włączenia w zakresie wymaganych powikłań narządowych w próbie *Schiffmann 2001* u wszystkich pacjentów musiał występować ból neuropatyczny, w badaniu *Hughes 2008* zwiększona masa lewej komory serca, a w próbie *Banikazemi 2007* objawy zajęcia nerek.

## Skuteczność kliniczna

### Ocena czynności nerek

AGA-a po okresie 6 miesięcy istotnie zwiększała klirens kreatyniny w porównaniu do jego spadku odnotowanego w grupie placebo: MD = 18,20 (95% CI: 4,34; 32,06) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p = 0,01 (*Schiffmann 2001*). Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie zmian klirensu inuliny między grupami. Po 48 miesiącach terapii w ramach otwartej fazy wydłużonej tej próby (w której pacjenci z obu grup otrzymywali AGA-a) odnotowano istotny spadek wartości eGFR z 88,4 (SD: 26,0) do 75,1 (SD: 32,7) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p = 0,039. Należy jednak podkreślić, że był on spowodowany przede wszystkim przez znaczącą redukcję tego parametru u 4 pacjentów z wyjściowo III stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek. Średnie stężenie kreatyniny w osoczu wzrosło z 1,17 (SE: 0,08) mg/dl do 1,58 (SE: 0,29) mg/dl (p = 0,065).

Dodatkowo, w badaniu *Eng 2001* odnotowano, że czynność nerek (eGFR oraz średnie stężenie kreatyniny) pozostała stabilna przez 30-miesiące otwartej fazy wydłużonej u chorych, którzy po fazie z podwójnym zaślepieniem i placebo otrzymali AGA-b (*Wilcox 2004*), natomiast mediany stężenia kreatyniny w osoczu, jak i eGFR na początku otwartej fazy wydłużonej utrzymywały się w granicach normy i takie pozostały przez okres 54 miesiące leczenia (*Germain 2007*). Stosunek białka do kreatyniny w moczu u 27 pacjentów z takimi wynikami z początku fazy z podwójnym zaślepieniem i po 30/36 miesiącach terapii AGA-b w otwartej fazie wydłużonej wyniósł odpowiednio 0,221 i 0,198, co oznacza stabilizację w wydalaniu białka w moczu. Z kolei w badaniu *Banikazemi 2007* podano, że średnie stężenie kreatyniny w osoczu, eGFR oraz proteinuria nie zmieniła się między pomiarem wyjściowym, a końcowym (terapia trwała do 35 miesięcy) ani w grupie AGA-b, ani placebo.

### Ocena histopatologii nerek

Zastosowanie agalzydazy alfa spowodowało istotne zwiększenie frakcji normalnych kłębuszków nerkowych (bez poszerzenia mezangium czy szklwienia [*sclerosis*]) w porównaniu do grupy placebo, w której zaobserwowano jej zmniejszenie: MD=24,10 (95% CI: 6,89; 41,31) p.p., p=0,0061 (*Schiffmann 2001*). W grupie AGA-a odnotowano także istotnie większą redukcję odsetka kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium w porównaniu do grupy kontrolnej: MD = -29,00 (95% CI: -46,99; -11,01), p = 0,0016.

### Ocena parametrów sercowych

Agalzydaza alfa spowodowała istotne zmniejszenie masy lewej komory w badaniu MRI w porównaniu do grupy placebo, w której zaobserwowano zwiększenie masy, obserwowanego w grupie placebo: MD = -33,3 (95% CI: -58,04; -8,56), p = 0,0083. Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie większości parametrów lewej komory (grubości ściany, rozkurczowej wewnętrznej średnicy, skurczowej wewnętrznej średnicy, LVEF oraz średniej masy LV) w badaniu echokardiograficznym między grupą AGA-a, a PBO. Autorzy próby zaznaczyli, że brak istotnej różnicy w zmianie średniej masy LV za pomocą echokardiografii może być spowodowany wysoką zmiennością pomiarów w tej technice (*Hughes 2008*).

W otwartej fazie wydłużonej próby po 2 latach leczenia AGA-a odnotowano natomiast istotne zmniejszenie średniej grubości ściany tylnej (-1,9 mm, SD: 0,7, p = 0,01) oraz średniej grubości przegrody (-3 mm, SD: 0,9, p = 0,01), wskazujące na korzystne zmiany w morfologii serca podczas długotrwałej terapii agalzydazą alfa (*Schiffmann 2006*).

### Odsetek chorych ze zdarzeniem klinicznym

W badaniu *Banikazemi 2007* zaobserwowano, że agalzydaza beta w porównaniu do placebo opóźnia czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego: HR = 0,47 (95% CI: 0,21; 1,03), p = 0,06, jednak różnice między grupami nie były znamienne. Podobne wyniki odnotowano także dla poszczególnych zdarzeń klinicznych – nerkowych, sercowych i naczyniowo-mózgowych. Istotne różnice między AGA-b a PBO stwierdzono natomiast w analizie przeprowadzonej w populacji PP (*per protocol*) z dopasowaniem na wyjściowe wartości proteinurii – HR = 0,39 (95% CI: 0,16; 0,93), p = 0,034. Odnotowano również, że u pacjentów z eGFR wyższym niż 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz chorych ze stężeniem kreatyniny w osoczu ≤ 1,5 mg/dl czas do wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia klinicznego był istotnie dłuższy po zastosowaniu ERT względem PBO (odpowiednio HR = 0,19 [95% CI: 0,05; 0,82], p = 0,025 i HR = 0,25 [95% CI: 0,07; 0,90], p = 0,034).



Świadczy to o wyższej skuteczności wcześniej rozpoczynanej ERT, przed przejściem powikłań narządowych w stadia zaawansowane.

### Ocena stężenia Gb3

Na podstawie metaanalizy danych z prób *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008* odnotowano, że w okresie 6 miesięcy AGA-a istotnie, o nieco ponad 6 nmol/ml redukuje stężenie Gb3 w osoczu w porównaniu do placebo: WMD = -6,18 (-7,54; - 4,81),  $p < 0,0001$ . Jej zastosowanie prowadzi także istotnie większej redukcji stężenia Gb3 w osadzie moczu: MD = -1027 (95% CI: -1970,81; -83,19) nmol/24 godz.,  $p = 0,0329$  i MD = -1019 (95% CI: -1996,63; -41,37) nmol/g kreatyniny,  $p = 0,0411$  (odpowiednio badania *Hughes 2008* i *Schiffmann 2001*). Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w ocenie zmian stężenia Gb3 w mięśniu serca oraz o odsetku pacjentów, u których doszło do zmniejszenia stężenia Gb3 w mięśniu sercowym.

W otwartej fazie dodatkowej próby *Schiffmann 2001* po 48 miesiącach terapii u 18 pacjentów stwierdzono istotną redukcję zarówno stężenia Gb3 w osoczu (do wartości 5,0 nmol/ml, SE: 0,6), jak i stężenia Gb3 w osadzie moczu (do wartości 1067 nmol/g kreatyniny, SE: 359), dla obu  $p < 0,001$ . Z kolei w badaniu *Hughes 2008* odnotowano, że w grupie PBO po rozpoczęciu terapii AGA-a stwierdzono istotną redukcję stężenia Gb3 w osoczu (-7,3, nmol/ml, SE: 1,1,  $p < 0,001$  vs wartość wyjściowa), utrzymującą się przez cały okres otwartej fazy wydłużonej oraz 52% zmniejszenie stężenia Gb3 w osadzie moczu w 51. tygodniu ( $p = 0,081$ ).

### Ocena spichrzenia Gb3

W 20. tygodniu leczenia AGA-b odsetek chorych, u których w biopsji nerki nie stwierdzono spichrzenia Gb3 w porównaniu do grupy kontrolnej: RB = 41 (95% CI: 2,60; 647,40), NNH = 2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,001$  (*Eng 2001*).

W otwartej fazie wydłużonej po 6 miesiącach stosowania agalzydazy beta (zarówno u chorych, którzy otrzymywali ją wcześniej, jak i u pacjentów z grupy placebo) spichrzenia Gb3 w biopsji nerki nie odnotowano u 96% chorych, a po 54 miesiącach u 100% pacjentów. Równie wysoki odsetek braku spichrzenia Gb3 stwierdzono w przypadku biopsji serca i skóry, gdzie po 6 miesiącach stwierdzono go u 80% i 96%, a po 54 u 75% i 86% (publikacja *Germain 2007*).

Ponadto w opisywanym badaniu po 20 tygodniach terapii AGA-b w porównaniu do placebo stwierdzono istotnie większą redukcją punktacji oceniającej spichrzanie Gb3 w biopsji nerek, serca i skóry oraz punktacji oceniającej łącznie te narządy, odpowiednio MD = -1,50 (95% CI: -2,09; -0,91), MD = -0,80 (95% CI: -1,19; -0,41), MD = -2,00 (-2,44; -1,56) oraz MD = -4,30 (95% CI: -5,28; -3,32) (dla wszystkich  $p < 0,0001$ ).

### Ocena bólu

W badaniu *Schiffmann 2001* wśród chorych z grupy agalzydazy alfa w porównaniu do pacjentów z grupy placebo odnotowano istotnie wyższą skuteczność w ocenie punktacji oceniającej najsilniejsze natężenie bólu neuropatycznego w okresie bez stosowania leków przeciwbólowych: MD = -2,56 (95% CI: -4,51; -0,61) punktu,  $p = 0,0099$ , podobnie jak średniego natężenie bólu: MD = -2,00 (95% CI: -3,66; 0,34),  $p = 0,0179$  oraz jakości życia związanego z bólem: MD = -2,1 (95% CI: -3,92; -0,28),  $p = 0,0236$ . W badaniu *Eng 2001*, w którym pacjenci otrzymywali AGA-b, nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w żadnej z domen kwestionariusza McGilla.

Dodatkowo w próbie *Schiffmann 2001* podano, że u pacjentów, którzy przeszli na terapię ERT z grupy placebo po 6 miesiącach leczenia znamiennej redukcji ulegała oceniająca średniego natężenie bólu oraz ból wpływający na jakość życia (odpowiednio  $p = 0,014$  i  $p = 0,015$ ), co utrzymało się w kolejnych 6 miesiącach. Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów leczonych AGA-a w fazie wydłużonej, punktacja oceniająca ból wpływający na funkcjonowanie chorego uległa znamiennej redukcji o 1,2 (SD: 0,48) punktu,  $p = 0,012$ .

Jak podali autorzy próby *Schiffmann 2001* chorzy stosujący AGA-a istotnie częściej przerywali stosowane leczenie przeciwbólowe ( $p = 0,03$ ). U pacjentów otrzymujących agalzydazę alfa znamienne większy, o 61,6 dnia (95% CI: 15,91; 107,29) był też średni czas pozostawania bez leków przeciwbólowych,  $p = 0,0082$ .

### Ocena jakości życia

W badaniu *Eng 2001* podano, że u chorych otrzymujących AGA-b stwierdzono istotną poprawę wskaźnika funkcjonowania fizycznego oraz ograniczenia w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych kwestionariusza SF-36. Z kolei w grupie placebo znamienne poprawa dotyczyła wskaźnika funkcjonowania fizycznego oraz dolegliwości bólowych.

Po 54 miesiącach terapii AGA-b u pacjentów z punktacją < 100 w trakcie pierwszego pomiaru przed terapią odnotowano istotną poprawę wskaźnika funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych, dolegliwości bólowych oraz wystandaryzowanego fizycznego komponentu tego kwestionariusza (odpowiednio  $p = 0,015$ ,  $p = 0,031$ ,  $p = 0,003$  i  $p = 0,006$ ).

#### Pozostałe punkty końcowe

Według autorów badania *Schiffmann 2001* AGA-a w porównaniu do placebo wpływała istotnie na poprawę potliwości u chorych w postaci zwiększenia objętości wydzielanego potu ( $p = 0,04$ ). Dodatkowo w otwartej fazie wydłużonej próby (w okresie 3 lat stosowania przez wszystkich pacjentów AGA-a) nastąpiła znamienna redukcja wartości progu czucia ciepła i zimna na stopie w obu analizowanych grupach, odpowiednio  $p < 0,001$  i  $p = 0,006$  oraz wartości progu czucia ciepła na udzie,  $p = 0,03$ , a także odnotowano istotny wzrost czucia wibracji na stopie ( $p = 0,006$ ). Nie odnotowano różnic w ocenie przewodnictwa nerwowego przed i po 2,5 roku terapii AGA-a.

#### Ocena bezpieczeństwa terapii

W badaniu *Schiffmann 2001* nie stwierdzono istotnych różnic między AGA-a i PBO w częstości występowania schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializ, łagodnych reakcji związanych z wlewem, jak i niskiego miana (około 1:10) oraz miana około 1:2 przeciwciał IgG. Podkreślono, że lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. W fazie dodatkowej tej próby było podobnie – profil obserwowanych zdarzeń niepożądanych był zgodny z naturalnym przebiegiem schorzenia i w większości nie były one związane z prowadzoną terapią. Najczęstszymi AEs obserwowanymi w okresie 4-4,5 roku otwartej fazy wydłużonej były reakcje związane z wlewem (52%) oraz zdarzenia naczyniowo-mózgowe lub przejściowy atak niedokrwienny (16%). Jak podali autorzy, z wyjątkiem reakcji związanych z wlewem, żadne z ciężkich lub innych niż ciężkie AEs nie zostało uznane przez nich za związane z prowadzoną terapią. Ani w badaniu *Hughes 2008*, ani próbie *Schiffmann 2001* u żadnego z pacjentów nie stwierdzono przeciwciał IgE, IgA lub IgM przeciwko AGA-a.

Z kolei w badaniach oceniających AGA-b (*Banikazemi 2007* i *Eng 2001*) odnotowano, że istotnie częściej podczas terapii agalzydazą beta występował ból głowy, RR = 2,02 (95% CI: 1,05, 3,90), NNH = 7 (95% CI: 4; 37),  $p = 0,0360$  (metaanaliza), a także AEs związane z leczeniem (RR = 1,88 [95% CI: 1,08; 3,28], NNH = 4 [95% CI: 3; 14],  $p = 0,0254$ ) i bóle pleców (RR = 2,74 [95% CI: 1,02; 7,34], NNH = 5 [95% CI: 3; 22],  $p = 0,0457$ ) (*Banikazemi 2007*). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istot-

nych różnic między grupami w fazie podwójnie zaślepionej badań, w tym także pod względem częstości występowania jakichkolwiek i ciężkich AEs, podobnie jak zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii lub redukcji szybkości wlewu albo tymczasowego przerwania leczenia. Do najczęstszych AEs odnotowanych w otwartej fazie wydłużonej próby *Eng 2001* należały reakcje związane z wlewem, w tym dreszcze (rigors), wahania temperatury (odczucie nadmiernego ciepła lub chłodu), gorączka, nudności, ból głowy, wymioty, zaczerwienie, ból w klatce piersiowej, katar, świąd, drżenie, duszności, senność i akroparestezja. Większość tych AEs miała charakter łagodny i nie była związana z prowadzonym leczeniem – występowały one najczęściej między 5. a 7. wlewem (co było zbieżne z obserwowaną serokonwersją) i ustępowały po zmniejszeniu szybkości wlewu lub zastosowaniu dodatkowych leków. Zdarzenia sercowo-naczyniowe stwierdzono u 8,6% (5/58) pacjentów – były to: objawowy udar lub przejściowy atak niedokrwienny.

## BADANIA NA PODSTAWIE REJESTRÓW MEDYCZNYCH

---

Przegląd systematyczny umożliwił zidentyfikowanie 8 publikacji spełniających kryteria włączenia dotyczących międzynarodowego rejestru *Fabry Outcome Survey* – FOS (*Beck 2004, Hoffmann 2005, Mehta 2009, Feriozzi 2009, Hughes 2011, Feriozzi 2012, Beck 2015* oraz *Beck 2018*), 1 publikację przedstawiającą analizę w oparciu o rejestr holenderski (*Rombach 2013*) oraz 2 publikacje przedstawiające wyniki rejestru kanadyjskiego CFDI (*Canadian Fabry Disease Initiative*) (*Sirrs 2010, Sirrs 2014*). Wśród tych opracowań, w dwóch (*Beck 2015, Rombach 2013*) przedstawiono porównanie kohorty chorych otrzymujących enzymatyczną terapię zastępczą (ERT) z chorymi nie otrzymującymi leczenia przyczynowego. W badaniu *Beck 2015* kohorty osób nieleczonych pochodziły z innych badań klinicznych i zostały odpowiednio dobrane do chorych leczonych w ramach rejestru FOS, z kolei w próbie *Rombach 2013* wszyscy chorzy, zarówno leczeni jak i nieleczeni, pochodzili z rejestru holenderskiego i również zostali wybrani, by uzyskać w miarę zbliżone kohorty pod względem charakterystyk. W obu próbach terapię prowadzono w stosunkowo długim czasie (około 5 lat dla większości pacjentów), a oceniane populacje były stosunkowo liczne (ogółem 677 vs 447 w największym porównaniu badania *Beck 2015*, oraz 58 vs 42 w badaniu *Rombach 2013*).

## Skuteczność kliniczna

### Czas do wystąpienia istotnego zdarzenia klinicznego w przebiegu choroby Fabry'ego

Istotne zdarzenie kliniczne definiowano jako złożony punkt końcowy, obejmujący pojawienie się istotnych powikłań sercowo-naczyniowych, nerkowych, mózgowo-naczyniowych lub zgonu. W badaniu *Beck 2015* prawdopodobieństwo zdarzenia w okresie 2 lat ERT wynosiło około 16% (SE: 4,7) w porównaniu do 45% u chorych nie otrzymujących terapii (autorzy nie podali istotności statystycznej). W próbie *Rombach 2013* (mediana okresu leczenia 3,2 lat) odsetek chorych ze zdarzeniem również był niższy u chorych otrzymujących ERT: 15/72 (20,8%) vs 19/28 (67,9%), różnice nie osiągnęły progu istotności ( $p = 0,69$ ). Terapia ERT wydłużała liczbowo medianę czasu przeżycia – wyniosła ona 77,5 lat u chorych otrzymujących terapię ERT w porównaniu do 60 lat u chorych nie otrzymujących takiej terapii (*Beck 2015*).

Ogółem, analizy w badaniach bez grupy kontrolnej dały podobne wyniki, z najczęściej występującymi zdarzeniami kardiologicznymi, a w dalszej kolejności neurologicznymi oraz nerkowymi. Zgony obserwowano stosunkowo rzadko i dotyczyły około 5% badanych chorych.

### Odpowiedź na leczenie

Ten punkt końcowy zdefiniowano tylko w jednym badaniu, *Mehta 2009*, i obejmował on określoną poprawę parametrów nefrologicznych, kardiologicznych, a także jakości życia oraz objawów bólu po 5 latach terapii. Większość pacjentów uzyskiwała stabilizację objawów kardiologicznych, zarówno w kontekście zmian LVM (80,7%), jak również MFS (76,9%). Około 35% chorych uzyskiwało poprawę LVM o przynajmniej 10%, a 23% - o przynajmniej 20%. Poprawę MFS odnotowano z kolei u około 15% chorych w piątym roku terapii. U 86% chorych z wyjściową hiperfiltracją stwierdzono normatywny wynik po 5 latach leczenia, około 82% chorych miało spowolnienie tempa pogorszenia czynności nerek, natomiast u 69% stwierdzono ustabilizowanie czynności nerek lub jej poprawę. Około 75% chorych miało co najmniej stabilizację jakości życia, natomiast u 61% odnotowano poprawę. U 8% pacjentów jakość życia uległa poprawie do poziomu nie odbiegającego od jakości życia populacji generalnej UK. Około 69% chorych miało co najmniej stabilizację odczuwanego nasilenia bólu, natomiast u 50% stwierdzono poprawę w zakresie nasilenia (zmiana BPI > 1 punkt).

### Progresja nefropatii

W badaniu *Beck 2015* w trakcie ponad 5-letniego okresu obserwacji odnotowano mniejszą progresję nefropatii u chorych otrzymujących terapię ERT, niż u chorych nieleczonych: średnioroczne zmiany eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok) wyniosły u mężczyzn odpowiednio -1,68 (SE: 0,19) vs -3,0 (SE: 0,10) w podgrupie chorych z wyjściowo dobrą czynnością nerek ( $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), oraz -2,86 (SE: 0,53) vs -6,8 (SE: 1,5) w podgrupie chorych z wyjściowym upośledzeniem czynności nerek ( $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U kobiet progresja nefropatii była mniejsza, analogiczne wyniki wyniosły -0,43 (SE: 0,21) vs -0,9 (SE: 0,9) oraz 0,36 (SE: 0,42) vs -2,1 (SE: 1,6). Podobne zależności odnotowano również rozpatrując wyniki w podgrupie chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stężenia białka w moczu.

W ocenianych badaniach bez grupy kontrolnej, wśród mężczyzn otrzymujących terapię ERT obserwowano istotne średnioroczne zmniejszenie eGFR, w zakresie od -2,2 do -3,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. Wśród kobiet otrzymujących terapię ERT, obserwowane upośledzenie czynności nerek było niższe niż w przypadku mężczyzn, a średnie wartości eGFR mieściły się w zakresie od -0,7 do -1,20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok.

### Progresja kardiomiopatii

Wśród mężczyzn z FD otrzymujących terapię ERT obserwowano istotne zwiększenie wskaźnika LVMI po ponad 5 latach terapii – średnia roczna zmiana wyniosła 0,33 (SE: 0,10) g/m<sup>2,7</sup>/rok, jednak liczbowo była dużo mniejsza niż u pacjentów nie otrzymujących terapii ERT w analogicznym okresie: 4,07 (SE: 1,03) g/m<sup>2,7</sup>/rok. Wśród kobiet obserwowano podobne wyniki: 0,48 (SE: 0,09) vs 2,31 (SE: 0,81).

W badaniach bez grupy kontrolnej obserwowano podobne wyniki, ze średnim rocznym wzrostem masy lewej komory serca (około 1,2 g/m<sup>2,7</sup>/rok) u mężczyzn, i z niewielkim spadkiem u kobiet (-0,3 g/m<sup>2,7</sup>/rok).

### Progresja neuropatii

W badaniu *Rombach 2013* przedstawiono informacje odnośnie progresji neuropatii, w kontekście częstotliwości pojawiania się nowych zmian w istocie białej mózgu. W okresie obserwacji zmiany takie stwierdzono u 12/25 (48%) mężczyzn oraz 7/25 (28%) kobiet. Nie stwierdzono różnic w czasie do stwierdzenia nowych zmian u chorych z wyjściowo obecnymi zmianami lub bez ( $p = 0,44$  dla mężczyzn oraz  $p = 0,77$  dla kobiet).

### Ocena jakości życia

W badaniu *Hoffmann 2005* średni wynik EQ-5D uległ poprawie po roku leczenia, zmiana z 0,64 (SD: 0,32) punktów do 0,74 (SD: 0,26) punktów, co było znamiennej statystycznie poprawą ( $p < 0,05$ ). Istotna poprawa jakości życia odnotowana po pierwszym roku leczenia utrzymywała się w 2 kolejnych latach. Po 12 miesiącach leczenia nie stwierdzono również istotnych różnic w wyniku EQ-5D ocenianej populacji, a referencyjnym wynikiem uzyskanym w populacji zdrowych ludzi w UK i wynik ten utrzymano w grupie chorych obserwowanych przez kolejny rok.

W próbie *Mehta 2009* jakość życia raportowano jedynie w kontekście różnicy w stosunku do wyniku normatywnego – wyjściowo, oceniana populacja miała istotnie gorszy wynik od referencyjnego, a różnica wynosiła -0,24 (SD: 0,30) punktu. Po 5 latach terapii różnica ta uległa istotnej poprawie, ulegając zmniejszeniu o 0,07 (SD: 0,25),  $p = 0,0483$ .

W badaniu *Hughes 2011* zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet obserwowano liczbowo poprawę jakości życia, jednak obserwowane zmiany nie były znamienne statystycznie: u mężczyzn  $p = 0,346$  dla EQ-5D oraz  $p = 0,079$  dla EQ VAS, u kobiet odpowiednio  $p = 0,246$  oraz  $p = 0,055$ .

### Ocena nasilenia bólu

Ocenę nasilenia bólu przeprowadzono przy użyciu skali BPI. Ogółem, w analizowanych badaniach odnotowano istotną poprawę w kategorii „średni ból”: zmiana -1,6,  $p < 0,005$  w próbie *Hoffmann 2005* oraz -1,2 (SD: 2,7),  $p = 0,0023$  w próbie *Mehta 2009* odpowiednio po 2 oraz 5 latach leczenia, oraz w kategorii „najgorszy ból”, -1,3,  $p < 0,05$  w próbie *Hoffmann 2005* oraz -1,3 (3,5),  $p = 0,0137$  w próbie *Mehta 2009*. Zmiany odnotowane w badaniu *Hughes 2011* nie były znamienne statystycznie, choć również wskazywały na poprawę oceny nasilenia bólu.

## Ocena bezpieczeństwa terapii

Zdarzenia niepożądane odnotowano u około 34% chorych uczestniczących w badaniu *Mehta 2009*, z czego za związane z leczeniem uznano zdarzenia u 70 (12,6%) chorych. Nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych, a zgon odnotowano u 5,8% chorych. Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 38 (12,1%) chorych z badania *Beck 2004*: 11 (3,5%) kobiet oraz 27 (8,6%) mężczyzn, ale żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem.

W ocenianych badaniach często obserwowano reakcje związane z wlewem – wystąpiły one u 12% chorych z badania *Beck 2004* oraz 6,3% chorych z badania *Mehta 2009*. Poszczególne zdarzenia niepożądane przedstawiono w badaniu *Mehta 2009* i występowały one stosunkowo rzadko – najczęściej (około 2% chorych) stwierdzano zdarzenia mózgowo-naczyniowe, gorączkę, zawroty głowy oraz przejściowy atak niedokrwienny.

W badaniu *Hughes 2011* ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w kontekście zmian częstości występowania określonych objawów choroby po 4 latach leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej. Ogółem, częstość występowania zawrotów głowy, przewlekłego bólu, zaparć, zaburzeń przewodnictwa, napadów gorączki oraz braku potliwości uległa zmniejszeniu zarówno wśród kobiet, jak również wśród mężczyzn. Z kolei jedynie u mężczyzn obserwowano zmniejszenie częstości takich objawów jak napady bólu, bóle brzucha, nudności oraz wymioty, natomiast zmniejszenie częstości duszności, palpacji, zbyt małej potliwości, biegunki, bólu całego ciała, arytmii oraz objawów podobnych do chromania przestankowego obserwowano tylko u kobiet.

## BADANIA BEZ RANDOMIZACJI

---

Oprócz badań na podstawie rejestrów, do raportu włączono dwa badania kliniczne bez randomizacji spełniające kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie:

- *Arends 2018* – wieloośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe mające na celu porównanie AGA-a vs AGA-b w ocenie klinicznych i biochemicznych punktów końcowych, w ramach międzynarodowego projektu łączącego dane z trzech europejskich ośrodków klinicznych z ośrodkami kanadyjskimi *Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI)*; ponieważ porównanie AGA-a z AGA-b nie stanowiło przedmiotu oceny w niniejszym raporcie, w analizie skuteczności przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące AGA-a;
- *Goker-Alpan 2015* (HGT-REP-059; NCT01031173) – wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii AGA-a u chorych na FD wcześniej nieleczonych lub zmieniających terapię z AGA-b (*switch*).



## Skuteczność kliniczna

### Zdarzenia istotne klinicznie

Przynajmniej jedno zdarzenie kliniczne odnotowano u 26% pacjentów leczonych AGA-a w badaniu *Arends 2018*. Zdarzenia sercowe były zdarzeniami występującymi najwcześniej po rozpoczęciu ERT, zdarzenia mózgowo i zdarzenia nerkowe występowały z mniejszą częstością. W trakcie leczenia 10 pacjentów zmarło bez żadnego zdarzenia klinicznego podczas leczenia (nie podano informacji o stosowanym przez tych pacjentów leku).

### Ocena czynności nerek

W badaniu *Goker-Alpan 2015* w 24. miesiącu terapii czynność nerek oceniona za pomocą eGFR pozostawała stabilna, zarówno w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych, jak i w podgrupie ze zmianą GA-b na AGA-a. W całej populacji bezpieczeństwa pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD) wykazywali relatywnie stabilny eGFR dla większości stadiów CKD, z wyjątkiem pacjentów z CKD w stadium 1a (chorzy z hiperfiltracją) i CKD w stadium 3 (umiarkowana utrata czynności nerek), ale również w tych podgrupach wielkość zmian nie była istotna statystycznie. W podgrupie chorych z hiperfiltracją raportowano redukcję wartości eGFR do zakresu wartości prawidłowych.

### Objawy sercowe

W badaniu *Goker-Alpan 2015* po 24 miesiącach terapii AGA-a nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w pomiarach echokardiograficznych (LVMI, MFS) w którejkolwiek z podgrup. Średnie wartości LVMI nie uległy również istotnej zmianie w podgrupach pacjentów z wyjściowo obecnym przerostem lewej komory serca (LVH) lub brakiem LVH.

### Stężenie lyso-Gb3 w osoczu

W badaniu *Goker-Alpan 2015* u mężczyzn nieleczonych wcześniej odnotowano istotną redukcję lyso-Gb3 w osoczu w 12., 18. i 24. miesiącu oraz u nieleczonych wcześniej kobiet w 18. i 24. miesiącu. Pozostałe zmiany stężenia w czasie nie były istotne statystycznie.

### Obecność przeciwciał przeciwko AGA-a

Obecność przeciwciał utrzymujących się w czasie stwierdzono u 28% chorych leczonych AGA-a w badaniu *Arends 2018*.

## Ocena bezpieczeństwa terapii

Ocena wykonana tylko w badaniu *Goker-Alpan 2015*.

- Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie zmian wartości parametrów laboratoryjnych, oznak życiowych ani wyników badań fizykalnych.
- **Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs)** wystąpiły u prawie wszystkich (99,2%) chorych; większość o nasileniu łagodnym (17,4%) lub umiarkowanym (50,0%); ok. połowa TEAEs uznana za prawdopodobnie lub prawdopodobnie związaną z lekiem, a ok. jedna trzecia – za związaną z wlewem (IRAEs);
- Najczęstsze TEAEs (u  $\geq 15\%$  pacjentów): zapalenie błony śluzowej nosa, nudności, bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie i wymioty;
- **Ciężkie (*serious*) AEs (SAEs)** raportowano u 35,6% chorych;
- Najczęstsze SAEs: zapalenie płuc (4,3%), zdarzenia mózgowo-naczyniowe (3,4%) i niedokrwistość, zastoinowa niewydolność serca, wymioty, astenia, przejściowy atak niedokrwienności, dezorientacja i zaburzenia czynności nerek, każde u 2,6% chorych;
- **Hospitalizacje:** 1,5% chorych; uznane za SAEs i w ocenie lekarza prawdopodobnie związane z leczeniem;
- **Poważne (*severe*) lub zagrażające życiu AEs:** u 31% chorych;
- W trakcie badania odnotowano 3 **zgony**.

## POPULACJA DZIECI CHORYCH NA FD

Włączono 6 publikacji dotyczących populacji dzieci z FD, 3 publikacje prezentowały dane z rejestru *Fabry Outcome Survey* (FOS), a 3 pozostałe wyniki badania bez randomizacji *TKT023* i jego fazy wydłużonej *TKT029*:

### ➤ Rejestr FOS:

- *Ramaswami 2007* – otwarte badanie prowadzone w 5 ośrodkach w 4 krajach europejskich w populacji dzieci włączonych do rejestru FOS; ocena bezpieczeństwa terapii (główny cel badania) produktem Replagal u 13 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem FD, wcześniej nieleczonych

ERT; dodatkowo przeprowadzono wstępną ocenę wpływu AGA-a na stężenie Gb3 w osoczu i moczu, objawy neurologiczne (ból) i pocenie się;

- *Hoffmann 2007a* – ocena występowania objawów żołądkowo-jelitowych (GI) u 342 chorych na FD włączonych do rejestru FOS, w tym 71 dzieci; ocena zmian po 12 i 24 miesiącach leczenia i wpływ objawów GI na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL); do października 2005 r. do rejestru FOS włączono 752 pacjentów, w tym 127 w wieku <18 lat;
  - *Ramaswami 2012* – ocena odpowiedzi na terapię AGA-a u 98 dzieci chorych na FD leczonych przez 12 lub 24 miesiące; do daty 18 marca 2009 do rejestru FOS włączono 1659 pacjentów, w tym 275 w wieku <18 lat;
- Badanie *TKT023 (Ries 2006)*, otwarte, wieloośrodkowe, prospektywne 6-miesięczne badanie kliniczne, mające na celu ocenę terapii AGA-a u dzieci z chorobą Fabry’ego:
- *Ries 2006* – wyniki dla 24 dzieci po 26 tygodniach (6 miesięcy) terapii AGA-a;
  - dodatkowa faza wydłużona *TKT029 (Schiffmann 2010 i Schiffmann 2014)* podzielona na dwa etapy: przed i po zmianie w procesie produkcji agalazydazy alfa; wyniki z pierwszego etapu dla 17 dzieci po 4 latach terapii AGA-a w publikacji *Schiffmann 2010*, wyniki całej analizy dla 11 dzieci po 6,5 latach terapii AGA-a w publikacji *Schiffmann 2014* (w całej analizie uwzględniono tylko pacjentów, którzy uczestniczyli w obu etapach).

### Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności była utrudniona, ze względu na zróżnicowane punkty końcowe i prezentację wyników, a także z uwagi na niewielkie liczebności w badaniach, które zdaniem autorów uniemożliwiały statystyczną ocenę efektów leczenia. Ponadto często okres obserwacji był za krótki do obserwacji zmian parametrów w czasie.

### Objawy nerkowe

- W zakresie oceny eGFR w zależności od badania zaobserwowano niewielki spadek wartości w czasie lub brak zmian u chorych z wyjściowo prawidłowymi wartościami tego parametru;
- Proteinuria na początkowym etapie występowała rzadko (u pojedynczych pacjentów) i trakcie leczenia nie stwierdzono istotnego zwiększenia jej częstości;

- Mikroalbuminurię odnotowano u 10-19% pacjentów w zależności od badania, jej częstość nie uległa istotnym zmianom.

#### Objawy sercowe

- Ocenę wykonywano za pomocą pomiaru masy lewej komory serca (LVM) i obliczano współczynnik LVMi. Wartość LVMi na początku obserwacji mieścił się w zakresie normy, a w trakcie terapii nie zaobserwowano zmian – na końcu okresu obserwacji wyniki były prawidłowe.

#### Neuropatia autonomicznego układu nerwowego (AAN)

- Ocenę zmienności rytmu zatokowego (HRV) serca wykonano za pomocą analizy zapisu EKG. Obserwowano niewielki spadek tętna u chłopców, a w zakresie pozostałych parametrów oceny HRV – poprawę istotną statystycznie. U dziewczynek początkowe wartości średnie wartości parametrów oceny HRV były prawidłowe i pozostały w normie w trakcie leczenia.

#### Ocena jakości życia

- Ograniczona ocena. W badaniu *TKT023* oraz jego fazie wydłużonej *TKT029* wykonywana za pomocą Indeksu użyteczności zdrowotnej (HUI), ale nie przedstawiono wyników. Autorzy podali, że większość chorych na początku badania uzyskało wynik prawidłowy lub bliski prawidłowemu w kwestionariuszach HUI3 lub HUI2 w ocenie jakości życia, który pozostał stabilny w trakcie leczenia.

#### Ocena bólu

- W każdym z badań zaobserwowano zmniejszenie nasilenia bólu, zarówno w ocenie najsilniejszego bólu, jak i typowego bólu. W krótszym okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian (*TKT023*), natomiast wraz z wydłużeniem czasu leczenia wielkość zmian osiągnęła próg istotności statystycznej (*TKT029, Hoffmann 2007a*);
- U większości pacjentów stosujących leki przeciwdrgawkowe w trakcie terapii AGA-a, udało się zredukować dawkę lub zakończyć ich stosowanie;
- W trakcie terapii AGA-a liczba chorych nie odczuwających bólu lub łagodny ból zwiększyła się; nie oceniono istotności zmiany. Na końcu badania *Ramaswami 2007* żaden z chorych nie odczuwał ciężkiego bólu (wynik 7-10 punktów), zarówno w ocenie najsilniejszego bólu jak i typowego bólu.

### Ocena pozostałych objawów

- Bóle brzucha i kryzysy bólowe były zgłaszane przez ponad połowę pacjentów na początku badania. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych u chłopców (w tym biegunki, bóle brzucha, zaparcia i wymioty) zmniejszyła po 1 lub 2 latach leczenia AGA-a, u dziewczynek zaobserwowano zmniejszenie częstości bólów brzucha. Zmiany nie były istotne statystycznie wg autorów badania *Ramaswami 2012*;
- Objawy związane z chorobą obecne były u prawie wszystkich chorych, w tym akroparestezja, zgłaszana u 77%. Po 23 tygodniach leczenia AGA-a u 60% pacjentów obserwowano poprawę (*Ramaswami 2007*);
- W badaniu *Hoffmann 2007a* obserwowano istotny statystycznie spadek częstości biegunki, po rozpoczęciu terapii AGA-a u żadnego dziecka nie wystąpiła biegunka *de novo*.

### Pomiar pocenia się

- U większości chorych w trakcie leczenia AGA-a zaobserwowano poprawę, czyli zwiększenie objętości wydzielanego potu. Jednak ze względu na niewielką liczbę chorych nie wykonywano oceny istotności statystycznej (*Ramaswami 2007*) lub różnice były nieistotne statystycznie (*TKT023*, *TKT029*).

### Stężenie Gb3 w osoczu i moczu

- U chłopców w każdym z badań na początkowym etapie stężenie Gb3 zarówno w osoczu, jak i w moczu było podwyższone, a w trakcie terapii AGA-a obserwowano jego zmniejszanie się; w badaniu *Ramaswami 2007* aż do uzyskania wartości w zakresie normy; w badaniach *TKT023* i *TKT029* podano, że redukcja była istotna statystycznie. U większości dziewczynek początkowe stężenie Gb3 mieściło się w zakresie normy i w trakcie terapii nie ulegało istotnym zmianom.

## Ocena bezpieczeństwa terapii

- **Zdarzenia niepożądane związane z wlewem (IRAEs)** nie były częste, należały do nich dreszcze, zaczerwienienie, nudności i gorączka, z lub bez bólu głowy. Żadna z zaobserwowanych reakcji nie była uznana za poważną (*severe*). Celem uniknięcia kolejnych zdarzeń stosowano premedykację lekami przeciwhistaminowymi i/lub steroidami lub wydłużano czas trwania wlewu;

- W najmniejszym liczbowo badaniu (*Ramaswami 2007*) **zdarzenia niepożądane (AEs)** wystąpiły u 94,6% chorych (11/13); w późniejszym okresie, kiedy do rejestru FOS włączono więcej pacjentów, i ocena obejmowała już 98 dzieci AEs raportowano u 40,8% pacjentów. W badaniu *TKT023* i jego fazie wydłużonej *TKT029* zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich ocenianych chorych (100%);
- Większość zgłaszanych AEs miała nasilenie **łagodne lub umiarkowane**;
- **Nie odnotowano AEs związanych z leczeniem zagrażających życiu i zdrowiu, ani zgonów**;
- Obserwowane AEs były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa leku Replagal;
- **AEs związane ze stosowanym leczeniem (TRAEs)**: w *TKT023* nie odnotowano takich AEs, w pozostałych badaniach TRAEs wystąpiły u 38,5% chorych (*Ramaswami 2007*), 23,5% (*Ramaswami 2012*), a w fazie wydłużonej *TKT029* u <10% pacjentów (1 etap) i >70% chorych (analiza całego drugiego etapu);
- **Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane** wystąpiły u 23,1% chorych w badaniu *Ramaswami 2007*, 16,7% w *TKT023* i 18,2% w *TKT029* (2 pacjentów), żadne nie było związane z leczeniem;
- **Z powodu AEs leczenie zakończyło** 3,1% chorych w badaniu *Ramaswami 2012*, natomiast w badaniach *TKT023* i *TKT029* żaden chory nie zakończył leczenia z takiego powodu.

## 13 Dyskusja

Choroba Fabry'ego jest schorzeniem genetycznym sprzężoną z płcią, w którym dochodzi do mutacji genu kodującego enzym lizosomalny  $\alpha$ -galaktozydazę A, znajdujący się na chromosomie X. W wyniku mutacji następuje upośledzenie aktywności enzymu, przez co dochodzi do spichrzania w organizmie glikosfingolipidu – globotriaosyloceramidu (Gb3), będącego substratem dla wspomnianego enzymu. Zwiększenie zawartości Gb3 w lizosomach komórek, szczególnie śródbłonkowych daje szereg objawów klinicznych, prowadząc ostatecznie do postępującej niewydolności nerek, serca oraz schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (*APD Aestimo 2018*).

Z uwagi na naturę choroby, leczenie przyczynowe polega głównie na prowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej oraz stosowaniu leczenia wspomagającego, łagodzącego objawy choroby. Obecnie w Europie dostępne są dwa preparaty zawierające ludzki enzym  $\alpha$ -galaktozydazę A: agalzydaza alfa (Replagal®) oraz agalzydaza beta (Fabrazyme®). Agalzydaza beta jest starszym produktem obecnym na rynku dłużej i wytwarzana jest metodami inżynierii genetycznej w komórkach jajnika chomika chińskiego. Agalzydaza alfa jest z kolei nowszym preparatem, wytwarzanym w komórkach ludzkich fibroblastów, przez co charakteryzuje się mniejszą potencjalną immunogennością (*ChPL Fabrazyme 2018, ChPL Replagal 2018*). Warto zaznaczyć, że produkt Replagal® w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (1 mg/ml.; 1 fiol. 3.5 ml; kod EAN: 5909990999514) refundowany jest w większości krajów europejskich, w tym 7 o PKB zbliżonym do Polski (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Węgry i Chorwacja).

Przedmiotem oceny niniejszego raportu jest skuteczność oraz bezpieczeństwo preparatu Replagal® w związku z wnioskowanym programem lekowym leczenia pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce. W celu identyfikacji badań pozwalających ocenić efektywność takiego leczenia w założonej populacji, wykonano przegląd systematyczny dostępnych badań. Poszukiwano badań porównujących agalzydazę alfa z placebo lub brakiem leczenia.

Wykonany przegląd systematyczny pozwolił na identyfikację wielu badań, jednak nieliczne oceniały agalzydazę alfa w porównaniu z grupą kontrolną. Biorąc pod uwagę podobieństwo obu substancji, a także rzadkie występowanie choroby, uznano, że analiza porównawcza leku z placebo/brakiem leczenia przeprowadzona podstawie badań RCT (uwzględniono badania oceniające populację przynajmniej 10 chorych) zostanie poszerzona o badania dotyczące oceny skuteczności agalzydazy beta. Ocena na podstawie badań bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez) została z kolei ograniczona do najbardziej wartościowych publikacji – oceniających agalzydazę alfa (lub ogólnie terapię ERT, agalzydazą alfa lub beta – wykluczono

badania oceniające tylko i wyłącznie agalzydazę beta) w odpowiednio licznej grupie chorych (100 lub przynajmniej 50 w przypadku badań z grupą kontrolną), w okresie obserwacji przynajmniej 1 roku (uwzględniając założone przewlekłe stosowania ERT i powikłania narastające przez całe życie). W przypadku populacji dzieci nie wprowadzono ograniczeń na liczbę populacji i czas leczenia, ze względu na brak jakichkolwiek badań spełniających takie kryteria.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu do placebo włączono 4 badania z randomizacją. Dwa z nich (*Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*) oceniały agalzydazę alfa. Biorąc pod uwagę rzadkość występowania ocenianego schorzenia i ograniczone dane kliniczne (np. małą liczbę pacjentów we wspomnianych próbach) w analizie zdecydowano uwzględnić jeszcze badania oceniające agalzydazę beta: *Banikazemi 2007* i *Eng 2001*. Dzięki temu była możliwa ocena ERT w populacji pacjentów z bólem neuropatycznym, chorych z przerostem lewej komory oraz pacjentów z objawami choroby nerek.

