

ANALIZA KLINICZNA

AGALZYDAZA BETA (FABRAZYME®) W LECZENIU CHOROBY FABRY'EGO

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

INDEKS SKRÓTÓW

ACR	Wskaźnik albumina/kreatynina (<i>Albumin/creatinin ratio</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AGL-A	Agalzydaza alfa
AGL-B	Agalzydaza beta
alfa-GAL A	Alfa-galaktozydaza A
anty-AGL	Anty-agalzydaza
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BPI	Krótki inwentarz bólu (<i>Brief Pain Inventory</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CES-D	Skala do oceny bólu CES-D (<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>)
CFDI	Kanadyjski rejestr dla pacjentów z chorobą Fabry'ego (<i>Canadian Fabry Registry Initiative</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CKD-EPI	Wzór do obliczania szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej wg CKD-EPI (<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>)
DS3	Kwestionariusz do oceny nasilenia objawów choroby Fabry'ego (<i>Disease Severity Scoring System</i>)
EF	Frakcja wyrzutowa (<i>Ejection Fraction</i>)
eGFR	Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiogram

EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>European Quality of Life – Five Dimensions</i>)
EQ-VAS	Kwestionariusz do oceny jakości życia (wzrokowa skala analogowa) (<i>European Quality of Life – Visual Analog Scale</i>)
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek (<i>End-stage Renal Disease</i>)
ERT	Enzymatyczna terapia zastępcza (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
Gb3	Globotriaocyloceramid (<i>Globotriaosylceramide</i>)
GCPS	Kwestionariusz do oceny bólu (<i>Graded Chronic Pain Scale</i>)
GFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (<i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GLA	Gen dla alfa-galaktozydazy A
GPS&RM	Departament monitorowania bezpieczeństwa pacjentów firmy Genzyme (<i>Genzyme Global Patient Safety and Risk Management</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
IC50	Półowa maksymalnego stężenia hamującego (<i>Half Maximal Inhibitory Concentration</i>)
ICD	Wszczepialny kardiowerter-defibrylator (<i>Implantable Cardioverter-Defibrillator</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICS	Skala do oceny akumulacji Gb3 (<i>Individual and Composite Score</i>)
IS	Istotny statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)

iv	Dożylnie (<i>Intravenous</i>)
LV	Lewa komora serca (<i>Left Ventricle</i>)
LVM	Masa lewej komory serca (<i>Left Ventricular Mass</i>)
LVMI	Indeks masy lewej komory serca (<i>Left Ventricular Index Mass</i>)
LVWT	Grubość ściany lewej komory (<i>Left Ventricular Wall Thickness</i>)
lyso-Gb3	Globotriaosylosfingozyna (<i>Globotriaosylosphingosine</i>)
max V_{O2}	Pułap tlenowy
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat analysis</i>)
MRI	Obrazowanie rezonansem magnetycznym (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MSSI	Kwestionariusz do oceny nasilenia objawów choroby Fabry'ego (<i>Mainz Severity Score Index</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
nd	Nie dotyczy
NS	Nieistotny statystycznie
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (<i>Number Needed to Treat</i>)
NPSI	Skala do oceny nasilenia bólu neuropatycznego (<i>Neuropathic Pain Symptom Inventory</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized Controlled Trial</i>)
OB	Okres obserwacji
OL	Okres leczenia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PP	Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem leczenia (<i>Per Protocol analysis</i>)
PPI	Domena natężenia bólu w trakcie badania (<i>Present Pain Intensity</i>)
RAAS	Układ renina-angiotensyna-aldosteron (<i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Risk Ratio</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>36-item Short-Form Survey</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment Emergence Adverse Event</i>)
TIA	Epizod przemijającego niedokrwienia mózgu

(Transient Ischaemic Attack)

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WML Uszkodzenia istoty białej
(White Matter Lesion)

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	3
STRESZCZENIE	13
1. WSTĘP.....	18
1.1. Cel.....	18
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	18
2. PROBLEM ZDROWOTNY	19
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	20
3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	20
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	20
3.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	20
3.2.2. Kryteria wykluczenia z analizy klinicznej.....	22
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	22
3.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	23
3.3.2. Selekcja badań klinicznych	24
3.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	24
3.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	25
3.5. Analiza statystyczna wyników.....	25
4. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH	27
4.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	27
4.2. Charakterystyka badań	31
4.2.1. Badania randomizowane.....	31
4.2.2. Badania nierandomizowane.....	36
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT	45
5.1. Wyniki dla porównania AGL-B vs BSC	45
5.1.1. Zdarzenia związane z narządami.....	45
5.1.2. Ocena neurologiczna	48
5.1.3. Ocena nerek.....	50
5.1.4. Próba wysiłkowa	52
5.1.5. Stężenie i akumulacja Gb3	53
5.1.6. Ból i jakość życia.....	59
5.1.7. Pozostałe punkty końcowe.....	60
5.1.8. Bezpieczeństwo	60