Na podstawie wyników badania *Schiffmann 2001* można stwierdzić, że w porównaniu do placebo zastosowanie AGA-a przez 6 miesięcy u pacjentów z bólem neuropatycznym wiąże się z istotną poprawą czynności nerek w postaci zwiększenia klirensu kreatyniny. Zaobserwowano też, że istotnemu zwiększeniu w tym okresie uległ odsetek prawidłowych kłębuszków nerkowych, natomiast frakcja kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium uległa znamiennej zmniejszeniu. W tej grupie chorych stwierdzono także znamiennej redukcję stężenia Gb3 w osoczu i osadzie moczu, a zmiany te utrzymywały się także w otwartej fazie wydłużonej, w której AGA-a była stosowana przez 48 miesięcy zarówno u pacjentów, którzy otrzymywali w fazie z podwójnym zaślepieniem AGA-a, jak i placebo. W opisywanej próbie badacze zaobserwowali też znamienne, korzystny wpływ na ocenę najsilniejszego natężenia bólu neuropatycznego w okresie bez stosowania leków przeciwbólowych, typowego natężenia bólu i jakości życia związanej z bólem. Co więcej, po wdrożeniu terapii AGA-a w ramach otwartej fazy wydłużonej u chorych z grupy placebo stwierdzono podobne, istotne zmniejszenie odczuwania zarówno typowego natężenia bólu, jak i bólu wpływającego na jakość życia. Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów leczonych w tej fazie AGA-a przez okres do 3 lat odnotowano dalszą redukcję najsilniejszego bólu oraz polepszenie jakości życia związanej z bólem. Jak podali autorzy badania, także częstość przerwania wcześniej stosowanego leczenia przeciwbólowego oraz średni czas pozostawiania bez leków przeciwbólowych wskazywał na korzystny i istotny wpływ zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej. Pozytywne zmiany obserwowano także w przypadku oceny odczucia ciepła, zimna, wibracji oraz wydzielania potu.



Z kolei u pacjentów z przerostem lewej komory, opisanych w próbie *Hughes 2008*, badanie echokardiograficzne nie wykazało istotnych różnic w ocenie grubości ściany, rozkurczowej wewnętrznej średnicy, skurczowej wewnętrznej średnicy, LVEF oraz średniej masy LV między AGA-a a PBO. Autorzy zaznaczyli jednak, że brak znamienych różnic może wynikać z wysokiej zmienności pomiarów w tej technice. Istotną różnicę w ocenie masy LV stwierdzono jednak w badaniu MRI, co wskazuje na pozytywny efekt AGA-a, ponieważ hipertrofia lewej komory obserwowana na początku badania u większości pacjentów jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych czy też przedwczesnego zgonu. Dodatkowo długotrwała terapia agalzydazą alfa doprowadziła też do znamienego zmniejszenia średniej grubości ściany tylnej oraz średniej grubości przegrody LV, wskazując na korzystne zmiany struktur sercowych. Badacze podali także, że średnia zmiana długości zespołu QRS u pacjentów leczonych AGA-a uległa znamiennej skróceniu w odniesieniu do placebo. U chorych z przerostem lewej komory obserwowano także istotną redukcję stężenia Gb3 w osoczu i osadzie moczu po terapii ERT w porównaniu do PBO. Odnotowano przy tym, że podanie chorym z grupy kontrolnej AGA-a w fazie wydłużonej próby także prowadzi do istotnej redukcji stężenia Gb3 w osoczu.

W próbie *Banikazemi 2007* w analizie ITT nie stwierdzono co prawda istotnych różnic zarówno w czasie do wystąpienia zdarzenia klinicznego ogółem, jak i zdarzeń nerkowych, sercowych czy naczyniowo-mózgowych, jednak zaobserwowano, że AGA-b u pacjentów z cechami choroby nerek wydłuża istotnie czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego ogółem w analizie przeprowadzonej w populacji PP z dopasowaniem na wyjściowe wartości proteinurii, a także w podgrupie pacjentów z eGFR wyższym niż 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz chorych ze stężeniem kreatyniny w osoczu ≤ 1,5 mg/dl. W drugim z analizowanych badań, w którym pacjentom podawano agalzydazę beta odnotowano natomiast, że jej wdrożenie skutkuje istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania braku spichrzania Gb3 w śródbłonku mikro-naczyniowym biopsji nerki. Odsetek ten zwiększył się w otwartej fazie wydłużonej badania, w której wszyscy pacjenci z fazy podwójnie zaślepionej otrzymali terapię AGA-b. Także punktacja oceniająca spichrzanie Gb3 w nerkach, sercu, skórze i ogółem uległa znamiennej obniżeniu.

W ocenie bezpieczeństwa prób z randomizacją podkreślono, że AGA-a była dobrze tolerowana przez chorych, zarówno w fazie z podwójnym zaślepieniem, jak i podczas długookresowego jej stosowania. Profil obserwowanych zdarzeń niepożądanych był zgodny z naturalnym przebiegiem schorzenia i większość z nich nie była związana z prowadzoną terapią. Najczęstszymi AEs były te związane z podaniem leku. Dodatkowo na podstawie danych z prób oceniających AGA-b stwierdzono, że oceniana interwencja w odniesieniu do placebo charakteryzowała się istotnie większą częstością bólu głowy, bólu pleców i AEs związa-

nych z leczeniem. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w fazie podwójnie zaślepionej badań, w tym pod względem częstości występowania jakichkolwiek i ciężkich AEs, podobnie jak zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii lub redukcji szybkości wlewu albo tymczasowego przerwania leczenia. Nie stwierdzono również znamiennych różnic w ryzyku zgonu pacjenta między AGA-b i PBO.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano kilka rejestrów medycznych, obejmujących pacjentów z chorobą Fabry'ego. Tworzenie rejestrów w przypadku chorób rzadkich jest zalecanym postępowaniem i jedyną drogą dzięki objęciu obserwacją większości zdiagnozowanych chorych do poznania przebiegu choroby, określenia częstości powikłań oraz określenia efektywności klinicznej leczenia przyczynowego. Należy również podkreślić, że biorąc pod uwagę zróżnicowanie obrazu klinicznego choroby u poszczególnych pacjentów, pełna ocena skuteczności leczenia jest dodatkowo utrudniona. Najczęściej przytaczanym w literaturze rejestrem był *Fabry Outcome Survey (FOS)*, duży międzynarodowy rejestr założony w 2001 roku przez firmę Shire, producenta preparatu Replagal®, który obecnie obejmuje największą populację chorych z chorobą Fabry'ego (do 15 listopada 2012 roku rejestr ten obejmował 2477 chorych, według danych z publikacji *Beck 2018*). Oprócz rejestru FOS, zidentyfikowano również mniejsze, narodowe rejestry: kanadyjski oraz holenderski, prowadzone na potrzeby monitorowania choroby Fabry'ego w danym kraju. Tylko w dwóch badaniach z tej grupy przedstawiono porównawczą ocenę agalzydazy alfa z kohortą chorych nieleczonych. Ogółem, badania te wskazywały na korzystny efekt leczenia w porównaniu do jego braku – odnotowano mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zdarzeń w przebiegu choroby Fabry'ego oraz poprawę parametrów nefrologicznych oraz kardiologicznych, jednak ograniczenia metodologiczne (retrospektywne porównanie z grupami kontrolnymi różnych badań w próbie *Beck 2015* oraz uwzględnienie problematycznej kohorty z naturalnym przebiegiem choroby w badaniu *Rombach 2013*) tych badań nie pozwoliły na wiarygodną ocenę statystyczną różnic między grupami leczonymi i nieleczonymi. Niemniej jednak, wyniki tych badań wskazują na podobne trendy, co w badaniach z randomizacją, a dodatkowo wskazują na korzystny profil leczenia w dłuższym okresie obserwacji (ponad 5 lat), gdyż nie obserwowano zmniejszenia efektywności terapii czy pogorszenia profilu bezpieczeństwa w kolejnych latach leczenia. Informacje na temat bezpieczeństwa terapii na podstawie badań z rejestrów są ograniczone, gdyż bezpieczeństwo rzadko stanowiło przedmiot oceny w tych badaniach – z dostępnych danych wynika jednak, że poszczególne zdarzenia niepożądane nie są częste, a zdarzenia ciężkie czy zgony występują rzadko. Najczęściej obserwowano reakcje związane z wlewem, które w większości przypadków były łagodne i przejściowe.

Dane z rejestru FOS posłużyły również do oceny skuteczności i bezpieczeństwa agalzydazy alfa w populacji pediatrycznej, która została przedstawiona w osobnej analizie w ramach niniejszego raportu. W tej ocenie uwzględniono 3 publikacje oparte o dane z rejestru FOS, oraz trzy publikacje prezentujące wyniki z otwartego, wieloośrodkowego prospektywnego badania klinicznego bez grupy kontrolnej. Ocena w populacji dzieci jest istotna z punktu widzenia niniejszej analizy, z uwagi na zapis programu lekowego dopuszczający do terapii dzieci od 7 roku życia, jeśli były u nich obecne powikłania związane z układem pokarmowym. Ocena w populacji pediatrycznej była utrudniona z uwagi na odmienny sposób prezentacji wyników oraz rozbieżność w ocenianych punktach końcowych między uwzględnionymi badaniami, a także z powodu małej liczebności grup ocenianych w poszczególnych badaniach. Ogółem można stwierdzić zmniejszenie nasilenia bólu według skali BPI; nie obserwowano ciężkiego bólu, a jedynie łagodny. W przypadku chłopców z eGFR poza normą, obserwowano poprawę wyniku; w przypadku dziewczynek najczęściej wyniki były prawidłowe i nie obserwowano ich pogorszenia w trakcie terapii. U dzieci z wynikiem LVMi poza granicami normy, po leczeniu ERT obserwowano normalizację wyniku. W zakresie objawów żołądkowo-jelitowych, obserwowano zmniejszenie częstości występowania biegunki oraz nie stwierdzano nowych jej przypadków w trakcie terapii ERT, ogółem obserwowano zmniejszenie nasilenia i częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Włączone do raportu badania korespondowały z kryteriami wnioskowanego programu lekowego dotyczącego preparatu Replagal®. W głównych próbach z randomizacją uwzględniono odpowiednie populacje pacjentów – do badań z zastosowaniem agalzydazy alfa (*Schiffmann 2001* i *Hughes 2008*) włączono tylko hemizygotycznych mężczyzn z chorobą Fabry'ego, potwierdzoną oceną deficytu aktywności alfa-agalzydazy A oraz badaniem genotypowym. Także w większości pozostałych prób u chorych oceniana jednostka chorobowa została zdiagnozowana na podstawie badań biochemicznych (mężczyźni) i genetycznych (heterozygotyczne kobiety), co jest zgodne z aktualnymi wytycznymi. W poszczególnych badaniach oceniano wyjściowo różne powikłania narządowe (często o różnej definicji) związane ze spichrzeniem w organizmie Gb3. Część prób była ukierunkowana na ocenę konkretnych objawów choroby Fabry'ego (jak w przypadku większości badań RCT – bólu neuropatycznego, przerostu lewej komory serca oraz objawów choroby nerek w postaci różnych powikłań nefrologicznych), ale nie ograniczała się tylko do nich i przedstawiała także informacje o efektach zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej dotyczących innych narządów (u chorych występowały równolegle różne powikłania i były oceniane w próbach klinicznych, nawet jeżeli kryterium włączenia było konkretne powikłanie narządowe). Pomimo, iż próby z randomizacją nie odzwierciedlały całego szerokiego spektrum powikłań będących rezultatem analizo-

---

wanego schorzenia, dzięki włączeniu dodatkowych badań bez randomizacji i rejestrów klinicznych, w raporcie udało się przedstawić wyniki w populacjach odpowiadających jak najszerszemu obrazowi klinicznemu choroby Fabry'ego (w tym również ocenę powikłań związanych z układem pokarmowym u pacjentów w wieku < 19 lat).

## 14 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W wyniku przeglądu systematycznego do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa AGA-a włączono jedynie dwa badania RCT: *Schiffmann 2001* i *Hughes 2008* – z uwagi na to, że próby te były przeprowadzone w małej populacji pacjentów (łącznie 41 chorych) oraz biorąc pod uwagę rzadkość występowania ocenianego schorzenia, wyniki z tych badań zdecydowano się uzupełnić danymi z badań oceniających AGA-b (*Banikazemi 2007* i *Eng 2001*) w łącznej populacji 140 pacjentów, celem ogólnej oceny efektywności klinicznej enzymatycznej terapii zastępczej; we wszystkich tych badaniach po zakończeniu fazy z podwójnym zaślepieniem chorym z obu grup umożliwiono udział w otwartej fazie wydłużonej, dzięki czemu dostępne były wyniki o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanej terapii w dłuższym okresie obserwacji.

Przy ocenie tego ograniczenia należy uwzględnić – poza faktem, że choroba Fabry’ego jest zaliczana do schorzeń rzadkich i charakteryzuje się bardzo zróżnicowanym obrazem klinicznym – że występowanie poszczególnych powikłań narządowych jest wysoce zmienne osobniczo w zależności od podłoża genetycznego, a także od płci i wieku ocenianej grupy pacjentów. Prowadzi to do dodatkowych ograniczeń odnośnie możliwości całościowej oceny wpływ enzymatycznej terapii zastępczej na poszczególne, różnorodne powikłania narządowe. Przez to też znacząca część wyników w badaniach dotyczy zastępczych punktów końcowych (stężenie Gb3 lub spichrzanie Gb3), ewentualnie oceny czynności nerek czy parametrów sercowych, natomiast są ograniczone dane odnośnie oceny śmiertelności lub istotnych klinicznie punktów końcowych – jedynie w próbie *Banikazemi 2007* przedstawiono dane na temat oceny czasu do wystąpienia poszczególnych zdarzeń klinicznych (sercowych, nerkowych i mózgowo-naczyniowych).

- Obraz kliniczny choroby Fabry’ego w populacji dzieci jest mało specyficzny i różni się od populacji osób dorosłych – występują przede wszystkim objawy ze strony układu pokarmowego i objawy związane z bólem neuropatycznym. U osób bez charakterystycznego wywiadu rodzinnego, rozpoznanie jest często opóźnione w czasie i stawiane dopiero w wieku dorosłym, kiedy obserwowane są już istotne powikłania narządowe. Mało jest więc danych w populacji dzieci, a porównawczą ocenę dodatkowo utrudniają odmiennie prezentowane punkty końcowe. Są to badania jednoramienne (z ewentualną analizą w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć), z obserwacjami zmian w trakcie leczenia w stosunku do oceny wyjściowej. Wyniki leczenia ERT prezentowane są

w małej liczebnej populacji (często poniżej 20 pacjentów), co utrudnia albo wręcz uniemożliwia ocenę istotności statystycznej obserwowanej zmiany (o czym informują sami autorzy badań).

- Większość odnalezionych badań opracowanych na podstawie rejestrów danych medycznych dotyczyła rejestru FOS, więc pomimo nieco różnych kryteriów włączenia/wykluczenia w poszczególnych badaniach i ocenie różnych aspektów choroby, część pacjentów została uwzględniona jednocześnie w kilku publikacjach, co może ograniczać ich wzajemne porównanie;
- Tylko w dwóch badaniach na podstawie rejestrów przeprowadzono analizę porównawczą z kohortą nie otrzymującą terapii ERT, co ogranicza możliwość porównawczej oceny terapii ERT vs brak terapii poza badaniami RCT;
- W badaniach na podstawie rejestru z grupą kontrolną starano się zminimalizować różnice między kohortami leczonych/nieleczonych chorych, jednak istniała pewna niewielka heterogeniczność mogąca przekładać się na wyniki końcowe porównania – niemniej jednak, wykonano dodatkowe analizy wrażliwości oceniające wpływ tych różnic na wynik;
- W próbie *Beck 2015* jako grupę kontrolną uwzględniono kohorty z kilku innych badań, gdyż kohorta nieleczona z rejestru FOS w niewielkim stopniu spełniała przyjęte kryteria włączenia ERT – z uwagi na ten fakt, porównawczą ocenę wykonano dla znacznie mniejszej populacji, niż ogólnie uwzględnieni w próbie chorzy z rejestru FOS;
- W badaniu *Rombach 2013* przeprowadzono porównanie z grupą kontrolną z tego samego rejestru (rejestr holenderski), jednak analizę porównawczą ograniczono tylko do jednego punktu końcowego – oceny częstości występowania klinicznie istotnego zdarzenia w przebiegu choroby Fabry'ego;
- Badanie *Beck 2018* przedstawiało najnowsze dane z rejestru FOS, jednak oceniono w nim tylko częstość występowania klinicznie istotnego zdarzenia, więc wyniki innych punktów końcowych dla największej kohorty ocenionej w ramach rejestru FOS nie są obecnie dostępne.

## 15 Wnioski końcowe

Choroba Fabry'ego jest ultraradką chorobą spichrzeniową leczoną przyczynowo za pomocą ERT. Aktualnie w polskich warunkach, ze względu na brak refundacji takiego leczenia i wysokie jego koszty brak jest dostępu do jakiegokolwiek leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na chorobę Fabry'ego stanowi więc niezaspokojoną potrzebę, która wymaga wprowadzenia rozwiązań ogólnie regulowanych przez państwo. Odpowiedzią może być umieszczenie leku Replagal® na liście leków refundowanych.

Agalzydaza alfa (Replagal®), ludzka  $\alpha$ -galaktozydaza A wytwarzana techniką inżynierii genetycznej w hodowli komórek ludzkich, w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór enzymu lizosomalnego  $\alpha$ -galaktozydazy A) zmniejsza stężenie globotriaosyloceramidu (Gb3) w surowicy i osadzie moczu, a także jego spichrzenie w poszczególnych tkankach. Prowadzi także do stabilizacji czynności nerek i wydłużenia czasu progresji do wystąpienia schyłkowej choroby nerek, a także do wystąpienia istotnych powikłań narządowych (nerkowych, sercowych, mózgowo-naczyniowych lub zgonu), ponadto prowadzi do zmniejszenia masy lewej komory serca, zmniejszenia bólu neuropatycznego i zużycia leków przeciwbólowych oraz do redukcji objawów żołądkowo-jelitowych. Stosowanie leku wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów.

Ze względu na ultraradki charakter schorzenia i różnicowany obraz kliniczny w zależności od podłoża genetycznego i płci, analiza kliniczna została poszerzona o ogólną ocenę skuteczności enzymatycznej terapii zastępczej, uwzględniając także agalzydazę beta. Obserwowaną skuteczność potwierdzają duże długookresowe badania prowadzone na podstawie rejestrów medycznych. Wykazano również skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo enzymatycznej terapii zastępczej w populacji dzieci.

Lek charakteryzuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany przez pacjentów, również w trakcie długookresowego stosowania. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były te związane z dożylnym wlewem leku.

## 16 Załączniki

### 16.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 16.1.1 Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 102. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)</b>				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)</b>				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				



Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)</b>				

Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?

^ ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

### 16.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 103. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

#### Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup>

#### Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

#### Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 16.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 104. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

## Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

### 16.1.4 Skala AMSTAR

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- o rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- o odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- o uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- o poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 105. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> <li>• ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)</li> </ul> <p><u>Komentarz:</u> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.</p>
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	<p>Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć</li> <li>• strategia wyszukiwania</li> <li>• kryteria włączenia i wykluczenia</li> <li>• ocena ryzyka błędu systematycznego</li> </ul>	<p>Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności</li> <li>• uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu</li> </ul>
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	<p>W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT</li> <li>• uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT</li> <li>• uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT</li> </ul>
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukano <math>\geq 2</math> bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)</li> <li>• podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li>• w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedsta-</li> </ul>	<p>Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań</li> <li>• przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li>• konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li>• gdzie zasadne, przeszukano szarą literatu-</li> </ul>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		wiono uzasadnienie takiego postępowania	rę† <ul style="list-style-type: none"> <li>wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu</li> </ul>
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone</li> <li>2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskały dobrą zgodność (≥ 80%†), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę</li> </ul>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskali konsensus w przypadku wystąpienia różnic</li> <li>1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%†</li> </ul>
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań</li> </ul>
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja</li> <li>interwencja</li> <li>komparatory</li> <li>punkty końcowe</li> <li>metodykę badań (<i>studies design</i>)</li> </ul>	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych^: <ul style="list-style-type: none"> <li>szczegółowo populację</li> <li>szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne)</li> <li>warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>)</li> <li>ramy czasowe okresu obserwacji</li> </ul>
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: <ul style="list-style-type: none"> <li>nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>)</li> </ul> oraz <ul style="list-style-type: none"> <li>braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)</li> </ul>	<b>RCTs</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: <ul style="list-style-type: none"> <li>nieprawidłowej techniki randomizacji</li> </ul> oraz <ul style="list-style-type: none"> <li>selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</li> </ul> <b>nie-RCT</b>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		Ocena RoB wynikającego z: • obecności czynników zakłócających oraz • błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: • metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz • selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	• podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: • przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie • zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi • zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: • przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie • zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi • dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających • przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review</i>	–	• przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub • autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>		syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB</li> </ul> lub <ul style="list-style-type: none"> <li>jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu</li> </ul>
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu</li> </ul> lub <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu</li> </ul>
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów</li> </ul> lub <ul style="list-style-type: none"> <li>autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

### 16.1.5 Narzędzie Brief Pain Inventory (BPI)

Kwestionariusz BPI jest sprawdzonym narzędziem opracowanym w celu uchwycenia "sensorycznego/zmysłowego" (sensory) wymiaru bólu za pomocą numerycznej skali oceny w zakresie 0-10. Zmienność



bólu w czasie oceniania jest 4-stopniowo, a ocena wpływu na codzienne funkcjonowanie jest 7-elementowa. Narzędzie ocenia zarówno nasilenie bólu jak i jego wpływ na codzienną aktywność, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 – najsilniejszy ból (Cleeland 1994).

### 16.1.6 Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form – 36*) jest jednym z najczęściej stosowanym sposobem oceny jakości życia w chorobie. Składa się on z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu domen: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiaru psychicznego MCS (*Mental Component Score*), w których uzyskać można odpowiednio 103 oraz 68 punktów. Łącznie, ocena według kwestionariusza SF-36 pozwala osiągnąć maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia. Z kolei wynik minimalny to najgorsza osiągalna jakość życia (Lillegraven 2007). Zmiana w kierunku **wyższych** wartości oznacza **poprawę** samooceny jakości życia.

#### 16.1.1 Kwestionariusz McGill'a

Skrócony kwestionariusz McGill'a (SF-MPQ) został zaprojektowany do oceny bólu (Melzack 1987). Składa się z 15 deskryptorów (11 czuciowych, 4 afektywnych), które oceniane są: 0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie. SF-MPQ uwzględnia również wskaźnik nasilenia bólu w danym momencie (PPI, z ang. *Present Pain Intensity*) ze standardowego kwestionariusza MPQ i wizualną skali analogowej (VAS, z ang. *Visual Analogue Scale*). Wyniki znajdują się w zakresie: 0 do 45 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie bólu.

#### 16.1.2 Stadia zaawansowania przewlekłej choroby nerek (CKD)

Tabela 106. Stadia przewlekłej choroby nerek (CKD) wg KDIGO 2012; Myśliwiec 2017.

Kategoria	GFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Nazwa opisowa
1A	>130	hiperfiltracja
1B	90-130	prawidłowa czynność nerek
2	60-89	łagodne upośledzenie czynności nerek
3A	45-59	umiarkowane upośledzenie czynności nerek

---

Kategoria	GFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Nazwa opisowa
3B	30-44	umiarkowane do ciężkiego upośledzenie czynności nerek
4	15-29	ciężkie upośledzenie czynności nerek
5	<15 lub dializoterapia	schyłkowa niewydolność nerek

## 16.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 107. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizami.

<i>El Dib 2017</i>	<i>El Dib 2016</i>	<i>Pisani 2017</i>	<i>Rombach 2014</i>	<i>Alegria 2012</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>				
<b>SPEŁNIONO*</b> * precyzyjne dane o interwencji (droga podania, częstotliwość, dawka) podano w sekcji metodyki statystycznej ( <i>statistical analysis</i> )	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>				
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak informacji nt. protokołu.	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> Oświadczono, że badanie zostało zaprojektowane zgodnie z wytycznymi <i>the Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)</i> .	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak informacji nt. protokołu.	<b>SPEŁNIONO</b> Podano, że PS przeprowadzono na podstawie przewodnika <i>Cochrane Collaboration</i> .
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b> Wybrano wyłącznie badania obserwacyjne rzeczywistej praktyki klinicznej (badania kohortowe), ponieważ: • badania RCT zostały już uwzględnione w innym PS, • dostarczyły dane nt. ważnych dla pacjenta skutków zdrowotnych – <i>patient-important outcomes</i> – których nie dostarczyły badania RCT • cechują się dłuższym okresem obserwacji i znacznie większą liczebnością grup.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączono wyłącznie RCT bez uzasadnienia.	<b>Nie ma zastosowania</b> Domena nie podlega ocenie, włączano badania bez restrykcji ich rodzaju (RCT/nieRCT).	<b>Nie ma zastosowania</b> Rodzaj włączanych badań nie ograniczał się wyłącznie do badań RCT.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączono wyłącznie RCT bez uzasadnienia.
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukano 4 bazy danych, w tym PubMed, przedstawiono strategię wyszukiwania i słowa kluczowe; nie wprowadzono restrykcji dot. języka, rodzaju badań i statusu publikacji.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Przeszukano 2 bazy danych, w tym Medline, przedstawiono strategię wyszukiwania i słowa kluczowe; wprowadzono restrykcje językowe (j. ang.), i statusu publikacji (badania opublikowane w postaci pełnych tekstów) bez ich uzasadnienia.	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukano 3 bazy danych (w tym Medline i LILACS), podano strategię wyszukiwania i słowa kluczowe, nie nadmieniono o restrykcjach językowych.

<i>El Dib 2017</i>	<i>El Dib 2016</i>	<i>Pisani 2017</i>	<i>Rombach 2014</i>	<i>Alegra 2012</i>
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>				
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO bd.	SPEŁNIONO
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>				
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>				
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przyczyny wykluczenia oraz bibliografię podano w sekcji referencji	Przyczyny wykluczenia oraz referencja podano w sekcji referencji			
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>				
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badaniu pierwotnym, związanych w szczególności z:</b>				
<u>dla badań RCT:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem</li> </ul>				
<u>dla badań bez randomizacji:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]</li> </ul>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Zaplanowano wykonanie analiz wrażliwości ze względu na wiek, płeć, fenotyp choroby, długość okresu obserwacji, jednak ze względu na ograniczoną ilość badań możliwe było wykonanie wyłącznie analizy ze względu na wiek. Wyniki uznawano za niespójne w przypadku wystąpienia > 3% różnicy w proporcjach pacjentów w analizie głównej a analizami wrażliwości.	Oceniono RoB związane z: <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizacją</li> <li>zaślepieniem procesu przydzielania do grup</li> <li>potrójnym zaślepieniem</li> <li>niekompletnością danych</li> <li>selektywnością raportowanych wyników</li> </ul> innymi rodzajami RoB	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jako czynniki zakłócające wskazano wysoką heterogeniczność populacji oraz krótki okres przerwy pomiędzy przejściem z jednej terapii na drugą.</li> </ul> Wskazano również różnice w dawkowaniu (część pacjentów z standardowej dawki AGA-b przeszli bezpośrednio na AGA-a, u innych natomiast zastosowano najpierw redukcję dawki AGA-b a następnie zmianę terapii na AGA-a.	Zwrócono uwagę na małą liczbę mężczyzn w podgrupie z GFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , a między grupami istnieje heterogeniczność.	Jakość metodologiczna badań została oceniona za pomocą zmodyfikowanej skali Jadad.
<b>Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]</b>				
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Wykonano metaanalizę odsetków pacjentów z u których analizowane były dychotomiczne punkty końcowe. Ze względu na spodziewane kliniczne i metodologiczne różnice pomiędzy włączonymi badaniami (obliczono wartość charakterystyki I <sup>2</sup> , istotność założono dla I <sup>2</sup> > 50%, p < 0,1) zastosowano		Analiza statystyczna została wykonana na podstawie wytycznych stworzonych przez Cochrane Collaboration.  Zastosowano model efektów stałych lub losowych w zależności od wartości współczynnika I <sup>2</sup> : (I <sup>2</sup> > 50% – model efektów losowych, pozostałe – model efektów stałych).	Synteza danych w metaanalizie przy użyciu modelu efektów losowych.  Analizę heterogeniczności wyników poszczególnych badań oceniono za pomocą charakterystyki Q.	Synteza danych w metaanalizie przy użyciu modelu efektów stałych (metoda Peto) lub losowych (metoda DerSimonian-Laird) w zależności od wyniku testu Q i wartości I <sup>2</sup> . Opisano heterogeniczność występującą pomiędzy włączonymi do metaanaliz badaniami.

<i>El Dib 2017</i>	<i>El Dib 2016</i>	<i>Pisani 2017</i>	<i>Rombach 2014</i>	<i>Alegra 2012</i>
wano model efektów losowych (z ang. random effect model).				
Złożone punkty końcowe oceniono przy pomocy regresji liniowej.				
<b>Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]</b>				

**SPEŁNIONO**

Wykonano analizę heterogeniczności diagnozując występowanie jej pomiędzy wszystkimi włączonymi badaniami (przyczyny: różnice kliniczne i metodologiczne)

Stwierdzono, że większość badań nie zawierała wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych.

Potrzebne wyniki pojedynczego pacjenta różnych publikacjach zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia błędu typu I.

**SPEŁNIONO****SPEŁNIONO**

Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy:

- znikomo mała liczba pacjentów włączonych do każdego z badań
- względnie krótki okres obserwacji niepozwalający na detekcję AEs przy zmianie interwencji z AGA-b na AGA-a
- szeroki zakres zmienności charakterystyk populacji w badaniach, czasu leczenia oraz ocenianych punktów końcowych (wysoka heterogeniczność)
- mała liczba zdarzeń klinicznych

**SPEŁNIONO**

Sprawdzono, czy w badaniach pierwotnych rozwiązano kwestie związane z RoB dot.:

- procesu uczestnictwa w badaniu (z ang. *study participation*)
- przepływu chorych
- pomiaru czynników prognostycznych
- pomiaru punktów końcowych
- oceny czynników zakłócających (z ang. *confounding*)
- analizy

**SPEŁNIONO**

Przed wykonaniem syntezy danych wykonywano test heterogeniczności uzyskując niską lub zerową heterogeniczność.

**Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]****SPEŁNIONO**

Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy:

- Analizowane grupy pacjentów leczonych AAGA-a, AGA-b i nieleczonych były różnorodne (AGA-b N = 3 598 vs AGA-a N = 2 840)
- W niektórych badaniach brak danych z wydłużonego okresu obserwacji
- Pacjenci włączeni do badań różnili się znacząco fenotypu, wyjściowego stopnia ciężkości choroby (różnice w metodyce)
- Do metaanalizy włączono jedynie 50,7% z odnalezionych badań ze względu na trud-

**SPEŁNIONO****SPEŁNIONO**

Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy:

- znikomo mała liczba pacjentów włączonych do każdego z badań
- względnie krótki okres obserwacji niepozwalający na detekcję AEs przy zmianie interwencji z AGA-b na AGA-a
- szeroki zakres zmienności charakterystyk populacji w badaniach, czasu leczenia oraz ocenianych punktów końcowych (wysoka heterogeniczność)
- mała liczba zdarzeń klinicznych

**SPEŁNIONO**

Zwrócono uwagę na małą liczbę mężczyzn w podgrupie z GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a między grupami istnieje heterogeniczność.

**SPEŁNIONO**

Wskazano, że:

- wysoka heterogeniczność niektórych punktów końcowych (związanych z odkładaniem się GB-3, śmiercią, udarem mózgu) uniemożliwiła syntezę odnoszących się do nich danych
- pacjenci rejestrowani byli do badań będąc w różniących się od siebie stadiach choroby
- wyniki PS odnosi się do pacjentów > 16 roku życia, więc nie mogą być poszerzone na całą populację chorych
- moc statystyczna uzyskanych wyników jest niska ze względu na małą liczbę chorych

<i>El Dib 2017</i>	<i>El Dib 2016</i>	<i>Pisani 2017</i>	<i>Rombach 2014</i>	<i>Alegria 2012</i>
<p>ność rozczytania pozostałych oraz nieobecność istotnych dla pacjenta wyników (głównych punktów końcowych)</p> <p>RoB związany z wielokrotnym publikowaniem wyników tego samego badania oraz włączanie wyników pacjentów, które wprowadzono do dwóch różnych rejestrów medycznych (FOS i Fabry Registry)</p>				
<b>Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]</b>				
<p><b>NIE SPEŁNIONO</b></p> <p>Zwrócono uwagę na heterogeniczność związaną z różnicami metodologicznymi i klinicznymi pomiędzy włączonymi badaniami.</p>	<b>SPEŁNIONO</b>	<p style="text-align: center;"><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Przedstawiono i przedyskutowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szeroki zakres zmienności charakterystyk populacji w badaniach, czasu leczenia oraz ocenianych punktów końcowych (wysoka heterogeniczność)</li> </ul>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]</b>				
<p><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Zaplanowano wykonanie wykresu lejkowego, jednak nie było to możliwe z powodu włączenia &lt; 15 badań.</p>	<p style="text-align: center;"><b>SPEŁNIONO</b></p> <p>Zaplanowano wykonanie wykresu lejkowego, jednak nie było to możliwe ze względu na niewystarczającą liczbę włączonych do PS badań.</p>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
		bd.	bd.	bd.
<b>Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
NISKA	WYSOKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

## 16.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania z randomizacją	
<b>Hughes 2008</b>	Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. <i>Heart (british cardiac society)</i> 2008; 94(2):153-158
<b>Schiffmann 2001</b>	Schiffmann R, Kopp JB, Austin 3rd HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE and Brady RO (2001) Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 285:2743-2749.
<b>Schiffmann 2003</b>	"Schiffmann R, Floeter M K, Dambrosia J M, Gupta S, Moore D F, Sharabi Y, Khurana R K, Brady R O. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. <i>Muscle Nerve</i> 2003; 28:703-10"
<b>Schiffmann 2006</b>	Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006; 21(2):345-354
<b>Banikazemi 2007</b>	Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ, Banikazemi M, Barranger JA, Bichet DG, Bodensteiner D, Bultas J, Bushinsky D, Charrow J, Desnick RJ, Eng CM, Erbe RW, Fernhoff P, Finkel R, Greenstein RM, Grubits J, Hopkin RJ, McDonald M, Packman S, Ronald Scott C, Sims KB, Tytki-Szymanska A, Waldek S, Warnock DG, Weinreb N, West ML, Wilcox WR, Whitley CB, Wyatt P, Abichandani R, Burke A, Cintron R, Fitzgerald L, Goldberg M, Horgan E, Mackey D, Moscicki R, O'Brien F, Richards S, Tandon PK, Sung CC-C. Agalsidase-beta therapy for advanced fabry disease: A randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2007; 146(2):77-86
<b>Eng 2001</b>	Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE and Desnick RJ (2001) Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. <i>NEngl J Med</i> 345:9-16.
<b>Germain 2007</b>	Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007; 18(5):1547-1557
<b>Wilcox 2004</b>	Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. <i>Am J Hum Genet</i> 2004; 75(1):65-74
Badania na podstawie rejestrów medycznych	
<b>Beck 2004</b>	Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. <i>Eur J Clin Invest</i> 2004; 34(12):838-844
<b>Hoffmann 2005</b>	Hoffmann B, Garcia De Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: Data from FOS (Fabry Outcome Survey). <i>J Med Genet</i> 2005; 42(3):247-252
<b>Mehta 2009</b>	Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. <i>Lancet</i> 2009; 374(9706):1986-1996

<b>Feriozzi 2009</b>	Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with fabry disease. <i>Am J Nephrol</i> 2009; 29(5):353-361
<b>Hughes 2011</b>	Hughes DA, Barba Romero MA, Hollak CE, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS--the Fabry Outcome Survey. <i>Mol Genet Metab</i> 2011; 103(3):207-214
<b>Feriozzi 2012</b>	Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2012; 7(1):60-69
<b>Beck 2015</b>	Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West M, Wijatyk A, Giugliani R. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. <i>Mol Genet Metab Rep</i> 2015; 3:21-27
<b>Beck 2018</b>	Beck M, Hughes D, Kampmann C, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West ML, Giugliani R. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using de-constructed composite events. <i>Mol Genet Metab Rep</i> 2018; 14:31-35
<b>Rombach 2013</b>	Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: Effectiveness on kidney, heart and brain. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2013; 8(1)
<b>Sirrs 2010</b>	Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, Casey R, Lemoine K, Flowerdew G, Sinasac DS, West ML. Base-line characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. <i>Mol Genet Metab</i> 2010; 99(4):367-373
<b>Sirrs 2014</b>	Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JT, Lemoine K, Doucette S, West ML. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. <i>Mol Genet Metab</i> 2014; 111(4):499-506

#### Badania bez randomizacji

<b>Arends 2018</b>	Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Bichet DG, Khan A, Iwanochko M, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, West ML, Hughes DA, Hollak CEM. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. <i>J Med Genet</i> . February 2018. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104863.
<b>Goker-Alpan 2015</b>	Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, Lien YH, Weinreb N, Wijatyk A, Chang P, Martin R. Effect and Tolerability of Agalsidase Alfa in Patients with Fabry Disease Who Were Treatment Naive or Formerly Treated with Agalsidase Beta or Agalsidase Alfa. <i>JIMD Rep</i> 2015; 23:7-15

#### Badania w populacji dzieci chorych na FD

<b>Ramaswami 2007</b>	Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, Santus F, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. <i>Acta Paediatr</i> 2007; 96(1):122-127
<b>Hoffmann 2007a</b>	Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2007; 5(12):1447-1453
<b>Ramaswami 2012</b>	Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, Kalkum G, Kampmann C, Beck M. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. <i>Clin Genet</i> 2012; 81(5):485-490
<b>TKT023 (Ries 2006)</b>	Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, Pastores G, Lien YH, Kampmann C, Brady RO, Beck M, Schiffmann R. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. <i>Pediatrics</i> 2006; 118(3):924-932
<b>TKT029 (Schiffmann)</b>	Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, Pastores GM, Kampmann C, Ries M, Clarke JT. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in chil-

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego



- 
- 2010) dren with Fabry disease. *J Pediatr* 2010; 156(5):832-7, 837.e1
- TKT029 (Schiffmann 2014)** Schiffmann R, Pastores GM, Lien YH, Castaneda V, Chang P, Martin R, Wijatyk A. Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:169

## 16.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, Pastores GM, Logan S. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. <i>J Inher Metab Dis</i> 2014; 37(6):969-978	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniono chorych otrzymujących ogólnie terapię ERT, bez wyróżnienia grup leczonych agalzydazą alfa lub beta
Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Vaz FM, Van Kuilenburg ABP, Wanner C, Hollak CEM. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. <i>PLoS ONE</i> 2017; 12(8)	Nieprawidłowy rodzaj badania - zbyt krótki okres obserwacji (średnio 6,3 miesiące)
Arends M, Wijburg FA, Wanner C, Vaz FM, Kuilenburg ABP, Hughes DA, Biegstraaten M, Mehta A, Hollak CEM, Langeveld M. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease. <i>Molecular genetics and metabolism (no pagination)</i> , 2017 2017; Date of Publication: March 18	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena ogólnie ERT u chorych rozpoczynających leczenie przed 25 rokiem życia i po nim, porównanie tych dwóch podgrup; brak wyników skuteczności oddzielnie dla ocenianych leków
Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. <i>J Inher Metab Dis</i> 2003; 26(7):617-627	Nieprawidłowy rodzaj badania - zbyt krótki okres obserwacji (41 tygodni), zbyt mała liczba chorych (N=15)
Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: Clinical response to enzyme replacement therapy. <i>Mol Genet Metab</i> 2005; 85(4):255-259	Nieodpowiednia metodyka badania - zbyt mała wielkość próby - opis 4 mężczyzn w wieku 17-40 lat z klasyczną postacią FD i ciężkimi objawami żołądkowo-jelitowymi, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych dla ERT (otrzymywali Fabrazyme)
Barbey F, Livio F. Safety of enzyme replacement therapy. 2006	Opracowanie wtórne, w którym opisano bezpieczeństwo terapii ERT
Bazan-Socha S, Miszański-Jamka T, Petkow-Dimitrow P, Musiał J. [Clinical stability of Fabry disease in 54 months' enzyme replacement therapy--follow-up of the first Polish study]. <i>Pol Arch Med Wewn</i> 2007; 117(5-6):260-265	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 2 przypadków; polskie wyniki terapii Fabrazyme u dwóch dorosłych braci z chorobą Fabry'ego
Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppe S, Machann W, Hahn D, Wanner C, Strotmann J, Sandstede J. Impact of Enzyme Replacement Therapy on Cardiac Morphology and Function and Late Enhancement in Fabry's Cardiomyopathy. <i>Am J Cardiol</i> 2006; 97(10):1515-1518	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=35), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Benichou B, Goyal S, Sung C, Norfleet AM, O'Brien F. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. <i>Mol Genet Metab</i> 2009; 96(1):4-12	Nieprawidłowy rodzaj badania - ocena ryzyka pojawienia się przeciwciał skierowanych przeciwko agalzydazie alfa na podstawie danych z połączonych badań pierwotnych
Biancini GB, Jacques CE, Hammerschmidt T, de Souza HM, Donida B, Deon M, Vairo FP, Lourenço CM, Giugliani R, Vargas CR. Biomolecules damage and redox status abnormalities in Fabry patients before and during enzyme replacement therapy. <i>Clin Chim Acta</i> 2016; 461:41-46	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena procesów metabolicznych (m.in. stężenie wolnych rodników, peroksydacja lipidów)
Biegstraaten M, Binder A, Maag R, Hollak CEM, Baron R, Van Schaik IN. The relation between small nerve fibre function, age, disease severity and pain in Fabry disease. <i>Eur J Pain</i> 2011; 15(8):822-829	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=30), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. <i>J Inher Metab Dis</i> 2006; 29(4):572-579	Nieprawidłowy rodzaj badania - za mała liczba chorych w badaniu (< 10); badanie RCT porównujące Fabrazyme vs placebo w populacji 6 chorych na FD
Bongiorno MR, Pistone G, Aricò M. Fabry disease: Enzyme replacement	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 4 przypadków, zbyt krótki okres

Referencja	Przyczyna wykluczenia
therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(6):676-679	obserwacji (12 tygodni)
Borgwardt L, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Ballegaard M, Meldgaard Lund A. Fabry disease in children: Agalsidase-beta enzyme replacement therapy. Clin Genet 2013; 83(5):432-438	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 10 dzieci i nastolatków leczonych produktem Fabrazyme (ocena mniej niż 100 pacjentów)
Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. Kidney Int 2006; 69(7):1216-1221	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=26), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Cabrera G, Politei J, Antongiovani N, Amartino H. Effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Long term experience in Argentina. Mol Genet Metab Rep 2017; 11:65-68	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=39), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Chen K-H, Chien Y, Wang K-L, Leu H-B, Hsiao C-Y, Lai Y-H, Wang C-Y, Chang Y-L, Lin S-J, Niu D-M, Chiou S-H, Yu W-C. Evaluation of Proinflammatory Prognostic Biomarkers for Fabry Cardiomyopathy With Enzyme Replacement Therapy. Can J Cardiol 2016; 32(10):1221.e1-1221.e9	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena zapalnych biomarkerów jako czynników predykcyjnych kardiomiopatii w przebiegu choroby Fabry'ego
Choi JH, Cho YM, Suh KS, Yoon HR, Kim GH, Kim SS, Ko JM, Lee JH, Park YS, Yoo HW. Short-term efficacy of enzyme replacement therapy in Korean patients with Fabry disease. J Korean Med Sci 2008; 23(2):243-250	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=11), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Clarke JT, West ML, Bultas J, Schiffmann R. The pharmacology of multiple regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. Genet Med 2007; 9(8):504-509	Nieprawidłowy rodzaj badania - krótkoterminowe badanie RCT (10 tygodni), mające na celu ocenę farmakokinetyki oraz farmakodynamiki 5 różnych dawek produktu Replagal; zalecane dawkowanie (0,2 mg/kg EOW) otrzymywało jedynie 4 chorych; poza parametrami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi nie oceniano skuteczności leku, a ocena bezpieczeństwa była szczątkowa
Collin C, Briet M, Tran T-C, Beaussier H, Benistan K, Bensalah M, Mousseaux E, Froissart M, Bozec E, Laurent S, Boutouyrie P, Germain DP. Long-term changes in arterial structure and function and left ventricular geometry after enzyme replacement therapy in patients affected with Fabry disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2012; 19(1):43-54	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=30), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Concolino D, Amico L, Cappellini MD, Cassinerio E, Conti M, Donati MA, Falvo F, Fiumara A, Maccarone M, Manna R, Matucci A, Musumeci MB, Nicoletti A, Nistico R, Papadia F, Parini R, Peluso D, Pensabene L, Pisani A, Pistone G, Rigoldi M, Romani I, Tenuta M, Torti G, Veroux M, Zachara E. Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: The experience of a large Italian collaborative group. Mol Genet Metab Rep 2017; 12:85-91	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=85), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Cybulka M, Walter KN, Schwarting A, Divito R, Feriozzi S, Sunder-Plassmann G. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. Transpl Int 2009; 22(4):475-481	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=36), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Dehout F, Roland D, de Granseigne ST, Guillaume B, Van Maldergem L. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. J Inher Metab Dis 2004; 27(4):499-505	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=11), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Elliott PM, Kindler H, Shah JS, Sachdev B, Rimoldi OE, Thaman R, Tome MT, McKenna WJ, Lee P, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with $\alpha$ galactosidase A. Heart 2006; 92(3):357-360	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena przepływu krwi w naczyniach wieńcowych; wśród 10 chorych tylko 5 miało terapię Fabrazyme; brak informacji o okresie leczenia (tych 5 chorych otrzymywało leczenie w ramach badania RCT)
Engelen MA, Brand E, Baumeister TB, Marquardt T, Duning T, Osada N, Schaefer RM, Stypmann J. Effects of enzyme replacement therapy in adult patients with Fabry disease on cardiac structure and function: a retrospective cohort study of the Fabry Munster Study (FaMuS) data. BMJ Open 2012; 2(6)	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=90), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, Sakai N, Kitagawa T, Suzuki Y, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T, Owada M, Sakuraba H, Saito H. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. <i>J Inher Metab Dis</i> 2005; 28(4):575-583	Nieprawidłowy rodzaj badania - zbyt krótki okres obserwacji (20 tygodni)
Faggiano A, Pisani A, Milone F, Gaccione M, Filippella M, Santoro A, Vallone G, Tortora F, Sabbatini M, Spinelli L, Lombardi G, Cianciaruso B, Colao A. Endocrine dysfunction in patients with Fabry disease. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2006; 91(11):4319-4325	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=18), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Faggiano A, Severino R, Ramundo V, Russo R, Vuolo L, Del Prete M, Marciello F, Lombardi G, Cianciaruso B, Colao A, Pisani A. Thyroid function in Fabry disease before and after enzyme replacement therapy. <i>Minerva Endocrinol</i> 2011; 36(1):1-5	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=14), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Fellgiebel A, Gartenschlager M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2014; 38(6):448-456	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=25), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Feriozzi S, Germain DP, Di Vito R, Legrand A, Ricci R, Barbey F. Cystatin C as a marker of early changes of renal function in Fabry nephropathy. <i>J Nephrol</i> 2007; 20(4):437-443	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje 2 badania przeprowadzone w ramach rejestru FOS: pierwsze analizuje czynniki predykcyjne wpływające na stężenie kreatyniny w osoczu na podstawie danych od 201 pacjentów leczonych AGA-a; drugie ocenia długoterminowy efekt leczenia AGA-a po 1 roku i 2 latach, jednak uwzględniona w nim kohorta pacjentów była za mała (n=20) i nie spełniała kryteriów selekcji przyjętych w niniejszej analizie (minimum 100 chorych dla badań bez grupy kontrolnej)
Fledelius HC, Sandfeld L, Rasmussen AK, Madsen CV, Feldt-Rasmussen U. Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. <i>Acta Ophthalmol</i> 2015; 93(3):258-264	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=39), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Fujii H, Kono K, Yamamoto T, Onishi T, Goto S, Nakai K, Kawai H, Hirata K-I, Fukagawa M, Nishi S. Effect of enzyme replacement therapy on serum asymmetric dimethylarginine levels, coronary flow reserve and left ventricular hypertrophy in patients with Fabry disease. <i>Clin Kidney J</i> 2012; 5(6):512-518	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 4 przypadków
Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, Lemay R, Linthorst GE, Packman S, Ronald Scott C, Waldek S, Warnock DG, Weinreb NJ, Wilcox WR. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with fabry disease. <i>J Med Genet</i> 2015; 52(5):353-358	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis wyników oceny poważnych zdarzeń klinicznych, czynności nerek i serca na podstawie wyników badania <i>Eng 2001</i> , jego fazy wydłużonej oraz danych z rejestru; ocena z 10-letniego okresu obserwacji
Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, Beitner-Johnson D, Benistan K, Cabrera G, Charrow J, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, Niemann M, Scott CR, Sims K, Waldek S, Warnock DG, Strotmann J. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. <i>Genet Med</i> 2013; 15(12):958-965	Nieprawidłowa interwencja - jedyną interwencją ocenianą w badaniu jest produkt Fabrazyme (niezgodne z kryteriami selekcji przyjętymi w raporcie)
Ghali J, Nicholls K, Denaro C, Sillence D, Chapman I, Goldblatt J, Thomas M, Fletcher J. Effect of reduced agalsidase Beta dosage in fabry patients: the Australian experience. <i>JIMD Rep</i> 2012; 3:33-43	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=40), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GH, Nedd KJ, Gruskin DJ, Blankstein L, Weinreb NJ. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. <i>JIMD Rep</i> 2016; 25:95-106	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=15), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Goker-Alpan O, Longo N, McDonald M, Shankar SP, Schiffmann R, Chang P, Shen Y, Pano A. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=14), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie

Referencja	Przyczyna wykluczenia
naïve to enzyme replacement therapy. Drug Des Dev Ther 2016; 10:1771-1781	
Golá? L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Klopotoski M, Kuusisto J, Linhart A, Musial J, Nicholls K, Gonzalez-Rodriguez D, Sharma R, Vujkovic B, Chang P, Wijatkyk A. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. Drug design, development and therapy 2015; 9:3435-3444	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=20), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Gomez M, Molina L, Cladellas M, Ascoeta S, Soler C, Ble M, Ramirez A, Bruguera J. Phenotype and genotype characterization and twin association in patients with Anderson-Fabry cardiomyopathy. Cardiology 2012; 121(2):71-75	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis serii 4 przypadków chorych na FD
Guffon N, Fouilhoux A. Clinical benefit in Fabry patients given enzyme replacement therapy - A case series. J Inherit Metab Dis 2004; 27(2):221-227	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=17), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Hajjoff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Macdermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: The effect of agalsidase alfa replacement therapy. J Inherit Metab Dis 2003; 26(8):787-794	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena utraty słuchu u 15 chorych na FD leczonych w ramach badania RCT produktem Replagal w porównaniu do placebo
Hajjoff D, Goodwin S, Quiney R, Zuckerman J, MacDermot KD, Mehta A. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. Acta Paediatr Int J Paediatr Suppl 2003; 92(443):28-30	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena utraty słuchu u chorych na FD w z badania RCT i jego fazy wydłużonej; leczenie produktem Replagal
Hajjoff D, Hegemann S, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Mehta A, Keilmann A. Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2006; 36(9):663-667	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena utraty słuchu u 26 chorych na FD leczonych produktem Replagal; dane z rejestru FOS
Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dutsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. Neurology 2004; 62(7):1066-1072	Nieprawidłowa populacja - wykluczano chorych z nefropatią i innymi schorzeniami systemowymi, populacja chorych w łagodnym stadium choroby
Hilz MJ, Koehn J, Kolodny EH, Brys M, Moeller S, Stemper B. Metronomic breathing shows altered parasympathetic baroreflex function in untreated Fabry patients and baroreflex improvement after enzyme replacement therapy. J Hypertens 2011; 29(12):2387-2394	Nieprawidłowa populacja - wykluczano chorych z nefropatią i innymi schorzeniami systemowymi, populacja chorych w łagodnym stadium choroby
Hilz MJ, Marthol H, Schwab S, Kolodny EH, Brys M, Stemper B. Enzyme replacement therapy improves cardiovascular responses to orthostatic challenge in Fabry patients. J Hypertens 2010; 28(7):1438-1448	Nieprawidłowa populacja - z badania wykluczano chorych z nefropatią i innymi schorzeniami systemowymi; określono populację jako chorych w łagodnym stadium choroby; Fabrazyme u niektórych pacjentów w niestandardowych dawkach (od 0,9 do 1,1 mg/kg)
Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy - A retrospective analysis from the Fabry outcome survey. Clin J Pain 2007; 23(6):535-542	Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie na podstawie danych z rejestru FOS, ocena występowania bólu; w badaniu oceniano zbyt małą liczbę chorych (n=81), dla której dostępne były wyniki z początku leczenia i po 24 miesiącach
Hoffmann B. Effects of enzyme replacement therapy on pain and overall quality of life. 2006	Opracowanie wtórne, książka opisująca wpływ ERT na nasilenie bólu i jakość życia chorych na FD
Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, Lemay R, Martins AM, Mauer M, Ortiz A, Patel MR, Sims K, Waldek S, Warnock DG, Wilcox WR. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. Mol Genet Metab 2016; 119(1-2):151-159	Nieprawidłowa interwencja - jedyną interwencją ocenianą w badaniu jest produkt Fabrazyme (niezgodne z kryteriami selekcji przyjętymi w raporcie)
Hsu TR, Chang FP, Chu TH, Sung SH, Bizjajeva S, Yu WC, Niu DM. Correlations between Endomyocardial Biopsies and Cardiac Manifestations in Taiwanese Patients with the Chinese Hotspot IVS4+919G>A Mutation: Data from the Fabry Outcome Survey. Int J Mol Sci 2017; 18(1)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena korelacji pomiędzy specyficzną mutacją w populacji Tajwańczyków, a objawami kardiologicznymi u chorych z zespołem Fabry'ego; ocena w populacji otrzymującej Fabrazyme lub Replagal
Hughes DA, Deegan PB, Milligan A, Wright N, Butler LH, Jacobs A, Mehta AB. A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover	Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie RCT typu cross-over w populacji 19 chorych na FD, 3-miesięczna ocena stosowania produktu Repla-

Referencja	Przyczyna wykluczenia
study to assess the efficacy and safety of three dosing schedules of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. Mol Genet Metab 2013; 109(3):269-275	gal w trzech różnych dawkach: 0,2 mg/kg EOW (prawidłowe dawkowanie), 0,1 mg/kg EOW i 0,1 mg/kg OW
Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivotto I, Sakai N, Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, Germain DP, Goker-Alpan O, Hachulla E, Jovanovic A, Lourenco CM, Narita I, Thomas M, Wilcox WR, Bichet DG, Schiffmann R, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Johnson F, Boudes P, Benjamin ER, Lockhart DJ, Barlow C, Skuban N, Castelli JP, Barth J, Feldt-Rasmussen U. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. J Med Genet 2017; 54(4):288-296	Nieprawidłowa interwencja - porównanie migalastatu z terapią ERT (Replagal i Fabrazyme, brak oddzielnych wyników dla poszczególnych leków)
Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E, Marmo M, Liuzzi R, Visciano B, Cianciaruso B, Salvatore M. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: A prospective longterm cardiac magnetic resonance imaging study. Heart 2009; 95(13):1103-1107	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=11), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Jardim L, Vedolin L, Schwartz IV, Burin MG, Cecchin C, Kalakun L, Matte U, Aesse F, Pitta-Pinheiro C, Marconato J, Giugliani R. CNS involvement in Fabry disease: clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. J Inherit Metab Dis 2004; 27(2):229-240	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=8), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Jardim LB, Aesse F, Vedolin LM, Pitta-Pinheiro C, Marconato J, Burin MG, Cecchin C, Netto CBO, Matte US, Pereira F, Kalakun L, Giugliani R. White matter lesions in fabry disease before and after enzyme replacement therapy: A 2-year follow-up. Arq Neuro-Psiquiatr 2006; 64(3 B):711-717	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=8), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Jardim LB, Gomes I, Netto CB, Nora DB, Matte US, Pereira F, Burin MG, Kalakun L, Giugliani R, Becker J. Improvement of sympathetic skin responses under enzyme replacement therapy in Fabry disease. J Inherit Metab Dis 2006; 29(5):653-659	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=7), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Juan P, Hernan A, Beatriz SA, Gustavo C, Antonio M, Eduardo T, Raul D, Margarita L, Mariana B, Daniela G, Marina S. Fabry disease: multidisciplinary evaluation after 10 years of treatment with agalsidase Beta. JIMD Rep 2014; 16:7-14	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=6), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Kalliokoski RJ, Kantola I, Kalliokoski KK, Engblom E, Sundell J, Hannukainen JC, Janatuinen T, Raitakari OT, Knuuti J, Penttinen M, Viikari J, Nuutila P. The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease. J Inherit Metab Dis 2006; 29(1):112-118	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=10), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. Clin Ther 2009; 31(9):1966-1976	Nieprawidłowy rodzaj badania - ocena ryzyka wystąpienia kardiomiopatii na podstawie danych z połączonych badań pierwotnych
Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. Orphanet J Rare Dis 2015; 10(1)	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=45), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Kaneski CR, Moore DF, Ries M, Zirzow GC, Schiffmann R. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. Neurology 2006; 67(11):2045-2047	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena mieloperoxydazy jako czynnika predykcyjnego wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u hemizygotycznych mężczyzn z chorobą Fabry'ego
Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U. Ear symptoms in children with Fabry disease: Data from the fabry outcome survey. J Inherit Metab Dis 2009; 32(6):739-744	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena utraty słuchu u dzieci chorych na FD, na podstawie danych z rejestru FOS

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Kim JH, Lee BH, Cho JH, Kang E, Choi J-H, Kim G-H, Yoo H-W. Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: Efficacy and unmet needs in cardiac and renal outcomes. <i>J Hum Genet</i> 2016; 61(11):923-929	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=19), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Kisinovsky I, Caceres G, Coronel C, Reisin R. Home infusion program for Fabry disease: experience with agalsidase alfa in Argentina. <i>Medicina (B Aires)</i> 2013; 73(1):31-34	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniało pilotażowy program podawania ERT w domu pacjenta - oceniono punkty końcowe świadczące o powodzeniu programu, nie oceniano natomiast bezpośrednio efektywności samej terapii ERT
Kistler AD, Siwy J, Breunig F, Jeevaratnam P, Scherl A, Mullen W, Warnock DG, Wanner C, Hughes DA, Mischak H, Wüthrich RP, Serra AL. A distinct urinary biomarker pattern characteristic of female fabry patients that mirrors response to enzyme replacement therapy. <i>PLoS ONE</i> 2011; 6(6)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena określonych biomarkerów w moczu kobiet chorych na zespół Fabry'ego w porównaniu do zdrowych kobiet; określono wpływ terapii ERT na ten profil, lecz nie przedstawiono punktów końcowych oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo takiego leczenia
Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, Beck M, Ramaswami U, Linhart A, Gal A, Houge G, Widmer U, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. <i>Kidney Int</i> 2005; 67(5):1955-1960	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena niedokrwistości jako nowego objawu choroby Fabry'ego i jej związek z występowaniem innych objawów; badanie na podstawie danych z rejestru FOS, ocenę występowania niedokrwistości u pacjentów leczonych ERT wykonano tylko u 53 chorych (mniej niż wymagana w kryteriach selekcji liczebność populacji)
Koskenvuo JW, Hartiala JJ, Nuutila P, Kalliokoski R, Viikari JS, Engblom E, Penttinen M, Knuuti J, Mononen I, Kantola IM. Twenty-four-month $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. <i>J Inher Metab Dis</i> 2008; 31(3):432-441	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=9), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Kovacevic-Preradovic T, Zuber M, Attenhofer Jost CH, Widmer U, Seifert B, Schulthess G, Fischer A, Jenni R. Anderson-Fabry disease: long-term echocardiographic follow-up under enzyme replacement therapy. <i>Eur J Echocardiogr</i> 2008; 9(6):729-735	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=29), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Kramer J, Lenders M, Canaan-Kuhl S, Nordbeck P, Uceyler N, Blaschke D, Duning T, Reiermann S, Stypmann J, Brand SM, Gottschling T, Stork S, Wanner C, Sommer C, Brand E, Weidemann F. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2017	Nieprawidłowy rodzaj badania - Replagal stosowano u mniej niż 100 pacjentów - ocena zmiany terapii produktem Fabrazyme (AGA-b) na jeden z 3 sposobów postępowania: kontynuacja AGA-b w dawce 1,0 kg/mg (n=37), redukcja dawki AGA-b do 0,3-0,5 mg/kg (n=29), switch na AGA-a 0,2 mg/kg (n=38); ocena uszkodzenia narządów krytycznych i objawów klinicznych w trakcie terapii; do badania Weidemann 2014
Lee H-J, Hsu T-R, Hung S-C, Yu W-C, Chu T-H, Yang C-F, Bizjajeva S, Tiu C-M, Niu D-M. A comparison of central nervous system involvement in patients with classical Fabry disease or the later-onset subtype with the IVS4+919G>A mutation. <i>BMC Neurol</i> 2017; 17(1)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena MRI zmian w mózgu u tajwańskich chorych na FD ze specyficzną mutacją
Lenders M, Canaan-Kuhl S, Kramer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, Stypmann J, Blaschke D, Uceyler N, Hense HW, Brand SM, Wanner C, Weidemann F, Brand E. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2016; 27(3):952-962	Nieprawidłowy rodzaj badania - Replagal stosowano u mniej niż 100 pacjentów - ocena zmiany >1-roczej terapii produktem Fabrazyme (AGA-b) na jeden z 3 sposobów postępowania: kontynuacja AGA-b w dawce 1,0 kg/mg (n=24), redukcja dawki AGA-b do 0,3-0,5 mg/kg i następnie zmiana na AGA-a (n=28), od razu zmiana na AGA-a 0,2 mg/kg (n=37); ocena zdarzeń sercowych i nerkowych; do badania Weidemann 2014
Lenders M, Hennermann JB, Kurschat C, Rolfs A, Canaan-Kühl S, Sommer C, Üceyler N, Kampmann C, Karabul N, Giese A-K, Duning T, Stypmann J, Krämer J, Weidemann F, Brand S-M, Wanner C, Brand E. Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - Clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2016; 11(1)	Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie MFFS (Multicenter Female Fabry Study) – opis populacji uwzględnionej w badaniu otrzymującej ERT (zgodnie ze wskazaniami lub bez nich) lub nie leczonej (pomimo wskazań lub braku wskazań do leczenia); ocena czy chorzy na FD są leczeni zgodnie z aktualnymi europejskimi wytycznymi; ocena różnic między kobietami chorymi na FD leczonymi ERT zgodnie ze wskazaniami i nieleczonymi mimo wskazań do zastosowania terapii; nie przedstawiono żadnych wyników oceny skuteczności ani bezpieczeństwa terapii
Lenders M, Oder D, Nowak A, Canaan-Kühl S, Arash-Kaps L, Drechsler C, Schmitz B, Nordbeck P, Hennermann JB, Kampmann C, Reuter S,	Nieodpowiednia interwencja - badanie nie oceniano bezpośrednio skuteczności lub bezpieczeństwa terapii ERT - oceniono wpływ stoso-

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Brand S-M, Wanner C, Brand E. Impact of immunosuppressive therapy on therapy-neutralizing antibodies in transplanted patients with Fabry disease. <i>J Intern Med (GBR)</i> 2017; 282(3):241-253	wania leków immunosupresyjnych na częstość występowania przeciwciał hamujących aktywność terapii ERT (bez rozróżnienia na preparaty Replagal oraz Fabrazyme)
Lidove O, Barbey F, Niu DM, Brand E, Nicholls K, Bizjajeva S, Hughes DA. Fabry in the older patient: Clinical consequences and possibilities for treatment. <i>Mol Genet Metab</i> 2016; 118(4):319-325	Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak oceny skuteczności terapii ERT; charakterystyka chorych na FD włączonych do rejestru FOS w różnych grupach wiekowych, porównanie wyjściowych charakterystyk i występowania objawów dla poszczególnych grup wiekowych, brak informacji o częstości występowania poszczególnych objawów w trakcie leczenia
Lin HY, Huang YH, Liao HC, Liu HC, Hsu TR, Shen CI, Li ST, Li CF, Lee LH, Lee PC, Huang CK, Chiang CC, Lin SP, Niu DM. Clinical observations on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease and the switch from agalsidase beta to agalsidase alfa. <i>J Chin Med Assoc</i> 2014; 77(4):190-197	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=9), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Lin HY, Liu HC, Huang YH, Liao HC, Hsu TR, Shen CI, Li ST, Li CF, Lee LH, Lee PC, Huang CK, Chiang CC, Lin CY, Lin SP, Niu DM. Effects of enzyme replacement therapy for cardiac-type Fabry patients with a Chinese hotspot late-onset Fabry mutation (IVS4+919G>A). <i>BMJ Open</i> 2013; 3(7)	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=36), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. <i>Eur Heart J</i> 2007; 28(10):1228-1235	Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja opisuje charakterystyki chorych z rejestru FOS, zarejestrowane w momencie włączenia do bazy danych – celem pracy była kardiologiczna charakterystyka chorych leczonych i nieleczonych w momencie włączenia do rejestru i nie wykonano oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii po rozpoczęciu leczenia w ramach rejestru
Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. <i>Kidney Int</i> 2004; 66(4):1589-1595	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=18), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Linthorst GE, Vedder AC, Ormel EE, Aerts JM, Hollak CE. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006; 21(2):355-360	Brak poszukiwanych punktów końcowych - holenderskie wytyczne dotyczące terapii ERT w domu na podstawie 3 lat oceny samodzielnego podawania ERT
Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, Nicholls K, Grigg L, Centra E, Becker G. Cardiovascular testing in Fabry disease: Exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. <i>Intern Med J</i> 2008; 38(6 A):407-414	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano głównie wyniki testów kardiologicznych u chorych z chorobą Fabry'ego, badanie nie miało na celu oceny skuteczności ETR a raczej scharakteryzowanie chorych z zespołem Fabry'ego pod względem czynności serca
López-Rodríguez M, Barbado-Hernández F, Eslava A, García-Consuegra J, Arias-Martínez N, Gómez-Cerezo J, Pagán-Muñoz B, Vázquez-Rodríguez J. Capillaroscopy in Fabry disease: Study of a family. <i>Indian J Hum Genet</i> 2006; 12(1):23-25	Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie 8 przypadków z zespołem Fabry'ego pochodzących z jednej rodziny; oceniano głównie wyniki kapilaroskopii; w badaniu nie oceniano terapii ERT, którą otrzymywało jedynie 5 chorych
Lubanda JC, Anijalg E, Bzduch V, Thurberg BL, Benichou B, Tylki-Szymanska A. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. <i>Genet Med</i> 2009; 11(4):256-264	Nieprawidłowy rodzaj badania - próba oceniała efektywność obniżonej dawki Fabrazyme po okresie, w którym stosowano lek w zalecanej dawce 1 mg/kg; okres z prawidłowym dawkowaniem wynosił jedynie 24 tygodnie, był więc krótszy niż minimalny okres leczenia przyjęty w niniejszej analizie
MacHann W, Breunig F, Weidemann F, Sandstede J, Hahn D, Köstler H, Neubauer S, Wanner C, Beer M. Cardiac energy metabolism is disturbed in Fabry disease and improves with enzyme replacement therapy using recombinant human galactosidase A. <i>Eur J Heart Fail</i> 2011; 13(3):278-283	Nieprawidłowy rodzaj badania - w próbie uwzględniono 23 chorych, wśród których 8 pacjentów otrzymywało ETR (Fabrazyme); w badaniu oceniano zmiany metabolizmu w komórkach mięśnia sercowego
Madsen CV, Bundgaard H, Rasmussen AK, Sorensen SS, Petersen JH, Kober L, Feldt-Rasmussen U, Petri H. Echocardiographic and clinical findings in patients with Fabry disease during long-term enzyme replacement therapy: a nationwide Danish cohort study. <i>Scand Cardiovasc J</i> 2017; 51(4):207-216	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=66), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie



Referencja	Przyczyna wykluczenia
Manrique-Rodríguez S, de la Rubia-Nieto A, García-Robles J, Goicoechea-Diezhandino M, Gimeno-Blanes J, Pernía-López M, Pellicer-Franco C, Sanjurjo-Sáez M. Individualized therapy in patients with Fabry disease: is it a feasible strategy for rare diseases?. <i>Expert Opin Orphan Drugs</i> 2016; 4(12):1199-1206	Nieprawidłowy rodzaj badania - publikacja przedstawia próbę stworzenia zindywidualizowanej strategii leczenia chorych na FD, w celu optymalizacji kosztów leczenia lekiem Fabrazyme; nie oceniono skuteczności lub bezpieczeństwa terapii
Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. <i>Eur J Clin Invest</i> 2004; 34(3):236-242	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje charakterystyki wyjściowe oraz demograficzne pierwszych 366 chorych uwzględnionych w rejestrze FOS
Messalli G, Imbriaco M, Avitabile G, Russo R, Iodice D, Spinelli L, Dellegrottaglie S, Cademartiri F, Salvatore M, Pisani A. Role of cardiac MRI in evaluating patients with Anderson-Fabry disease: assessing cardiac effects of long-term enzyme replacement therapy. <i>Radiol Med</i> 2012; 117(1):19-28	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=16), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, Cioni A, Comotti C, Cossu M, Foschi A, Giudicissi A, Gotti E, Lozupone VA, Marchini F, Martinelli F, Bianco F, Panichi V, Procaccini DA, Ragazzoni E, Serra A, Soliani F, Spinelli L, Torti G, Veroux M, Cianciaruso B, Cagnoli L. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008; 23(5):1628-1635	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=34), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Milligan A, Hughes D, Goodwin S, Richfield L, Mehta A. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital?. <i>Br J Nurs</i> 2006; 15(6):330-333	Nieprawidłowy punkt końcowy - ocena satysfakcji pacjentów z podawania ERT w domu lub w szpitalu - nie oceniano skuteczności oraz bezpieczeństwa poszczególnych leków
Moore DF, Altarescu G, Herscovitch P, Schiffmann R. Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease. <i>BMC Neurol</i> 2002; 2	Nieprawidłowy punkt końcowy - dodatkowa publikacja do badania <i>Schiffmann 2001</i> , w której oceniono punkty końcowe dotyczące przepływu krwi w mózgu osób z FD
Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, Waldek S. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. <i>Mol Genet Metab</i> 2012; 107(1-2):197-202	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=66), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Niemann M, Breunig F, Beer M, Hu K, Liu D, Emmert A, Herrmann S, Ertl G, Wanner C, Takenaka T, Tei C, Weidemann F. Tei index in Fabry disease. <i>J Am Soc Echocardiogr</i> 2011; 24(9):1026-1032	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=56), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Nowak A, Koch G, Huynh-Do U, Siegenthaler M, Marti H-P, Pfister M. Disease Progression Modeling to Evaluate the Effects of Enzyme Replacement Therapy on Kidney Function in Adult Patients with the Classic Phenotype of Fabry Disease. <i>Kidney &amp; blood pressure research</i> 2017:1-15	Nieprawidłowy rodzaj badania - publikacja przedstawia badanie, w którym opracowano matematyczny model progresji choroby, pozwalający przewidzieć przebieg terapii i wpływ ERT na czynność nerek; nie oceniano skuteczności lub bezpieczeństwa konkretnego leku
Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, Hopkin RJ, Jovanovic A, Linhart A, Maruti SS, Mauer M, Oliveira JP, Patel MR, Politei J, Waldek S, Wanner C, Yoo HW, Warnock DG. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry. <i>J Med Genet</i> 2016; 53(7):495-502	Nieprawidłowa interwencja - jedyną interwencją ocenianą w badaniu jest produkt Fabrazyme (niezgodne z kryteriami selekcji przyjętymi w raporcie)
Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. <i>J Neurol</i> 2007; 254(10):1433-1442	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu terapii produktem Replagal na zmiany w upośledzeniu słuchu
Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007; 22(7):1920-1925	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=22), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. <i>Eur J Pediatr</i> 2009; 168(11):1355-1363	Opracowanie wtórne, w którym dokonano przeglądu badań oceniających terapię ERT u dzieci, a także naturalną historię FD w populacji dzieci

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Procaccini D, Abbat- erusso C, Pasquali S, Savoldi S, Comotti C, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: Effects on quality of life and organ involvement. Am J Kidney Dis 2005; 46(1):120-127	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=9), co było niezgodne z kryteriami włączenia, przyjętymi w niniejszej analizie
Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, Messalli G, Imbriaco M. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. JIMD Rep 2013; 9:41- 48	Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie prowadzono na 10 chorych na FD (mniej niż 100, przyjęte w kryteriach włączenia); ocena wpływu zmiany terapii AGA-b na AGA-a na czynność nerek, parametry oceny pracy serca, ogólny stan zdrowia, ból i AEs
Pitz S, Grube-Einwald K, Renieri G, Reinke J. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease Optic Neuropathy in Fabry Disease. Ophthalmic Genet 2009; 30(4):165-171	Nieprawidłowy rodzaj badania - próba miała na celu ocenę zmian w narządach wzroku u pacjentów z FD; większość chorych w próbie otrzymywała ERT (Replagal), jednak badanie nie oceniało skuteczności lub bezpieczeństwa terapii ERT
Politei J, Schenone AB, Cabrera G, Heguilen R, Szlago M. Fabry disease and enzyme replacement therapy in classic patients with same muta- tion: Different formulations - different outcome?. Clin Genet 2016; 89(1):88-92	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 12 przypadków, wśród których część była leczona preparatem Replagal, część Fabrazyme - ogółem tylko 4 chorych otrzymało terapię preparatem Replagal, dodatkowo 2 chorych otrzymywało ten lek czasowo z powodu braku preparatu Fabrazyme
Ramaswami U, Parini R, Kampmann C, Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years. Acta Paediatr 2011; 100(4):605-611	Nieprawidłowa populacja - dzieci w wieku < 7. rok życia; opis serii 8 przypadków
Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G. Natural history and effects of enzyme replacement therapy in children and adolescents with Fabry disease. 2006	Opracowanie wtórne - rozdział książki opisujący naturalny przebieg choroby Fabry'ego u dzieci i nastolatków oraz efekty leczenia terapią zastępczą
Ramaswami U, Stull DE, Parini R, Pintos-Morell G, Whybra C, Kalkum G, Rohrbach M, Raluy-Callado M, Beck M, Chen W-H, Wiklund I. Measur- ing patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry- specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQ). Health Qual Life Outcomes 2012; 10	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wyjściowego nasile- nia objawów choroby FD i walidacja kwestionariusza Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQ) w obrębie kohorty 87 dzieci włączy- onych do rejestru FOS; brak oceny zmian nasilenia objawów w trakcie terapii, brak wyników oceny efektywności i bezpieczeństwa terapii
Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder- Plassmann G, Widmer U, Beck M. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. Acta Paediatr 2006; 95(1):86-92	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje charakte- rystyki wyjściowe oraz demograficzne pierwszych 82 dzieci chorych na FD uwzględnionych w rejestrze FOS
Reidt S, Namdar M, Serra A, Krayenbuhl PA, Gruner C, Keller DI, Luscher TF, Schmied C. Disease progress in patients with Morbus Fabry after switching from agalsidase beta to agalsidase alpha. Intern Med J 2014; 44(2):205-207	Nieprawidłowy rodzaj badania - publikacja w postaci krótkiego donie- sienia, porównująca 5 chorych przechodzących na Replagal w porów- naniu do 5 chorych pozostających na Fabrazyme
Ripeau D, Amartino H, Cedrolla M, Urriaga L, Urdaneta B, Cano M, Valdez R, Antongiovanni N, Masllorens F. Cambio de agalsidasa beta por agalsidasa alfa en la terapia de reemplazo enzimatica de pacientes con enfermedad de Fabry en Latinoamerica. Medicina (argentina) 2017; 77(3):173-179	Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie prowadzono na 33 chorych na FD (mniej niż 100 przyjęte w kryteriach włączenia); ocena wpływu zmiany terapii AGA-b na AGA-a na zmiany czynności nerek i serca, a także ocena bezpieczeństwa i zmian parametrów klinicznych, w okresie do 24 miesięcy po zmianie terapii
Rombach SM, Aerts JMFG, Poorthuis BJHM, Groener JEM, Donker- Koopman W, Hendriks E, Mirzaian M, Kuiper S, Wijburg FA, Hollak CEM, Linthorst GE. Long-Term Effect of Antibodies against Infused Alpha- Galactosidase A in Fabry Disease on Plasma and Urinary (lyso)Gb3 Reduction and Treatment Outcome. PLoS ONE 2012; 7(10)	Nieprawidłowy rodzaj badania - zbyt mała liczba chorych ocenianych w badaniu (mniej niż wymagane 100 pacjentów dla badań bez grupy kontrolnej); ocena wpływu przeciwciał na długoterminowe wyniki biochemiczne i kliniczne terapii ERT na podstawie danych dla 59 cho- rych włączonych do rejestru Dutch Fabry Registry (ogółem do rejestru włączonych jest 70 chorych na FD)
Rombach SM, Van Den Bogaard B, De Groot E, Groener JEM, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Van Den Born B-JH, Hollak CEM, Aerts JMFG. Vascular aspects of fabry disease in relation to clinical manifestations and elevations in plasma globotriaosylsphingosine. Hypertension 2012; 60(4):998-1005	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia ocenę parametrów związanych ogólnie ze stanem naczyń krwiono- śnych; część pacjentów otrzymywała terapię ERT, jednak nie przedsta- wiono jej szczegółów, oraz nie oceniano jej skuteczności lub bezpie- czeństwa
Schiffmann R, Askari H, Timmons M, Robinson C, Benko W, Brady RO,	Nieprawidłowa interwencja - nieprawidłowe dawkowanie AGA-a:

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Ries M. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007; 18(5):1576-1583	ocena pracy nerek (na podstawie eGFR) u chorych na FD w trakcie terapii AGA-a w dawce 0,2 mg/kg co tydzień, u których w trakcie 2-4 letniej terapii AGA-a w dawce 0,2 mg/kg EOW obserwowano stałe pogarszanie czynności nerek; badanie prowadzone na 12 pacjentach
Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJ, Polydefkis M, Brady RO, McArthur JC, Wagner K. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. <i>Muscle &amp; nerve</i> 2006; 34(1):53-56	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania <i>Schiffmann 2001</i> ; ocena zmian IENFD (gęstość włókien nerwowych śródnabłonkowych) jako markera odpowiedzi OUN na terapię ERT
Schiffmann R, Ries M, Blankenship D, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner RD, Beck M, Barshop BA, Rhead W, West M, Martin R, Amato D, Nair N, Huertas P. Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa. <i>Genet Med</i> 2013; 15(12):983-989	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena zmian stężenia Gb3 jako czynnika predykcyjnego progresji FD na podstawie połączonych danych z kilku badań
Schiffmann R, Swift C, Wang X, Blankenship D, Ries M. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. <i>J Inher Metab Dis</i> 2015; 38(6):1129-1136	Nieprawidłowa interwencja - nieprawidłowe dawkowanie AGA-a: ocena pracy nerek (na podstawie eGFR) u chorych na FD w trakcie terapii AGA-a w dawce 0,2 mg/kg co tydzień, u których w trakcie 2-4 letniej terapii AGA-a w dawce 0,2 mg/kg EOW obserwowano stałe pogarszanie czynności nerek; badanie prowadzone na 12 pacjentach - dalsze wyniki do Schiffmann 2007
Siegenthaler M, Huynh-Do U, Krayenbuehl P, Pollock E, Widmer U, Debaix H, Olinger E, Frank M, Namdar M, Ruschitzka F, Nowak A. Impact of cardio-renal syndrome on adverse outcomes in patients with Fabry disease in a long-term follow-up. <i>Int J Cardiol</i> 2017; 249:261-267	Nieprawidłowy rodzaj badania - zbyt mała liczba chorych leczonych ERT (n=65), mniejsza niż wymagane 100 pacjentów
Skrunes R, Svarstad E, Kampevoll Larsen K, Leh S, Tondel C. Reaccumulation of globotriaosylceramide in podocytes after agalsidase dose reduction in young Fabry patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2017; 32(5):807-813	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 3 przypadków chorych przechodzących z preparatu Fabrazyme na Replagal
Skrunes R, Tondel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen ES, Hollak C, van Kuilenburg ABP, Vaz FM, Svarstad E. Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2017; 12(9):1470-1479	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=20), co było niezgodne z kryteriami włączenia, przyjętymi w niniejszej analizie
Smid BE, Hoogendijk SL, Wijburg FA, Hollak CE, Linthorst GE. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. <i>Mol Genet Metab</i> 2013; 108(2):132-137	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja miała na celu ocenę nowego algorytmu wprowadzania samodzielnego podania ERT przez pacjentów w domu, nie oceniano bezpośrednio efektywności leczenia, a jedynie możliwość podania domowego
Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, Poorthuis BJ, Hollak CE, Groener JE, Linthorst GE. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2011; 6:69	Nieprawidłowa interwencja - badanie typu switch: ocena zmiany terapii AGA-b w dawce 1,0 mg/kg EOW, na terapię AGA-b w zmniejszonej dawce (25% dawki wyjściowej) i terapię AGA-a w dawce 0,2 mg/kg EOW (Replagal stosowało tylko 2 pacjentów)
Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, Lo Surdo N, Federico S, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. <i>Clin Genet</i> 2004; 66(2):158-165	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=9), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Suntjens E, Dreschler WA, Hess-Erga J, Skrunes R, Wijburg FA, Linthorst GE, Tøndel C, Biegstraaten M. Hearing loss in children with Fabry disease. <i>J Inher Metab Dis</i> 2017; 40(5):725-731	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano utratę słuchu w przebiegu FD u dzieci - nie oceniono efektywności oraz bezpieczeństwa terapii ERT
Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007; 18(9):2609-2617	Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę wpływu leków ACEI/ARB (inhibitory konwertazy angiotensyny/blokery receptora angiotensyny) na proteinurię u chorych z FD, otrzymujących terapię ERT - badanie przedstawiono w formie opisu przypadków, a sama terapia ERT nie była przedmiotem oceny
Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, Kenny M, Waldek S, Efron N, Malik RA. Corneal confocal microscopy: A novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with fabry disease. <i>Muscle Nerve</i>	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=12), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie

Referencja	Przyczyna wykluczenia
2009; 40(6):976-984	
Thofehrn S, Netto C, Cecchin C, Burin M, Matte U, Brustolin S, Nunes AC, Coelho J, Tsao M, Jardim L, Giugliani R, Barros EJ. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience. <i>Ren Fail</i> 2009; 31(9):773-778	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=9), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Tondel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, Svarstad E. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2013; 24(1):137-148	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=12), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG, Svarstad E. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic fabry patients without albuminuria. <i>Nephron</i> 2015; 129(1):16-21	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 3 przypadków chorych przechodzących z preparatu Fabrazyme na Replagal
Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A, Politei J, Stern A, Andrews J, Paulero M, Rengel T, Araoz A, Forrester M, Lombi F, Pomeranz V, Iriarte R, Young P, Murvan A, Zotta E. Podocyturia is significantly elevated in untreated vs treated Fabry adult patients. <i>J Nephrol</i> 2016; 29(6):791-797	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=67), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-beta to agalsidase-alpha. <i>Genet Med</i> 2014; 16(10):766-772	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=11), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). <i>Gen Med</i> 2012; 14(9):779-786	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=12), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. <i>BMC Pharmacol Toxicol</i> 2017; 18(1)	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=36), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Üçeyler N, He L, Schönfeld D, Kahn A-K, Reiners K, Hilz MJ, Breunig F, Sommer C. Small fibers in Fabry disease: Baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. <i>J Peripher Nerv Syst</i> 2011; 16(4):304-314	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena zmian morfologii oraz czynności małych włókien nerwowych (small fiber) u chorych na FD leczonych AGA-a lub nieleczonych
Undas A, Rys D, Brzenzińska-Kolarz B, Padjas A, Musiał J. [First Polish experience with enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease]. <i>Pol Arch Med Wewn</i> 2004; 112(6):1479-1486	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 2 przypadków; polskie wyniki terapii Fabrazyme u dwóch dorosłych braci z chorobą Fabry'ego
van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, Breunig F, Wanner C, Aerts JM, Hollak CE. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. <i>Biochim Biophys Acta</i> 2011; 1812(1):70-76	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=25), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, Ten Berge IJ, Groener JE, Aerts JM, Wanner C, Hollak CE. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. <i>Mol Genet Metab</i> 2008; 94(3):319-325	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=52), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, Aerts JM, Hirth A, Hollak CE. Online trial treatment protocol S1 to 'Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg'. <i>PLoS one</i> 2007; 2(7):e598 Online	Nieprawidłowy rodzaj badania - Replagal vs Fabrazyme (RCT), badanie traktowane jak próba bez grupy kontrolnej, ponieważ produkt Fabrazyme podawany w nieprawidłowej dawce (0,2 mg/kg); zbyt mała liczebność populacji (ogółem n=36) do włączenia badania w ramach grupy badań bez randomizacji
Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, Marodi L, Mignani R, Vujkovic B, Beitner-Johnson D, Lemay R, Cole JA, Svarstad E, Waldek S, Germain DP, Wanner C. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena punktów końcowych związanych z nerkami, ale wyniki przedstawione w podgrupach wyróżnionych na podstawie stopnia upośledzenia czynności nerek (spadek eGFR) u mężczyzn i kobiet; na podstawie chorych z rejestru Fabry