5.1.9.	Podsumowanie.....	61
5.2.	Wyniki dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	63
5.2.1.	Zdarzenia związane z narządami.....	63
5.2.2.	Ocena nerek.....	64
5.2.3.	Ocena serca.....	65
5.2.4.	Pozostałe punkty końcowe.....	65
5.2.5.	Bezpieczeństwo	65
5.2.6.	Podsumowanie.....	65
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ – NA PODSTAWIE BADAŃ NRCT	66
6.1.	Wyniki dla porównania AGL-B vs BSC	66
6.1.1.	Ocena serca.....	66
6.1.2.	Ból i jakość życia.....	70
6.1.3.	Stężenie i akumulacja Gb3	73
6.1.4.	Pozostałe punkty końcowe.....	73
6.1.5.	Bezpieczeństwo	73
6.1.6.	Podsumowanie.....	73
6.2.	Wyniki dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	74
6.2.1.	Zdarzenia związane z narządami.....	74
6.2.2.	Ocena neurologiczna	77
6.2.3.	Ocena nerek.....	78
6.2.4.	Ocena serca.....	83
6.2.5.	Próba wysiłkowa	85
6.2.6.	Nasilenie objawów choroby.....	85
6.2.7.	Stężenie i akumulacja Gb3	86
6.2.8.	Ból i jakość życia.....	89
6.2.9.	Bezpieczeństwo	91
6.2.10.	Podsumowanie.....	93
6.3.	Wyniki dla porównania AGL-B (w zmniejszonej dawce) vs AGL-A	95
6.3.1.	Zdarzenia związane z narządami.....	95
6.3.2.	Ocena neurologiczna	96
6.3.3.	Ocena nerek.....	97
6.3.4.	Ocena serca.....	98
6.3.5.	Nasilenie objawów choroby.....	99
6.3.6.	Ból i jakość życia.....	101
6.3.7.	Pozostałe punkty końcowe.....	102
6.3.8.	Bezpieczeństwo	102
6.3.9.	Podsumowanie.....	103

7. WYNIKI SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA POCHODZĄCE Z FAZ PRZEDŁUŻONYCH BADAŃ	105
8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	110
8.1. Alerty bezpieczeństwa	110
8.2. Raport EMA odnośnie do występowania zdarzeń niepożądanych w okresie ograniczonej podaży rynkowej produktu leczniczego Fabrazyme®	112
8.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	113
9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	114
10. WNIOSKI KOŃCOWE	119
11. OGRANICZENIA	122
12. DYSKUSJA	124
13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	128
14. BIBLIOGRAFIA	130
15. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	136
15.1. Spis tabel	136
15.2. Spis wykresów	139
15.3. Spis rysunków	140
ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH	141
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	145
B.1. Charakterystyka badań randomizowanych	145
B.1.1. Porównanie AGL-B vs BSC	145
B.1.2. Porównanie AGL-B vs AGL-A	149
B.2. Charakterystyka badań nierandomizowanych	151
B.2.1. Porównanie AGL-B vs BSC	151
B.2.2. Porównanie AGL-B vs AGL-A	158
B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych	171
B.4. Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych	173
B.4.1. Ocena wiarygodności badań nRCT wg NICE	173
B.4.2. Ocena wiarygodności badań nRCT wg NOS	174
B.5. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	175
ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	177