Referencja	Przyczyna wykluczenia
timing of treatment initiation. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2012; 27(3):1042-1049	Registry leczonych produktem Fabrazyme
Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, Jackson LL, Wilcox WR, Wanner C. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. <i>J Med Genet</i> 2015; 52(12):860-866	Nieprawidłowa interwencja - terapia inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II (ARBs) u chorych na FD leczonych Fabrazyme; badanie FAACET, NCT00446862
Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, Schönfeld D, Banikazemi M, Hopkin RJ, Martins AM, Sims K, Beitner-Johnson D, O'Brien F, Feldt-Rasmussen U. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. <i>Gen Med</i> 2010; 12(11):703-712	Nieprawidłowa interwencja - jedyną interwencją ocenianą w badaniu jest produkt Fabrazyme (niezgodne z kryteriami selekcji przyjętymi w raporcie)
Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with fabry disease: A prospective strain rate imaging study. <i>Circulation</i> 2003; 108(11):1299-1301	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=16), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, González HG, Sommer C, Üçeyler N, Niemann M, Störk S, Schelleckes M, Reiermann S, Stypmann J, Brand S-M, Wanner C, Brand E. Patients with fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2014; 25(4):837-849	Nieprawidłowy rodzaj badania - Replagal stosowano u mniej niż 100 pacjentów - ocena zmiany terapii produktem Fabrazyme (AGA-b) na jeden z 3 sposobów postępowania: kontynuacja AGA-b w dawce 1,0 kg/mg (n=38), redukcja dawki AGA-b do 0,3-0,5 mg/kg (n=29), switch na AGA-a 0,2 mg/kg (n=38); ocena uszkodzenia narządów krytycznych i objawów klinicznych w trakcie terapii
Weidemann F, Niemann M, Stork S, Breunig F, Beer M, Sommer C, Herrmann S, Ertl G, Wanner C. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. <i>J Intern Med</i> 2013; 274(4):331-341	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=40), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, Barshop BA, Rhead W, Mensah R, Ries M, Schiffmann R. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009; 20(5):1132-1139	Nieprawidłowy rodzaj badania – publikacja prezentująca połączone wyniki z innych badań, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie.
Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, Baehner F, Kim K, Bajbouj M, Schwarting A, Gal A, Beck M. The Mainz Severity Score Index: A new instrument for quantifying the Anderson - Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. <i>Clin Genet</i> 2004; 65(4):299-307	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=39), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, Kampmann C. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. <i>Gen Med</i> 2009; 11(6):441-449	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=36), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Wijburg FA, Benichou B, Bichet DG, Clarke LA, Dostalova G, Fainboim A, Fellgiebel A, Forcelini C, An Haack K, Hopkin RJ, Mauer M, Najafian B, Scott CR, Shankar SP, Thurberg BL, Tondel C, Tytki-Szymanska A, Ramaswami U. Characterization of early disease status in treatment-naive male paediatric patients with Fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. <i>PLoS One</i> 2015; 10(5):e0124987	Nieprawidłowa populacja - pacjenci bez istotnego klinicznie zajęcia ważnych narządów wewnętrznych (nerek, serca, mózgu) - badanie RCT fazy 3B FIELD (NCT00701415), prowadzone w populacji 31 chłopców w wieku 5-18 lat chorych na FD; ocena schematów dawkowania Fabrazyme
Wilcox WR, Feldt-Rasmussen U, Martins AM, Ortiz A, Lemay RM, Jovanovic A, Germain DP, Varas C, Nicholls K, Weidemann F, Hopkin RJ. Improvement of Fabry Disease-Related Gastrointestinal Symptoms in a Significant Proportion of Female Patients Treated with Agalsidase Beta: Data from the Fabry Registry. <i>JIMD Rep</i> 2017	Nieprawidłowa interwencja - jedyną interwencją ocenianą w badaniu jest produkt Fabrazyme (niezgodne z kryteriami selekcji przyjętymi w raporcie)
Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, Feldt-Rasmussen U, Waldek S, Richards SM, Beitner-Johnson D, Cizmarik M, Cole JA, Kingma W, Warnock DG. Anti-alpha-galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry. <i>Mol Genet Metab</i> 2012; 105(3):443-449	Nieprawidłowa interwencja - jedyną interwencją ocenianą w badaniu jest produkt Fabrazyme (niezgodne z kryteriami selekcji przyjętymi w raporcie)

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, Germain DP. Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase Beta: An International, Open-label Study in Pediatric Patients with Fabry Disease. <i>J Pediatr</i> 2008; 152(4):563-570.e1	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=14), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Wuest W, Machann W, Breunig F, Weidemann F, Koestler H, Hahn D, Wanner C, Beer M. Right ventricular involvement in patients with Fabry's disease and the effect of enzyme replacement therapy. <i>Rofo</i> 2011; 183(11):1037-1042	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=14), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Arends M, Biegstraaten M, Hughes D A, Mehta A, Elliott P M, Oder D, Watkinson O T, Vaz F M, van Kuilenburg A B P, Wanner C, Hollak C E M. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. <i>PLoS One</i> 2017; 12 :e0182379	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne analiza czynników prognostycznych w chorobie Fabry'ego
Biancini G B, Vanzin C S, Rodrigues D B, Deon M, Ribas G S, Barschak A G, Manfredini V, Netto C B, Jardim L B, Giugliani R, Vargas C R. Globotriaosylceramide is correlated with oxidative stress and inflammation in Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. <i>Biochim Biophys Acta</i> 2012; 1822 :226 -32	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ERT vs zdrowa kontrola; ocena stresu oksydacyjnego i zakażenia na podstawie analizy próbek moczu i krwi
Biegstraaten M, van Schaik I N, Wieling W, Wijburg F A, Hollak C E M. Autonomic neuropathy in Fabry disease: A prospective study using the Autonomic Symptom Profile and cardiovascular autonomic function tests. <i>BMC Neurol</i> 2010; 10	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=48), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Conti G, Sergi B. Auditory and vestibular findings in Fabry disease: A study of hemizygous males and heterozygous females. <i>Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, Supplement</i> 2003; 92 :33 -37	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena objawów związanych z uszami i utraty słuchu u chorych na FD, leczonych produktem Replagal
Eng C M, Banikazemi M, Gordon R E, Goldman M, Phelps R, Kim L, Gass A, Winston J, Dikman S, Fallon J T, Brodie S, Stacy C B, Mehta D, Parsons R, Norton K, O'Callaghan M, Desnick R J. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. <i>Am J Hum Genet</i> 2001; 68 :711 -22	Nieprawidłowy rodzaj badania - ocena 5 różnych dawek produktu Fabrazyme (dose-ranging study), badanie 1/2 fazy, ocena farmakokinetyki, eliminacji GB-3 i bezpieczeństwa
Germain D P, Giugliani R, Hughes D A, Mehta A, Nicholls K, Barisoni L, Jennette C J, Bragat A, Castelli J, Sitaraman S, Lockhart D J, Boudes P F. Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on a-galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: Report from two phase 2 clinical studies. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2012; 7	Nieprawidłowa interwencja - opis 9 przypadków; ocena bezpieczeństwa i farmakodynamiki migalastatu HCl na podstawie dwóch badań 2 fazy, bez randomizacji, zaślepienia i kontroli (NCT00283959 i NCT00283933)
Gupta S N, Ries M, Murray G J, Quirk J M, Brady R O, Lidicker J R, Schiffmann R, Moore D F. Skin-impedance in Fabry Disease: a prospective, controlled, non-randomized clinical study. <i>BMC Neurol</i> 2008; 8 :41	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena impedancji (pozornej oporności skóry) u chorych na FD otrzymujących ERT lub nie, w porównaniu do zdrowej kontroli; dodatkowa analiza do badania <i>Schiffmann 2001</i>
Keilmann A. Inner ear function in children with Fabry disease. <i>Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, Supplement</i> 2003; 92 :31 -32	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 6 przypadków; ocena czynności ucha wewnętrznego i utraty słuchu u dzieci otrzymujących ERT
Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo A G, Ricci R, Kampmann C, Beck M, Ramaswami U, Linhart A, Gal A, Houge G, Widmer U, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Prevalence of Uncontrolled Hypertension in Patients With Fabry Disease. <i>American Journal of Hypertension</i> 2006; 19 :782 -787	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena niekontrolowanego nadciśnienia występującego w przebiegu choroby Fabry'ego i jej związek z występowaniem innych objawów; badanie na podstawie danych z rejestru FOS, ocenę występowania nadciśnienia u pacjentów leczonych ERT wykonano tylko u 60 chorych (mniej niż wymagana w kryteriach selekcji liczebność populacji)
Lenders M, Schmitz B, Stypmann J, Duning T, Brand S M, Kurschat C, Brand E. Renal function predicts long-term outcome on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2017; 32 :2090 -2097	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=54), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand S M, Brand E. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2016; 27 :256 -64	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena inhibicji ERT (przez przeciwciała w surowicy) i jej wpływ na ocenę kliniczną pacjentów; porównanie w podgrupach chorych z inhibicją i bez niej; nie podano oddzielnych wyników dla poszczególnych leków, ani nawet liczby chorych stosujących poszczególne leki
Moore D F, Altarescu G, Ling G S F, Jeffries N, Frei K P, Weibel T, Charria-Ortiz G, Ferri R, Arai A E, Brady R O, Schiffmann R. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. <i>Stroke</i> 2002; 33 :525 -531	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania <i>Schiffmann 2001</i> ; ocena podwyższonej prędkości przepływu krwi w mózgu u chorych na FD
Moore D F, Scott L T C, Gladwin M T, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, Pease-Fye M, Ferri R, Brady R O, Herscovitch P, Schiffmann R. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in fabry disease: Reversal by enzyme replacement therapy. <i>Circulation</i> 2001; 104 :1506 -1512	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania <i>Schiffmann 2001</i> ; ocena przepływu krwi w mózgu oraz stężenia tlenu azotu u chorych na FD
Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, Waldek S. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. <i>Mol Genet Metab</i> 2012; 107 :197 -202	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=66), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Najafian B, Tondel C, Svarstad E, Sokolovkiy A, Smith K, Mauer M. One Year of Enzyme Replacement Therapy Reduces Globotriaosylceramide Inclusions in Podocytes in Male Adult Patients with Fabry Disease. <i>PLoS One</i> 2016; 11 :e0152812	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 6 przypadków; ocena wpływu terapii ERT na zmniejszanie inkluzji GL-3 w podocytach u chorych na FD płci męskiej
Nicholls K. Increased arterial stiffness is associated with high cardiovascular mortality in male Fabry patients. <i>J Inher Metab Dis</i> 2012; 35 :885 -889	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=33), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, Emmert A, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. The right ventricle in Fabry disease: Natural history and impact of enzyme replacement therapy. <i>Heart</i> 2010; 96 :1915 -1919	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=75), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Prabakaran T, Birn H, Bibby B M, Regeniter A, Sorensen S S, Feldt-Rasmussen U, Nielsen R, Christensen E I. Long-term enzyme replacement therapy is associated with reduced proteinuria and preserved proximal tubular function in women with Fabry disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2014; 29 :619 -25	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=13), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Sergi B, Conti G, Paludetti G. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. <i>Acta Otorhinolaryngol Ital</i> 2010; 30 :87 -93	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena utraty słuchu u chorych na FD, leczonych lub nie leczonych produktem Replagal
Stepien K M, Hendriks C J. Lipid profile in adult patients with Fabry disease - Ten-year follow up. <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 2017; 13 :3 -6	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna ocena profilu lipidowego u chorych na FD, leczonych lub nie leczonych ERT, w trakcie 10-letniego okresu obserwacji
Suntjens E B, Smid B E, Biegstraaten M, Dreschler W A, Hollak C E, Linthorst G E. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. <i>J Inher Metab Dis</i> 2015; 38 :351 -8	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena utraty słuchu u dorosłych chorych na FD, z fenotypem klasycznym i nieklasycznym, leczonych lub nie ERT (Replagal, Fabrazyme)
Talbot A S, Lewis N T, Nicholls K M. Cardiovascular outcomes in fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. <i>Heart</i> 2015; 101 :287 -293	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=25), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Thurberg B L, Byers H R, Granter S R, Phelps R G, Gordon R E, O'Callaghan M. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in fabry disease by repeated skin biopsies. <i>Journal of Investigative Dermatology</i> 2004; 122 :900 -908	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa ocena spichrzania Gb3 w różnych komórkach skóry (naczyniowe komórki śródbłonka, komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych, perineurium) na podstawie próbek biopsji skóry w badaniu <i>Eng 2001</i> ; w raporcie przedstawiono dane podstawowe dotyczące spichrzania Gb3 w poszczególnych narządach z głównej publikacji <i>Eng 2001</i>
Thurberg B L, Fallen J T, Mitchell R, Aretz T, Gordon R E, O'Callaghan M W. Cardiac microvascular pathology in fabry disease evaluation of	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do <i>Eng 2001</i> ; ocena zmian w mikronaczyniach serca (próbki z biopsji) przed i

Referencja	Przyczyna wykluczenia
endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy . <i>Circulation</i> 2009 ; 119 :2561 -2567	po terapii ERT; w raporcie przedstawiono dane podstawowe dotyczące spichrzania Gb3 w poszczególnych narządach z głównej publikacji <i>Eng 2001</i>
Thurberg B L , Rennke H , Colvin R B , Dikman S , Gordon R E , Collins A B , Desnick R J , O'Callaghan M . Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy . <i>Kidney Int</i> 2002 ; 62 :1933 -46	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do <i>Eng 2001</i> ; ocena spichrzania Gb3 w różnych komórkach nerek (próbki z biopsji) przed i po terapii ERT; w raporcie przedstawiono dane podstawowe dotyczące spichrzania Gb3 w poszczególnych narządach z głównej publikacji <i>Eng 2001</i>
Tøndel C , Bostad L , Lægreid L M , Houge G , Svarstad E . Prominence of glomerular and vascular changes in renal biopsies in children and adolescents with fabry disease and microalbuminuria . <i>Clin Ther</i> 2008 ; 30 :S42	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis 6 przypadków; występowanie zmian kłębuszkowych i naczyniowych w biopsjach nerkowych u dzieci i młodzieży (7-19 lat) z chorobą Fabry'ego i mikroalbuminurią
Torvin Moller A , Winther Bach F , Feldt-Rasmussen U , Rasmussen A , Hasholt L , Lan H , Sommer C , Kolvraa S , Ballegaard M , Staehelin Jensen T . Functional and structural nerve fiber findings in heterozygote patients with Fabry disease . <i>Pain</i> 2009 ; 145 :237 -45	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=19), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Tsuboi K . Enzyme replacement therapy in patients with Fabry's disease . <i>J Int Med Res</i> 2007 ; 35 :574 -81	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis serii 11 przypadków, nie przedstawiono wyników łącznych (średnie, mediany) dla całej grupy
Turker H , Akpınar Ç K , Cengiz K , Bayrak A O , Oğur G . Management of neuropathic pain in fabry disease . <i>Journal of Neurological Sciences</i> 2016 ; 33 :012 -019	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=18), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Uceyler N , He L , Schonfeld D , Kahn A K , Reiners K , Hilz M J , Breunig F , Sommer C . Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy . <i>J Peripher Nerv Syst</i> 2011 ; 16 :304 -14	Nieprawidłowa interwencja - jedyną interwencją ocenianą w badaniu jest produkt Fabrazyme (niezgodne z kryteriami selekcji przyjętymi w raporcie)
Utsumi K , Ueda K , Watanabe M , Sakamaki M , Arii K , Yamazaki M , Komaba Y , Katsura K i , Iino Y , Katayama Y . Thrombosis in Japanese patients with Fabry disease . <i>J Neurol Sci</i> 2009 ; 283 :83 -85	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis serii 10 przypadków chorych na FD, u których wystąpiła zakrzepica; japońscy pacjenci ze zidentyfikowanymi mutacjami; brak informacji o leczeniu
Weidemann F , Niemann M , Breunig F , Herrmann S , Beer M , Störk S , Voelker W , Ertl G , Wanner C , Strotmann J . Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy. Evidence for a better outcome with early treatment . <i>Circulation</i> 2009 ; 119 :524 -529	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=32), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie
Zuraw W , Golicki D , Jurecka A , Tyłki-Szymańska A . Quality of life among Polish Fabry patients - A cross-sectional study quality of life among Polish Fabry patients . <i>Central European Journal of Medicine</i> 2011 ; 6 :741 -749	Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu oceniano mniej niż 100 pacjentów (n=33), co było niezgodne z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie



## 16.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

<b>Alegra 2012</b>	Alegra T, Vairo F, de Souza MV, Krug BC, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Genet Mol Biol</i> 2012; 35(4 (suppl)):947-954
<b>Alfadhel 2011</b>	Alfadhel M, Sirrs S. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. <i>Ther Clin Risk Manag</i> 2011; 7:69-82
<b>Caballero 2010</b>	Caballero L, Climent V, Hernandez-Romero D, Quintanilla MA, de la Morena G, Marin F. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations. <i>Curr Med Chem</i> 2010; 17(16):1679-1689
<b>El Dib 2016</b>	El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2016; 2016(7)
<b>El Dib 2017</b>	El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. <i>PLoS ONE</i> 2017; 12(3)
<b>Keating 2012</b>	Keating GM. Agalsidase alfa: a review of its use in the management of Fabry disease. <i>BioDrugs</i> 2012; 26(5):335-354
<b>Lidove 2010</b>	Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, Parini R, Carvalho LR, Kampmann C, Pastores GM, Mehta A. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease - A comprehensive review of the medical literature. <i>Gen Med</i> 2010; 12(11):668-679
<b>Pisani 2017</b>	Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M, Spinelli L, Imbriaco M, Riccio E. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: A systematic review and meta-Analysis of the literature. <i>Gen Med</i> 2017; 19(3):275-282
<b>Rombach 2014</b>	Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: A systematic review and meta-analysis: Effectiveness of ERT in different disease stages. <i>J Inheret Metab Dis</i> 2014; 37(3):341-352
<b>Schaefer 2009</b>	Schaefer RM, Tytki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. <i>Drugs</i> 2009; 69(16):2179-2205

## 16.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Beck M. Agalsidase alfa for the treatment of Fabry disease: new data on clinical efficacy and safety. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2009; 9(2):255-261	Brak znamion przeglądu systematycznego
El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013 (2):CD006663	Przegląd systematyczny Cochrane - w raporcie uwzględniono jego aktualizację: El Dib 2016
El Dib RP, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2010 (5):CD006663	Przegląd systematyczny Cochrane - w raporcie uwzględniono jego aktualizację: El Dib 2016
Fervenza FC, Torra R, Warnock DG. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease. <i>Biologics</i> 2008; 2(4):823-843	Brak znamion przeglądu systematycznego
Finsterer J, Wanschitz J, Quasthoff S, Iglseder S, Löscher W, Grisold W. Causally treatable, hereditary neuropathies in Fabry's disease, transthyretin-related familial amyloidosis, and Pompe's disease. <i>Acta Neurol Scand</i> 2017; 136(6):558-569	Brak znamion przeglądu systematycznego - podaje że przegląd literatury, ale nie podali, że systematyczny, ani baz danych ani nic
Mehta A. Agalsidase alfa for enzyme-replacement therapy in Fabry disease. <i>Expert Rev Endocrinol Metab</i> 2010; 5(5):641-652	Brak znamion przeglądu systematycznego
Morel CF, Clarke JT. The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2009; 9(5):631-639	Brak znamion przeglądu systematycznego
Pisani A, Visciano B, Roux GD, Sabbatini M, Porto C, Parenti G, Imbriaco M. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: State of the art and review of the literature. <i>Mol Genet Metab</i> 2012; 107(3):267-275	Brak znamion przeglądu systematycznego
Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, Klinger L, Hughes D, Waldek S, Lachmann R, Mehta A, Vellodi A, Logan S. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. <i>Health Technol Assess</i> 2012; 16(39):1-543	Badanie pierwotne

## 16.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 6 kwietnia 2018 r.

Tabela 108. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"agalsidase alfa"[Supplementary Concept] OR "agalsidase alfa"[All Fields] OR "replagal"[All Fields]	257
2	"agalsidase beta"[Supplementary Concept] OR "agalsidase beta"[All Fields] OR "fabrazyme"[All Fields]	282
3	("alpha-Galactosidase/therapeutic use"[Majr] OR "Fabry Disease/drug therapy"[Majr])	479
4	(#1 OR #2 OR #3)	643

Tabela 109. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('agalsidase alfa'/exp OR 'replagal'/tn) AND [embase]/lim	819
2	('agalsidase beta'/exp OR 'fabrazyme'/tn) AND [embase]/lim	920
3	('fabry disease'/exp AND 'drug therapy'/lnk OR ('alpha galactosidase'/exp AND 'drug therapy'/lnk)) AND ('treatment outcome'/exp OR 'drug efficacy'/exp OR 'substitution therapy'/exp OR 'enzyme therapy'/exp) AND [embase]/lim	1079
4	#1 OR #2 OR #3	1661

Tabela 110. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	agalsidase alfa or replagal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	34
2	agalsidase beta or fabrazyme in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	45
3	[mh "Fabry disease"/DT] or [mh alpha-Galactosidase/TU] in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	43
4	#1 or #2 or #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	79

## 16.8 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

### 16.8.1 Badania z randomizacją

Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Schiffmann 2001*.

Schiffmann 2001 (publikacje: <i>Schiffmann 2001</i> , <i>Schiffmann 2006</i> , <i>Schiffmann 2003</i> )	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójne zaślepienie, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMIT IIA</span>
Liczba ośrodków	bd. <span style="float: right;">Sponsor <i>Transkaryotic Therapies</i></span>
Okres obserwacji	okres obserwacji: 6 miesięcy; badanie prowadzone od grudnia 1998 roku do sierpnia 1999 roku; ocena bólu neuropatycznego analizowana na początku badania, w 8, 16 i 23 tygodniu; analiza funkcjonowania nerek oceniana na początku badania i w 24 tygodniu; analiza przeciwciał oceniana na początku badania i w 9, 17 i 24 tygodniu; okres obserwacji w wydłużonej fazie badania wynosił 4-4,5 lat ( <i>Schiffmann 2006</i> )
Oszacowanie wielkości próby	bd.
Analiza statystyczna	ocena bezpieczeństwa i skuteczności wielokrotnych wstrzyknięć dożylnych AGA-a ( $\alpha$ -agalzydaza A) wśród pacjentów z chorobą Fabry'ego (FD, z ang. <i>Fabry disease</i> ) w porównaniu z placebo; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ ; ocena statystyczna przeprowadzona za pomocą testów log-rank (analiza Kaplan-Meier); test $t$ został użyty w celu porównania całkowitej liczby dni z i bez podawaniem leków przeciwbólowych; wszystkie wyniki zostały przedstawione w postaci średnich
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BPI (z ang. <i>Brief Pain Inventory</i>)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <p>Patologia nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prawidłowe kłębuszki nerkowe</li> <li>kłębuszki nerkowe z poszerzeniem mezangium</li> <li>kłębuszki nerkowe z ogniskowym szklwieniem</li> <li>kłębuszki nerkowe o typie <i>obsolescent</i> (zmartwiającym)</li> </ul> <p>Funkcjonowanie nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>klirens inuliny</li> <li>klirens kreatyniny</li> </ul> <p>Analiza Gb3 (globotriaosyloceramidu):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osocze</li> <li>mocz</li> <li>nerki (tkanka biopsyjna)</li> </ul> <p>Zmiany w EKG (długość trwania zespołu QRS)</p> <p>Zmiana masy ciała</p>

**Schiffmann 2001 (publikacje: Schiffmann 2001, Schiffmann 2006, Schiffmann 2003)**

Bezpieczeństwo

**Interwencja i komparatory**

- **α-galazydaza A (AGA-a):** dożylnie w dawce 0,2 mg/kg co drugi tydzień (EOW, z ang. *every other week*) przez 6 miesięcy (w sumie 12 dawek)
- **placebo (PBO):** za wyjątkiem braku obecności enzymu skład, wygląd i sposób podania nie różnił się od interwencji

**Dodatkowe leczenie:** pacjenci stosowali leczenie przeciwbólowe podczas trwania badania: karbamazepina, gabapentyna, fenytoina, lamotrygina, nortryptylina, amitryptylina (ból neuropatyczny); w publikacji *Schiffmann 2006* odnotowano 11 pacjentów, którzy przyjmowali inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi, z ang. *angiotensyn converting enzyme*), oraz 4, którzy stosowali antagonistów receptora angiotensynowego z powodu niewydolności nerek III stopnia.

**Populacja****Kryteria włączenia**

- choroba Fabry'ego potwierdzona w badaniu deficytu aktywności alfa-galaktozydazy A
- hemizygotyczni mężczyźni
- ≥ 18 lat
- obecność bólu neuropatycznego

**Kryteria wykluczenia**

- dializa lub przeszczepienie nerki
- uczestnictwo w innym badaniu
- resztkowa aktywność enzymu > 15%
- leczenie warfaryną

Charakterystyka populacji	Średni wiek (SE) [lata]	Rasa biała, n (%)	Średnia waga (SE) [kg]	Średni czas trwania choroby, (SE) [lata]	Zakres zaawansowania, liczba zajętych organów, n (%) <sup>S</sup>			Resztkowa aktywność α-Gal A, średnia (SE), [%]
					1-3	4-6	>6	
<b>AGA-a</b> [N = 14]	34,0 (2,26)	13 (93)	74,0 (3,1)	12,8 (2,38)	3 (21)	11 (79)	0	1,3 (0,37)
<b>PBO</b> [N = 12]	34,4 (2,22)	11 (92)	75,8 (5,0)	12,1 (2,72)	3 (25)	7 (58)	2 (17)	1,1 (0,66)

**Wyjściowe różnice między grupami**

nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych pomiędzy grupami. Średnia wartość zgłaszanych dolegliwości bólowych była wyższa na początku badania wśród pacjentów z grupy PBO w porównaniu z chorymi z grupy AGA-a.

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji	Ukończenie fazy z podwójnym zaślepieniem (6. miesiąc)	Ukończenie otwartej fazy wydłużonej (54. miesiąc)
<b>AGA-a</b>		14	14 (100%)	
<b>PBO</b>	60	12	11 (91,7%)	9/25 (36%)
<b>łącznie</b>		26	25 (96,1%)	

**Wyniki****Skuteczność kliniczna: AGA-a vs PBO**

Ocena bólu neuropatycznego BPI, średnia (SE) (N = 14 vs N = 12):

- ocena natężenia bólu bez stosowania leków przeciwbólowych, średnia (zakres)<sup>8</sup>:
  - na początku badania: 6,23 (5,72; 6,67) vs 7,3 (6,67; 7,89), p = 0,02
  - tydzień 8/9: 5,67 (4,90; 6,42) vs 7,11 (6,37; 7,99), p = 0,02

Replagal® (agalazydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

**Schiffmann 2001 (publikacje: Schiffmann 2001, Schiffmann 2006, Schiffmann 2003)**

- tydzień 16/17: 4,98 (4,18; 5,65) vs 7,46 (6,92; 8,16), p = 0,02
- tydzień 23/24: 4,25 (3,53; 5) vs 6,81 (6,12; 7,46), p = 0,02
- ocena ciężkości bólu neuropatycznego:
  - na początku badania: 3,8 (0,44) vs 5,4 (0,45), p = 0,02
  - tydzień 8/9: 3,1 (0,54) vs 5,2 (0,67), p = 0,02
  - tydzień 16/17: 3,3 (0,67) vs 5,2 (0,59), p = 0,02
  - tydzień 23/24: 2,7 (0,54) vs 4,7 (0,65), p = 0,02
- ocena bólu związanego z jakością życia:
  - na początku badania: 3,2 (0,55) vs 4,8 (0,59)
  - tydzień 8/9: 3,2 (0,61) vs 4,1 (0,71)
  - tydzień 16/17: 2,8 (0,67) vs 4,6 (0,75)
  - tydzień 23/24: 2,1 (0,56) vs 4,2 (0,74)

Ocena zmian patologicznych w tkance biopsyjnej nerki, średnia (SE) [%] (N = 12 vs N = 9)

- prawidłowe kłębuszki nerkowe:
  - na początku badania: 39,9 (6,6) vs 59,6 (6,8), p = 0,01
  - 24 tydzień: 48,0 (8,9) vs 43,6 (10,1), p = 0,01
  - różnica: 8,1 (4,4) vs -16 (7,6), p = 0,01
- kłębuszki nerkowe z poszerzeniem mezangium:
  - na początku badania: 38,2 (4,3) vs 23,9 (3,8), p = 0,01
  - 24 tydzień: 25,7 (6,0) vs 40,4 (9,5), p = 0,01
  - różnica: -12,5 (5,0) vs 16,5 (7,7), p = 0,01
- kłębuszki nerkowe z ogniskowym szklwieniem:
  - na początku badania: 2,8 (1,4) vs 6,0 (1,8), p = 0,048
  - 24 tydzień: 6,8 (2,5) vs 3,0 (1,9), p = 0,048
  - różnica: 4,0 (2,1) vs -3,0 (1,6), p = 0,048
- kłębuszki nerkowe o typie *obsolescent* (zmartwiający):
  - na początku badania: 19,1 (7,1) vs 10,5 (5,1), p = 0,87
  - 24 tydzień: 19,5 (6,0) vs 13,0 (5,1), p = 0,87
  - różnica: 0,4 (5,0) vs 2,5 (3,4)

Ocena funkcjonowania nerek:

- klirens kreatyniny, średnia (SE) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] (N = 13 vs N = 11):
  - na początku badania: 92,7 (6,2) vs 100,6 (12,2), p = 0,02
  - 24 tydzień: 94,8 (7,7) vs 84,5 (10,6), p = 0,02
  - różnica: 2,1 (3,4) vs -16,1 (6,2), p = 0,02
  - 48. miesiąc, średnia (SD) [mg/dl], N = 24 (Schiffmann 2006): 1,58 (0,29), p = 0,065
- klirens inuliny, średnia (SE) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] (N = 13 vs N = 11):
  - na początku badania: 77,2 (5,57) vs 90,9 (12,07), p = 0,19
  - 24. tydzień: 71,0 (4,47) vs 71,5 (9,66), p = 0,19
  - różnica: -6,2 (3,10) vs -19,5 (7,12), p = 0,19
- eGFR, niewydolność nerek I st., średnia (SD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] (N = 12) (Schiffmann 2006):
  - na początku badania: 108,7 (14,1)
  - 24. miesiąc: 112,6 (12,2)
  - na końcu badania: 101,5 (12,4)
- eGFR, niewydolność nerek II st., średnia (SD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] (N = 8) (Schiffmann 2006):
  - na początku badania: 78,6 (8,2)
  - 24. miesiąc: 83,0 (21,1)
  - na końcu badania: 67,1 (17,0)
- eGFR, niewydolność nerek I st., średnia (SD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] (N = 4) (Schiffmann 2006):
  - na początku badania: 47,1 (9,4)
  - 24. miesiąc: 40,5 (15,7)
  - na końcu badania: 25,1 (16,4)
- białkomocz, mediana (zakres) [mg/24] (Schiffmann 2006):
  - na początku badania, N = 24: 353 (100; 7500)
  - 36. miesiąc, N = 20: 543

**Schiffmann 2001 (publikacje: Schiffmann 2001, Schiffmann 2006, Schiffmann 2003)**

- o różnica: 7 (-3000; 2720)

Ocena stężenia Gb3, średnia (SE):

- osocze [nmol/ml] (N = 14 vs N = 11):
  - o na początku badania: 12,14 (0,907) vs 10,96 (1,087), p = 0,005
  - o 24. tydzień: 5,58 (0,536) vs 10,192 (1,271), p = 0,005
  - o różnica: -6,56 (0,751) vs -0,77 (0,479), p = 0,005
  - o 48. miesiąc, N = 18 (Schiffmann 2006): 5,0 (0,6), p < 0,001
- osad moczu [nmol/g kreatyniny] (N = 14 vs N = 11):
  - o na początku badania: 2369 (308) vs 2162 (383), p = 0,05
  - o 24. tydzień: 1683 (443) vs 2495 (333), p = 0,05
  - o różnica: -686 (298) vs 333 (400), p = 0,05
  - o 48. miesiąc, N = 19 (Schiffmann 2006): 1072 (312), p < 0,001
- tkanka biopsyjna nerki [nmol/mg tkanki] (N = 11 vs N = 9):
  - o na początku badania: 19,5 (1,68) vs 19,0 (3,59), p = 0,27
  - o 24. tydzień: 15,6 (1,60) vs 18,1 (3,18), p = 0,27
  - o różnica: -4,0 (2,2) vs -0,9 (1,8), p = 0,27

Ocena przewodnictwa w sercu:

- skrócenie czasu trwania zespołu QRS o 2,4 (3,9) ms (94,1 [4,81]; 91,7 [2,14]) vs wydłużenie o 3,6 (1,17) ms (94,0 [3,39]; 97,6 [3,37]), p = 0,047

Ocena masy ciała:

- wzrost masy ciała o 1,5 (0,6) kg (73,4 [3,3]; 75,0 [3,5]) vs spadek masy ciała o 1,4 (1,3) kg (73,8 [4,8]; 72,4 [0,8]), p = 0,02

Analiza wpływu przeciwciał IgG przeciwko AGA-a (Schiffmann 2006):

- odsetek pacjentów z dodatnimi przeciwciałami: 14 (56%)
- odsetek pacjentów z przejściowo dodatnimi przeciwciałami (T, z ang. *transiently positive*): 6 (24%)
- odsetek pacjentów z trwale dodatnimi przeciwciałami (P, z ang. *persistently positive*): 8 (32%)
- obecność przeciwciał nie wpływała na zmianę w funkcjonowaniu nerek
- wśród pacjentów z trwale dodatnimi przeciwciałami zaobserwowano wzrost średniego poziomu Gb3 w moczu

**Bezpieczeństwo**

AGA-a był dobrze tolerowany. Większość zdarzeń niepożądanych (np. zaparcia, ból brzucha, utrata słuchu) to typowe objawy obserwowane w chorobie Fabry'ego, które nie wynikają ze stosowanego leczenia

Zdarzenia niepożądane odnotowane w grupie PBO, n (%\*):

- niewydolność nerek wymagająca dializy otrzewnowej: 1 (9)

Zdarzenia niepożądane odnotowane w grupie AGA-a, n (%\*):

- łagodne reakcje związane z infuzją: 8 (57,1)
- reakcje związane z infuzją (Schiffmann 2006): 13 (52)
- niskie miano (około 1:10) przeciwciał IgG: 3 (27,3)
- miano przeciwciał IgG około 1:2 (test immunoprecypitacji): 9 (64,3)

**Uwagi**

- randomizacja: blokowa
- analiza skuteczności i bezpieczeństwa: populacja ITT (z ang. *intent to treat*)
- zaślepienie: podwójne
- przez okres badania pacjenci mogli przyjmować leki przeciwko bólowi neuropatycznemu. Średni czas do zaprzestania stosowania tych leków wynosił 30,5 dnia w grupie AGA-a w porównaniu z grupą PBO, w której żaden pacjent (11) nie był w stanie przerwać terapii. Populacja pacjentów z grupy AGA-a mogła pozostać bez stosowania leków przeciwbólowych średnio 74,5 (22,5) dni w porównaniu z pacjentami z grupy PBO – 12,9 (6,11) dni, p = 0,02
- w publikacji Schiffmann 2006 przedstawiono wyniki otwartej fazy wydłużonej, a w publikacji Schiffmann 2003 wpływ AGA-a na przewodnictwo nerwowe, wydzielanie potu oraz odczucie ciepła, zimna i wibracji oraz długookresową ocenę bólu w okresie do 3 lat trwania terapii

- <sup>^</sup> pozostali uczestnicy badania byli pochodzenia hiszpańskiego;  
<sup>§</sup> stopień zaawansowania uszkodzenia narządów został zdefiniowany jako schorzenia: neurologiczne (ośrodkowe i obwodowe), nerkowe, sercowe, naczyniowe (głównie naczynia mózgowe), dermatologiczne, oczne/rogówkowe oraz żołądkowo-jelitowe;  
<sup>\*</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych;  
<sup>&</sup> dane odczytane z wykresu;  
SE z ang. *standard error of the mean*;  
 $\alpha$ -GAL A  $\alpha$ -galaktozydaza A.

Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Hughes 2008*.

Hughes 2008 (TKT 007)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójne zaślepienie, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMIT IIA</span>
Liczba ośrodków	bd. <span style="float: right;">Sponsor <i>Transkaryotic Therapies</i></span>
Okres obserwacji	6 miesięcy, dodatkowo 24-miesięczny okres obserwacji <i>open-label</i>
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że potrzeba 12 pacjentów w każdej grupie, aby uzyskać 90% mocą wykrywania średniej różnicy stężenia Gb3 w porównaniu do wartości początkowej na poziomie 3,3 nmol/mg tkanki serca (SD: 2,2 nmol/mg) dla grupy AGA-a. Ze względu na rzadkie występowanie choroby Fabry'ego oraz kryteria włączenia (wymagające obecności hipertrofii lewokomorowej na początku badania) zdecydowano o zakończeniu kwalifikacji po włączeniu 15 pacjentów.
Analiza statystyczna	ocena wyższości $\alpha$ -agalzydazy A (AGA-a) nad placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego. przyjęto poziom istotności statystycznej $\leq 0,05$
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie Gb3 w mięśniu sercowym</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pomiar masy lewej komory serca w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)</li> <li>• pomiar masy lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym</li> <li>• ocena długości trwania zespołu QRS w EKG (elektrokardiogram)</li> <li>• stężenie Gb3 w osadzie moczu i osoczu</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><math>\alpha</math>-agalzydaza A (AGA-a):</b> dożylnie w dawce 0,2 mg/kg przez 40 min, co drugi tydzień (EOW, z ang. <i>every other week</i>) przez 6 miesięcy</li> <li>• <b>placebo (PBO):</b> za wyjątkiem braku obecności enzymu skład, wygląd i sposób podania nie różnił się od interwencji</li> </ul>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone w badaniu oceniającym aktywność alfa-galaktozydazy A i badaniu genotypowym</li> <li>• hemizygotyczni mężczyźni</li> <li>• <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• zwiększona masa lewej komory serca (LV, z ang. <i>left ventricle</i>) w badaniu echokardiograficz-</li> </ul>

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego



## Hughes 2008 (TKT 007)

nym (technika dwuwymiarowa i M-mode)

Kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> <li>stały rozrusznik serca</li> <li>przeciwwskazania do biopsji mięśnia sercowego</li> </ul>					
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia [lata] (SE) (mediana, zakres)	Rasa biała, n (%*)	Waga, średnia [kg] (SE) (mediana, zakres)	Masa LV, średnia [g] (SE) (mediana, zakres) <sup>g</sup>	DBP, średnia [mmHg] (SE) (mediana, zakres)	LVEF średnia [%] (SE) (mediana, zakres)	GFR, średnia [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] (SE) (mediana, zakres)
AGA-a [N = 7]	37,1 ± 3,8 (40,3, 23,1; 50,8)	7 (100)	72,5 ± 4,0 (72,5, 59,5; 91,8)	276,2 ± 19,4 (300,5, 168,8; 314,8)	73 ± 4 (72, 55; 85)	78,1 ± 1,7 (81,0, 71; 83)	106,3 ± 13,9 (116, 37; 143)
PBO [N = 8]	37,3 ± 2,9 (36,2, 26,1; 49,8)	7 (87,5)	69,6 ± 6,1 (69,2, 49,0; 100,4)	248,2 ± 26,0 (214,7, 184,0; 374,3)	72 ± 6 (71, 51; 110)	80,0 ± 1,4 (80, 76; 86)	100,6 ± 15,9 (115,5, 27; 150)
Wyjściowe różnice między grupami	nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych pomiędzy grupami						
Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności	Ukończenie fazy z podwójnym zaślepieniem (6. miesiąc)	Ukończenie otwartej fazy wydłużonej (2 lata)		
AGA-a		7	7 <sup>h</sup>	7 (100%)			
PBO	15	8	8 <sup>f</sup>	8 (100%)	10/10 (100%)		
Łącznie		15	15	15 (100%)			

## Wyniki

## Skuteczność kliniczna: AGA-a vs PBO

Stężenie Gb3 w mięśniu sercowym, średnia [nmol/μg] ± SE, (N = 6 vs N = 8) :

- na początku badania: 0,71 ± 0,18 vs 0,58 ± 0,08, p = 0,47
- 13 tydzień: 0,7 ± 0,19 vs 0,63 ± 0,1
- 24 tydzień: 0,58 ± 0,18 vs 0,63 ± 0,13
- średnia zmiana: -0,13 ± 0,16 vs 0,05 ± 0,08, p = 0,42

## Ocena masy LV w MRI.

- analiza po 26 tygodniach, średnia [g], (N = 6 vs N = 8):
  - średnia zmiana: -11,5 vs 21,8, p = 0,041
- analiza po 2 latach (*open-label*), średnia [mm] ± SE, (N = 10):
  - średnia zmiana grubości tylnej ściany LV: -1,9 ± 0,73, p = 0,01
  - średnia zmiana grubości przegrody: -3 ± 0,9, p = 0,01

## Ocena masy LV w badaniu echokardiograficznym (N = 6 vs N = 8):

- grubość ściany lewej komory, średnia [mm] ± SE:
  - na początku badania: 12,06 ± 0,72 vs 12,6 ± 0,69
  - 6. miesiąc: 12,61 ± 0,89 vs 13,4 ± 1,14
- wewnętrzna średnica lewej komory (rozkurczowa/skurczowa), średnia [mm] ± SE:
  - na początku badania: 50,8 ± 1,72/30,41 ± 1,66 vs 53,18 ± 3,56/31,3 ± 2
  - 6. miesiąc: 48,2 ± 2,55/27,7 ± 2,39 vs 52,1 ± 3,21/30,4 ± 2,8
- LVEF, średnia [%] ± SE:
  - na początku badania: 78,7 ± 1,71 vs 80 ± 1,28

**Hughes 2008 (TKT 007)**

- 6. miesiąc:  $81 \pm 2,74$  vs  $79,12 \pm 1,92$
- średnia zmiana masy LV [g]  $\pm$  SE (%):  $-20,4 \pm 27,2$  (-6,2) vs  $21,5 \pm 20,4$  (6,3),  $p > 0,05$

**Ocena przewodnictwa w sercu, średnia [ms]  $\pm$  SE:**

- czas trwania zespołu QRS:  $-12,9 \pm 11,8$  vs 4,  $p = 0,8$

**Stężenie Gb3 w osoczu i osadzie moczu, średnia  $\pm$  SE (%):**

- Gb3 w osoczu [nmol/ml]:  $-6,22 \pm 1,05$  (45) vs  $-0,55 \pm 0,35$ ,  $p < 0,001$  vs placebo
- Gb3 w osadzie moczu [nmol/24h]:  $-1052 \pm 457$  (52) vs  $-25$  (5,9),  $p = 0,047$  vs placebo

**Bezpieczeństwo: AGA-a vs PBO**

- przeciwciała IgG przeciwko  $\alpha$ -agalzydazie A: 3(42,9%) vs 0(0%)
- nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, z ang. *serious adverse events*) związanych z infuzją AGA-a

**Uwagi**

- **zaślepienie:** podwójne
- **cross-over:** w fazie *open-label* badania pacjenci z grupy PBO mogli otrzymać AGA-a

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

&amp; masa LV oceniona w MRI (7 osób w grupie PBO, jeden z pacjentów wykluczony z analizy ze względu na klaustrofobię);

^ 1 pacjent z grupy AGA-a został wykluczony z analizy stężenia Gb3 w mięśniu serca ze względu na arytmie, która pojawiła się podczas wstępnej biopsji;

ε 1 pacjent z powodu klaustrofobii został wykluczony z badania MRI w 24 tygodniu;

DBP rozkurczowe ciśnienie tętnicze (z ang. *diastolic blood pressure*);LVEF frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. *left ventricular ejection*);GFR wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. *glomerular filtration rate*).**Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania Eng 2001.****Eng 2001 (publikacje: Eng 2001, Wilcox 2004 i Germain 2007)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, podwójne zaślepienie, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne		
<b>Skala Jadad</b>	3 (R1; B1; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	bd.	<b>Sponsor</b>	różne <sup>^</sup>
<b>Okres obserwacji</b>	okres obserwacji: 20 tygodni; faza z podwójnym zaślepieniem rozpoczęła się 22 marca 1999 r. i zakończyła 3 grudnia 1999 r.; chorzy mogli także wziąć udział w otwartej fazie wydłużonej, w której wszyscy otrzymywali AGA-b dodatkowo przez maksymalnie 54 miesiące, która rozpoczęła się 26 października 1999 r.		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	nie		
<b>Analiza statystyczna</b>	przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ , wykorzystano test t		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena spichrzania Gb3 w śródłonku mikronaczyniowym w biopsji nerki</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punktacja oceniająca zmiany spichrzania Gb3 (nerki, serce, skóra oraz ogółem)</li> </ul>		

Eng 2001 (publikacje: Eng 2001, Wilcox 2004 i Germain 2007)

- stężenie Gb3
- ocena czynności nerek
- ocena bólu
- ocena jakości życia

#### Interwencja i komparatory

- **b-agalzydaza A (AGA-b):** dożylnie w dawce 1 mg/kg podawany z szybkością 0,25 mg/min co 2 tygodnie przez okres 20 tygodni (11 wlewów)

**placebo (PBO):** mannitol (sól fizjologiczna buforowana fosforanami)

**Dodatkowe leczenie:** przed każdym wlewem pacjenci otrzymywali 1000 mg paracetamolu i od 25 do 50 mg hydroksyzyny; w celu złagodzenia reakcji związanych z wlewem kilku pacjentów otrzymało prednizon i/lub ibuprofen

#### Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone w badaniu enzymatycznym (aktywność <math>\alpha</math>-galaktozydazy A w osoczu &lt; 1,5 nmol/h/ml lub w leukocytach &lt; 4 nmol/h/mg)</li> <li>• <math>\geq 16</math> lat</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie kreatyniny w osoczu &gt; 2,2 mg/dl</li> <li>• trwające dializy</li> <li>• przeszczepienie nerki w wywiadzie</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Rasa biała, n (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia GFR (SE) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Średnie stężenie kreatyniny w osoczu (SD) [mg/dl]
AGA-b [N = 29]	32,0 (9,4)	27 (93%)	67,3 (9,9)	83,0 (22,0)	0,8 (0,2)
PBO [N = 29]	28,4 (11,4)	26 (89,7%)	69,6 (13,4)	96,6 (35,3)	0,8 (0,2)

**Wyjściowe różnice między grupami** nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach w większości demograficznych i klinicznych pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Przerwanie badania	Ukończenie fazy z podwójnym zaślepieniem (6 miesięcy)	Ukończenie otwartej fazy wydłużonej (54 miesięcy)
AGA-b	29	0 (0%)	29 (100%)	
PBO	29	0 (0%)	29 (100%)	44/58 (76%)
<b>łącznie</b>	<b>58</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>58 (100%)</b>	

#### Wyniki

##### Skuteczność kliniczna

**Ocena czynności nerek.** Funkcja nerek, oceniana przez średnie stężenie kreatyniny w osoczu oraz szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej, pozostała stabilna przez 30-miesiący otwartej fazy wydłużonej w obu analizowanych grupach (AGA-b/AGA-b i PBO/AGA-b) (Wilcox 2004). Z kolei w publikacji Germain 2007 podano, że mediany stężenia kreatyniny w osoczu, jak i eGFR na początku otwartej fazy wydłużonej utrzymywały się w granicach normy i takie pozostały przez okres 54 miesięcy leczenia. Stosunek białka do kreatyniny w moczu dla 27 pacjentów z takimi danymi z początku fazy z podwójnym zaślepieniem i po 30/36 miesiącach terapii AGA-b wyniósł odpowiednio 0,221 i 0,198. Mediana stężenia białka w moczu pozostawała na tym samym poziomie w

**Eng 2001 (publikacje: Eng 2001, Wilcox 2004 i Germain 2007)**

okresie 54 tygodni leczenia AGA-b.

**Ocena stężenia Gb3.** Mediana procentowej zmiany w stężeniu Gb3 w nerkach i moczu różniła się między pacjentami z grupy AGA-b i PBO, odpowiednio -23,3% vs 42,8% i -34,1% vs 6,2%. Z kolei w osoczu u pacjentów z grupy placebo nie zmieniło się istotnie w czasie fazy z podwójnym zaślepieniem, ale różniło się istotnie między AGA-b a PBO ( $p < 0,001$ ). Jak dodatkowo pokazują wyniki otwartej fazy wydłużonej po 6 miesiącach terapii AGA-b stężenie Gb3 w osoczu spadło do wartości prawidłowych i utrzymało się na takim poziomie aż do 54 miesiąca terapii. Po 30-36 miesiącach terapii w otwartej fazie wydłużonej normalizację stężenia Gb3 w osoczu stwierdzono u 94% chorych.

**Ocena spichrzania Gb3:**

- liczba i odsetek chorych, u których nie stwierdzono spichrzania Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym biostatu nerki (AGA-b vs PBO): 69% vs 0%
- według najnowszych danych przedstawionych w publikacji *Germain 2007* po 6 miesiącach jej trwania spichrzania Gb3 w biopłacie nerki nie odnotowano u 96% chorych, a po 54 miesiącach u 100% pacjentów
- również wysoki odsetek braku spichrzania Gb3 stwierdzono w przypadku biopłatu serca i skóry, gdzie po 6 miesiącach stwierdzono go u 80% i 96%, a po 54 u 75% i 86%
- zarówno w punktacji oceniającej spichrzanie Gb3 w nerkach, sercu i skórze oraz punktacji ogółem stwierdzono istotną redukcję

**Ocena bólu.** W obu wyróżnionych grupach odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie odczuwania bólu we wszystkich analizowanych domenach (ból czuciowy, ból afektywny, ból mierzony za pomocą wzrokowej skali analogowej, aktualna intensywność bólu oraz ocena bólu łącznie). Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami leczenia w ocenie bólu ( $p > 0,05$  dla wszystkich analizowanych domen).

**Ocena jakości życia.** U chorych otrzymujących AGA-b stwierdzono istotną poprawę wskaźnika funkcjonowania fizycznego oraz ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych kwestionariusza SF-36. Z kolei w grupie placebo zamieniana poprawa dotyczyła wskaźnika funkcjonowania fizycznego oraz dolegliwości bólowych.

Po 54 miesiącach terapii AGA-b u pacjentów z punktacją  $< 100$  w trakcie pierwszego pomiaru przed terapią odnotowano istotną poprawę wskaźnika funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych, dolegliwości bólowych oraz wystandaryzowanego fizycznego komponentu tego kwestionariusza, odpowiednio  $p = 0,015$ ,  $p = 0,031$ ,  $p = 0,003$  i  $p = 0,006$ .

**Bezpieczeństwo**

Istotnie częściej w grupie AGA-b w porównaniu do placebo występowały dreszcze ( $p = 0,004$ ) oraz gorączka ( $p = 0,024$ ).

W otwartej fazie wydłużonej próby *Eng 2001* do najczęstszych AEs należały: reakcje związane z wlewem, w tym dreszcze (rigors), wahania temperatury (odczucie nadmiernego ciepła lub chłodu), gorączka, nudności, ból głowy, wymioty, zaczerwienie, ból w klatce piersiowej, katar, świąd, drżenie, duszności, senność i akroparestezja. Większość tych AEs miała charakter łagodny i nie była związana z prowadzonym leczeniem – występowały one najczęściej między 5. a 7. wlewem (co było zbieżne z obserwowaną serokonwersją) i ustępowały po zmniejszeniu szybkości wlewu lub zastosowaniu dodatkowych leków. Zdarzenia sercowo-naczyniowe stwierdzono u 8,6% (5/58) pacjentów – były to: objawowy udar lub przejściowy atak niedokrwienny.

**Uwagi**

- **randomizacja:** brak szczegółowych informacji na ten temat
- **analiza skuteczności i bezpieczeństwa:** ITT
- **zaślepienie:** podwójne
- w publikacjach *Wilcox 2004* i *Germain 2007* przedstawiono wyniki otwartej fazy wydłużonej (łącznie z fazą z podwójnym zaślepieniem 52 tygodnie terapii AGA-b)

<sup>^</sup> *Merit Award from the National Institutes of Health* (5 R37 DK34045), granty z *the National Institutes of Health* (5 M01 RR00071 i 5 M01 RR00425 dla *General Clinical Research Centers at the Mount Sinai School of Medicine and Cedars-Sinai Medical Center* oraz 5 P30 HD28822 dla *Mount Sinai Child Health Research Center*) oraz grant Genzyme Corporation.

Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Banikazemi 2007*.

<b>Banikazemi 2007 (publikacje: <i>Banikazemi 2007</i>)</b>						
<b>Metodyka</b>						
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, podwójne zaślepienie, w układzie równoległym, z kontrolą placebo					
<b>Zaślepienie</b>	podwójne					
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)		<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA		
<b>Liczba ośrodków</b>	26 (6 krajów)		<b>Sponsor</b>	różne^		
<b>Okres obserwacji</b>	okres obserwacji: do 35 miesięcy; po fazie z podwójnym zaślepieniem umożliwiono pacjentom udział w 18-miesięcznej otwartej fazie wydłużonej					
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	tak, w celu zapewnienia 80% mocy badania z przyjęciem 10% odsetka utraty chorych z próby założono włączenie 80 pacjentów					
<b>Analiza statystyczna</b>	przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ ; ocenę efektu leczenia dla punktów końcowych typu „time-to-event” (czas do wystąpienia określonego zdarzenia klinicznego) przeprowadzono w wykorzystaniem estymatora Kaplana-Meiera (analiza nieskorygowana) oraz modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (analiza skorygowana o status proteinurii)					
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena czasu do wystąpienia pierwszego klinicznego zdarzenia (sercowego, nerkowego, mózgowo-naczyniowego i ogółem)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czynność nerek: ocena stężenie kreatyniny w osoczu, eGFR oraz proteinurii</li> </ul>					
<b>Interwencja i komparatory</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>b-agalzydaza A (AGA-b):</b> dożylnie w dawce 1 mg/kg podawany z szybkością 0,25 mg/min (wartość ta była zwiększana po 8. wlewie w celu zredukowania podania leku do co najmniej 90 minut)</li> <li><b>placebo (PBO):</b> mannitol (sól fizjologiczna buforowana fosforanami)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> w celu złagodzenia reakcji związanych z wlewem chorzy otrzymywali wcześniej paracetamol lub ibuprofen lub leki antyhistaminowe</p>						
<b>Populacja</b>						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawy kliniczne choroby Fabry’ego oraz aktywność alfa-galaktozydazy A <math>&lt; 1,5</math> nmol/godz. w ml osocza lub <math>&lt; 4</math> nmol/godz. na mg leukocytów</li> <li>brak wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej</li> <li>objawy choroby nerek: stężenie kreatyniny w osoczu <math>\geq 1</math>mg/dl i <math>&lt; 3,0</math> mg/dl lub jeśli stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło <math>&lt; 1,2</math> mg/dl eGFR <math>&lt; 80</math> ml/min</li> <li><math>\geq 16</math> lat</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>trwające dializy lub zaplanowane przeszczepienie nerki</li> <li>udokumentowany przemijający atak niedokrwienny, udar niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>stan chorego mogący zakłócić udział w badaniu lub inne klinicznie istotny choroby współwystępujące</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	Średni wiek (SD) [lata]	Rasa biała, n (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia GFR (SE) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Średnie stężenie kreatyniny w osoczu (SD) [mg/dl]	Średnie stężenie Gb3 w osoczu (SD) [μg/ml]

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego

**Banikazemi 2007 (publikacje: Banikazemi 2007)**

<b>AGA-b [N = 51]</b>	46,9 (9,8)	45 (88%)	70,5 (11,7)	53,0 (17,7)	1,6 (0,5)	9,0 (3,5)
<b>PBO [N = 31]</b>	44,3 (9,2)	27 (87%)	70,2 (13,3)	52,4 (17,7)	1,6 (0,5)	9,1 (3,2)

**Wyjściowe różnice między grupami** nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach w większości demograficznych i klinicznych pomiędzy grupami, z wyjątkiem stężenia białka w moczu

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji	Przerwanie terapii w ramach fazy z podwójnym zaślepieniem	Ukończenie terapii w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem (do 35. miesiąca)
<b>AGA-b</b>		51	21 (41%)	30 (59%)
<b>PBO</b>	252	31	14 (45%)	17 (55%)
<b>łącznie</b>		82	35 (43%)	47 (57%)

**Wyniki****Skuteczność kliniczna: AGA-b vs PBO**

HR wystąpienia zdarzenia klinicznego:

- ogółem: 27% vs 42%, HR = 0,47 (95% CI: 0,21; 1,03), p = 0,06;
- nerkowe: 19,6% vs 22,6%, HR = 0,49 (95% CI: 0,17; 1,4), p = 0,18
- sercowe: 5,9% vs 12,9%, OR = 0,42 (95% CI: 0,058; 2,7), p = 0,42
- naczyniowo-mózgowe: 0% vs 6,5%, OR = 0 (95% CI: 0; 3,2)

Ponadto odnotowano, że średnie stężenie kreatyniny w osoczu, eGFR oraz proteinuria nie zmieniła się między pomiarem wyjściowym a końcowym w żadnej z analizowanych grup.

**Bezpieczeństwo**

Istotnie częściej podczas terapii AGA-b w odniesieniu do PBO występowały: AEs związane z leczeniem, bóle pleców i dreszcze. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w fazie podwójnie zaślepionej badań, w tym także pod względem częstości występowania jakichkolwiek i ciężkich AEs, podobnie jak zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii lub redukcji szybkości wlewu albo tymczasowego przerwania leczenia. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w grupie chorych, którzy przeszli z grupy PBO na terapię AGA-b należały: obrzęk zależny (*edema-dependent*; 33%), zakażenia górnych dróg oddechowych (25%), nadciśnienie (25%).

**Uwagi**

- randomizacja:** centralna, generowana komputerowo i przechowywana w bezpiecznym miejscu; w każdym ośrodku zastosowano randomizację blokową (wielkość 3, nie ujawniona badaczom) w schemacie 2:1
- analiza skuteczności:** ITT lub PP (z analizy PP wykluczono 8 pacjentów (4 z grupy AGA-b, u których nie wykonano 22-87% wlewów, 1 z grupy PBO bez 22% zaplanowanych wlewów, 1 z grupy PBO, który nie spełniał wymaganych klinicznych kryteriów włączenia oraz 2 pacjentów z grupy PBO, którzy otrzymali niewłaściwe leczenie)
- analiza bezpieczeństwa:** chorzy, którzy otrzymali leczenie
- zaślepienie:** podwójne

<sup>^</sup> the National Center for Research Resources of the National Institutes of Health grants to the Mount Sinai School of Medicine (grant 5 M01 RR00071), Cedars-Sinai Medical Center (grant 5 M01 RR00425), University of Minnesota (grant 5 M01 RR00400), The Children's Hospital of Philadelphia (grant 5 M01 RR00240), University of California w San Francisco (grant 5 M01 RR01271), University of Alabama w Birmingham (grant 5 M01 RR00032) oraz the National Institutes of Health Merit Award 5 R37 DK34045 i the Genzyme Corporation.

## 16.8.2 Badania na podstawie rejestrów medycznych

Tabela 115. Charakterystyka (critical appraisal) badania Beck 2004, Hoffmann 2005.

<i>Beck 2004, Hoffmann 2005</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne (pretest/posttest)	Okres obserwacji	2 lata
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	60 (11 krajów)	Sponsor	TKT Euro-pe – 5S
Analiza statystyczna	Przedstawiono analizę opisową.		
Interwencja	AGA-a (produkt Replagal) w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, w dożylnym wlewie trwającym około 40 minut co 2 tygodnie.		
Kryteria włączenia	Nie sprecyzowano		
Kryteria wykluczenia	Nie sprecyzowano		
Charakterystyka populacji	<p>(Beck 2004)</p> <p>Mężczyźni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek w momencie włączenia do bazy (wyjściowo), średnia SD [lata]: 34,2 (13,9), N = 281</li> <li>• Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]: 25,2 (14,3), N = 266</li> <li>• Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: bd</li> <li>• Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: bd</li> </ul> <p>Kobiety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek w momencie włączenia do bazy (wyjściowo), średnia SD [lata]: 39,2 (17,8), N = 264</li> <li>• Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]: 32,8 (16,8), N = 230</li> <li>• Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: bd</li> <li>• Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: bd</li> </ul>		
Z uwagi na charakter ocenianych prób klinicznych (retrospektywne na podstawie rejestru), nie przedstawiono w nim klasycznego przeływu chorych.			
Przeływ chorych	Badanie	Liczba chorych w bazie danych	Chorzy w bazie otrzymujący ERT
			Chorzy uwzględnieni w badaniu
	Beck 2004	545	314 (57,6%)
			<b>314 (57,6%) – chorzy leczeni, w tym:</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 188 (60%) – ≥ 1 rok terapii</li> <li>• 92 (29%) – ≥ 2 lata terapii</li> </ul>
	Hoffman 2005	545	314 (57,6%)
			<b>314 (57,6%) – chorzy leczeni, w tym:</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 120 (38,2%) – ocena EQ-5D</li> <li>• 114 (36,3%) – ocena BPI</li> </ul>
Skuteczność kliniczna	<p><u>Hoffman 2005:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena jakości życia podczas terapii ERT, N = 59: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EQ-5D: poprawa wyniku z 0,64 (SD: 0,32) do 0,74 (SD: 0,26) po roku leczenia</li> <li>○ EQ-5D różnica względem normy (zmiana od wartości wyjściowej): brak różnic względem wyniku EQ-5D dla referencyjnej grupy osób z UK</li> </ul> </li> <li>• Ocena nasilenia bólu podczas terapii ERT:</li> </ul>		

**Beck 2004, Hoffmann 2005**

	N	„średni ból”; średnia zmiana (SD); p	N	„najgorszy ból”; średnia zmiana (SD); p	N	„aktualny ból”; średnia zmiana (SD); p	N	„najślabszy ból”; średnia zmiana (SD); p
1 rok	41	-0,6 (bd.); NS	41	-0,5 (bd.); NS	41	-0,4 (bd.); NS	41	bd.
2 rok	20	-1,6 (bd.); p<0,05	20	-1,3 (bd.); p<0,05	20	-1,1 (bd.); p<0,05	20	-0,8 (bd.); NS

Beck 2004:**Bezpieczeństwo**

- AEs:
  - AEs ogółem: bd
  - AEs związane z leczeniem: bd
  - Ciężkie (serious) AEs: 38 (12,1%)
  - Zakończenie terapii ERT: 1 (0,3%)
  - Zgon: bd
  - Reakcje związane z wlewem: 37 (12%)

Tabela 116. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Mehta 2009*.**Mehta 2009****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne (pretest/posttest)	<b>Okres obserwacji</b>	5 lat
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	bd.	<b>Sponsor</b>	Shire
<b>Analiza statystyczna</b>	Przedstawiono statystykę opisową		
<b>Interwencja</b>	AGA-a (produkt Replagal) w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, w dożylnym wlewie trwającym około 40 minut co 2 tygodnie.		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq</math> 18 lat wyjściowo</li> <li>• Wyniki dla ocenianych punktów końcowych wyjściowo i po 5 latach leczenia</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	Nie sprecyzowano		

**Charakterystyka populacji -**

Z uwagi na charakter ocenianych prób klinicznych (retrospektywne na podstawie rejestru), nie przedstawiono w nim klasycznego przepływu chorych.

Przeływ chorych	Badanie	Liczba chorych w bazie danych	Chorzy w bazie otrzymujący ERT	Chorzy uwzględnieni w badaniu
	<i>Mehta 2009</i>	1428	692 (48,5%)	<b>181 (26,2%) – dane z okresu przed leczeniem i po 5 latach</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 555 (80,2%) – analiza bezpieczeństwa</li> <li>• 475 (68,6%) – analiza wrażliwości</li> </ul>

**Skuteczność kliniczna** • Odpowiedź na leczenie, % chorych:



## Mehta 2009

Status odpowiedzi	Definicja	1 rok	2 rok	3 rok	5 rok
<b>Ocena kardiologiczna (LVM oraz MFS)</b>					
LVM, stabilizacja	Brak pogorszenia względem wyjściowego wyniku (LVM stałe lub zmniejszone), lub normalny wyjściowo wynik bez zmian wykraczających poza normatywne wartości dla danej płci (< 48 g/m <sup>2,7</sup> kobiety, < 51 g/m <sup>2,7</sup> mężczyźni)	85,0%	88,1%	88,7%	80,7%
LVM, 10% odwracalność	Zmniejszenie LVM o ≥ 10%	52,5%	69,0%	52,8%	35,1%
LVM, 20% odwracalność	Zmniejszenie LVM o ≥ 20%	37,5%	52,4%	32,1%	22,8%
MFS, stabilizacja lub poprawa	MFS stałe lub wzrost w stosunku do wyjściowych wartości, lub wyjściowe MFS 15% lub więcej, bez zmniejszenia poniżej normalnego progu (15%)	89,5%	80,0%	85,7%	76,9%
MFS, odwracalność	MFS wyjściowo < 15%, ze zmianą do ≥ 15% w trakcie terapii	31,6%	25,0%	26,5%	15,4%
<b>Ocena nefrologiczna (eGFR)</b>					
Pacjenci z hiperfiltracją lub poprawą	eGFR wyjściowo ≥ 130 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ze zmniejszeniem do poziomu nie mniejszego niż 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	81,8%	75,0%	92,3%	85,7%
Spowolnienie tempa pogorszenia czynności nerek	eGFR < 130 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz roczne zmniejszenie eGFR < 5 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok	62,7%	65,6%	70,2%	81,6%
Ustabilizowana czynność nerek lub poprawa	Zmiana eGFR o < 20% po 5 latach w stosunku do wartości wyjściowej, lub zwiększenie eGFR	93,6%	80,9%	74,2%	69,1%
<b>Jakość życia (EQ-5D)</b>					
Stabilizacja	Brak pogorszenia jakości życia w kontekście odstępu od normatywnego wyniku EQ-5D	75,6%	77,1%	72,7%	74,5%
Poprawa	Wynik EQ-5D niższy niż normatywny (dla populacji UK), z poprawą w ciągu 5 lat leczenia	63,4%	64,6%	63,6%	60,8%
Normalizacja	Wynik EQ-5D niższy niż normatywny (dla populacji UK), z poprawą w ciągu 5 lat leczenia do wartości normatywnych	9,8%	12,5%	6,8%	7,8%
<b>Ocena bólu (BPI, najgorsze nasilenie bólu)</b>					
Stabilizacja	Wynik oceny bólu stabilny, lub poprawa o 1 punkt	60,6%	72,1%	68,3%	69,4%
Odwracalność	Poprawa BPI o więcej niż 1 punkt	39,4%	60,5%	48,8%	53,1%

- Zmiany eGFR w trakcie terapii:

Czas trwania ERT	Średnioroczna zmiana eGFR (95% CI) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]					
	N	Mężczyźni	N	Kobiety	N	Ogółem
1 rok	80	-3,72 (bd); p = 0,028	41	-2,05 (bd); NS	121	-3,15 (bd); p = 0,01
2 rok	99	-3,83 (bd); p = 0,0001	44	-2,99 (bd); p = 0,0004	143	-3,57 (bd); p = 0,001
3 rok	92	-4,54 (bd); p < 0,0001	45	-1,62 (bd); p = 0,02	137	-3,58 (bd); p = 0,001



**Mehhta 2009**

- AEs związane z leczeniem: 70 (12,6%)
- Ciężkie (serious) AEs: bd
- Zakończenie terapii ERT: 5 (0,9%)
- Zgon: 32 (5,8%)
- Reakcje związane z wlewem: 35 (6,3%)
- Zdarzenia mózgowo-naczyniowe, gorączka: 12 (2,2%)
- Zawroty głowy, przejściowy atak niedokrwienny serca: 11 (2,0%)
- Ból głowy, nudności: 10 (1,8%)
- Zmęczenie: 9 (1,6%)
- Bóle brzucha, duszności, bóle w klatce piersiowej, biegunka: 8 (1,4%)
- Wymioty, przewlekła niewydolność nerek : 6 (1,1%)
- Ból pleców, obrzęk, nerwobóle: 5 (0,9%)
- Zapalenie tkanki łącznej, lęk, depresja, bezsenność, parestezje, upośledzenie słuchu, migotanie przedsionków, bradykardia, zacerwienie, dysfagia, wysypka, proteinuria, upośledzenie czynności nerek, dreszcze: 4 (0,7%)

Tabela 117. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Feriozzi 2009*.**Feriozzi 2009****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne (pre-test/posttest)	<b>Okres obserwacji</b>	≥ 5 lat
<b>Skala NICE</b>	Nie obowiązuje	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	bd.	<b>Sponsor</b>	Shire
<b>Analiza statystyczna</b>	Przedstawiono statystykę opisową		
<b>Interwencja</b>	AGA-a (produkt Replagal) w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, w dożylnym wlewie trwającym około 40 minut co 2 tygodnie.		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 18 lat wyjściowo</li> <li>• Wyniki dla oceny stężenia kreatyniny dostępne wyjściowo oraz ≥ 5 latach terapii agalzydazą alfa</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci ze stadium choroby nerek IV lub V według KDOQI (eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	<p>Wiek w momencie włączenia do bazy (wyjściowo), średnia SD [lata]:  Mężczyźni: 37,3 (zakres: 18,4; 68,0), N = 115  Kobiety: 49,6 (zakres: 18,4; 70,9), N = 50</p> <p>Z uwagi na charakter ocenianych prób klinicznych (retrospektywne na podstawie rejestru), nie przedstawiono w nim klasycznego przepływu chorych.</p>		
<b>Przeływ chorych</b>	<b>Badanie</b>	<b>Liczba chorych w bazie danych</b>	<b>Chorzy w bazie otrzymujący ERT</b>
	<i>Feriozzi 2009</i>	1356	848 (62,5%)
			<b>Chorzy uwzględnieni w badaniu</b>
			165 (19,5%) – dorośli chorzy leczeni przynajmniej 3 lata
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany eGFR w trakcie terapii:</li> </ul>		<b>Średnioroczna zmiana eGFR (95% CI)</b>
	<b>Czas trwania ERT</b>		<b>[ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok]</b>

## Feriozzi 2009

	N	Mężczyźni	N	Kobiety	N	Ogółem
3 lata	115	-2,66 (SD: 5,07)	50	-1,20 (SD: 3,28)		bd

- Zmiany eGFR w trakcie terapii ERT, podgrupy wyróżnione na podstawie stopnia ciężkości upośledzenia czynności nerek

Podgrupa	N	Zmiany eGFR
CDK stopień 1 ( $\geq 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>^</sup>	bd	Mężczyźni: -3,19 (SD: 5,51) Kobiety: -1,48 (SD: 5,58)
CDK stopień 2 (60-89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	bd	Mężczyźni: -2,30 (SD: 3,86) Kobiety: -1,29 (SD: 5,25)
CDK stopień 3 (30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	bd	Mężczyźni: -1,29 (SD: 5,25) Kobiety: -0,74 (SD: 2,56)
CDK stopień 4 (15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	bd	bd

- Zmiany stężenia kreatyniny w osoczu w trakcie terapii ERT:

Podgrupa	Mężczyźni			Kobiety		
	N	Średnia zmiana; p [mg/dl]	Odsetek chorych ze zwiększeniem $\geq 33\%$	N	Średnia zmiana; p [mg/dl]	Odsetek chorych ze zwiększeniem $\geq 33\%$
Stopień 1	66	0,14; p < 0,01	15,2%	6	0,04; p = 0,50	16,7%
Stopień 2	32	0,28; p < 0,01	25,0%	34	0,07; p = 0,02	8,8%
Stopień 3	17	0,47; p = 0,04	29,4%	10	0,13; p = 0,16	20,0%
Ogółem	115	0,23; p < 0,01	20,0%	50	0,08; p < 0,01	12,0%

- Zmiany stężenia białka w moczu (proteinurii) w trakcie terapii ERT:

Podgrupa	Mężczyźni		Kobiety	
	N	Średnia zmiana (SD); p [mg/24h]	N	Średnia zmiana (SD); p [mg/24h]
<i>Feriozzi 2009</i>				
Stopień 1	24	72,6 (373); p = 0,35	2	-50,0 (113); p = 0,64
Stopień 2	8	2,2 (689); p = 0,99	15	-39,1 (361); p = 0,68
Stopień 3	3	178,0 (335); p = 0,45	5	90,2 (223); p = 0,42
Ogółem	35	65 (448); p = 0,39	22	-10,7 (317); p = 0,88
<i>Feriozzi 2012</i>				
Stopień 1	57	319,3 (762,5); p $\leq$ 0,01	10	-91,5 (365,2); p = 0,45
Stopień 2	19	-0,6 (1140,0); p = 1,00	27	-80,0 (473,5); p = 0,39
Stopień 3	8	-362,0 (657,4); p = 0,16	9	796,0 (2080,0); p = 0,28
Ogółem	84	182,1 (871,6); p = 0,06	46	88,9 (1024,5); p = 0,56

Bezpieczeństwo

-

Tabela 118. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Hughes 2011*.

<b>Hughes 2011</b>																		
<b>Metodyka</b>																		
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne (pretest/posttest)																	
<b>Skala NICE</b>	6/8																	
<b>Liczba ośrodków</b>	bd																	
<b>Analiza statystyczna</b>	Przedstawiono statystykę opisową.																	
<b>Interwencja</b>	AGA-a (produkt Replagal) w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, w dożylnym wlewie trwającym około 40 minut co 2 tygodnie.																	
<b>Kryteria włączenia</b>	Wiek $\geq$ 18 lat wyjściowo Terapia agalzydazą alfa przez przynajmniej 4 lata																	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	Nie przedstawiono																	
<b>Charakterystyka populacji</b>																		
<b>Przebieg chorych</b>	Z uwagi na charakter ocenianych prób klinicznych (retrospektywne na podstawie rejestru), nie przedstawiono w nim klasycznego przebiegu chorych.																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Liczba chorych w bazie danych</th> <th>Chorzy w bazie otrzymujący ERT</th> <th>Chorzy uwzględnieni w badaniu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Hughes 2011</i></td> <td>1659</td> <td>824 (49,7%)</td> <td>250 (30,3%) – dorośli chorzy leczeni przynajmniej 4 lata</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Liczba chorych w bazie danych	Chorzy w bazie otrzymujący ERT	Chorzy uwzględnieni w badaniu	<i>Hughes 2011</i>	1659	824 (49,7%)	250 (30,3%) – dorośli chorzy leczeni przynajmniej 4 lata									
Badanie	Liczba chorych w bazie danych	Chorzy w bazie otrzymujący ERT	Chorzy uwzględnieni w badaniu															
<i>Hughes 2011</i>	1659	824 (49,7%)	250 (30,3%) – dorośli chorzy leczeni przynajmniej 4 lata															
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany eGFR w trakcie terapii: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Czas trwania ERT</th> <th colspan="5">Średnioroczna zmiana eGFR (95% CI) [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok]</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Mężczyźni</th> <th>N</th> <th>Kobiety</th> <th>Ogółem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 lata</td> <td></td> <td>bd</td> <td>41</td> <td>Mediana: -1,5 (-13,3; 6,4)</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> </li> </ul>	Czas trwania ERT	Średnioroczna zmiana eGFR (95% CI) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]					N	Mężczyźni	N	Kobiety	Ogółem	4 lata		bd	41	Mediana: -1,5 (-13,3; 6,4)	bd
Czas trwania ERT	Średnioroczna zmiana eGFR (95% CI) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]																	
	N	Mężczyźni	N	Kobiety	Ogółem													
4 lata		bd	41	Mediana: -1,5 (-13,3; 6,4)	bd													
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany eGFR w trakcie terapii, podgrupy wyróżnione na podstawie stopnia ciężkości upośledzenia czynności nerek: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Podgrupa</th> <th>N</th> <th>Zmiany eGFR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CDK stopień 1 (<math>\geq</math> 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>^</sup></td> <td>3</td> <td>Kobiety: eGFR pozostało w normalnym zakresie, 99,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po 4 latach leczenia Mężczyźni (n = 38): -2,0</td> </tr> <tr> <td>CDK stopień 2 (60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</td> <td>28</td> <td>Kobiety, mediana (10-90 perc.): -1,4 (-6,4; 6,4) Mężczyźni (n = 33): -1,9</td> </tr> <tr> <td>CDK stopień 3 (30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</td> <td>9</td> <td>Kobiety, mediana (10-90 perc.): -1,1 (-4,4; 2,3) Mężczyźni (n = 14): -2,6</td> </tr> <tr> <td>CDK stopień 4 (15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</td> <td></td> <td>Mediana 15,3 po 4 latach leczenia oraz u 3 mężczyzn z 4 stopniem upośledzenia czynności nerek Mediana 25,5 u 4 mężczyzn z chorobą nerek w stadium V</td> </tr> </tbody> </table> </li> <li>Zmiany kardiologiczne w trakcie terapii ERT:</li> </ul>	Podgrupa	N	Zmiany eGFR	CDK stopień 1 ( $\geq$ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>^</sup>	3	Kobiety: eGFR pozostało w normalnym zakresie, 99,8 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> po 4 latach leczenia Mężczyźni (n = 38): -2,0	CDK stopień 2 (60-89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	28	Kobiety, mediana (10-90 perc.): -1,4 (-6,4; 6,4) Mężczyźni (n = 33): -1,9	CDK stopień 3 (30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	9	Kobiety, mediana (10-90 perc.): -1,1 (-4,4; 2,3) Mężczyźni (n = 14): -2,6	CDK stopień 4 (15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		Mediana 15,3 po 4 latach leczenia oraz u 3 mężczyzn z 4 stopniem upośledzenia czynności nerek Mediana 25,5 u 4 mężczyzn z chorobą nerek w stadium V		
Podgrupa	N	Zmiany eGFR																
CDK stopień 1 ( $\geq$ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>^</sup>	3	Kobiety: eGFR pozostało w normalnym zakresie, 99,8 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> po 4 latach leczenia Mężczyźni (n = 38): -2,0																
CDK stopień 2 (60-89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	28	Kobiety, mediana (10-90 perc.): -1,4 (-6,4; 6,4) Mężczyźni (n = 33): -1,9																
CDK stopień 3 (30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	9	Kobiety, mediana (10-90 perc.): -1,1 (-4,4; 2,3) Mężczyźni (n = 14): -2,6																
CDK stopień 4 (15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		Mediana 15,3 po 4 latach leczenia oraz u 3 mężczyzn z 4 stopniem upośledzenia czynności nerek Mediana 25,5 u 4 mężczyzn z chorobą nerek w stadium V																

## Hughes 2011

Czas terapii	N	LVH wyjściowo	N	Brak LVH wyjściowo
LVMI [g/m <sup>2,7</sup> ]				
4 lata		Zmniejszenie od 48,2 (SD: 17,0) do 43,7 (SD: 14,3) g/m <sup>2,7</sup> , istotne statystycznie (p = 0,031) w grupie kobiet (n = 24) oraz od 54,7 (SD: 24,0) do 52,2 (SD: 19,2) w grupie mężczyzn (n = 45), co nie było znamienne statystycznie wynikiem (p = 0,247)		
MFS [%]				
4 lata		MFS: zwiększenie od 15,5% (SD: 2,6) do 16,2% (SD: 4,0) wśród kobiet (n = 12, p = -0,586), zwiększenie od 15,6% (SD: 3,6) do 16,3% (SD: 3,3) wśród mężczyzn (n = 17, p = 0,375)		

- Ocena jakości życia podczas terapii ERT:
  - **EQ-5D**, po 4 latach terapii:
    - u kobiet (n = 23) poprawa wyniku z 0,61 (SD: 0,4) do 0,69 (SD: 0,3); p = 0,055;
    - u mężczyzn (n = 37) poprawa wyniku z 0,63 (SD: 0,3) do 0,72 (SD: 0,2), p = 0,079
  - **EQ VAS**, po 4 latach terapii:
    - u kobiet (n = 20) wzrost z 66,8 (SD: 26,3) do 73,6 (SD: 19,0), p = 0,246;
    - u mężczyzn (n = 30) wzrost z 67,7 (SD: 21,7) do 71,1 (SD: 17,6)

- Ocena nasilenia bólu podczas terapii ERT:

N	„średni ból”; średnia zmiana (SD); p	N	„najgorszy ból”; średnia zmiana (SD); p
4 lata	27	46	
	<b>Kobiety:</b> Zmiana od 3,6 (SD: 3,2) do 3,1 (SD: 2,7), p = 0,353 <b>Mężczyźni:</b> Zmiana od 2,7 (SD: 2,2) do 2,6 (SD: 2,4); p = 0,762	<b>Kobiety:</b> Zmiana od 4,0 (SD: 3,3) do 3,8 (SD: 3,4); p = 0,714 <b>Mężczyźni:</b> Zmiana od 3,7 (SD: 3,0) do 3,5 (SD: 3,1); p = 0,803	

Objawy	Częstość występowania u kobiet			Częstość występowania u mężczyzn		
	n	Wyjściowo	Po 4 latach	n	Wyjściowo	Po 4 latach
Angiokeratoma	41	87,8%	90,2%	106	92,5%	96,2%
Rogówka wirowata	47	76,6%	89,4%	84	65,5%	76,2%
Napady bólu	50	74%	74%	95	72,6%	68,4%
Zawroty głowy	38	68,4%	52,6%	72	45,8%	43,1%
Depresja	28	67,9%	92,9%	42	64,3%	88,1%
Zmęczenie	41	61%	63,4%	81	51,9%	59,3%
Palpitacje	40	57,5%	47,5%	75	26,7%	34,7%
Nadciśnienie	26	53,8%	69,2%	34	64,7%	73,5%
Dzwonienie w uszach	37	51,4%	56,8%	76	59,2%	59,2%
Przewlekły ból	54	50%	48,2%	106	67,9%	57,5%
Upośledzenie słuchu	38	47,4%	68,4%	79	54,4%	76%
Ból brzucha	39	43,6%	43,6%	76	61,8%	59,2%
Zaparcia	37	43,2%	35,1%	64	17,2%	12,5%
Zaburzenia przewodnictwa	40	37,5%	32,5%	73	31,5%	21,9%
Zmniejszona potliwość	47	34%	29,8%	97	45,4%	59,8%
Trudności w oddychaniu	42	33,3%	47,6%	76	26,3%	35,5%

## Bezpieczeństwo

**Hughes 2011**

niu/duszność						
Biegunka	38	31,6%	26,3%	77	61%	62,3%
Ból całego ciała	32	28,1%	21,9%	55	34,5%	36,4%
Nudności	39	23,1%	28,2%	70	34,3%	32,9%
Nadmierna potliwość	46	21,7%	21,7%	89	1,1%	2,2%
Arytmia	38	21,1%	10,5%	76	27,6%	32,9%
Dusznicza	40	20%	22,5%	76	9,2%	9,2%
Artropatia	31	19,4%	12,9%	54	3,7%	3,7%
Wymioty	39	15,4%	15,4%	67	22,4%	20,9%
Napady gorączki	34	11,8%	2,9%	71	19,7%	15,5%
Brak potliwości	45	11,1%	4,4%	93	24,7%	19,4%
Objawy podobne do chromania przestankowego	32	6,3%	3,1%	54	13%	14,8%

Tabela 119. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Feriozzi 2012*.**Feriozzi 2012****Metodyka**

Rodzaj badania	Retrospektywne (pretest/posttest)	Okres obserwacji	3 lata
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	Shire
Analiza statystyczna	Przedstawiono analizę opisową.		
Interwencja	AGA-a (produkt Replagal) w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, w dożylnym wlewie trwającym około 40 minut co 2 tygodnie.		
Kryteria włączenia	Leczeni pacjenci z rejestru FOS		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci leczeni innym ERT niż agalzydaza alfa przed uwzględnieniem w rejestrze FOS;</li> <li>chorzy z przeszczepem nerki lub poddawani dializie</li> </ul>		
Charakterystyka populacji	Mężczyźni:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek w momencie włączenia do bazy (wyjściowo), średnia SD [lata]: 40,8 (16,2), N = 360</li> <li>Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]: bd</li> <li>Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: N = 280, mediana: 120,0 (110,0-131,5)</li> <li>Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: N = 280, mediana: 70,0 (64,0; 80,0)</li> </ul>		
	Kobiety:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek w momencie włączenia do bazy (wyjściowo), średnia SD [lata]: 50,6 (16,0), N = 317</li> <li>Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]: bd</li> <li>Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: N = 244, mediana: 123,0 (112,0; 136,0)</li> <li>Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: N = 244, mediana: 73,0 (62,5; 80,0)</li> </ul>		
Przeływ chorych	Z uwagi na charakter ocenianych prób klinicznych (retrospektywne na podstawie rejestru), nie przedstawiono w nim klasycznego przeływu chorych.		

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

## Feriozzi 2012

Badanie	Liczba chorych w bazie danych	Chorzy w bazie otrzymujący ERT	Chorzy uwzględnieni w badaniu
Feriozzi 2012	1903	1120	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 208 (18,6%) – chorzy z kompletem wyników</li> <li>• 912 (81,4%) – chorzy otrzymujący leczenie, bez kompletu wyników</li> <li>• 738 (41,1%) – grupa chorych nieleczonych</li> </ul>

- Odsetek chorych bez zdarzenia klinicznego oraz mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia:

**Odsetek chorych bez zdarzenia klinicznego oraz mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia**

Zdarzenie	Mężczyźni (n = 360)	Kobiety (n = 317)	Ogółem (n = 677)
Jakiegokolwiek zdarzenie	185 (51,4%) (46,2%; 56,6%)	141 (44,5%) (39,0; 50,0%)	326 (48,2%) (44,4%; 51,9%)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	320 (88,9%) (85,2%; 91,9%) Mediana: NO (95% CI: 64,9; NO)	258 (81,4%) (77,1%; 85,7%) Mediana: 70,9 lat (95% CI: 68,1; NO)	587 (85,4%) (82,7%; 88,0%)
Zdarzenia kardiologiczne	209 (58,1%) (52,9%; 63,2%) Mediana: 50,6 lat (95% CI: 48,4; 52,7)	169 (53,3%) (47,6%; 58,9%) Mediana: 59,9 lat (95% CI: 48,4; 52,7)	378 (55,8%) (52,0%; 59,6%)
Zdarzenia nerkowe	311 (86,4%) (82,9%; 89,9%) Mediana: 78,4 lat (95% CI: 70,3; NO)	303 (95,6%) (93,3%; 97,9%) Mediana: NO (95% CI: NO; NO)	614 (90,7%) (88,5%; 92,9%)

## Skuteczność kliniczna

- Średnioroczna zmiana eGFR (95% CI) [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok], czas trwania terapii ≥ 5 lat:
  - Mężczyźni, N = 134: -2,2 (95% CI: -2,8; -1,7), p < 0,01
  - Kobiety, N = 74: -0,7 (95% CI: -1,4; 0,0), p = 0,05
- Zmiany eGFR w trakcie terapii ERT w badaniach bez grupy kontrolnej uwzględnionych w analizie, pod-grupy wyróżnione na podstawie stopnia ciężkości upośledzenia czynności nerek:

Podgrupa	N	Zmiany eGFR
CDK stopień 1 (≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>^</sup>	87	Mężczyźni: -2,6 (95% CI: -3,1; -2,0); p<0,01 Kobiety: -1,4 (95% CI: -2,6; -0,1); p=0,03
CDK stopień 2 (60-89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	32	Mężczyźni: -1,7 (95% CI: -2,6; -0,7); p<0,01 Kobiety: -0,3 (95% CI: -1,1; 0,6); p=0,53
CDK stopień 3 (30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	15	Mężczyźni: -2,5 (95% CI: -3,9; -1,1); p<0,01 Kobiety: -0,5 (95% CI: -2,0; 1,0); p=0,52
CDK stopień 4 (15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		bd.

## Bezpieczeństwo

-



Tabela 120. Charakterystyka (critical appraisal) badania Beck 2015.