C.1.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC	177
C.2.	Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa z faz przedłużonych	180
ANEKS D.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	183
ANEKS E.	BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ	190
ANEKS F.	BADANIA W TOKU	212
ANEKS G.	FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	213
G.1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	213
G.2.	Skala NOS – badania kohortowe	216
G.3.	Skala NICE.....	218
G.4.	Skala AMSTAR II	218
G.5.	Formularze do ekstrakcji danych z badań	221
ANEKS H.	DANE UZUPEŁNIAJĄCE PORÓWNUJĄCE SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO	
MIG I ERT	224	
H.1.	Metodyka analizy klinicznej.....	224
H.2.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	224
H.2.1.	Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	224
H.2.2.	Charakterystyka badania ATTRACT	226
H.3.	Wyniki analizy klinicznej.....	228
H.3.1.	Zdarzenia związane z narządami.....	228
H.3.2.	Ocena nerek.....	228
H.3.3.	Ocena serca.....	230
H.3.4.	Stężenie i akumulacja Gb3	232
H.3.5.	Ból i jakość życia.....	234
H.3.6.	Bezpieczeństwo	234
H.3.7.	Podsumowanie.....	235
H.4.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	235
H.4.1.	Alerty bezpieczeństwa	235
H.4.2.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	236
H.5.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	236
H.6.	Charakterystyka badań randomizowanych	239
H.6.1.	Porównanie MIG vs ERT.....	239
H.7.	Ocena ryzyka błędu systematycznego	241
H.8.	Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	242
H.9.	Definicje punktów końcowych	243

H.10. Badania w toku..... 244

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Fabrazyme® (agalzydaza beta, AGL-B) w leczeniu pacjentów w wieku 8 lat i starszych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) spełniających kryteria proponowanego programu lekowego (Rozdz. 3.2.1).

■ Zakres analizy (PICO)

Populacja

Pacjenci w wieku 8 lat i starsi z potwierdzonym chorobą Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) spełniających kryteria proponowanego programu lekowego (Rozdz. 3.2.1).

Interwencja

Agalzydaza beta (Fabrazyme®) w dawce 1 mg/kg co 2 tyg. we wlewie dożylnym, zgodnie z ChPL.

W ramach analizy klinicznej uwzględniano również badania, w których stosowano zmniejszoną dawkę agalzydazy beta, o ile nie była ona niższa niż 0,3 mg/kg co 2 tyg. oraz była stosowana u pacjentów uprzednio stosujących dawkę 1 mg/kg co 2 tyg. przez okres co najmniej 6 miesięcy (zgodnie z ChPL).

Komparatory

- BSC rozumiany jako najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (brak ERT) – komparator główny,
- Agalzydaza alfa (Replagal®) w dawce 0,2 mg/kg co 2 tyg. we wlewie dożylnym, zgodnie z ChPL – komparator dodatkowy.

Punkty końcowe

- zdarzenia związane z narządami (nerkowe, sercowe, mózgowo-naczyniowe, zgony oraz złożone punkty końcowe),
- ocena nerek,
- ocena serca i naczyń krwionośnych,
- ocena neurologiczna, w tym ocena słuchu,
- nasilenie objawów choroby,
- ból i jakość życia,
- stężenie i akumulacja Gb3,
- bezpieczeństwo:
 - bezpieczeństwo ogółem: m.in. zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony,
 - bezpieczeństwo szczegółowe: szczegółowe zdarzenia niepożądane, obecność przeciwciał anti-AGL.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

Przeszukano w sposób systematyczny kluczowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz inne źródła, w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo AGL-B w populacji docelowej.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4 171 pozycji (w tym powtarzające się tytuły). Wstępnej selekcji odnalezionych prac dokonano na podstawie tytułów i abstraktów, a do dalszej pracy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 375 pozycji. Kryteria włączenia spełniło 29 doniesień naukowych (80 publikacji), w tym **4 badania randomizowane** (43 publikacje), **15 badań nierandomizowanych** (26 publikacji) oraz **10 opracowań wtórnych** (11 publikacji).

Wśród badań RCT dostępne były następujące prace:

- 3 badania dla porównania AGL-B vs BSC
- 1 badanie dla porównania AGL-B vs AGL-A.

Wśród badań nRCT dostępne były prace:

- 6 badań dla porównania AGL-B vs BSC
- 10 badań dla porównania AGL-B vs AGL-A, w tym 2 badania, w którym oceniono skuteczność AGL-B w zmniejszonej dawce.

Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, tym niemniej mając na uwadze fakt, że **choroba Fabry'ego jest chorobą ultrarządką**, w przypadku której prowadzenie badań jest szczególnie utrudnione ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, rozbieżność ta nie stanowi istotnego ograniczenia niniejszej analizy.

Odnalezione badania RCT dla porównania AGL-B vs BSC zaprojektowano jako próby kliniczne o podwójnym zaślepieniu w układzie grup równoległych, natomiast badanie dla porównania AGL-B vs AGL-A jako niezaślepioną, niezakończoną próbę kliniczną, będącą częścią kanadyjskiego rejestru dla pacjentów z chorobą Fabry'ego. W dwóch badaniach I-rzędowy punkt końcowy miał charakter istotnego klinicznie punktu końcowego – oceniano ryzyko zdarzeń związanych z narządami.