Beck 2015						
<b>Metodyka</b>						
Rodzaj badania	Retrospektywne z historyczną grupą kontrolną	Okres obserwacji	5 lat			
Skala NOS	3/1/2	Klasyfikacja AOTMIT	IVC			
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	Shire			
Analiza statystyczna	Przedstawiono analizę opisową.					
Interwencja	AGA-a (produkt Replagal) w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, w dożylnym wlewie trwającym około 40 minut co 2 tygodnie.					
Kryteria włączenia	Leczeni pacjenci z rejestru FOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• kohorta chorobowości: eGFR &lt; 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• kohorta oceny czynności nerek: ≥ 3 ocen eGFR wg MDRD, w tym wyjściowa oraz ocena po 2 latach</li> <li>• kohorta oceny kardiologicznej: ≥ 3 ocen LVMI, w tym wyjściowa i ocena po 2 latach</li> </ul>					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci leczeni innym ERT niż agalzydaza alfa przed uwzględnieniem w rejestrze FOS</li> <li>• Chorzy z przeszczepem nerki lub poddawani dializie</li> </ul>					
Charakterystyka populacji		Kohorta FOS		Kohorta kontrolna		
	parametr	Meżczyźni	Kobiety	Meżczyźni	Kobiety	
	Analiza progresji kardiomiopatii (kontrola <i>Kampmann 2008</i> )					
	Liczba ocenianych chorych	71	93	66	100	
	Wiek w momencie wyjściowej oceny LVMI, średnia [lata]	31,3	41,9	33,8	38,0	
	BMI, średnia [kg/m <sup>2</sup> ]	21,9	24,4	21,7	23,5	
	LVMI, średnia [g/m <sup>2</sup> ]	53,9	51,0	56,8	48,2	
	Skurczowe ciśnienie krwi, średnia [mmHg]	124,7	124,3	126,5	126,1	
	Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia [mmHg]	73,4	70,5	71,8	71,7	
	Tętno, średnia [uderzenia/min]	71,8	69,0	66,7	69,2	
	Analiza chorobowości (kontrola <i>Banikazemi 2007</i> )					
	Liczba chorych	79		31		
	Liczba meżczyzn, n (%)	38* (48%)		27* (87%)		
	Wiek w momencie rozpoczęcia terapii, średnia [lata]	51,6		44,3		

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

## Beck 2015

Waga, średnia [kg]	71,4	70,2
Wzrost, średnia [cm]	167,3	172,8
Rasa biała, n (%)	63* (80%)	27* (87%)
Rasa azjatycka, n (%)	14* (18%)	1* (3%)
Białko w moczu, średnia [g/24h]	0,6	1,1
Stosunek albumina/kreatynina, średnia [mg/g]	910	900
Kreatynina w osoczu, średnia [mg/dl]	1,2	1,6
eGFR, średnia (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	63,9	52,4
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia [mmHg]	127	128
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia [mmHg]	76	75

Kohorta z możliwością oceny (kontrola Schiffmann 2009)

Liczba chorych	360	317	279	168
Wiek w momencie oceny, średnia [lata]	40,8	50,6	38,6	44,9
Wiek w momencie diagnozy pierwszych objawów choroby, średnia [lata]	14,3	24,9	10,5	17,4
Wiek w momencie diagnozy, średnia [lata]	27,1	39,1	23,9	29,7
Rasa biała, n (%)	295* (82%)	266* (84%)	237* (85%)	144* (86%)

Analiza czynności nerek (kontrola Schiffmann 2009), w podziale względem wyjściowego eGFR: ≥ 60 vs < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Liczba chorych	117	18	111	22	189	54	129	23
Wiek, średnia [lata]	34,7	44,1	44,1	55,8	27,3	41,8	38,0	51,9
Białko w moczu, średnia [g/24h]	0,4	1,5	0,5	1,0	0,6	2,6	0,3	1,1
Wyraźna proteinuria, n (%)	71* (40%)	17* (93%)	41* (37%)	12* (56%)	70* (37%)	52* (96%)	26* (20%)	12* (50%)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (mmHg)	124	124	126	133	125	128	123	135
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (mmHg)	73	77	74	76	74	79	75	82

Z uwagi na charakter ocenianych prób klinicznych (retrospektywne na podstawie rejestru), nie przedstawiono w nim klasycznego przepływu chorych.

Badanie	Liczba chorych w bazie danych	Chorzy w bazie otrzymujących ERT	Chorzy uwzględnieni w badaniu
Przepływ chorych	bd	740	<b>Pacjenci z FOS: n = 677</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena chorobowości: 79</li> <li>Ocena czynności nerek: 268</li> <li>Ocena kardiologiczna: 164</li> </ul>
Beck 2015			<b>Pacjenci w grupie kontrolnej 447:</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena chorobowości: 31</li> <li>Ocena czynności nerek: 395</li> <li>Ocena kardiologiczna: 166 + 76</li> </ul>

**Beck 2015**

- Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszej komplikacji choroby Fabry'ego, *Beck 2015* vs *Banikazemi 2007* (N = 79 vs N = 31):
  - 16% (SE: 4,7%); Mężczyźni: 26% (SE: 8,8%) vs 45% (SE: bd), p = bd.
- Zmiany eGFR podczas terapii ERT wśród chorych z rejestru FOS oraz pacjentów nie otrzymujących leczenia (z *Schiffmann 2009*):

**Zmiany eGFR podczas terapii ERT wśród chorych z rejestru FOS oraz pacjentów nie otrzymujących leczenia (z *Schiffmann 2009*)**

	Mężczyźni				Kobiety			
	N	FOS	N	<i>Schiffmann 2009</i>	N	FOS	N	<i>Schiffmann 2009</i>
Wyjściowa kategoria eGFR								
≥ 60	117	-1,68 (0,19) (-2,05; -1,31)	117	-3,0 (0,1)	111	-0,43 (0,21) (-0,83; -0,02)	42	-0,9 (0,9)
< 60	18	-2,86 (0,53) (-3,90; -1,83)	28	-6,8 (1,5)	22	0,36 (0,42) (-0,47; 1,19)	13	-2,1 (1,6)

**Skuteczność kliniczna**

	Wyjściowe stężenie białka w moczu (g/24h)							
	N	FOS	N	<i>Schiffmann 2009</i>	N	FOS	N	<i>Schiffmann 2009</i>
≥ 1,0	16	-4,76 (0,56) (-5,85; -3,66)	22	-6,9 (1,5)	17	-0,41 (0,51) (-1,42; 0,59)	5	-4,6 (2,3)
0,1-1,0	74	-1,62 (0,23) (-2,08; -1,17)	21	-3,3 (1,8)	70	-0,44 (0,26) (-0,95; 0,07)	17	-2,2 (2,2)
< 0,1	15	-1,32 (0,48) (-2,26; -0,38)	18	-1,6 (1,5)	22	-0,16 (0,42) (-0,97; 0,66)	7	-0,6 (2,6)

- Zmiany LVMI podczas terapii ERT wśród chorych z rejestru FOS oraz pacjentów nie otrzymujących leczenia (*Kampmann 2008*), średnia (SD) [g/m<sup>2</sup>,7/rok]:

	Mężczyźni				Kobiety			
	N	FOS	N	<i>Kampmann 2008</i>	N	FOS	N	<i>Kampmann 2008</i>
Wyjściowy status								
Ogółem	71	0,33 (0,10) (0,13; 0,53)	39	4,07 (1,03)	93	0,48 (0,09) (0,30; 0,66)	39	2,31 (0,81)
Obecna LVH	29	0,19 (0,16) (-0,13; 0,50)	18	6,59 (8,5)	45	0,77 (0,14) (0,49; 1,05)	15	3,77 (7,7)
Brak LVH	42	0,47 (0,13) (0,22; 0,72)	bd		48	0,19 (0,11) (-0,03; 0,41)	bd	

**Bezpieczeństwo**

-

Tabela 121. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Beck 2018*.**Beck 2018****Metodyka**

Rodzaj badania	Retrospektywne (pretest/posttest)	Okres obserwacji	≥4 lata
----------------	-----------------------------------	------------------	---------

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

**Beck 2018**

<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA																							
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe	<b>Sponsor</b>	Shire																							
<b>Analiza statystyczna</b>	Przedstawiono analizę opisową.																									
<b>Interwencja</b>	AGA-a (produkt Replagal) w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, w dożylnym wlewie trwającym około 40 minut co 2 tygodnie.																									
<b>Kryteria włączenia</b>	Leczeni pacjenci z rejestru FOS																									
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci leczeni innym ERT niż agalzydaza alfa przed uwzględnieniem w rejestrze FOS;</li> <li>chorzy z przeszczepem nerki lub poddawani dializie</li> </ul>																									
<b>Charakterystyka populacji</b>	<p>Mężczyźni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek w momencie włączenia do bazy (wyjściowo), średnia SD [lata]: 40,8 (16,2), N = 360</li> <li>Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]: bd</li> <li>Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: N = 280, mediana: 120,0 (110,0-131,5)</li> <li>Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: N = 280, mediana: 70,0 (64,0; 80,0)</li> </ul> <p>Kobiety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek w momencie włączenia do bazy (wyjściowo), średnia SD [lata]: 50,6 (16,0), N = 317</li> <li>Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]: bd</li> <li>Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: N = 244, mediana: 123,0 (112,0; 136,0)</li> <li>Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]: N = 244, mediana: 73,0 (62,5; 80,0)</li> </ul>																									
<b>Przeływ chorych</b>	Z uwagi na charakter ocenianych prób klinicznych (retrospektywne na podstawie rejestru), nie przedstawiono w nim klasycznego przepływu chorych.																									
	<b>Badanie</b>	<b>Liczba chorych w bazie danych</b>	<b>Chorzy w bazie otrzymujący ERT</b>																							
	Beck 2018	2477	740																							
			<b>Chorzy uwzględnieni w badaniu</b>																							
			677 (91,5%)																							
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p>Odsetek chorych bez zdarzenia klinicznego oraz mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zdarzenie</th> <th colspan="3">Odsetek chorych bez zdarzenia klinicznego oraz mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia</th> </tr> <tr> <th>Mężczyźni (n = 360)</th> <th>Kobiety (n = 317)</th> <th>Ogółem (n = 677)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jakiegokolwiek zdarzenie</td> <td>185 (51,4%) (46,2%; 56,6%)</td> <td>141 (44,5%) (39,0; 50,0%)</td> <td>326 (48,2%) (44,4%; 51,9%)</td> </tr> <tr> <td>Zdarzenia mózgowo-naczyniowe</td> <td>320 (88,9%) (85,2%; 91,9%) Mediana: NO (95% CI: 64,9; NO)</td> <td>258 (81,4%) (77,1%; 85,7%) Mediana: 70,9 lat (95% CI: 68,1; NO)</td> <td>587 (85,4%) (82,7%; 88,0%)</td> </tr> <tr> <td>Zdarzenia kardiologiczne</td> <td>209 (58,1%) (52,9%; 63,2%) Mediana: 50,6 lat (95% CI: 48,4; 52,7)</td> <td>169 (53,3%) (47,6%; 58,9%) Mediana: 59,9 lat (95% CI: 48,4; 52,7)</td> <td>378 (55,8%) (52,0%; 59,6%)</td> </tr> <tr> <td>Zdarzenia nerkowe</td> <td>311 (86,4%) (82,9%; 89,9%) Mediana: 78,4 lat</td> <td>303 (95,6%) (93,3%; 97,9%) Mediana: NO</td> <td>614 (90,7%) (88,5%; 92,9%)</td> </tr> </tbody> </table>			Zdarzenie	Odsetek chorych bez zdarzenia klinicznego oraz mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia			Mężczyźni (n = 360)	Kobiety (n = 317)	Ogółem (n = 677)	Jakiegokolwiek zdarzenie	185 (51,4%) (46,2%; 56,6%)	141 (44,5%) (39,0; 50,0%)	326 (48,2%) (44,4%; 51,9%)	Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	320 (88,9%) (85,2%; 91,9%) Mediana: NO (95% CI: 64,9; NO)	258 (81,4%) (77,1%; 85,7%) Mediana: 70,9 lat (95% CI: 68,1; NO)	587 (85,4%) (82,7%; 88,0%)	Zdarzenia kardiologiczne	209 (58,1%) (52,9%; 63,2%) Mediana: 50,6 lat (95% CI: 48,4; 52,7)	169 (53,3%) (47,6%; 58,9%) Mediana: 59,9 lat (95% CI: 48,4; 52,7)	378 (55,8%) (52,0%; 59,6%)	Zdarzenia nerkowe	311 (86,4%) (82,9%; 89,9%) Mediana: 78,4 lat	303 (95,6%) (93,3%; 97,9%) Mediana: NO	614 (90,7%) (88,5%; 92,9%)
Zdarzenie	Odsetek chorych bez zdarzenia klinicznego oraz mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia																									
	Mężczyźni (n = 360)	Kobiety (n = 317)	Ogółem (n = 677)																							
Jakiegokolwiek zdarzenie	185 (51,4%) (46,2%; 56,6%)	141 (44,5%) (39,0; 50,0%)	326 (48,2%) (44,4%; 51,9%)																							
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	320 (88,9%) (85,2%; 91,9%) Mediana: NO (95% CI: 64,9; NO)	258 (81,4%) (77,1%; 85,7%) Mediana: 70,9 lat (95% CI: 68,1; NO)	587 (85,4%) (82,7%; 88,0%)																							
Zdarzenia kardiologiczne	209 (58,1%) (52,9%; 63,2%) Mediana: 50,6 lat (95% CI: 48,4; 52,7)	169 (53,3%) (47,6%; 58,9%) Mediana: 59,9 lat (95% CI: 48,4; 52,7)	378 (55,8%) (52,0%; 59,6%)																							
Zdarzenia nerkowe	311 (86,4%) (82,9%; 89,9%) Mediana: 78,4 lat	303 (95,6%) (93,3%; 97,9%) Mediana: NO	614 (90,7%) (88,5%; 92,9%)																							

## Beck 2018

(95% CI: 70,3; NO)

(95% CI: NO; NO)

## Bezpieczeństwo

-

Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Rombach 2013*.

## Rombach 2013

## Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne/retrospektywne z grupą kontrolną	<b>Okres obserwacji</b> Przynajmniej 6 miesięcy		
<b>Skala NOS</b>	4/1/2	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b> IVC		
<b>Liczba ośrodków</b>	1	<b>Sponsor</b> Grant holenderskiego Ministerstwa Zdrowia		
<b>Analiza statystyczna</b>	Przedstawiono analizę opisową..			
<b>Interwencja</b>	ERT vs NH (chorzy z naturalnym przebiegiem choroby)			
<b>Kryteria włączenia</b>	W przypadku oceny czynności nerek, serca lub zmian w istocie białej mózgu okres obserwacji $\geq 6$ miesięcy			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	Nie przedstawiono			
	<b>Parametr</b>	<b>NH</b>	<b>ERT</b>	<b>p (NH vs ERT)</b>
	Liczba chorych	42	58	-
	Mężczyźni, n (%)	21 (50%)	27 (46,6)	p = 0,74
	Nietypowa FD, n (%)	13 (30,9%)	3 (5,2%)	p = 0,001
	Wiek w momencie włączenia do rejestru, średnia (SD) oraz mediana (zakres)	45,0 (14,7) 44,5 (10,8; 72,2)	36,8 (14,1) 40,3 (13,6; 71,2)	p = 0,009
	Stężenie Gb3 [nM], mediana (zakres)	5 (0; 137)	11 (4; 124)	p < 0,001
	Proteinuria, n (%)	8/36 (22,2%)	25/57 (43,9%)	p = 0,03
<b>Charakterystyka populacji</b>	Inhibitory ACE/leki ARB w momencie oceny, n (%)	8 (19,0%)	15 (25,9%)	p = 0,43
	Palenie tytoniu, n (%)	6 (14,3%)	10 (17,2)	p = 0,51
	Współistniejące schorzenia, n (%)	5 (11,9%)	3 (5,2%)	p = 0,20
	Nadciśnienie, n (%)	9/40 (22,5%)	12 (20,7%)	p = 0,18
	Dyslipidemia, n (%)	3 (7,1%)	0 (0%)	p = 0,07
	Obecność tylko jednego objawu w momencie oceny, n (%)	16 (38,1%)	30 (51,7)	p = 0,58
	Więcej niż 1 objaw choroby lub obecność powikłania, n (%)	26 (61,9%)	26 (44,8%)	p = 0,58
	Z uwagi na charakter ocenianych prób klinicznych (retrospektywne na podstawie rejestru), nie przedstawiono w nim klasycznego przepływu chorych.			
<b>Przeływ chorych</b>	<b>Badanie</b>	<b>Liczba chorych w bazie danych</b>	<b>Chorzy w bazie otrzymujący ERT</b>	<b>Chorzy uwzględnieni w badaniu</b>
	<i>Rombach 2013</i>	bd	75	Pacjenci leczenia, n = 75 (58 ostatecznie) Pacjenci nieleczeni, n = 42

**Rombach 2013**

**Skuteczność kliniczna**

- Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszej komplikacji choroby Fabry'ego:
  - 15/72 (20,8%) vs 19/28 (67,9%), p =0,69

**Bezpieczeństwo** -

Tabela 123. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Sirrs 2010, Sirrs 2014*.

**Sirrs 2010, Sirrs 2014**

Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne (pretest/posttest)
<b>Okres obserwacji</b>	mediana okresu obserwacji w kohorcie 1a: 64 miesiące, w kohorcie 1b: 59 miesięcy
<b>Skala NICE</b>	5/8
<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	bd.
<b>Sponsor</b>	Założony przy współpracy z Shire oraz rządem Kanady
<b>Analiza statystyczna</b>	Przedstawiono analizę opisową.
<b>Interwencja</b>	Stosowana terapia: Agalzydaza alfa w standardowej dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie w dożylnym wlewie oraz Agalzydaza beta w standardowej dawce 1,0 mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie w dożylnym wlewie. Dodatkowa terapia: Inhibitory ACE/ARB, kwas acetylosalicylowy, statyny – stosowane zgodnie z wytycznymi kanadyjskimi.
<b>Kryteria włączenia</b>	<i>Sirrs 2014</i> Wiek $\geq$ 18 lat wyjściowo
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<i>Sirrs 2014</i> Chorzy z klinicznym zdarzeniem w prze-biegu choroby Fabry'ego
<b>Charakterystyka populacji</b>	-
	<b>N</b>
	<b>Mężczyźni</b>
	<b>N</b>
	<b>Kobiety</b>
	<b>Wiek w momencie włączenia do bazy (wyjściowo), średnia SD [lata]</b>
	-
	<b>Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]</b>
	<b>Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]</b>
	-
<b>Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]</b>	
-	
<b>Kwalifikujące objawy obecne u chorych w badaniu <i>Sirrs 2014</i></b>	
Nerkowe	
Kardiologiczne	

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

**Sirrs 2010, Sirrs 2014**

				Kohorta 1b: 43 (78,2%)
Neurologiczne	Kohorta 1a:63	Kohorta 1a: 8 (12,7%)	Kohorta 1a:23	Kohorta 1a: 2 (8,7%)
	Kohorta 1b:37	Kohorta 1b: 5 (13,5%)	Kohorta 1b:55	Kohorta 1b: 9 (16,4%)
Objawy ze strony układu pokarmowego	Kohorta 1a:63	Kohorta 1a: 26 (41,3%)	Kohorta 1a:23	Kohorta 1a: 6 (26,1%)
	Kohorta 1b:37	Kohorta 1b: 3 (8,1%)	Kohorta 1b:55	Kohorta 1b: 4 (7,3%)
Ból	Kohorta 1a:63	Kohorta 1a: 33 (52,4%)	Kohorta 1a:23	Kohorta 1a: 5 (21,7%)
	Kohorta 1b:37	Kohorta 1b: 2 (5,4%)	Kohorta 1b:55	Kohorta 1b: 2 (3,6%)

**Sirrs 2014****Przeływ chorych**

- Liczba chorych w bazie: 363;
- Chorzy w bazie otrzymujący ERT: bd.
- Chorzy uwzględnieni w badaniu:
  - Kohorta 1a: 86
  - Kohorta 1b: 92
  - Kohorta 1c: 184

**Sirrs 2014**

- Odsetek chorych z określonym zdarzeniem klinicznym:

Zdarzenie	Kobiety (n = 78)	Mężczyźni (n = 100)	Ogółem (n = 178)
<b>W jakimkolwiek czasie</b>			
Zgon	4 (5,1%)	5 (5,0%)	9 (5,1%)
Zdarzenia sercowe	12 (15,4%)	19 (19,0%)	31 (17,4%)
Ostre zdarzenie neurologiczne	4 (5,1%)	11 (11,0%)	15 (8,4%)
Konieczność terapii zastępczej nerek <sup>^</sup>	0/76 (0,0%)	4/81 (4,9%)	4/157 (2,5%)
Jakiegokolwiek zdarzenia	15 (19,2%)	33 (33,0%)	48 (27,0%)
<b>Po 3 latach terapii ERT</b>			
Zgon	0 (0,0%)	2 (2,0%)	2 (1,1%)
Zdarzenia sercowe	5 (6,4%)	13 (13,0%)	18 (10,1%)
Ostre zdarzenie neurologiczne	3 (3,8%)	8 (8,0%)	11 (6,2%)
Konieczność terapii zastępczej nerek <sup>^</sup>	0/76 (0,0%)	0/81 (0,0%)	0/157 (0,0%)

**Skuteczność kliniczna**

- Zmiany eGFR w trakcie terapii ERT:

Badanie	Czas trwania ERT	Średnioroczna zmiana eGFR (95% CI) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]					
		N	Mężczyźni	N	Kobiety	N	Ogółem
Sirrs 2014	bd	100	Proteinuria ≤ 0,5: -2,27 (SD: 11,99) Proteinuria > 0,5: -4,21 (SD: 5,32)	78	Proteinuria ≤ 0,5: 0,02 (SD: 4,61) Proteinuria > 0,5: -0,4 (SD: 10,15)	178	Proteinuria ≤ 0,5: -1,03 (SD: 7,34) Proteinuria > 0,5: -2,8 (SD: 8,2)

- Zmiany kardiologiczne w trakcie terapii ERT:

Czas terapii	Zmiana LVMI [g/m <sup>2</sup> ,7]
--------------	-----------------------------------

**Sirrs 2010, Sirrs 2014**

dane przedstawiono dla połączonej kohorty 1a oraz 1b: mediany okresu obserwacji wyniosły odpowiednio w tych kohortach 64 oraz 59 miesięcy.

Kobiety (n = 78):

Proteinuria  $\leq$  0,5 g/24h: 1,61 (SD: 13,81)

Proteinuria > 0,5 g/24h: 0,26 (SD: 29,31)

Mężczyźni (n = 100):

Proteinuria  $\leq$  0,5 g/24h: 0,71 (SD: 13,71)

Proteinuria > 0,5 g/24h: 1,26 (SD: 22,81)

Ogółem (n = 178):

Proteinuria  $\leq$  0,5 g/24h: 1,27 (SD: 14,11)

Proteinuria > 0,5 g/24h: 0,79 (SD: 24,04)

**Bezpieczeństwo**

nie przedstawiono



### 16.8.3 Badania bez randomizacji

Tabela 124. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Arends 2018*.

Arends 2018			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne kohortowe obserwacyjne na podstawie baz danych medycznych	Okres obserwacji	mediana 4,9 lat (zakres: 0,8–14,4); AGA-a: 5,2 lat (za-kres: 0,8-14,4) AGA-b: 3,8 lat (za-kres: 0,8-12,1)
Skala NICE	Nie dotyczy	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: 3 europejskie ośrodki (Holandia, UK, Niemcy) i ośrodki z Kanady	Sponsor	grant Ministerstwa Zdrowia Holandii (ZonMw)
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystykę opisową.		
	Stosowana interwencja	Dodatkowe informacje	
Interwencja	Agalzydaza alfa ( <b>AGA-a</b> , produkt Replagal) w dawce 0,2 mg/kg mc. EOW Agalzydaza beta ( <b>AGA-b</b> , produkt Fabrazyme) w dawce 1,0 mg/kg mc. EOW	Przydział terapii był nielosowy, z wyjątkiem części pacjentów z CFDI Dodatkowo podawano inhibitory ACE (ACEi) / blokery receptora angiotensyny (ARB), terapię przeciwplateletową i leki na nadciśnienie – zgodnie z najlepszą praktyką kliniczną	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy na FD, z diagnozą zgodną z aktualnymi wytycznymi</li> <li>• Chorzy wcześniej nieleczeni lub leczeni AGA-a w dawce 0,2 mg/kg mc. EOW lub AGA-b w dawce 1,0 mg/kg mc. EOW przez <math>\geq 9</math> mies.</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia	-		
	AGA-a, N = 248	AGA-b, N = 139	
Charakterystyka populacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba mężczyzn (%): 116 (46,8%)</li> <li>• klasyczny fenotyp: 69 (28%)</li> <li>• nieklasyczny fenotyp: 47 (19%)</li> <li>• Liczba kobiet (%): 132 (53,2%)*</li> <li>• klasyczny fenotyp: 95 (38%)</li> <li>• nieklasyczny fenotyp: 37 (15%)</li> <li>• Wiek w momencie rozpoczęcia ERT [lata], średnia (SD): 46 (15)</li> <li>• Rozpoczęcie ERT &lt;18 roku życia: 15 (6%)</li> <li>• Czas od postawienia diagnozy FD [lata], mediana (zakres): bd.</li> <li>• Czas wcześniejszego stos. AGA-b [lata], mediana (zakres): bd.</li> <li>• Czas wcześniejszego stos. AGA-a [lata], mediana (zakres): bd.</li> <li>• Zdarzenia przed rozpoczęciem ERT</li> <li>• Dializa/przeszczepienie nerki: 8 (3%)</li> <li>• PM/ICD: 21 (8%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba mężczyzn (%): 78 (56,1%)</li> <li>• klasyczny fenotyp: 71 (51%)</li> <li>• nieklasyczny fenotyp: 7 (5%)</li> <li>• Liczba kobiet (%): 61 (43,9%)</li> <li>• klasyczny fenotyp: 43 (30%)</li> <li>• nieklasyczny fenotyp: 18 (13%)</li> <li>• Wiek w momencie rozpoczęcia ERT [lata], średnia (SD): 46 (15)</li> <li>• Rozpoczęcie ERT &lt;18 roku życia: 3 (2%)</li> <li>• Czas od postawienia diagnozy FD [lata], mediana (zakres): bd.</li> <li>• Czas wcześniejszego stos. AGA-b [lata], mediana (zakres): bd.</li> <li>• Czas wcześniejszego stos. AGA-a [lata], mediana (zakres): bd.</li> <li>• Zdarzenia przed rozpoczęciem ERT</li> <li>• Dializa/przeszczepienie nerki: 12 (9%)</li> <li>• PM/ICD: 9 (7%)</li> <li>• Udar: 17 (12%)</li> </ul>	

## Arends 2018

- Udar: 22 (9%)
- Którekolwiek z powyższych ( $\geq 1$  zdarzenie): 46 (19%)
- Stężenie lyso-Gb3 [nmol/l], mediana (zakres) / średnia (SE): 10 (0,7–146)
- Stężenie Gb3 w osoczu [nmol/l], średnia (SE): bd.
- eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], mediana (zakres): 89 (10–159)
- CKD, kategoria (%)
- 1A (eGFR >130) : bd.
- 1B (90-130): bd.
- 2 (60-89): bd.
- 3 (30-59): bd.
- 3A (45-59): 44/195 (23%)
- 4 (15-29): bd.
- Wartość LVMi [g/m<sup>2</sup>,7], mediana (zakres): 49 (15–117)
- Stosowanie ACEi/ARB (%): 89/248 (36%)
- Nadciśnienie tętnicze (%): 109/236 (39%)
- BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD): 26 (4,9)
- Cholesterol HDL [mmol/l], średnia (SD): 1,5 (0,4)
- Cholesterol LDL [mmol/l], średnia (SD): 2,7 (0,9)
- Cholesterol całkowity [mmol/l], średnia (SD): 4,8 (1,1)
- Trójglicerydy [mmol/l], mediana (zakres): 1,2 (0,2–5,9)
- Którekolwiek z powyższych ( $\geq 1$  zdarzenie): 31 (22%)
- Stężenie lyso-Gb3 [nmol/l], mediana (zakres) / średnia (SE): 80 (2,0–178)
- Stężenie Gb3 w osoczu [nmol/l], średnia (SE): bd.
- eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], mediana (zakres): 86 (10–140)
- CKD, kategoria (%)
- 1A (eGFR >130) : bd.
- 1B (90-130): bd.
- 2 (60-89): bd.
- 3 (30-59): bd.
- 3A (45-59): 42/113 (37%)
- 4 (15-29): bd.
- Wartość LVMi [g/m<sup>2</sup>,7], mediana (zakres): 52 (20–148)
- Stosowanie ACEi/ARB (%): 52/139 (37%)
- Nadciśnienie tętnicze (%): 62/137 (45%)
- BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD): 25 (5,6)
- Cholesterol HDL [mmol/l], średnia (SD): 1,5 (0,4)
- Cholesterol LDL [mmol/l], średnia (SD): 2,7 (0,8)
- Cholesterol całkowity [mmol/l], średnia (SD): 4,7 (1,0)
- Trójglicerydy [mmol/l], mediana (zakres): 1,2 (0,3–3,6)

## Przeptyw chorych

- Do badania włączono 387 chorych
- Zakończenie leczenia: 100 (26%), z powodu:
  - Preferencje pacjenta lub niepowodzenie leczenia: n=15
  - Zmiana dawki: n=48
  - Zmiana ERT: n=37
- Niedobór AGA-b był głównym powodem zmniejszenia dawki (n=47) lub przejścia na AGA-a (n=17)

- Ocena częstości występowania zdarzeń klinicznych

## Skuteczność kliniczna

Zdarzenie	AGA-a, N=248	AGA-b, N=139	HR (95% CI)
	65/248 (26%)	38/139 (27%)	NS
	z uwzględnieniem czynników stratyfikacji (płeć, fenotyp) i dopasowaniem dla wieku w momencie rozpoczęcia ERT i wyjściowego eGFR		0,96 (0,59; 1,57), p=0,87
Zdarzenie kliniczne	analiza wrażliwości z uwzględnieniem w definicji zdarzenia klinicznego $\geq 33\%$ redukcji eGFR i $\geq 20\%$ wzrostu LVMi		0,84 (0,55; 1,29), p=0,44
	uwzględnienie w głównej analizie LVMi (n=314) jako kowariaty		0,94 (0,55; 1,59), p=0,81
	wykluczenie z głównej analizy pacjentów ze zdarzeniem nerkowym przed rozpoczęciem terapii (n=20)		0,84 (0,50; 1,40), p=0,50

## Arends 2018

analiza regresji Coxa 0,98 (0,55; 1,77),  
p=0,95

- Ocena tempa utraty czynności nerek:

eGFR, N=337	Różnica spadku eGFR (95% CI), AGA-a vs AGA-b [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]
▪ pacjenci z wyjściowym eGFR ≥60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-0,12 (-0,76; 0,51), p=0,70
▪ pacjenci z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-0,85 (-2,31; 0,62), p=0,26
▪ wyjściowe stosowanie ACEi/ARB i/lub obecność proteinurii	NS
▪ mężczyźni z klasycznym fenotypem i wyjściowym eGFR >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-2,5 (-2,9; -2,1), p<0,001
▪ mężczyźni z klasycznym fenotypem i wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-4,5 (-5,6; -3,3), p<0,001
▪ kobiety i pacjenci z nieklasycznym fenotypem i wyjściowym eGFR >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-1,4 i -1,6, p<0,001 dla obydwu
▪ mężczyźni z nieklasycznym fenotypem i wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-3,3 (-5,1; -1,5), p<0,001
▪ kobiety z nieklasycznym fenotypem i wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-1,5 (-2,8; -0,2), p=0,04

- Ocena zmian LVMi:

LVMi, N=278	Różnica spadku LVMi (95% CI), AGA-a vs AGA-b [g/m <sup>2,7</sup> ]
▪ Populacja ogólna	-2,26 (-5,39; 0,87), p=0,15
▪ LVMi >GGN i <75 g/m <sup>2,7</sup>	-3,31 (-6,84; 0,23), p=0,07

- Liczba chorych z redukcją LVMi po 1 roku terapii:

Zdarzenie	AGA-b	AGA-a	OR (95% CI)
Spadek LVMi	79%	62%	2,27 (1,11; 4,86), p=0,03

- Ocena zmian stężenia lyso-Gb3 w osoczu

lyso-Gb3, N=278	Różnica spadku lyso-Gb3 (95% CI), AGA-a vs AGA-b [nmol/l/rok]
▪ Mężczyźni z klasycznym fenotypem	0,83, p=0,08
▪ Mężczyźni z nieklasycznym fenotypem	0,03, p=0,94
▪ Mężczyźni z klasycznym fenotypem, z uwzględnieniem dopasowania na początkowe stężenie lyso-Gb3, płeć i fenotyp	-18,06 (-25,81; -10,03), p<0,001
▪ Kobiety i mężczyźni z nieklasycznym fenotypem	-1,07 (-2,04; -0,11), p=0,03

- Szansa wystąpienia przeciwciał przeciwko leкови:

Populacja	AGA-b	AGA-a	OR (95% CI)
-----------	-------	-------	-------------

Arends 2018				
	Mężczyźni z klasycznym fenotypem (z wykluczeniem chorych ze zmienną odpowiedzią w czasie)	22/42, 52%	11/39, 28%	2,8 (1,02; 7,88), p=0,041
	Mężczyźni z klasycznym fenotypem (pierwszy pomiar obecności przeciwciał)	bd.	bd.	3,14, p=0,011
Bezpieczeństwo	nie oceniano			

Tabela 125. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Goker-Alpan 2015*.

Goker-Alpan 2015 (HGT-REP-059; NCT01031173)					
Metodyka					
Rodzaj badania	otwarte prospektywne	Okres obserwacji	24 miesiące		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA		
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (USA)	Sponsor	Shire		
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystykę opisową.				
	Stosowana interwencja	Dodatkowe informacje			
Interwencja	Agalzydaza alfa ( <b>AGA-a</b> , produkt Replagal) w dawce 0,2 mg/kg mc. EOW we wlewie dożylnym trwającym ponad 40 min.	Pominięcie $\leq 1$ wlew AGA-a: 94/132 (71,2%) Średnia liczba podanych wlewów na pacjenta wyniosła 45,5 Średnia ekspozycja 638,5 dni			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza FD potwierdzona biochemicznie (u mężczyzn) lub genetycznie (u kobiet)</li> <li>Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych (u kobiet w wieku reprodukcyjnym) przez cały okres badania i <math>\geq 30</math> dni po ostatniej dawce leku</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze reakcje anafilaktyczne, anafilaktoidalne lub inne istotne reakcje związane z wlewem AGA-b</li> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> <li>stosowanie innego leku lub urządzenia medycznego będącego w fazie badań klinicznych w okresie 30 dni przed włączeniem do badania</li> <li>jednoczesna terapia AGA-b</li> <li>brak możliwości udzielenia świadomej pisemnej zgody na udział w badaniu lub w ocenie badacza uznanie pacjenta za niekwalifikującego się do włączenia</li> </ul>				
		Wcześniej nieleczeni, N=29	Zmiana terapii, N=71	Populacja bezpieczeństwa†, N=132	
Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn (%)	14 (48,3%)	40 (56,3%)	81 (61,4%)	
	Liczba kobiet (%)	15 (51,7%)	31 (43,7%)	51 (38,6%)	
	Wiek [lata], mediana (zakres)	38,7 (12–74)	46,6 (5–84)	45,1 (5–84)	
	Czas od postawienia diagnozy FD [lata], mediana (zakres)	1,1 (0,1–27,4), n=28	7,2 (0,9–49,3), n=70	7,1 (0,1–49,3), n=125	
	Czas wcześniejszego stos. AGA-b [lata], mediana (zakres)	bd.	4,6 (0,3–12,2)	5,2 (0,3–12,2), n=81	
	Czas wcześniejszego stos. AGA-a [lata], mediana (zakres)	bd.	bd.	7,60 (0,4–12,2), n=29	
	Rasa	Kaukaska	26 (89,7%)	71 (100,0%)	128 (97,0%)
		Afro-Amerykanie	1 (3,4%)	0	1 (0,8%)
	Azjatycka	2 (6,9%)	0	2 (1,5%)	
	Inna	0	0	1 (0,8%)	

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

**Goker-Alpan 2015 (HGT-REP-059; NCT01031173)**

Stężenie lyso-Gb3 [nmol/l], mediana (zakres) / średnia (SE)	mężczyźni: 102,67 (19,09) kobiety: 27,59 (15,40)	mężczyźni: 57,94 (5,11) kobiety: 13,82 (1,16)	bd.	
Stężenie Gb3 w osoczu [nmol/l], średnia (SE)	mężczyźni: 19,02 (3,11) kobiety: 13,76 (2,32)	mężczyźni: 13,36 (0,86) kobiety: 11,46 (0,96)	bd.	
CKD, kategoria (%)	1A (eGFR >130)	3 (10,3%)	5 (7,0%)	16 (12,1%)
	1B (90-130)	12 (41,4%)	27 (38,0%)	50 (37,9%)
	2 (60-89)	7 (24,1%)	21 (29,6%)	28 (21,2%)
	3 (30-59)	4 (13,8%)	9 (12,7%)	23 (17,4%)
	3A (45-59)	bd.	bd.	bd.
	4 (15-29)	3 (10,3%)	9 (12,7%)	15 (11,4%)
Wartość LVMi [g/m <sup>2,7</sup> ], mediana (zakres)	bd.	bd.	bd.	
Obecność LVH (%)	Tak	10 (34,5%)	27 (38,0%)	47 (35,6%)
	Nie	15 (51,7%)	25 (35,2%)	55 (41,6%)
	Dane niedostępne	4 (13,8%)	19 (26,8%)	30 (22,7%)

**Przeływ chorych**

- Populacja bezpieczeństwa: N=132, w tym:
  - Chorzy wcześniej nieleczeni: N=29
  - Chorzy zmieniający AGA-b na AGA-a: N=71
  - Chorzy leczeni wcześniej AGA-a: N=22
  - Chorzy leczeni wcześniej AGA-a i AGA-b: N=10
- 3 chorych zakończyło leczenie z powodu AEs: 2 z podgrupy chorych wcześniej nieleczonych, 1 w podgrupie zmiany AGA-b na AGA-a
- 3 zgony, po jednym w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych, chorych zmieniających AGA-b na AGA-a i chorych stosujących wcześniej AGA-a; żaden ze zgonów nie związany z leczeniem

- Ocena zmian eGFR:

Populacja	Średnia wartość początkowa (SE)	Średnia zmiana (SE)
	eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Roczna zmiana eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]
Chorzy bez dializ oraz bez przeszczepienia nerki	Wcześniejsze leczenie ERT	
	Chorzy wcześniej nieleczeni, N=27	94,20 (7,65), dla n=27
Chorzy zmieniający AGA-b na AGA-a, N=59	87,45 (4,40), dla n=59	-2,40 (1,04), dla n=59

**Skuteczność kliniczna**

Stadia CKD na podstawie wartości eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	zmiana eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]
1a (>130; hiperfiltracja)	bd.	-28,72
1b (90-130; prawidłowa czynność nerek)	bd.	+0,41
2 (60-89; łagodne upośledzenie czynności nerek)	bd.	+0,14
3 (30-59; umiarkowane upośledzenie czynności nerek)	bd.	-6,76
4 (15-29; ciężkie upośledzenie czynno-	bd.	+2,34

## Goker-Alpan 2015 (HGT-REP-059; NCT01031173)

ści nerek)

- Ocena obecności przeciwciał przeciwko AGA-a i przeciwciał neutralizujących:

Podgrupa	Status	Początek badania		12 miesięcy		24 miesięcy	
		Ab anty-AGA-a	NAb	Ab anty-AGA-a	NAb	Ab anty-AGA-a	NAb
Chorzy wcześniej nieleczeni, N=28	Ab-	28 (96,6%)	28 (96,6%)	25 (86,2%)	26 (89,7%)	9 (31,0%)	9 (31,0%)
	Ab+	0	0	2 (6,9%)	1 (3,4%)	0	0
Chorzy zmieniający AGA-b na AGA-a, N=71	Ab-	46 (64,8%)	55 (77,5%)	45 (63,4%)	54 (76,1%)	25 (35,2%)	35 (49,3%)
	Ab+	25 (35,2%)	16 (22,5%)	21 (29,6%)	12 (16,9%)	15 (21,1%)	5 (7,0%)
Populacja oceny bezpieczeństwa, N=132	Ab-	98 (74,2%)	112 (84,8%)	91 (68,9%)	108 (81,8%)	36 (27,3%)	49 (37,1%)
	Ab+	33 (25,0%)	19 (14,4%)	32 (24,2%)	15 (11,4%)	20 (15,2%)	7 (5,3%)

	AEs	n (%)
	AEs odnotowane w trakcie leczenia (TRAEs)	131 (99,2%)
	• łagodne	23 (17,4%)
	• umiarkowane	66 (50,0%)
	Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	47 (35,6%)
	• zapalenie płuc	5 (4,3%)
	• zdarzenie mózgowo-naczyniowe	4 (3,4%)
	• niedokrwistość, zastoinowa niewydolność serca, wymioty, astenia, przejściowy atak niedokrwienny, dezorientacja i zaburzenia czynności nerek	każde u 3 (2,6%)
	Hospitalizacje (SAEs, uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem)	2 (1,5%)
	AEs poważne ( <i>severe</i> ) lub zagrażające życiu	41 (31%)
Bezpieczeństwo	• brak wcześniejszego leczenia	11 (37,9%)
	• zmiana AGA-b na AGA-b	21 (29,6%)
	• wcześniejsze stosowanie AGA-a	6 (27,3%)
	Zakończenie leczenia z powodu AEs	3 (2,3%)
	• brak wcześniejszego leczenia	2 (6,9%)
	• zmiana AGA-b na AGA-b	1 (1,4%)
	Zgon, podgrupy:	3 (2,3%)
	• brak wcześniejszego leczenia	1 (3,4%)
	• zmiana AGA-b na AGA-b	1 (1,4%)
	• wcześniejsze stosowanie AGA-a	1 (4,5%)
	AEs związane z wlewem leku (IRAEs)	

**Goker-Alpan 2015 (HGT-REP-059; NCT01031173)**

- zmiana AGA-b na AGA-b

27 (38,0%)

## 16.8.4 Badania w populacji dzieci

Tabela 126. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Ramaswami 2007*.

Ramaswami 2007				
Metodyka				
Rodzaj badania	otwarte badanie populacji dzieci chorych włączonych do rejestru FOS; ocena bezpieczeństwa terapii (główny cel) produktem Replagal		Okres obserwacji	23 tyg.
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA	
Liczba ośrodków	5 ośrodków w 4 krajach (UK, Niemcy, Hiszpania, Włochy)		Sponsor	Shire Human Genetic Therapies
Analiza statystyczna	Przedstawiono analizę opisową.			
Interwencja	AGA-a (produkt Replagal) w dawce 0,2 mg/kg EOW we wlewie dożylnym trwającym 40 minut			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chłopcy z diagnozą FD z niedoborem <math>\alpha</math>-galaktozydazy A potwierdzonym laboratoryjnie</li> <li>• dziewczynki z diagnozą FD potwierdzoną obecnością patogenicznej mutacji w genie <math>\alpha</math>-galaktozydazy A</li> <li>• wiek 2-16 lat</li> <li>• dobry ogólny stan zdrowia (w ocenie badaczy), umożliwiający ukończenie schematu badania i procedur związanych z protokołem</li> </ul>			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niezrozumienie charakteru, zakresu i możliwych konsekwencji badania przez pacjentów i/lub ich rodziców/prawnych opiekunów</li> <li>• pacjentów wykluczano, jeśli uznano, że nie byłoby w stanie w pełni zastosować się do protokołu badania</li> </ul>			
Charakterystyka populacji	N	Płeć	Wiek [lata]	Inne
	13	chłopcy: 9 (69,2%*) dziewczynki: 4 (30,8%*)	<u>mediana (zakres)</u> <b>Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</b> chłopcy: 10,4 (3,5-18,0) dziewczynki: 14,5 (4,4-17,4) <b>Wiek w momencie postawienia diagnozy [lata]</b> chłopcy: 8,0 (0,0-16,0) dziewczynki: 10,5 (3,0-16,0)	<b>Aktywność <math>\alpha</math>-galaktozydazy A</b> zakres: 0,3-20% wartości prawidłowej niewykrywalna: 4/13 (30,8%*) <b>Wyjściowa obecność objawów</b> 11/13 (84,6%*)
Przebieg chorych	Nie podano informacji o przerwaniu leczenia, bądź utracie chorych. Wynikało to z metodyki badania, w którym dane pobierano z rejestru – wykorzystywano dane dla największej liczby chorych z dostępnymi danymi do analizy.			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena skuteczności terapii wykonywana na początku badania oraz po 12 i 23 tygodniach leczenia (3 i 6 miesięcy).</li> <li>• stosunek albuminy:kreatyniny na końcu badania był prawidłowy u wszystkich 13 pacjentów. 3/4 (chłopcy) z hiperfiltracją na początku badania, miało GFR &gt;120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na końcu badania, ale ogółem zaobserwowano redukcję wartości w stosunku do wartości początkowej. Jedna pacjentka na końcu badania miała GFR &lt;120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ale w zakresie normy. Okres obserwacji wynosił tylko 6 miesięcy, więc jak zaznacza sam autorzy badania, trudno jest wiarygodnie ocenić efektywność terapii w tym kontekście.</li> <li>• Ocena zmiany nasilenia bólu (kwestionariusz BPI), średnia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Najsilniejszy ból: wartość pocz.: 2,8; wartość końcowa: w 23 tyg.: 1,5</li> <li>○ Średni ból: wartość pocz.: 2,2; wartość końcowa: w 23 tyg.: 0,9</li> </ul> </li> </ul>			

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego



## Ramaswami 2007

Ocena nasilenia bólu, narzędzie BPI – wyniki po 12 i 23 tygodniach leczenia produktem:

Wynik BPI		Najsilniejszy ból, n chorych			Średni ból, n chorych		
		1 tydz.	12 tydz.	23 tydz.	1 tydz.	12 tydz.	23 tydz.
1-0	brak bólu lub bardzo łagodny ból	5	7	9	6	7	9
2-4	łagodny ból	5	4	1	4	6	4
5-6	umiarkowany ból	1	0	3	2	0	0
7-10	ciężki ból	2	2	0	1	0	0

- Ocena objawów związanych z chorobą:

Objaw	Opis
Akroparestezja	<ul style="list-style-type: none"> <li>6/10 (60%) chorych z objawem na początku badania, po 23 tygodniach leczenia raportowało poprawę</li> <li>jeden chłopiec wyjściowo bez tego objawu, w 23 tygodniu terapii raportował jego wystąpienie</li> </ul>
Objawy żołądkowo-jelitowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 chorych w 23 tygodniu raportowało poprawę <math>\geq 1</math> objawu z tej kategorii</li> <li>2 pacjentów zgłaszało pogorszenie</li> </ul>
Pozostałe objawy	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaobserwowano niewielkie zmiany objawów związanych z uszami i nietolerancji ciepła, bez wyraźnych tendencji poprawy lub pogorszenia</li> <li>w ocenie kardiologicznej nie stwierdzono istotnych zmian w pomiarach po 23 tygodniach leczenia; u jednego chorego, z wyjściowo krótkim odstępem PR, obserwowano wydłużenie odstępu PR</li> </ul>

- Zmiana objętości wydzielanego potu ( $\mu\text{l}$ ), n chorych:

Płeć pacjenta	Wartość początkowa	12 tydz.	23 tydz.
chłopiec	19	26	47
chłopiec	33	47	31
chłopiec	27	37	59
chłopiec	0	10	nieoznaczony
chłopiec	83	53	100
dziewczynka	nieoznaczony	32	97

- Zmiana stężenia Gb3 w osoczu:

Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
Stężenie Gb3 w osoczu [ $\mu\text{mol/l}$ ]; 1,6-3,3 $\mu\text{mol/l}$ wartość w normie		
chłopcy: 4,3-10,8	po 12 i 23 tyg.:	
dziewczynki: 2,3-3,3 (w zakresie normy)	chłopcy: wartości w zakresie normy	–
	dziewczynki: lekki spadek	

- Stosunek Gb3:sfingomielina:

Wartość początkowa	Wartość końcowa
Stosunek Gb3:sfingomielina; $<0,3$ wartość w normie, $>0,6$ wartość istotnie podwyższona	
	po 23 tyg.:
chłopcy: 1,2-15,4	chłopcy: zmniejszenie u 6/9 (66,7%*), wzrost u 3/9 (33,3%*);
dziewczynki: prawidłowa wartość u n=2, podwyższona u n=2 (0,77 i 1,8)	średnia redukcja z 4,6 do 2,5
	dziewczynki: średnia redukcja z 0,7 do 0,3

## Ramaswami 2007

- Ocena tolerancji wlewu:
  - objawy życiowe, w tym temperatura, tętno serca, ciśnienie krwi, częstość oddechów i saturacja, pozostały prawidłowe przed, w trakcie i 1 godzinę po każdej 40-minutowej infuzji AGA-a
  - reakcje związane z wlewem: 11 zdarzeń u 4 chłopców, w tym 8 o nasileniu łagodnym i 3 umiarkowanym, wszystkie ustąpiły po 1 dniu
- AEs ogółem
  - 11/13 (84,6%\*), 54 zdarzenia,
  - wszystkie AEs ustąpiły bez następstw, z wyj. 1 pacjentki z niedokrwistością wynikającą z niedoboru żelaza na końcu badania (ustąpiło po suplementacji żelaza, nie uznane za związane z leczeniem)
- AEs prawdopodobnie związane z leczeniem:
  - 5/13 (38,5%\*), 12 zdarzeń: biegunka: 1 przypadek, ustąpił po 1 dniu, pozostałe 11 zdarzeń u 4 chłopców były reakcjami związanymi z wlewem; najczęstszym AE uznanym za prawdopodobnie związane z leczeniem była gorączka i drżenie
- Ciężkie (serious) AEs:
  - 3/13 (23,1%\*), 3 zdarzenia, wszystkie wymagały hospitalizacji (2 założenia wkłucia centralnego, 1 wycięcie migdałków), żadne nie związane z leczeniem
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: bd.
- Zgony: 0
- Mikroudar: bd.
- Wykrycie przeciwciał przeciwko AGA-a, liczba pacjentów (%):
  - IgG: 1/13 (7,7%)
  - IgE: 0
  - IgM i IgA: bd.

## Bezpieczeństwo

Tabela 127. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hoffman 2007a.

## Hoffman 2007a

Metodyka											
Rodzaj badania	otwarte prospektywne jednorazowe badania obserwacyjne										
Skala NICE	6/8										
Liczba ośrodków	11 krajów (Europa)										
Analiza statystyczna	Przedstawiono analizę opisową.										
Interwencja	AGA-a (produkt Replagal) w dawce 0,2 mg/kg EOW we wlewie dożylnym trwającym 40 minut										
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy na FD włączeni do rejestru FOS z objawami żołądkowo-jelitowymi</li> </ul>										
Kryteria wykluczenia	Bd.										
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Płeć</th> <th>Wiek [lata]</th> <th>Inne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">71</td> <td>chłopcy: 57 (44,9%*)</td> <td rowspan="2">Wiek w momencie włączenia do badania [lata] średnia (SD) 10,9 (5,0)</td> <td>średnia (SD)</td> </tr> <tr> <td>dziewczynki: 70 (55,1%*)†</td> <td>Wzrost [cm]: 142,3 (26,8) Masa ciała [kg]: 40,4 (20,1) BMI [kg/m<sup>2</sup>]: 18,4 (3,8)</td> </tr> </tbody> </table>	N	Płeć	Wiek [lata]	Inne	71	chłopcy: 57 (44,9%*)	Wiek w momencie włączenia do badania [lata] średnia (SD) 10,9 (5,0)	średnia (SD)	dziewczynki: 70 (55,1%*)†	Wzrost [cm]: 142,3 (26,8) Masa ciała [kg]: 40,4 (20,1) BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: 18,4 (3,8)
N	Płeć	Wiek [lata]	Inne								
71	chłopcy: 57 (44,9%*)	Wiek w momencie włączenia do badania [lata] średnia (SD) 10,9 (5,0)	średnia (SD)								
	dziewczynki: 70 (55,1%*)†		Wzrost [cm]: 142,3 (26,8) Masa ciała [kg]: 40,4 (20,1) BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: 18,4 (3,8)								

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Hoffman 2007a			
Przeptyw chorych	Nie podano informacji o przerwaniu leczenia, bądź utracie chorych. Wynikało to z metodyki badania, w którym dane pobierano z rejestru – wykorzystywano dane dla największej liczby chorych z dostępnymi danymi do analizy.		
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena skuteczności terapii wykonywana na początku badania oraz po 12 i 23 tygodniach leczenia (3 i 6 miesięcy).</li> <li>Ocena zmiany nasilenia bólu (kwestionariusz BPI), średnia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność bólu brzucha:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość pocz. 9/14 (64%), po 12 mies.: 5/14 (36%), p&lt;0,05</li> <li>Wartość pocz.: 8/10 (80%), po 24 mies.: 5/10 (50%), p&lt;0,05</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Ocena częstości występowania biegunki, w populacji dzieci chorych na FD</li> </ul>		
	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Informacje dodatkowe
	5*/12(36%)	po 12 mies.: 1*/12 (7%), p< 0,05	▸ po rozpoczęciu ERT u żadnego dziecka nie wystąpiła biegunka <i>de novo</i>
Bezpieczeństwo	Nie wykonano oceny bezpieczeństwa		

Tabela 128. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Ramaswami 2012*.

Ramaswami 2012			
Metodyka			
Rodzaj badania	otwarte prospektywne jednoramienne badanie obserwacyjne		Okres obserwacji 12 lub 24 mies.
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA
Liczba ośrodków	56 ośrodków w 17 krajach	Sponsor	Fundacja Pierfranco i Luisa Mariani w Mediolanie i Shire HGT
Analiza statystyczna	Przedstawiono analizę opisową.		
Interwencja	AGA-a (produkt Replagal) w dawce 0,2 mg/kg EOW we wlewie dożylnym trwającym 40 minut		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek w momencie rozpoczęcia terapii AGA-a &lt;18 lat</li> <li>ukończenie ≥6 (±3) miesięcy terapii ERT do daty 18.03.2009</li> <li>rozpoczęcie terapii z powodu wystąpienia objawów (w tym bólu nieodpowiadającego na konwencjonalne leki przeciw-bólowe i objawy żołądkowo-jelitowe)</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia	Bd.		
	N	Płeć	Inne
Charakterystyka populacji	98	<p><u>Wiek [lata]</u></p> <p><u>mediana (10.; 90. percentyl)</u></p> <p><b>Wiek w momencie wystąpienia objawów [lata]</b>            chłopcy: 6,5 (0,8; 10,5), n=60            dziewczynki: 8,0 (3,0; 14,0), n=31</p> <p><b>Wiek w momencie postawienia diagnozy [lata]</b>            chłopcy: 9,3 (2,3; 16,0), n=60            dziewczynki: 13,0 (6,0; 16,0), n=33</p> <p><b>Wiek w momencie rozpoczęcia ERT [lata]</b>            chłopcy: 12,6 (6,6; 17,1), n=64            dziewczynki: 15,2 (9,7; 17,1), n=34</p>	<p><u>mediana (10.; 90. percentyl)</u></p> <p><b>Masa ciała [kg]</b>            chłopcy: 36,1 (24,0; 67,0), n=43            dziewczynki: 51,9 (28,0; 68,5), n=28</p> <p><b>Wzrost [cm]</b>            chłopcy: 144,5 (120,0; 174,0), n=36            dziewczynki: 160,0 (137,6; 168,0), n=27</p>

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

## Ramaswami 2012

W trakcie okresu obserwacji 11/98 (10,3%) pacjentów zakończyło terapię AGA-a.

Przyczyny przerwania leczenia:

## Przeptyw chorych

- Przyczyny administracyjne (np. brak funduszy): n=5
- AEs (np. reakcje związane z wlewem): n=3
- Zmiana terapii na AGA-b: n=2
- Inne: n=1

- Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca (LVMi):
  - Wartość początkowa: średnia 33,7 (SD: 6,3), mediana 33,4 (zakres: 22,0-46,0), N=45
  - Wartość końcowa, 12 mies.: brak zmian, N=26  
24 mies.: spadek z 35,7 (SD: 5,67) do 31,7 (SD: 5,6), N=17
- Ocena występowania objawów choroby na początku badania, po 1 roku i po 2 latach leczenia AGA-a (dane odczytane z wykresu)

Skuteczność kliniczna	chłopcy, n=28		dziewczynki, n=17		chłopcy, n=22		dziewczynki, n=17	
	na począt- ku bada- nia	po 1 roku	na począt- ku bada- nia	po 1 roku	na począt- ku bada- nia	po 2 latach	na począt- ku bada- nia	po 2 latach
	Wymioty	4 (14,3%)	2 (7,1%) ↓	2 (11,8%)	1 (5,9%) ↓	3 (13,6%)	1 (4,5%) ↓	3 (17,6%)
Zmęczenie	6 (21,4%)	3 (10,7%) ↓	8 (47,1%)	7 (41,2%) ↓	6 (27,3%)	4 (18,2%) ↓	9 (52,9%)	8 (47,1%) ↓
Ból brzucha	15 (53,6%)	11 (39,3%) ↓	12 (70,6%)	11 (64,7%) ↓	13 (59,1%)	9 (40,9%) ↓	11 (64,7%)	11 (64,7%) -
Zaparcia	6 (21,4%)	4 (14,3%) ↓	2 (11,8%)	2 (11,8%) -	5 (22,7%)	3 (13,6%) ↓	3 (17,6%)	4 (23,5%) ↓
Biegunka	10 (35,7%)	9 (32,1%) ↓	3 (17,6%)	3 (17,6%) -	9 (40,9%)	6 (27,3%) ↓	4 (23,5%)	5 (29,4%) ↑
Nietolerancja zimna	4 (14,3%)	2 (7,1%) ↓	3 (17,6%)	2 (11,8%) ↓	4 (18,2%)	7 (31,8%) ↑	4 (23,5%)	4 (23,5%) -
Nietolerancja ciepła	9 (32,1%)	13 (46,4%) ↑	5 (29,4%)	7 (41,2%) ↑	6 (27,3%)	9 (40,9%) ↑	6 (35,3%)	9 (52,9%) ↑
Zaburzenia słuchu	3 (10,7%)	4 (14,3%) ↑	3 (17,6%)	1 (5,9%) ↓	3 (13,6%)	4 (18,2%) ↑	4 (23,5%)	4 (23,5%) -
Szumy uszne	4 (14,3%)	4 (14,3%) -	9 (52,9%)	7 (41,2%) ↓	4 (18,2%)	11 (50,0%) ↑	11 (64,7%)	11 (64,7%) -
Kryzys bólowy (pain crises)	19 (67,9%)	17 (60,7%) ↓	12 (70,6%)	9 (52,9%) ↓	14 (63,6%)	15 (68,2%) ↑	12 (70,6%)	8 (47,1%) ↓
Przewlekły ból	6 (21,4%)	6 (21,4%) -	2 (11,8%)	3 (17,6%) ↑	6 (27,3%)	4 (18,2%) ↓	4 (23,5%)	4 (23,5%) -

- Wpływ 1 roku i 2 lat leczenia AGA-a na występowanie objawów u pacjentów z objawami obecnymi na początku badania

	chłopcy, n=64			dziewczynki, n=34		
	na początku badania	po 1 roku	po 2 latach	na początku badania	po 1 roku	po 2 latach
Wymioty	3 (4,7%*)	1 (1,6%*)	0 (0%*)	3 (8,8%*)	1 (2,9%*)	1 (2,9%*)
Ból brzucha	13 (20,3%*)	8 (12,5%*)	7 (10,9%*)	11 (32,4%*)	7 (20,6%*)	7 (20,6%*)
Zaparcia	5 (7,8%*)	1 (1,6%*)	2 (3,1%*)	2 (5,9%*)	0 (0%*)	1 (2,9%*)
Biegunka	9 (14,1%*)	6 (9,4%*)	5 (7,8%*)	3 (8,8%*)	2 (5,9%*)	2 (5,9%*)

## Ramaswami 2012

Nietolerancja zimna	4 (6,3%*)	2 (3,1%*)	3 (4,7%*)	4 (11,8%*)	2 (5,9%*)	2 (5,9%*)
Nietolerancja ciepła	6 (9,4%*)	4 (6,3%*)	4 (6,3%*)	5 (14,7%*)	3 (8,8%*)	3 (8,8%*)
Zaburzenia słuchu	3 (4,7%*)	1 (1,6%*)	2 (3,1%*)	4 (11,8%*)	1 (2,9%*)	2 (5,9%*)
Szumy uszne	4 (6,3%*)	2 (3,1%*)	4 (6,3%*)	10 (29,4%*)	7 (20,6%*)	7 (20,6%*)
Zmęczenie	6 (9,4%*)	3 (4,7%*)	2 (3,1%*)	8 (23,5%*)	5 (14,7%*)	5 (14,7%*)
Ataki bólu	13 (20,3%*)	10 (15,6%*)	10 (15,6%*)	11 (32,4%*)	8 (23,5%*)	6 (17,6%*)
Przewlekły ból	6 (9,4%*)	4 (6,3%*)	2 (3,1%*)	3 (8,8%*)	2 (5,9%*)	2 (5,9%*)
Układy narządów						
Neurologiczny	13 (20,3%*)	11 (17,2%*)	10 (15,6%*)	11 (32,4%*)	10 (29,4%*)	8 (23,5%*)
Słuchowy	7 (10,9%*)	3 (4,7%*)	7 (10,9%*)	11 (32,4%*)	7 (20,6%*)	8 (23,5%*)
Sercowy	6 (9,4%*)	3 (4,7%*)	4 (6,3%*)	8 (23,5%*)	5 (14,7%*)	5 (14,7%*)
Żołądkowo-jelitowy	14 (21,9%*)	10 (15,6%*)	12 (18,8%*)	11 (32,4%*)	8 (23,5%*)	9 (26,5%*)
Ogólny	7 (10,9%*)	5 (7,8%*)	5 (7,8%*)	7 (20,6%*)	5 (14,7%*)	5 (14,7%*)

- Białkomocz zgłaszano u jednego pacjenta zarówno na początku badania, jak i po 12 miesiącach stosowania ERT oraz u trzech pacjentów po 24 miesiącach leczenia. Mikroalbuminurię zgłaszano u 12 pacjentów na początku badania oraz u 10 i 11 pacjentów po 12 i 24 miesiącach leczenia.
- Ocena zmian eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]; wartość prawidłowa eGFR: >90 i ≤135 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:
  - Wartość początkowa, średnia wartość (SD):
    - 96,8 (26,5) dla N=40
    - 93,2 (26,1) dla N=45
  - Wartość końcowa:
    - 12 mies: 94,2 (21,2) dla N=40, zmiana NS
    - 24 mies: 92,5 (25,2) dla N=45, zmiana NS
- Proteinuria, n (%):
  - Wartość początkowa:
    - 1/98 (1,0%)
  - Wartość końcowa:
    - 12 mies.: 1/98 (1,0%)
    - 24 mies.: 3/98 (3,1%)
- Mikroalbuminuria, n (%):
  - Wartość początkowa:
    - 10/98 (10,2%\*)
  - Wartość końcowa:
    - 12 mies.: 12/98 (12,2%)
    - 24 mies.: 11/98 (11,2%)

- Ocena tolerancji wlewu:
  - reakcje związane z wlewem n=55
  - 83% o nasileniu łagodnym, 13% umiarkowanym, 4% poważne (severe) – dwie z nich u jednego chłopca ustąpiły bez żadnych następstw
- AEs ogółem:
  - 40/98 (40,8%\*), [12 dziewczynek, 28 chłopców], 150 zdarzeń
- AEs prawdopodobnie związane z leczeniem: 23/98 (23,5%\*), [21 chłopców, 2 dziewczynki], 58 zdarzeń
- Ciężkie (serious) AEs: bd.
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 3/98 (3,1%\*)
- Zgony: 0
- Mikroudar: bd.
- Wykrycie przeciwciał przeciwko AGA-a, liczba pacjentów (%):

## Ramaswami 2012

- IgG: 2, ocena obecności przeciwciał wykonana w niepełnej populacji, nie podano liczby przebadanych chorych, niemożliwe jest więc obliczenie częstości występowania przeciwciał
- IgE: 0
- IgM i IgA: bd.

Tabela 129. Charakterystyka (critical appraisal) badania TKT023 (Ries 2006).

## TKT023 (Ries 2006)

Metodyka									
Rodzaj badania	otwarte, prospektywne jednorazowe badanie kliniczne III fazy								
Okres obserwacji	6 mies. (26 tyg.); ramy czasowe: 12.08.2002-20.10.2004								
Skala NICE	6/8								
Klasyfikacja AOTMiT	IID								
Liczba ośrodków	4								
Sponsor	częściowo finansowane przez program wewnętrzny Narodowego Instytutu Zaburzeń Neurologicznych i Udaru, National Institutes of Health								
Analiza statystyczna	Przedstawiono analizę opisową.								
Interwencja	AGA-a (produkt Replagal) w dawce 0,2 mg/kg EOW we wlewie dożylnym trwającym 40 minut								
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci obojga płci</li> <li>• wiek 6,5 do 18 lat</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia ERT</li> <li>• u chłopców diagnoza FD potwierdzona pomiarami niedoboru aktywności GALA w krwinkach białych obwodowych</li> <li>• u dziewcząt z objawami diagnoza potwierdzona obecnością patogenicznej mutacji w genie <math>\alpha</math>-galaktozydazy A</li> </ul>								
Kryteria wykluczenia	Bd.								
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Płeć</th> <th>Wiek [lata]</th> <th>Inne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24</td> <td>chłopcy: 19 (79,2%*) dziewczynki: 5 (20,8%*)</td> <td>średnia (zakres) <b>Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</b> chłopcy: 11,5 (6,5-18) dziewczynki: 13,5 (8-17)</td> <td>średnia (SD), zakres <b>Czas trwania objawów [lata]</b> 4,0 (0,9), 0,0-16,1 <b>Wzrost [cm]:</b> 147,3 (3,5),: 121-179 <b>Masa ciała [kg]:</b> 42,1 (3,5), 22,5-88,5 <b>n (%)</b> <b>Liczba zajętych układów:</b> 1-3: 9 (37,5%*) 3-6: 10 (41,7%*) &gt;6: 5 (20,8%*) <b>Rasa:</b> biała: 22 (91,7%*), latynoska: 2 (8,3%*)</td> </tr> </tbody> </table>	N	Płeć	Wiek [lata]	Inne	24	chłopcy: 19 (79,2%*) dziewczynki: 5 (20,8%*)	średnia (zakres) <b>Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</b> chłopcy: 11,5 (6,5-18) dziewczynki: 13,5 (8-17)	średnia (SD), zakres <b>Czas trwania objawów [lata]</b> 4,0 (0,9), 0,0-16,1 <b>Wzrost [cm]:</b> 147,3 (3,5),: 121-179 <b>Masa ciała [kg]:</b> 42,1 (3,5), 22,5-88,5 <b>n (%)</b> <b>Liczba zajętych układów:</b> 1-3: 9 (37,5%*) 3-6: 10 (41,7%*) >6: 5 (20,8%*) <b>Rasa:</b> biała: 22 (91,7%*), latynoska: 2 (8,3%*)
	N	Płeć	Wiek [lata]	Inne					
24	chłopcy: 19 (79,2%*) dziewczynki: 5 (20,8%*)	średnia (zakres) <b>Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</b> chłopcy: 11,5 (6,5-18) dziewczynki: 13,5 (8-17)	średnia (SD), zakres <b>Czas trwania objawów [lata]</b> 4,0 (0,9), 0,0-16,1 <b>Wzrost [cm]:</b> 147,3 (3,5),: 121-179 <b>Masa ciała [kg]:</b> 42,1 (3,5), 22,5-88,5 <b>n (%)</b> <b>Liczba zajętych układów:</b> 1-3: 9 (37,5%*) 3-6: 10 (41,7%*) >6: 5 (20,8%*) <b>Rasa:</b> biała: 22 (91,7%*), latynoska: 2 (8,3%*)						
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wszyscy 24 pacjenci ukończyli całe 6-miesięczne badanie i otrzymali wszystkie 13 wlewów AGA-a EOW</li> </ul>								

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

## TKT023 (Ries 2006)

- czynność nerek pozostała prawidłowa po 6 miesiącach stosowania ERT, eGFR pacjentów z możliwą hiperfiltracją powróciło do wartości prawidłowych
- eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], średnia (SD):
  - wartość początkowa: 121 (5,0)
  - wartość końcowa: 9 tydz: 119,2 (3,6); 17 tydz: 120,0 (3,9); 26 tydz: 116,0 (3,9)
  - Wartość prawidłowa (>90 i ≤135 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): 15/24 (62,5%)
  - Wartość podwyższona (>135 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): 7/24 (29,2%)
  - Zaburzenia pracy nerek w stadium 2 (60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): 2/24 (8,3%)
- Proteinuria, n (%):
  - Wartość początkowa: 1/21 (4,8%), 3876 mg/24h
  - Wartość końcowa: 3262 mg/24h
- Bez proteinurii lub mikroalbuminurii, n (%):
  - Wartość początkowa: 16/21 (76,2%\*)  
średnia 8,6 (zakres: 1,7-19,2)  
u pacjenta z proteinurią na początku badania odnotowano niewielki spadek; u tego pacjenta stwierdzono nefropatię IgA i zastosowano leczenie steroidami oraz inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę; u żadnego innego chorego nie zastosowano inhibitorów konwertazy angiotensyny ani blokerów receptora angiotensyny
  - Wartość końcowa: wartość prawidłowa po 26 tyg.: 15/21 (71,4%),  
średnia 8,9 (zakres: 2,4-13,2)

## Mikroalbuminuria, n (%):

- Wartość początkowa:  
(albumina w moczu 30-300 mg/24h): 4/21 (19,0%\*),  
mediana 50 (zakres: 39,7-108)
- Wartość końcowa: mediana 27,6 (zakres: 15,9-74,9)
- Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI), średnia (SD) [g/m<sup>2</sup>,7]:
  - Wartość początkowa: chłopcy: 32,4 (1,3)  
dziewczynki: 36,0 (4,0)  
u 3 chorych z LVMI w zakresie GGN (>40 g/m<sup>2</sup>, 2 dziewczynki i 1 chłopiec) odnotowano 15% średnią redukcję LVMI po 25 tyg. terapii AGA-a;  
średnia frakcja wyrzutowa była prawidłowa na początku badania i pozostawała prawidłowa po 25 tyg. leczenia
  - Wartość końcowa: chłopcy: 31,4 (1,4), NS  
dziewczynki: 32,8 (2,3), NS

## Skuteczność kliniczna

- Ocena zmienności rytmu serca, średnia (SD):

Zmienne	średnia wartość początkowa (SD)		średnia wartość po 25 tyg. (SD)	
	chłopcy, n=18	dziewczynki, n=5	chłopcy, n=18	dziewczynki, n=5
średni odstęp RR [ms]	627 (19)	794 (90)	641 (26)	675 (53)
SDNN [ms]	75,5 (5,3)	138,6 (23,1)	95,9 (7,8), p<0,02	102,6 (8,3)
SDNN-I [ms]	57,6 (4,1)	105,2 (18,8)	69,2 (5,1), p<0,01	85,6 (9,0)
SDANN-I [ms]	46,7 (3,8)	78,5 (23,3)	65,0 (6,3), p<0,01	52,8 (4,9)
r-MSSD [ms]	32,9 (4,1)	91,9 (21,3)	45,7 (4,4), p<0,01	72,7 (17,9)

## TKT023 (Ries 2006)

pNNS0 [%]	10,8 (2,5)	39,9 (8,7)	18,3 (2,8), p<0,01	28,3 (7,1)				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena zmiany nasilenia bólu (kwestionariusz BPI): Najsilniejszy ból:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość początkowa: chłopcy: średnia 6,06 (SD: 0,80) dziewczynki: średnia 5,67 (SD: 1,45)</li> <li>Wartość końcowa, po 25 tyg.: chłopcy: średnia 4,42 (SD: 0,74), NS dziewczynki: średnia 4,75 (SD: 1,03), NS</li> </ul> </li> <li>Zmiana objętości wydzielanego potu, [<math>\mu\text{l}/\text{mm}^2</math>]:           <table border="1"> <thead> <tr> <th>Średnia wartość początkowa [<math>\mu\text{l}/\text{mm}^2</math>]</th> <th>Średnia wartość końcowa [<math>\mu\text{l}/\text{mm}^2</math>]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,48 (0,36), n=13</td> <td>0,73 (0,68), n=13, p=0,06</td> </tr> </tbody> </table>           25 tyg.: u 3 chorych z anhydrozą objętość potu była już mierzalna         </li> </ul>					Średnia wartość początkowa [ $\mu\text{l}/\text{mm}^2$ ]	Średnia wartość końcowa [ $\mu\text{l}/\text{mm}^2$ ]	0,48 (0,36), n=13	0,73 (0,68), n=13, p=0,06
Średnia wartość początkowa [ $\mu\text{l}/\text{mm}^2$ ]	Średnia wartość końcowa [ $\mu\text{l}/\text{mm}^2$ ]							
0,48 (0,36), n=13	0,73 (0,68), n=13, p=0,06							

- Zmiana stężenia Gb3 w moczu i osoczu:

Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
Stężenie Gb3 w osoczu [ $\mu\text{mol}/\text{l}$ ]; 1,6-3,3 $\mu\text{mol}/\text{l}$ wartość w normie		
chłopcy: powyżej normy, średnia 7,91 (SD: 0,71)	po 26 tyg.: chłopcy: powyżej normy, istotnie spadło w każdym z pomiarów, p<0,001	–
dziewczynki: w zakresie normy (<3,0), średnia 2,54 (SD: 0,25)	dziewczynki: brak zmian	

- Stężenie Gb3 w moczu [nmol/g]:

Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
Stężenie Gb3 w moczu [nmol/g]		
chłopcy: średnia 1929 (SD: 578)	chłopcy: średnia 957 (SD: 344), p=0,096 <sup>^</sup>	mimo iż u 6/19 chłopców wykazano nieoczekiwany wzrost stężenia Gb3 w moczu, mediana zmiany ogółem dla wszystkich chłopców zmniejszyła się o 78% w stosunku do wartości początkowej
dziewczynki: średnia 141 (SD: 60)	dziewczynki: średnia 88 (SD: 43), p=0,125	

## Bezpieczeństwo

- Ocena tolerancji wlewu:
  - reakcje związane z wlewem: 7/24 (29%): u 6 chłopców i 1 dziewczynki
  - reakcje związane z wlewem: dreszcze, zaczerwienienie, nudności i gorączka, z lub bez bólu głowy
  - żadna nie uznana za poważną (severe)
  - 17 (5,4%) zdarzeń na 312 wlewów, tylko w jednym przypadku wlew został przerwany przedwcześnie i nie został ponownie uruchomiony.
  - początek reakcji związanych z wlewem miał miejsce średnio w 9 tygodniu (zakres: 3-19 tygodni)
  - wystąpieniu reakcji związanych z wlewem zapobiegano podawaniem premedykacji lekami przeciwhistaminowymi i/lub steroidami lub wydłużeniem czasu trwania wlewu w kolejnych podaniach.
  - premedykację stosowano u 5 pacjentów



## TKT023 (Ries 2006)

- AEs ogółem:
  - 23/24 (95,8%\*), większość o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, oczekiwane zarówno u dzieci zdrowych jak i chorych na FD
- AEs prawdopodobnie związane z leczeniem: 0
- Ciężkie (serious) AEs:
  - 4/24 (16,7%\*), udar mózgowo-naczyniowy, hospitalizacja z powodu bólu neuropatycznego, hospitalizacja w celu oceny krwimoczu i białkomoczu oraz hospitalizacja z powodu bólu brzucha, żadne nie uznane za związaną z leczeniem
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 0
- Zgony: 0
- Mikroudar:
  - 1/24 (4,2%\*), 16-letni chłopiec miał powtarzające się mikroudary (small vessel strokes), od 14. roku życia, które dalej występowały w trakcie ERT
- Wykrycie przeciwciał przeciwko AGA-a, liczba pacjentów (%):
  - IgG: 1/24 (4,2%\*), przeciwciała wykryte w 9 tyg., w 17 i 26 tyg. przeciwciała nieobecne
  - IgE: 0
  - IgM i IgA: bd.

Tabela 130. Charakterystyka (critical appraisal) badania TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014).

## TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)

Metodyka											
Rodzaj badania	badanie II fazy, otwarta, prospektywna jednoramienna faza wydłużona do badania TKT023										
Okres obserwacji	4 lata w Schiffmann 2010, 6,5 (±0,6) lat, 71,9 pacjento-lat w Schiffmann 2014; ramy czasowe: 10.06.2004-15.06.2011										
Skala NICE	6/8										
Klasyfikacja AOTMIT	IID										
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe										
Sponsor	częściowo finansowane przez program wewnętrzny Narodowego Instytutu Zaburzeń Neurologicznych i Udaru, National Institutes of Health										
Analiza statystyczna	Przedstawiono analizę opisową.										
Interwencja	AGA-a (produkt Replagal) w dawce 0,2 mg/kg EOW we wlewie dożylnym trwającym 40 minut										
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• do fazy wydłużonej włączano chorych, którzy ukończyli badanie TKT023</li> <li>• od ukończenia badania nie upłynęło więcej niż 30 (±7) dni</li> <li>• dobry ogólny stan zdrowia</li> <li>• brak potencjalnych problemów związanych z bezpieczeństwem lub przeciwwskazań medycznych</li> </ul>										
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy lub ich prawni opiekuni uznani za niezdolnych do zrozumienia wymagań badania i potencjalnych wyników lub miejscowy badacz uznał za mało prawdopodobne, że będą postępować zgodnie z protokołem</li> </ul>										
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>N</th> <th>Płeć</th> <th>Wiek [lata]</th> <th>Inne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schiffmann 2010</td> <td>17</td> <td>chłopcy: 16 (94,1%*) dziewczynki:</td> <td>średnia (SD), zakres Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</td> <td>Rasa: biała: 15 (88,2%)</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	N	Płeć	Wiek [lata]	Inne	Schiffmann 2010	17	chłopcy: 16 (94,1%*) dziewczynki:	średnia (SD), zakres Wiek w momencie włączenia do badania [lata]	Rasa: biała: 15 (88,2%)
Badanie	N	Płeć	Wiek [lata]	Inne							
Schiffmann 2010	17	chłopcy: 16 (94,1%*) dziewczynki:	średnia (SD), zakres Wiek w momencie włączenia do badania [lata]	Rasa: biała: 15 (88,2%)							

Replagal® (agalzydaza  $\alpha$ )

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

## TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)

		1 (5,9%*)	11,9 (3,25)^, 7,3-18,4	
			mediana (zakres)	
		<b>Wiek w momencie włączenia do badania [lata]</b>		
Schiffmann 2014	11	chłopcy: 10 (90,9%) dziewczynki: 1 (9,1%)	10,8 (8,6-17,3) 2 etap rozpoczął się ok. 4 lata po początku 1 etapu, więc niektórzy pacjenci ukończyli 18 lat w trakcie badania	Rasa: biała: 9 (81,8%)

## Przebieg chorych

- Spośród 24 chorych, którzy ukończyli badanie TKT023, 6 przeszło na komercyjne stosowanie leku AGA-a, a 18 spełniało kryteria włączenia do fazy wydłużonej TKT029:
- Schiffmann 2010: 1 etap fazy wydłużonej, włączono 17 z 24 pacjentów, którzy ukończyli badanie TKT023, spośród nich 10 (58,8%\*) ukończyło 4-letni okres obserwacji; 1 chory utracony z obserwacji, 4 pacjentów włączono do charytatywnego programu leczenia, a następnie otrzymywali AGA-a komercyjnie
  - 6 mies. fazy wydłużonej (1 rok leczenia AGA-a) ukończyli wszyscy pacjenci, n=17, 12 mies. fazy wydłużonej (1,5 roku leczenia AGA-a) ukończyło 12 pacjentów (11 chłopców), 3,5 roku fazy wydłużonej (4 lata leczenia AGA-a) – 10 pacjentów (9 chłopców)
  - Wkrótce po rozpoczęciu fazy wydłużonej jeden ośrodek badawczy został zamknięty (w Moguncji), gdy AGA-a stała się dostępna w handlu w Niemczech – 6 pacjentów (w tym 4 dziewczynki) nie wzięli udziału w fazie wydłużonej, rozpoczęli komercyjne stosowanie leku
- Schiffmann 2014: 2 etap fazy wydłużonej, włączono 11 pacjentów, 10 (90,9%\*) ukończyło 6,5-letni okres obserwacji; 1 pacjent odmówił kontynuacji leczenia w ramach 2 etapu fazy wydłużonej; 1 chory wykluczony z drugiego etapu badania (nie stawił się na wyznaczonych wizytach kontrolnych)

faza wydłużona TKT029 (Schiffmann 2010):

## Skuteczność kliniczna

- eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], średnia (SD):
  - wartość początkowa: 121,0 (24,3)
  - wartość końcowa: 4 lata: 121,7 (25,0)
 Jeden chłopiec z początkowym eGFR <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (85,5), po 6 mies. AGA-a wzrost do normalnego zakresu (110 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), do końca badania wartość pozostała w normie >90; nie wystąpił u niego białkomocz w trakcie badania
  - hiperfiltracja (>135 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>):
    - wartość początkowa: 5 chłopców (8,4-16,2 lat): 143,4 (6,8)
    - wartość końcowa: 121,3 (5,6), p<0,05
- Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI), średnia (SD) [g/m<sup>2</sup>,7]:
  - Wartość początkowa:
    - w normie: chłopcy: <51; dziewczynki: <48
  - Wartość końcowa: brak istotnych zmian
  - w trakcie 4 lat leczenia nie obserwowano istotnych zmian w średniej wartości LVMI; nie stwierdzono trendu wskazującego na zwiększanie lub zmniejszenie LVM w trakcie leczenia; średnie wartości oceny parametrów EKG (tętno, odstęp PR, czas trwania zespołu QRS i QTc) były w zakresie normy na początku badania i na końcu 4-letniej obserwacji
- Ocena zmiany nasilenia bólu (kwestionariusz BPI):
 

Najsilniejszy ból:

  - Wartość początkowa: średnia 6,05 (SD: 3,29)
  - Wartość końcowa, po 1 roku: średnia 3,19 (SD: 3,21), p<0,001

Średni ból:

**TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)**

- o Wartość początkowa: średnia 2,96 (SD: 2,16)
- o Wartość końcowa, po 1 roku: średnia 1,70 (SD: 1,87),  $p < 0,05$
- Zmiana objętości wydzielanego potu, [ $\mu\text{l}/\text{mm}^2$ ]:

Średnia wartość początkowa [ $\mu\text{l}/\text{mm}^2$ ]	Średnia wartość końcowa [ $\mu\text{l}/\text{mm}^2$ ]
0.54 (0.47), n=13	6 mies.: 0.72 (0.68), n=13 12 mies.: 0,57 (0,57), n=13 3,5 lat: 0.11 (0.12), n=6

- Stężenie Gb3 w osoczu [ $\mu\text{mol}/\text{l}$ ]:

Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
<b>Stężenie Gb3 w osoczu [<math>\mu\text{mol}/\text{l}</math>]; 1,6-3,3 <math>\mu\text{mol}/\text{l}</math> wartość w normie</b>		
chłopcy: podwyższone; średnia 7,91 (SD: 3,09) dziewczynki: w normie (<3,0)	po 6 mies.: chłopcy: średnia 4,21 (SD: 1,33) po 6 mies., $p < 0,001$ i pozostawało istotnie zmniejszone przez całe badanie po 4 latach: chłopcy: średnia 4,03 (SD: 0,887), $p < 0,05$ w stosunku do wartości początkowej dziewczynki: w normie	U chłopca, u którego w czasie trwania badania powstały przeciwciała IgG, wartość początkowa stężenia Gb3 wyniosła 4.85 nmol/ml, natomiast wartość końcowa 4.36 nmol/ml.

- Stężenie Gb3 w moczu [nmol/g]:

Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
<b>Stężenie Gb3 w moczu [nmol/g]</b>		
chłopcy: podwyższone dziewczynki: w normie	chłopcy: stężenie zmniejszyło się, różnica w stosunku do wartości początkowej była istotna statystycznie po 18 mies. terapii AGA-a	u chłopca z wykrytymi w trakcie badania przeciwciałami IgG nie odnotowano spadku stężenia Gb3 w moczu

**faza wydłużona TKT029 (Schiffmann 2014):**

- eGFR [ $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ], średnia (SD):
  - o wartość początkowa: (25/26 tydz. TKT023) 123,29 (16,00)
  - o wartość końcowa: 4 lata: względnie stabilny eGFR u większości chorych, w czasie ostatnich 3 wizyt w 2 etapie zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości  
U 1 chłopca na końcu 2 etapu wartość eGFR spadła do  $73 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ , wskazując na trwały spadek. Chory włączony do innego badania (Goker-Alpan 2015, NCT01031173), w którym uzyskał końcową wartość eGFR =  $110 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ .
- Proteinuria, n (%):
  - o wartość początkowa: stosunek proteina:kreatynina: bd
  - o wartość końcowa: relatywnie stabilny w czasie leczenia, roczne nachylenie: +0,02 (95% CI: 0,00; 0,03)
- Albuminuria, n (%):
  - o wartość początkowa: średnia 7,6 (5,2), zakres: 1,7-17,6  
9/12 chorych, którzy ukończyli 1 rok fazy wydłużonej miało wykonany ilościowy pomiar albuminurii
  - o wartość końcowa, 4 lata: średnia 11,6 (7,7), zakres: 4,9-27,0 dla 10 chorych
  - o 2/10 pacjentów miało pojedyncze pomiary nieznacznie przekraczające 30 mg/24h (próg dla mikroalbuminurii) podczas pierwszego roku leczenia (40 mg/24h u chłopca w wieku 16,2 lat, 31 mg/24h u chłopca w wieku 10,3 lat);
  - o obu chorych po 4 latach leczenia miało wyniki w normie
  - o 4 dzieci z pierwotnego badania z wyjściową mikroalbuminurią nie uczestniczyło w fazie wydłużonej

## TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)

- Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca (LVMi), średnia (SD) [g/m<sup>2</sup>,7]:
  - Wartość początkowa: w zakresie normy: średnia 30,66 (SD: 5,96), zakres: 22,7-42,3
  - Wartość końcowa: do końca 2 etapu obserwowano dalszą redukcję (z wyj. 104 tyg.)
  - pomimo wahań u poszczególnych pacjentów, wartość LVMi pozostawała poniżej kryteriów przerostu lewej komory w całym badaniu
- Ocena zmienności rytmu serca, średnia (SD):

	średnia wartość początkowa (SD), 25/26 tydz. TKT023	średnia zmiana na końcu 1 etapu	średnia zmiana na końcu 2 etapu
średni odstęp RR [ms]	bd.	bd.	bd.
SDNN [ms]	91,96 (33,21)	+53,56	+34,13
SDNN-I [ms]	bd.	bd.	bd.
SDANN-i [ms]	bd.	bd.	bd.
r-MSSD [ms]	45,72 (21,57) dla n=11	59,88 (39,80) dla n=9, 185 tydz.	dane niewystarczające do oceny
pNN50 [%]	16,58 (13,31) n=11	24,11 (22,51) dla n=9, 185 tydz.	dane niewystarczające do oceny

jedyna niekorzystna zmiana obserwowana w 2 etapie w 13 tyg.: MD = -2,99 w stos. do początku 2 etapu

- Ocena zmiany nasilenia bólu (kwestionariusz BPI):
  - obserwowane znaczące zmniejszenie nasilenia bólu w badaniu TKT023 utrzymało się w fazie wydłużonej TKT029, w trakcie tej fazy raportowano tylko niewielką zmianę wyniku BPI w stosunku do wartości początkowej
- Stężenie Gb3 w osoczu [μmol/l]:

Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
Stężenie Gb3 w osoczu [μmol/l]; 1,6-3,3 μmol/l wartość w normie		
(25/26 tydz. TKT023) średnia 3,61 (SD: 1,60)	u większości chorych poniżej wartości początkowej w trakcie całego badania; roczne nachylenie: -0,01 (95% CI: -0,14; 0,12)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych z początkowo umiarkowanym i poważnym podwyższeniem stężenia Gb3, utrzymywała się jego redukcja (wyj. 1 pacjent)</li> <li>• u chorych z początkowo wysokim stężeniem Gb3, redukcja obserwowana była w 1 i 2 etapie (pomimo przejściowych fluktuacji) i utrzymywała się na końcowej wizycie; obserwowane fluktuacje Gb3 w osoczu były spodziewane (w związku ze zmiennością biologiczną właściwą dla tego parametru)</li> <li>• u chorych z początkowo prawidłowym stężeniem Gb3, stężenie pozostawało prawidłowe w trakcie całego badania</li> </ul>

Stężenie Gb3 w moczu:

Wartość początkowa	Wartość końcowa	Dodatkowe informacje
Stężenie Gb3 w moczu [nmol/g]		
(25/26 tydz. TKT023) średnia 538,09 (SD: 681,27)	zaobserwowano redukcję w stosunku do wartości początkowych	wydalanie Gb3 z moczem pozostawało zasadniczo stabilne, ale dla

## TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)

(pomimo fluktuacji w czasie), roczne nachylenie: -50,02 (95% CI: -152,41; 52,37) niektórych pacjentów stężenie Gb3 w moczu zmieniało się w czasie; nie stwierdzono jednak żadnych tendencji wskazujących na pogorszenie stanu klinicznego.