Spośród odnalezionych badań nRCT dwie prace zaprojektowano jako badania kohortowe, natomiast pozostałe to badania opisowe. W większości oceniano odmienne punkty końcowe, przy czym w 7 raportowano dane odnośnie istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak ból, nasilenie objawów choroby, zdarzenia związane z narządami oraz jakość życia. W pozostałych ograniczono się wyłącznie do zastępczych punktów końcowych.

■ Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dla porównania AGL-B vs BSC

Wyniki badań RCT wskazują, iż stosowanie AGL-B w porównaniu do BSC prowadzi do istotnej statystycznie poprawy u pacjentów z chorobą Fabry'ego wyrażonej:

- zmniejszeniem częstości występowania zdarzeń związanych z narządami (nerkowych, sercowych, naczyniowo-mózgowych oraz zgonów - łącznie):

w populacji ogólnej (HR = 0,39 [0,16; 0,93]; p = 0,034 – wynik analizy PP),

w subpopulacji bez ciężkiego upośledzenia funkcji nerek zdefiniowanego jako:

- wyjściowe stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ mg/dl (HR = 0,25 [0,07; 0,90]; p = 0,034),
- wyjściowy eGFR >55 ml/min/1,73 m² (HR = 0,19 [0,05; 0,82]; p = 0,025),
- zwiększeniem odsetka pacjentów w podgrupie wiekowej ≤ 50 lat, u których stwierdza się zmniejszenie lub stabilizację uszkodzeń istoty białej p = 0,014),
- zmniejszeniem białkomoczu w okresie 6 mies. (MD = -0,22 [-0,41; -0,03]) i 12 mies. (MD = -0,31 [-0,60; -0,02]),
- zwiększonym odsetkiem pacjentów wolnych od złogów Gb3 w:
 - nerkach (RR = **41,00 [2,60; 647,40]**; NNT_{5 mies.} = **2 [2; 2]**),
 - sercu (RR = **21,00 [3,02; 145,98]**; NNT_{5 mies.} = **2 [2; 2]**),
 - osoczu (RR = **51,00 [3,25; 799,95]**; NNT_{5 mies.} = **2 [2; 2]**),
- zmniejszeniem złogów Gb3 z komórek śródbłonna:
 - nerek (MD = **-1,50 [-2,09; -0,91]**; p < **0,001**),
 - serca (MD = **-0,80 [-1,19; -0,41]**; p < **0,001**),
 - skóry (MD = **-2,00 [-2,44; -1,56]**; p < **0,001**),
 - łącznie (MD = -4,30 [-5,28; -3,32]**; p < **0,001**),
- usuwania Gb3 z poszczególnych typów komórek narządów i płynów ustrojowych (wartości liczbowe w dokumencie głównym).

Ponadto wyniki badań nRCT wskazują, iż u pacjentów stosujących AGL-B dochodzi do istotnej statystycznie poprawy w odniesieniu do:

- zmniejszenia nasilenia maksymalnego bólu w domenie bólu/dyskomfortu w kwestionariuszu EQ-5D (RR = 0,14 [0,02; 1,11]; NNT_{bd} = 3 [2; 158]),
- zmniejszenia ryzyka szybkiego przyrostu masy lewej komory (**OR = 3,43 [1,05; 11,22]**, p = **0,0415**),
- zmniejszenia masy lewej komory u pacjentów rozpoczynających terapię AGL-B w wieku 18-29 lat (p < **0,0001**),
- mniejszego spadku ciśnienia krwi w tętnicy ramiennej (**MD = 4,70 [0,48; 8,92]**),
- zmniejszenia przyrostu zewnętrznej średnicy tętnicy szyjnej (**MD = -0,32 [-0,54; -0,10]**),
- zmniejszenia przyrostu wewnętrznej średnicy tętnicy szyjnej (**MD = -0,28 [-0,56; -0,003]**).

Wyniki pochodzące z faz przedłużonych badań RCT wskazują, iż długotrwała terapia AGL-B prowadzi do usunięcia Gb3 z komórek serca, nerek, skóry i osocza, a także stabilizacji i normalizacji funkcjonowania nerek, zmniejszenia nasilenia bólu i poprawy jakości życia. Zdecydowana większość pacjentów (81%) w 10-letnim okresie obserwacji pozostaje wolna od zdarzeń związanych z narządami.

Wyniki dla porównania AGL-B vs AGL-A

W badaniu RCT nie obserwowano różnic pomiędzy AGL-B i AGL-A w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych, tym niemniej wspomniane badanie jest niezakończoną dotychczas próbą kliniczną, a zatem na obecnym etapie nie posiada wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy grupami.

Wyniki badań nRCT wskazują, iż stosowanie AGL-B w porównaniu do terapii AGL-A prowadziło do istotnej statystycznie poprawy u pacjentów z chorobą Fabry'ego wyrażonej:

- zmniejszeniem nasilenia bólu (RR = 9,29 [0,66; 129,81], NNT_{2 lata} = **1 [1; 2]**),
- zaprzestaniem stosowania analgetyków (RR = **4,20 [0,31; 56,24]**, NNT_{2 lata} = **2 [1; 6]**),
- zmniejszeniem dawki analgetyków (RR = **5,40 [0,42; 68,96]**, NNT_{2 lata} = **1 [1; 2]**).

- mniejszym spadkiem eGFR u pacjentów kontynuujących leczenie AGL-B względem pacjentów po zamianie leczenia na AGL-A w okresie zmniejszonej dostępności produktu leczniczego Fabrazyme®
- rocznym wzrostem eGFR w populacji kobiet (**MD = 0,99 [0,06; 1,91]**),
- obniżeniem stężenia Gb3 w osoczu w 12-miesięcznym okresie obserwacji (**MD = -1,60 [-2,64; -0,56]**),
- obniżeniem stężenia lyso-Gb3 w osoczu w 12-miesięcznym okresie obserwacji u mężczyzn (**MD = -41,00 [-74,22; -7,78]**), mężczyzn z postacią klasyczną choroby (**MD = -18,06 [-25,81; -10,03]**) oraz mężczyzn i kobiet z postacią nieklasyczną (**MD = -1,07 [-2,04; -0,11]**),
- częstszym występowaniem spadku indeksu masy lewej komory (LVMI) (**OR = 2,27 [1,11; 4,86]**).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dla porównania AGL-B vs BSC

Dane pochodzące z badań RCT wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGL-B a BSC w odniesieniu do częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym: AE ogółem, SAE ogółem oraz SAE związanych z leczeniem, natomiast stosowanie AGL-B w porównaniu z BSC wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia AE związanych z leczeniem. Pacjenci stosujący AGL-B istotnie statystycznie częściej doświadczali: dreszczy, gorączki, wymiotów, bólu klatki piersiowej, zmęczenia i reakcji związanych z infuzją. W badaniach nRCT nie podano informacji nt. częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Wyniki dla porównania AGL-B vs AGL-A

W badaniach RCT informowano o podobnej częstości SAE u pacjentów leczonych AGL-B i AGL-A. Dane pochodzące z badań nRCT wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AE związanych z leczeniem oraz zaprzestania leczenia, jak również częstości występowania AE szczegółowych. Stosowanie AGL-B w porównaniu do AGL-A wiązało się z znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z infuzją. Należy jednak zaznaczyć, iż zgodnie z ChPL Fabrazyme® reakcje te są znanym zdarzeniem niepożądanym, których częstość maleje z czasem, a w przypadku reakcji o charakterze łagodnym i umiarkowanym pacjenci w badaniach klinicznych nadal kontynuowali leczenie przy zmniejszonej szybkości podawania leku oraz zastosowaniu premydacji w postaci leków przeciwhistaminowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub kortykosteroidów.

■ Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Na podstawie danych pochodzących z okresu zmniejszonej dostępności produktu leczniczego Fabrazyme® EMA oraz URPL wskazują, że u pacjentów z chorobą Fabry'ego, u których zmniejszono dawkę AGL-B wzrastało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla progresji choroby.

■ Wnioski końcowe

Stosowanie u pacjentów z chorobą Fabry'ego AGL-B w porównaniu do BSC prowadzi do spowolnienia progresji choroby, o czym świadczy zmniejszenie częstości zdarzeń związanych z narządami oraz skuteczne usuwanie złogów Gb3 z komórek narządów i płynów ustrojowych oraz zmniejszanie częstości odczuwania dolegliwości bólowych o maksymalnym natężeniu, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapii. Największą korzyść ze stosowania AGL-B mogą odnieść pacjenci bez zaawansowanej niewydolności narządowej (np. bez ciężkiego

upośledzenia funkcjonowania nerek). Istnieją przesłanki wskazujące, że AGL-B może charakteryzować się nieco lepszą skutecznością niż AGL-A w zakresie wybranych obszarów, w tym związanych z bólem, oceną funkcjonowania nerek oraz usuwaniem Gb3 i lyso-Gb3 z osocza. Aktualnie realizowane jest duże badanie kliniczne z randomizacją ukierunkowane na porównanie obu preparatów, aczkolwiek dotychczas zebrane dane nie posiadają wystarczającej mocy statystycznej do wnioskowania o względnej skuteczności AGL-B względem AGL-A.