(Schiffmann 2010)

- w ocenie oznak życiowych, badań neurologicznych lub fizycznych, wynikach klinicznych badań laboratoryjnych nie odnotowano negatywnego wpływu terapii na pacjentów
- reakcje związane z wlewem: drżenie (*rigors*), zaczerwienienie, nudności i (lub) gorączkę, z bólem głowy lub bez
  - 62 (4,2%) zdarzeń na 1472 wlewów w okresie 4 lat
  - żadna z reakcji związanych z wlewem nie była uznana za poważną (*severe*)
  - wystąpieniu reakcji związanych z wlewem zapobiegano podawaniem premedykacji lekami przeciwhistaminowymi i/lub kortykosteroidami lub wydłużeniem czasu trwania wlewu.
  - jeden 16-letni chłopiec, który włączony był do badania z już występującymi mikroudarami (*small-vessel strokes*), nadal doświadczał mikroudarów podczas badania
- AEs ogółem:
  - 24/24 (100%), 908 zdarzeń, >93% łagodne lub umiarkowane nasilenie, nie odnotowano AEs związanych z leczeniem zagrażających życiu i zdrowiu ani zgonów
- AEs prawdopodobnie związane z leczeniem: możliwe (*possibly*):
  - 11 (45,8%), 6,5% zdarzeń, prawdopodobnie (*probably*): 4 (16,7%), 3,4% zdarzeń, <10% zdarzeń ocenionych jako prawdopodobnie związane z leczeniem
- Ciężkie (*serious*) AEs: bd.
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 0
- Zgony: 0
- Mikroudar: bd.
- Poszczególne AEs:
  - Możliwie związane z leczeniem (*possibly*):
    - Ogółem: 11 (45,8%)
    - Zaburzenia układu nerwowego: 5 (20,8%)
    - Ból głowy: 3 (12,5%)
    - Zawroty głowy (*dizziness*): 3 (12,5%)
    - Zaburzenia naczyniowe: 2 (8,3%)
    - Uderzenia gorąca (*flushing*): 2 (8,3%)
    - Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: 4 (16,7%)
    - Kaszel: 2 (8,3%)
    - Duszności NOS : 3 (12,5%)
    - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 1 (4,2%)
    - Nudności: 1 (4,2%)
    - Zaburzenia ogólne: 8 (33,3%)
    - Gorączka: 2 (8,3%)
    - Ból w klatce piersiowej: 5 (20,8%)
    - Dreszcze (*rigors*): 1 (4,2%)
  - Prawdopodobnie związane z leczeniem (*probably*):
    - Ogółem: 4 (16,7%)
    - Zaburzenia układu nerwowego: 2 (8,3%)
    - Ból głowy: 2 (8,3%)
    - Zawroty głowy (*dizziness*): 0 (0%)
    - Zaburzenia naczyniowe: 1 (4,2%)
    - Uderzenia gorąca (*flushing*): 1 (4,2%)
    - Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: 0 (0%)
    - Kaszel: 0 (0%)
    - Duszności NOS : 0 (0%)
    - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 2 (8,3%)

## Bezpieczeństwo

**TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)**

- Nudności: 2 (8,3%)
- Zaburzenia ogólne: 4 (16,7%)
- Gorączka: 4 (16,7%)
- Ból w klatce piersiowej: 0 (0%)
- Dreszcze (*rigors*): 4 (16,7%)
- Wykrycie przeciwciał przeciwko AGA-a, liczba pacjentów (%):
  - IgG: 1/17 (5,9%), nie stwierdzono zwiększonej częstości AEs
  - IgE: 0
  - IgM i IgA: bd.

**Schiffmann 2014**

- AEs związane z wlewem:
  - 6/11 (54,5%): 5/11 (45,5%) w 1 etapie i 2/11 (18,2%) w 2 etapie
- Poszczególne AEs, liczba chorych (%):
  - $\geq 1$  AE: 11 (100%)
  - $\geq 1$  AE o łagodnym nasileniu: 0
  - $\geq 1$  AE o umiarkowanym nasileniu: 5 (45,5%)
  - $\geq 1$  AE poważne (*sever*) lub zagrażające życiu: 6 (54,5%)
  - Najczęstsze AEs (u  $\geq 50\%$  chorych):
  - Kaszel: 10 (90,9%)
  - Gorączka: 9 (81,8%)
  - Ból brzucha: 8 (72,7%)
  - Ból w kończynach: 8 (72,7%)
  - Ból w klatce piersiowej: 7 (63,6%)
  - Ból głowy: 7 (63,6%)
  - Nerwoból: 7 (63,6%)
  - Ból w nadbrzuchu: 6 (54,5%)
  - Biegunka: 6 (54,5%)
  - Duszności: 6 (54,5%)
  - Niedrożność nosa: 6 (54,5%)
  - Zapalenie nosogardzieli: 6 (54,5%)
  - Wymioty: 6 (54,5%)
  - $\geq 1$  AE związane z leczeniem: 8 (72,7%)
  - $\geq 1$  AE związane z wlewem: 6 (54,5%)
  - $\geq 1$  ciężkie (*serious*) AE: 2 (18,2%)
  - $\geq 1$  ciężkie (*serious*) AE związane z leczeniem: 0
  - Zakończenie leczenia z powodu AEs: 0
  - Zgon: 0
- Wykrycie przeciwciał przeciwko AGA-a, liczba pacjentów (%):
  - IgG: 1/11 (9,1%), aktywność neutralizująca AGA-a od 55 tyg. (1 etap)
  - IgE: 0
  - IgM i IgA:
    - IgM: 1/11 (9,1%),
    - IgM i IgA: 1/11 (9,1%);
    - bez aktywności neutralizującej AGA-a
  - żadne z wykrytych przeciwciał nie miało wpływu na wystąpienie AEs związanych z wlewem

## 16.9 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	27
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....	27
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....	27
Tabela 4. Kryteria PICOS. ....	28
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizami. ....	34
Tabela 6. Wybrane kluczowe domeny PS bez metaanaliz na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa ich jakości metodologicznej. ....	38
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizami; AGA-a. ....	40
Tabela 8. Charakterystyka przeglądów systematycznych bez metaanaliz; ocena T-DM1. ....	48
Tabela 9. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności porównania AGA-a lub AGA-b z PBO. ....	63
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności porównania AGA-a lub AGA-b z PBO. ....	65
Tabela 11. Przepływ chorych w badaniach RCT porównujących AGA-a lub AGA-b z PBO. ....	67
Tabela 12. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania AGA-a lub AGA-b z PBO. ....	69
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do analizy. ....	72
Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania AGA-a lub AGA-b z PBO. ....	74
Tabela 15. Zestawienie definicji i sposobu oceny punktów końcowych ocenianych w badaniach RCT porównujących AGA-a z PBO. ....	77
Tabela 16. Ocena czynności nerek w badaniu <i>Schiffmann 2001</i> , porównanie AGA-a z PBO. ....	79
Tabela 17. Klirens kreatyniny, badanie <i>Eng 2001</i> (publikacja <i>Wilcox 2004</i> i <i>Germain 2007</i> ), otwarta faza wydłużona. ....	80
Tabela 18. Ocena zmian eGFR w 54. miesiącu terapii AGA-b; badanie <i>Eng 2001</i> . ....	81
Tabela 19. Ocena zmian patologicznych w bioptacie nerki w badaniu <i>Schiffmann 2001</i> , porównanie AGA-a z PBO. ....	82
Tabela 20. Ocena masy LV w badaniu echokardiograficznym, badanie <i>Hughes 2008</i> , porównanie AGA-a vs PBO. ....	83
Tabela 21. Ocena masy LV w badaniu MRI, badanie <i>Hughes 2008</i> , porównanie AGA-a vs PBO. ....	84
Tabela 22. Zmiana czasu trwania zespołu QRS w badaniach RCT, AGA-a vs PBO. ....	84
Tabela 23. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniem klinicznym w badaniu <i>Banikazemi 2007</i> ; porównanie AGA-b z PBO. ....	85



Tabela 24. Hazard względny wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia klinicznego w poszczególnych podgrupach chorych badania <i>Banikazemi 2007</i> ; porównanie AGA-b z PBO. ....	86
Tabela 25. Ocena stężenia Gb3, badania <i>Schiffmann 2001</i> i <i>Hughes 2008</i> , porównanie AGA-a z PBO. ....	86
Tabela 26. Stężenie Gb3 w mięśniu serca, badanie <i>Hughes 2008</i> , porównanie AGA-a vs PBO. ....	89
Tabela 27. Liczba i odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia stężenia Gb3 w mięśniu sercowym, badanie <i>Hughes 2008</i> , AGA-a vs PBO. ....	89
Tabela 28. Długookresowa ocena stężenia Gb3, badanie <i>Eng 2001</i> (publikacja <i>Wilcox 2004</i> i <i>Germain 2007</i> ), otwarta faza wydłużona. ....	89
Tabela 29. Liczba i odsetek chorych, u których nie stwierdzono spichrzania Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym w biopsji nerki w badaniu <i>Eng 2001</i> ; porównanie AGA-b z PBO. ....	90
Tabela 30. Liczba i odsetek chorych, u których nie stwierdzono spichrzania Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym w biopsji nerki, serca i skóry w badaniu <i>Eng 2001</i> (publikacje <i>Eng 2001</i> i <i>Germain 2007</i> ); otwarta faza wydłużona. ....	90
Tabela 31. Średnia zmiana punktacji oceniającej spichrzanie Gb3 w śródbłonku mikronaczyniowym w biopsji nerki, serca lub skóry w badaniu <i>Eng 2001</i> ; porównanie AGA-b z PBO. ....	91
Tabela 32. Zestawienie wyników oceny bólu neuropatycznego (BPI) w badaniu <i>Schiffmann 2001</i> ; porównanie AGA-a z PBO. ....	92
Tabela 33. Przerwanie stosowania leków przeciwbólowych, badanie <i>Schiffmann 2001</i> , porównanie AGA-a z PBO. ....	94
Tabela 34. Średnia czas pozostawania bez leków przeciwbólowych, <i>Schiffmann 2001</i> , AGA-a vs PBO. ....	94
Tabela 35. Ocena masy ciała, badanie <i>Hughes 2008</i> i <i>Schiffman 2001</i> , porównanie AGA-a vs PBO. ....	95
Tabela 36. Pomiar pocenia się, <i>Schiffmann 2001</i> (publikacja <i>Schiffmann 2003</i> ), AGA-a vs PBO. ....	97
Tabela 37. Liczba i odsetek chorych z AEs; AGA-a vs PBO; badanie <i>Schiffmann 2001</i> . ....	98
Tabela 38. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AGA-a; otwarta faza wydłużona badania <i>Schiffmann 2001</i> (publikacja <i>Schiffmann 2006</i> ). ....	99
Tabela 39. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs (co najmniej 10% w grupie AGA-b w przypadku faz z podwójnym zaślepieniem); AGA-b vs PBO lub AGA-b; badania <i>Banikazemi 2007</i> i <i>Eng 2001</i> . ....	100
Tabela 40. Zgony; AGA-b vs PBO; badanie <i>Banikazemi 2007</i> . ....	107
Tabela 41. Metodyka badań na podstawie danych z rejestrów, uwzględnionych w analizie. ....	111
Tabela 42. Liczba chorych uwzględnionych w poszczególnych badaniach. ....	113
Tabela 43. Kryteria selekcji osób w badaniach prowadzonych na podstawie rejestrów. ....	118
Tabela 44. Wybrane charakterystyki chorych z rejestru FOS, uwzględnionych w poszczególnych badaniach. ....	120
Tabela 45. Wybrane charakterystyki chorych z rejestru FOS, uwzględnionych w badaniu <i>Beck 2015</i> . ....	121
Tabela 46. Wybrane charakterystyki chorych z rejestru holenderskiego, uwzględnionych w badaniu <i>Rombach 2013</i> – porównanie z naturalnym przebiegiem choroby (NH). ....	123
Tabela 47. Wybrane charakterystyki chorych z rejestru holenderskiego, uwzględnionych w badaniu <i>Rombach 2013</i> – obserwacja chorych otrzymujących ERT. ....	124

Tabela 48. Podsumowanie interwencji stosowanych w analizowanych badaniach. ....	125
Tabela 49. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszej komplikacji choroby Fabry’ego, badania <i>Beck 2015</i> oraz <i>Rombach 2013</i> . ....	128
Tabela 50. Analiza czynników wpływających na wystąpienie pierwszego oraz drugiego powikłania w przebiegu choroby Fabry’ego, badanie <i>Rombach 2013</i> . ....	129
Tabela 51. Odsetek chorych bez zdarzenia klinicznego oraz mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia, badanie <i>Beck 2018</i> . ....	131
Tabela 52. Odsetek chorych z określonym zdarzeniem klinicznym, badanie <i>Sirrs 2014</i> . ....	133
Tabela 53. Odpowiedź na leczenie w trakcie 5 lat terapii ERT, badanie <i>Mehta 2009</i> . ....	134
Tabela 54. Zmiany eGFR podczas terapii ERT wśród chorych z rejestru FOS oraz pacjentów nie otrzymujących leczenia ( <i>Schiffmann 2009</i> ), badanie <i>Beck 2015</i> . ....	136
Tabela 55. Zmiany eGFR w trakcie terapii ERT w badaniach bez grupy kontrolnej uwzględnionych w analizie. ....	137
Tabela 56. Zmiany eGFR w trakcie terapii ERT w badaniach bez grupy kontrolnej uwzględnionych w analizie, podgrupy wyróżnione na podstawie stopnia ciężkości upośledzenia czynności nerek. ....	139
Tabela 57. Zmiany stężenia kreatyniny w osoczu podczas trakcie terapii ERT, badanie <i>Feriozzi 2009</i> . ....	141
Tabela 58. Zmiany stężenia białka w moczu (proteinurii) podczas trakcie terapii ERT, badania <i>Feriozzi 2009</i> oraz <i>Feriozzi 2012</i> . ....	142
Tabela 59. Zmiany LVMI podczas terapii ERT wśród chorych z rejestru FOS oraz pacjentów nie otrzymujących leczenia ( <i>Kampmann 2008</i> ), badanie <i>Beck 2015</i> . ....	143
Tabela 60. Zmiany kardiologiczne w trakcie terapii ERT w badaniach bez grupy kontrolnej uwzględnionych w analizie. ....	144
Tabela 61. Zmiany w istocie białej mózgu, badanie <i>Rombach 2013</i> . ....	147
Tabela 62. Ocena jakości życia podczas terapii ERT, badania <i>Hoffmann 2005</i> , <i>Mehta 2009</i> oraz <i>Hughes 2011</i> . ....	147
Tabela 63. Ocena nasilenia bólu podczas terapii ERT, badania <i>Hoffmann 2005</i> oraz <i>Mehta 2009</i> . ....	149
Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa, badania <i>Beck 2004</i> oraz <i>Mehta 2009</i> . ....	151
Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa, badanie <i>Hughes 2011</i> . ....	152
Tabela 66. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji w populacji chorych na FD. ....	155
Tabela 67. Ocena jakości badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności AGA-a według skali NICE. ....	155
Tabela 68. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji prowadzonych w populacji chorych na FD. ....	155
Tabela 69. Kryteria selekcji włączenia do badań bez randomizacji w populacji chorych na FD. ....	156
Tabela 70. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań bez randomizacji w populacji chorych na FD. ....	158
Tabela 71. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. ....	160
Tabela 72. Ocena zmian eGFR w trakcie badania <i>Goker-Alpan 2015</i> . ....	161

Tabela 73. Szansa wystąpienia przeciwciał przeciwko lekowi; AGA-a vs AGA-b; badanie <i>Arends 2018</i> .....	162
Tabela 74. Ocena obecności przeciwciał przeciwko AGA-a i przeciwciał neutralizujących w badaniu <i>Goker-Alpan 2015</i> .....	163
Tabela 75. Ocena bezpieczeństwa AGA-a w badaniu <i>Goker-Alpan 2015</i> .....	164
Tabela 76. Charakterystyka metodyki badań w populacji dzieci chorych na FD.....	168
Tabela 77. Ocena jakości badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności AGA-a według skali NICE.....	169
Tabela 78. Przepływ chorych w badaniach prowadzonych w populacji dzieci chorych na FD.....	170
Tabela 79. Kryteria selekcji włączenia do badań w populacji dzieci chorych na FD.....	172
Tabela 80. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań w populacji dzieci chorych na FD.....	174
Tabela 81. Liczba pacjentów z poszczególnymi objawami choroby; badania <i>Ramaswami 2007</i> i <i>Hoffmann 2007a</i> .....	175
Tabela 82. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	176
Tabela 83. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), częstości występowania mikroalbuminurii i proteinurii w trakcie terapii AGA-a; badania <i>Ramaswami 2007</i> , <i>Ramaswami 2012</i> , <i>TKT023 (Ries 2006)</i> , faza wydłużona <i>TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)</i> .....	177
Tabela 84. Zmiana wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) w trakcie terapii AGA-a; badania <i>Ramaswami 2012</i> , <i>TKT023 (Ries 2006)</i> , faza wydłużona <i>TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)</i> .....	180
Tabela 85. Ocena zmienności rytmu serca w trakcie terapii AGA-a; badanie <i>TKT023 (Ries 2006)</i> .....	181
Tabela 86. Ocena zmiany nasilenia bólu (BPI) w populacji dzieci chorych na FD; badania <i>Ramaswami 2007</i> , <i>Hoffmann 2007a</i> , <i>TKT023 (Ries 2006)</i> , faza wydłużona <i>TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)</i> .....	183
Tabela 87. Ocena nasilenia bólu, narzędzie BPI – wyniki po 12 i 23 tygodniach leczenia produktem Replagal; badanie <i>Ramaswami 2007</i> .....	184
Tabela 88. Ocena występowania objawów choroby na początku badania, po 1 roku i po 2 latach leczenia AGA-a; badanie <i>Ramaswami 2012</i> (dane odczytane z wykresu).....	185
Tabela 89. Wpływ 1 roku i 2 lat leczenia AGA-a na występowanie objawów u pacjentów z objawami obecnymi na początku badania; badanie <i>Ramaswami 2012</i> .....	185
Tabela 90. Ocena objawów związanych z chorobą w badaniu <i>Ramaswami 2007</i> .....	186
Tabela 91. Ocena częstości występowania biegunki, w populacji dzieci chorych na FD; badanie <i>Hoffmann 2007a</i> .....	187
Tabela 92. Zmiana objętości wydzielanego potu – Macroduct® sweat collector, wyniki po 12 i 23 tygodniach leczenia produktem Replagal; badanie <i>Ramaswami 2007</i> .....	188
Tabela 93. Zmiana objętości wydzielanego potu – QSART sweat testing, wyniki w okresie do 3,5 lat leczenia produktem Replagal; badania <i>TKT023</i> i <i>TKT029</i> .....	188
Tabela 94. Zmiana stężenia Gb3 w osoczu i moczu, w populacji dzieci chorych na FD; badania badania <i>Ramaswami 2007</i> , <i>TKT023 (Ries 2006)</i> , <i>TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)</i> .....	189

Tabela 95. Ocena tolerancji wlewu AGA-a; badania <i>Ramaswami 2007</i> , TKE023 ( <i>Ries 2006</i> ), TKT029 ( <i>Schiffmann 2010</i> ).	191
Tabela 96. Liczba pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; badania <i>Ramaswami 2007</i> , <i>Ramaswami 2012</i> , TKT023 ( <i>Ries 2006</i> ), TKT029 ( <i>Schiffmann 2010</i> , <i>Schiffmann 2014</i> ).	192
Tabela 97. Liczba pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami występującymi w trakcie leczenia, które wystąpiły u $\geq 2$ pacjentów w 1 etapie fazy wydłużonej TKT029 ( <i>Schiffmann 2010</i> ).	193
Tabela 98. Liczba pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia, które wystąpiły u pacjentów biorących udział w całej fazie wydłużonej; faza wydłużona TKT029 ( <i>Schiffmann 2014</i> ).	194
Tabela 99. Liczba pacjentów, u których wykryto przeciwciała przeciwko AGA-a; badania <i>Ramaswami 2007</i> , <i>Ramaswami 2012</i> , TKT023 ( <i>Ries 2006</i> ), TKT029 ( <i>Schiffmann 2010</i> , <i>Schiffmann 2014</i> ).	195
Tabela 100. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo (na podstawie ChPL Replagal 2018).	197
Tabela 101. Badania w toku oceniające produkt Replagal.	202
Tabela 102. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	230
Tabela 103. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	231
Tabela 104. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	232
Tabela 105. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ).	234
Tabela 106. Stadia przewlekłej choroby nerek (CKD) wg KDIGO 2012; Myśliwiec 2017.	239
Tabela 107. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizami.	241
Tabela 108. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	265
Tabela 109. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	265
Tabela 110. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	265
Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Schiffmann 2001</i> .	266
Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Hughes 2008</i> .	270
Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Eng 2001</i> .	272
Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Banikazemi 2007</i> .	275
Tabela 115. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Beck 2004</i> , <i>Hoffmann 2005</i> .	277
Tabela 116. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Mehta 2009</i> .	278
Tabela 117. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Feriozzi 2009</i> .	281
Tabela 118. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Hughes 2011</i> .	283
Tabela 119. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Feriozzi 2012</i> .	285
Tabela 120. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Beck 2015</i> .	287
Tabela 121. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Beck 2018</i> .	289
Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Rombach 2013</i> .	291

Tabela 123. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Sirrs 2010, Sirrs 2014</i> . .....	292
Tabela 124. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Arends 2018</i> . .....	295
Tabela 125. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Goker-Alpan 2015</i> . .....	298
Tabela 126. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Ramaswami 2007</i> . .....	302
Tabela 127. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Hoffman 2007a</i> . .....	304
Tabela 128. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Ramaswami 2012</i> . .....	305
Tabela 129. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>TKT023 (Ries 2006)</i> . .....	308
Tabela 130. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>TKT029 (Schiffmann 2010, Schiffmann 2014)</i> . .....	311

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. ....	61
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności porównania AGA-a lub AGA-b z PBO. ....	67
Wykres 3. Metaanaliza średnich zmian stężenia Gb3 w osoczu, badania <i>Schiffmann 2001</i> i <i>Hughes 2008</i> , porównanie AGA-a vs PBO. ....	88
Wykres 4. Metaanaliza średnich zmian masy ciała, badania <i>Schiffmann 2001</i> i <i>Hughes 2008</i> , porównanie AGA-a vs PBO. ....	96
Wykres 5. Przepływ chorych w badaniu <i>TKT023</i> i fazie wydłużonej <i>TKT029</i> . ....	171

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta/>
- Alegria 2012** Alegria T, Vairo F, de Souza MV, Krug BC, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol* 2012; 35(4 (suppl)):947-954
- Alfadhel 2011** Alfadhel M, Sirrs S. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7:69-82
- APD Replagal 2018** Kaczor M, Kowal P, Górecka M, Wójcik R. Replagal (agalzydaza  $\alpha$ ) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Analiza problem decyzyjnego. Kraków 2018 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Replagal (agalzydaza  $\alpha$ ).
- Arends 2018** Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Bichet DG, Khan A, Iwanochko M, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, West ML, Hughes DA, Hollak CEM. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. February 2018. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104863.
- Baehner 2003** Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: Results of a phase IIIb study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(7):617-627
- Banikazemi 2007** Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ, Banikazemi M, Barranger JA, Bichet DG, Bodensteiner D, Bultas J, Bushinsky D, Charrow J, Desnick RJ, Eng CM, Erbe RW, Fernhoff P, Finkel R, Greenstein RM, Grubits J, Hopkin RJ, McDonald M, Packman S, Ronald Scott C, Sims KB, Tyłki-Szymanska A, Waldek S, Warnock DG, Weinreb N, West ML, Wilcox WR, Whitley CB, Wyatt P, Abichandani R, Burke A, Cintron R, Fitzgerald L, Goldberg M, Horgan E, Mackey D, Moscicki R, O'Brien F, Richards S, Tandon PK, Sung CC-C. Agalsidase-beta therapy for advanced fabry disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(2):77-86
- Beck 2004** Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(12):838-844
- Beck 2015** Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West M, Wijatyk A, Giugliani R. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 3:21-27
- Beck 2018** Beck M, Hughes D, Kampmann C, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West ML, Giugliani R. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. *Mol Genet Metab Rep* 2018; 14:31-35
- Bierer 2006** Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2006;

	29(4):572-579
<b>Blom 2003</b>	Blom D, Speijer D, Linthorst GE, Donker-Koopman WG, Strijland A, Aerts JMFG. Recombinant enzyme therapy for Fabry disease: absence of editing of human alpha-galactosidase A mRNA. <i>Am J Hum Genet.</i> 2003;72(1):23-31.
<b>Borgwardt 2013</b>	Borgwardt L, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Ballegaard M, Meldgaard Lund A. Fabry disease in children: Agalsidase-beta enzyme replacement therapy. <i>Clin Genet</i> 2013; 83(5):432-438
<b>Bradburn 2007</b>	Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. <i>Stat Med.</i> 2007;26(1):53-77.
<b>Branton 2002</b>	Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin Iii HA, Kopp JB. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2002;81(2):122-138.
<b>Buechner 2008</b>	Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R, Mignani R, Parini R, Di Vito R, Giordano GP, Simonelli P, Siciliano G, Borsini W. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2008;79(11):1249-1254. doi:10.1136/jnnp.2008.143693.
<b>Caballero 2010</b>	Caballero L, Climent V, Hernandez-Romero D, Quintanilla MA, de la Morena G, Marin F. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations. <i>Curr Med Chem</i> 2010; 17(16):1679-1689
<b>ChPL Fabrazyme 2018</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fabrazyme 02/03/2018 Fabrazyme - EMEA/H/C/000370 -N/0102z dnia 02.03.2018. Data ostatniego dostępu: 19.03.2018
<b>ChPL Replagal 2018</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego 31/01/2018 Replagal -EMEA/H/C/000369 -IAIN/0096 z dnia 31.01.2018 r. Data ostatniego dostępu: 06.04.2018
<b>Clarke 2007</b>	Clarke JT, West ML, Bultas J, Schiffmann R. The pharmacology of multiple regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. <i>Genet Med</i> 2007; 9(8):504-509
<b>Cleeland 1994</b>	Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. <i>Ann Acad Med</i> 1994; 23: 129–38.
<b>Cook 1997</b>	Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. <i>Ann Intern Med.</i> 1997, 126, 5: 376-80.
<b>Crutchfield 1998</b>	Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, Schiffmann R. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. <i>Neurology.</i> 1998;50(6):1746-1749.
<b>Dehout 2004</b>	Dehout F, Roland D, de Granseigne ST, Guillaume B, Van Maldergem L. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. <i>J Inherit</i>

- Metab Dis 2004; 27(4):499-505
- El Dib 2016** El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(7)
- El Dib 2017** El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS ONE* 2017; 12(3)
- EMA 2018** European Medicines Agency. Replagal (Agalsidase alfa) Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human\\_med\\_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human_med_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2018
- Eng 2001** Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ, International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345(1):9-16. doi:10.1056/NEJM200107053450102.
- Eto 2005** Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, Sakai N, Kitagawa T, Suzuki Y, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T, Owada M, Sakuraba H, Saito H. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(4):575-583
- EudraVigilance 2018** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2018 r.
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15:63.
- FDA 2018** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (formerly AERS). Dostępny on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2018 r.
- Feriozzi 2009** Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with fabry disease. *Am J Nephrol* 2009; 29(5):353-361
- Feriozzi 2012** Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(1):60-69
- Gallego 2006** Rivera Gallego A, López Rodríguez M, Barbado Hernández FJ, Barba Romero MÁ, de Lorenzo y Mateos AG, Pintos Morell G. Enfermedad de Fabry en España: primer análisis de la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática. *Medicina Clínica*. 2006;127(13):481-484. doi:10.1157/13093265.



- Germain 2007** Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5):1547-1557
- Germain 2013** Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, Beitner-Johnson D, Benistan K, Cabrera G, Charrow J, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, Niemann M, Scott CR, Sims K, Waldek S, Warnock DG, Strotmann J. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013; 15(12):958-965
- Goker-Alpan 2015** Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, Lien Y-HH, Weinreb N, Wijatyk A, Chang P, Martin R. Effect and Tolerability of Agalsidase Alfa in Patients with Fabry Disease Who Were Treatment Naïve or Formerly Treated with Agalsidase Beta or Agalsidase Alfa. *JIMD Rep.* 2015;23:7-15. doi:10.1007/8904\_2015\_422.
- Grewal 1992** Grewal RP, Barton NW. Fabry's disease presenting with stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94(2):177-179.
- Guffon 2003** Guffon N. Clinical presentation in female patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2003;40(4):e38.
- Gupta 2008** Gupta S N, Ries M, Murray G J, Quirk J M, Brady R O, Lidicker J R, Schiffmann R, Moore D F. Skin-impedance in Fabry Disease: a prospective, controlled, non-randomized clinical study. *BMC Neurol* 2008; 8:41
- Hajioff 2003** Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Macdermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: The effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(8):787-794
- Hajioff 2006** Hajioff D, Hegemann S, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Mehta A, Keilmann A. Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(9):663-667
- Hebert 2013** Konferencja: Evaluation of long-term enzyme replacement therapy for children with Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism.*
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hilz 2004** Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology.* 2004;62(7):1066-1072.
- Hoffmann 2005** Hoffmann B, Garcia De Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: Data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005; 42(3):247-252
- Hoffmann 2007a** Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy - A retrospective analysis from the Fabry outcome survey. *Clin J Pain* 2007; 23(6):535-542

- Hughes 2008** Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart (british cardiac society)* 2008; 94(2):153-158
- Hughes 2011** Hughes DA, Barba Romero MA, Hollak CE, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS--the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab* 2011; 103(3):207-214
- Hughes 2013** Hughes DA, Deegan PB, Milligan A, Wright N, Butler LH, Jacobs A, Mehta AB. A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of three dosing schedules of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2013; 109(3):269-275
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jardim 2004** Jardim L, Vedolin L, Schwartz IV, Burin MG, Cecchin C, Kalakun L, Matte U, Aesse F, Pitta-Pinheiro C, Marconato J, Giugliani R. CNS involvement in Fabry disease: clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27(2):229-240
- Kampmann 2008** Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, Whybra C, Gal A, Bultas J, Beck M. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):367-373. doi:10.1016/j.ijcard.2008.03.007.
- Kampmann 2009** Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clin Ther* 2009; 31(9):1966-1976
- Keating 2012** Keating GM. Agalsidase alfa: a review of its use in the management of Fabry disease. *BioDrugs* 2012; 26(5):335-354
- Keating 2012** Keating GM. Agalsidase alfa: a review of its use in the management of Fabry disease. *BioDrugs* 2012; 26(5):335-354
- Kisinovsky 2013** Kisinovsky I, Caceres G, Coronel C, Reisin R. Home infusion program for Fabry disease: experience with agalsidase alfa in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2013; 73(1):31-34
- Kobayashi 2008** Kobayashi M, Ohashi T, Sakuma M, Ida H, Eto Y. Clinical manifestations and natural history of Japanese heterozygous females with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31 Suppl 3:483-487. doi:10.1007/s10545-007-0740-6.
- Kosch 2004** Kosch M, Koch H-G, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, Rasmussen AK, Schaefer RM. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int*. 2004;66(3):1279-1282. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00883.x
- Koskenvuo 2008** Koskenvuo JW, Hartiala JJ, Nuutila P, Kalliokoski R, Viikari JS, Engblom E, Penttinen M, Knuuti J, Mononen I, Kantola IM. Twenty-four-month alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. *J Inherit*

- Metab Dis. 2008;31(3):432-441. doi:10.1007/s10545-008-0848-3.
- Lee 2003** Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, Geagan L, Qiu H, Seiger K, Barngrover D, McPherson JM, Edmunds T. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology*. 2003;13(4):305-313. doi:10.1093/glycob/cwg034.
- Lenders 2016** Lenders M, Canaan-Kuhl S, Kramer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, Stypmann J, Blaschke D, Uceyler N, Hense HW, Brand SM, Wanner C, Weidemann F, Brand E. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(3):952-962
- Lidove 2010** Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, Parini R, Carvalho LR, Kampmann C, Pastores GM, Mehta A. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease - A comprehensive review of the medical literature. *Gen Med* 2010; 12(11):668-679
- Lillegraven 2007** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):827-840.
- Lin 2014** Lin HY, Huang YH, Liao HC, Liu HC, Hsu TR, Shen CI, Li ST, Li CF, Lee LH, Lee PC, Huang CK, Chiang CC, Lin SP, Niu DM. Clinical observations on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease and the switch from agalsidase beta to agalsidase alfa. *J Chin Med Assoc* 2014; 77(4):190-197
- Linhart 2007** Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007; 28(10):1228-1235
- Linthorst 2004** Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004; 66(4):1589-1595
- Lubanda 2009** Lubanda JC, Anijalg E, Bzduch V, Thurberg BL, Benichou B, Tylki-Szymanska A. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genet Med* 2009; 11(4):256-264
- MacDermot 2001a** MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001;38(11):769-775. doi:10.1136/jmg.38.11.769.
- McKechine Douglas 2015** McKechnie DGJ, Lochlainn DJM, Mehta AB, Hughes DA. Long term clinical outcomes in patients with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy. *MGM*. 2015;114(2):S78-S79. doi:10.1016/j.ymgme.2014.12.172.
- Mehta 2009** Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374(9706):1986-1996
- Melzack 1987** Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;30:191-7.
- Mitsias 1996** 1. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol*.

- 1996;40(1):8-17. doi:10.1002/ana.410400105.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.
- Moore 2001** Moore D F, Scott L T C, Gladwin M T, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, Pease-Fye M, Ferri R, Brady R O, Herscovitch P, Schiffmann R. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in fabry disease: Reversal by enzyme replacement therapy. Circulation 2001; 104:1506-1512
- Motwani 2012** Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, Waldek S. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. Mol Genet Metab 2012; 107:197-202
- Myśliwiec 2017** Myśliwiec M. Przewlekła choroba nerek. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2017. Medycyna Praktyczna. Kraków.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Ortiz 2010** Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, Villalobos J, Vujkovic B, Waldek S, Wanner C, Warnock DG. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(3):769-775. doi:10.1093/ndt/gfp554.
- Ortiz 2016** Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, Hopkin RJ, Jovanovic A, Linhart A, Maruti SS, Mauer M, Oliveira JP, Patel MR, Politei J, Waldek S, Wanner C, Yoo H-W, Warnock DG. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase  $\beta$ : data from the Fabry Registry. J Med Genet. 2016;53(7):495-502. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103486.
- Palla 2003** Palla A, Widmer U, Straumann D. Head-impulse testing in Fabry disease--vestibular function in male and female patients. Acta Paediatr Suppl. 2003;92(443):38-42; discussion 27.
- Parini 2008** Parini R, Rigoldi M, Santus F, Furlan F, De Lorenzo P, Valsecchi G, Concolino D, Strisciuglio P, Feriozzi S, Di Vito R, Ravaglia R, Ricci R, Morrone A. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in a cohort of Italian patients with Anderson-Fabry disease: testing the effects with the Mainz Severity Score Index. Clin Genet. 2008;74(3):260-266. doi:10.1111/j.1399-0004.2008.01012.x.
- Pastores 2007** Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2007; 22(7):1920-1925

- Patel 2011** Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, Strotmann J, Tallaj J, Tran TC, West ML, Beitner-Johnson D, Abiose A. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(9):1093-1099. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.018.
- Pisani 2005** Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Procaccini D, Abbaterusso C, Pasquali S, Savoldi S, Comotti C, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: Effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1):120-127
- Pisani 2013** Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, Messalli G, Imbriaco M. Effects of Switching from Agalsidase Beta to Agalsidase Alfa in 10 Patients with Anderson-Fabry Disease. *JIMD Rep.* 2012;9:41-48. doi:10.1007/8904\_2012\_177.
- Pisani 2017** Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M, Spinelli L, Imbriaco M, Riccio E. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: A systematic review and meta-Analysis of the literature. *Gen Med* 2017; 19(3):275-282
- Ramaswami 2007** Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, Santus F, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2007; 96(1):122-127
- Ramaswami 2011** Ramaswami U, Parini R, Kampmann C, Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years. *Acta Paediatr.* 2011;100(4):605-611. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.02101.x.
- Ramaswami 2012** Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, Kalkum G, Kampmann C, Beck M. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet* 2012; 81(5):485-490
- Ries 2006** Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, Pastores G, Lien YH, Kampmann C, Brady RO, Beck M, Schiffmann R. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006; 118(3):924-932
- Rombach 2013** Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: Effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8(1)
- Rombach 2014** Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: A systematic review and meta-analysis: Effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(3):341-352
- Schaefer 2009** Schaefer RM, Tytki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs* 2009; 69(16):2179-2205
- Schiffmann 2001** Schiffmann R, Kopp JB, Austin 3rd HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE and Brady RO (2001) Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 285:2743-2749.
- Schiffmann 2003** Schiffmann R, Floeter M K, Dambrosia J M, Gupta S, Moore D F, Sharabi Y, Khurana R K, Brady R O. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry dis-

- ease. Muscle Nerve 2003; 28:703-10
- Schiffmann 2006** Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJ, Polydefkis M, Brady RO, McArthur JC, Wagner K. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. Muscle & nerve 2006; 34(1):53-56
- Schiffmann 2006** Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. Nephrol Dial Transplant 2006; 21(2):345-354
- Schiffmann 2007** Schiffmann R, Askari H, Timmons M, Robinson C, Benko W, Brady RO, Ries M. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. J Am Soc Nephrol 2007; 18(5):1576-1583
- Schiffmann 2009** Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(7):2102-2111. doi:10.1093/ndt/gfp031.
- Schiffmann 2010** Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, Quirk JM, Zirzow GC, Borowski M, Loveday K, Anderson T, Gillespie F, Oliver KL, Jeffries NO, Doo E, Liang TJ, Kreps C, Gunter K, Frei K, Crutchfield K, Selden RF, Brady RO. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(1):365-370.
- Schiffmann 2014** Schiffmann R, Pastores GM, Lien YH, Castaneda V, Chang P, Martin R, Wijatyk A. Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study. Orphanet J Rare Dis 2014; 9:169
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. Oral Health And Dental Management. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the metodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology. 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). PLoS ONE. 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of Clinical Epidemiology. 2009;62:1013-1020.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Shiffmann 2009** R. Schiffmann, D.G. Warnock, M. Banikazemi, et al., Fabry disease: progression of nephropathy,

and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy, *Nephrol. Dial. Transplant.* 24 (2009) 2102–2111.

- Shire 2018** Shire Trials. Witryna internetowa prezentująca badania sponsorowane przez firmę Shire, dostępna pod adresem: <http://www.shiretrials.com/en/studies/clinicaltrials/en/2017/09/20/09/33/fos>. Data ostatniego dostępu: 19.03.2018
- Sims 2009** Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 2009;40(3):788-794. doi:10.1161/STROKEAHA.108.526293.
- Sirrs 2010** Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, Casey R, Lemoine K, Flowerdew G, Sinasac DS, West ML. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab* 2010; 99(4):367-373
- Sirrs 2014** Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JT, Lemoine K, Doucette S, West ML. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab* 2014; 111(4):499-506
- Smid 2011** Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, Poorthuis BJ, Hollak CE, Groener JE, Linthorst GE. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:69
- Thofehrn 2009** Thofehrn S, Netto C, Cecchin C, Burin M, Matte U, Brustolin S, Nunes AC, Coelho J, Tsao M, Jardim L, Giugliani R, Barros EJ. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience. *Ren Fail* 2009; 31(9):773-778
- Thurberg 2002** Thurberg B L, Rennke H, Colvin R B, Dikman S, Gordon R E, Collins A B, Desnick R J, O'Callaghan M. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62:1933-46
- Tsuboi 2014** Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-β to agalsidase-α. *Genet Med.* 2014;16(10):766-772. doi:10.1038/gim.2014.28.
- Vedder 2007** Vedder AC, Linthorst GE, Breemen MJ van, Groener JEM, Bemelman FJ, Strijland A, Mannens MM a. M, Aerts JMFG, Hollak CEM. The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb<sub>3</sub> levels. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(1):68-78. doi:10.1007/s10545-006-0484-8.
- Wakabayashi 2013** Wakabayashi T, Sakuma M, Morita A, et al. The effect of switching treatment from agalsidase-β to agalsidase-α on renal function in 18 adults with Fabry disease. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM), Barcelona, 3–6 September 2013.
- Weidemann 2003** Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with fabry disease: A prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108(11):1299-1301
- Weidemann 2013** Weidemann F, Niemann M, Stork S, Breunig F, Beer M, Sommer C, Herrmann S, Ertl G, Wanner C. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence

- for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013; 274(4):331-341
- Weidemann 2014** Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, González HG, Sommer C, Üçeyler N, Niemann M, Störk S, Schelleckes M, Reiermann S, Stypmann J, Brand S-M, Wanner C, Brand E. Patients with fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(4):837-849
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- West 2009** West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, Barshop BA, Rhead W, Mensah R, Ries M, Schiffmann R. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5):1132-1139
- WHO-UMC 2018** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 06.04.2018 r.
- Whybra 2009** Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, Kampmann C. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Gen Med* 2009; 11(6):441-449
- Wilcox 2004** Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP, International Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 2004;75(1):65-74. doi:10.1086/422366.
- Wilcox 2008** Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP, Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93(2):112-128. doi:10.1016/j.ymgme.2007.09.013.
- Wraith 2008** Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, Germain DP. Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase Beta: An International, Open-label Study in Pediatric Patients with Fabry Disease. *J Pediatr* 2008; 152(4):563-570.e1
- Wyatt 2012** Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, Klinger L, Hughes D, Waldek S, Lachmann R, Mehta A, Vellodi A, Logan S. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess.* 2012;16(39):1-543. doi:10.3310/hta16390.