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa agalzydazy beta (Fabrazyme®) w leczeniu pacjentów w wieku 8 lat i starszych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) spełniających kryteria proponowanego programu lekowego (Rozdz. 3.2.1).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci w wieku 8 lat i starsi z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) spełniający kryteria proponowanego programu lekowego (Rozdz. 3.2.1)
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Agalzydaza beta stosowana w dawce 1 mg/kg masy ciała co 2 tyg. we wlewie dożylnym, zgodnie z ChPL
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • BSC rozumiany jako najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (brak leczenia przyczynowego - ERT) – komparator główny • Agalzydaza alfa w dawce 0,2 mg/kg masy ciała co 2 tyg. we wlewie dożylnym, zgodnie z ChPL – komparator dodatkowy
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia związane z narządami (nerkowe, sercowe, mózgowo-naczyniowe, zgony oraz złożone punkty końcowe) • ocena nerek, • ocena serca (w tym również ocena naczyń krwionośnych), • ocena neurologiczna, w tym ocena słuchu, • nasilenie objawów choroby, • ból i jakość życia, • stężenie i akumulacja Gb3, • bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ bezpieczeństwo ogółem: m.in. zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, ○ bezpieczeństwo szczegółowe: szczegółowe zdarzenia niepożądane, obecność przeciwciał anti-AGL.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Fabrazyme® [3].

3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- analiza jakościowa i ilościowa wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

3.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD: Rozdz. 4.3) opisane poniżej:

1. pacjenci w wieku 8 lat i starsi ze stwierdzoną objawową klasyczną lub nieklasyczną postacią choroby Fabry'ego
2. rozpoznanie choroby Fabry'ego powinno być udokumentowane wynikiem:
 - u mężczyzn: badania biochemicznego aktywności alfa galaktozydazy A (brak lub znaczny niedobór aktywności enzymu) w teście suchej kropli krwi, w osoczu lub leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach,
 - u mężczyzn i u kobiet: badania genetycznego na obecność patogenicznej mutacji w obrębie genu *GLA*,
3. do programu kwalifikowani są pacjenci wymagający rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia enzymozastępczego w ocenie Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych.

4. punkty 1, 2, 3 muszą być spełnione łącznie,
5. do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia,

W pierwszej kolejności poszukiwano badań odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej opisaną definicją), a w przypadku ich braku uwzględniono prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.

Interwencja

Agalzydaza beta (Fabrazyme®) stosowana w dawce 1 mg/kg co 2 tyg. we wlewie dożylnym, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

W ramach analizy klinicznej uwzględniano również badania kliniczne, w których stosowano zmniejszoną dawkę agalzydazy beta, o ile nie była ona niższa niż 0,3 mg/kg co 2 tyg. oraz była stosowana u pacjentów, u których uprzednio stosowano początkową dawkę 1 mg/kg co 2 tyg. przez okres co najmniej 6 miesięcy (zgodnie z ChPL).

Komparator

- BSC rozumiany jako najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (brak leczenia przyczynowego - ERT) – komparator główny,
- Agalzydaza alfa (produkt leczniczy Replagal®) w dawce 0,2 mg/kg masy ciała co 2 tyg. we wlewie dożylnym, zgodnie z ChPL – komparator dodatkowy.

Punkty końcowe

- zdarzenia związane z narządami (nerkowe, sercowe, mózgowo-naczyniowe, zgony oraz złożone punkty końcowe),
- ocena nerek,
- ocena serca i naczyń krwionośnych,
- ocena neurologiczna, w tym ocena słuchu,
- nasilenie objawów choroby,
- ból i jakość życia,
- stężenie i akumulacja Gb3,
- bezpieczeństwo:
 - bezpieczeństwo ogólne: m.in. zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony,
 - bezpieczeństwo szczegółowe: szczegółowe zdarzenia niepożądane, obecność przeciwciał anty-AGL.

Metodyka

- badania randomizowane lub nierandomizowane, bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z jednym z komparatorów,
- przeglądy systematyczne,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej,
- badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

Do analizy klinicznej kwalifikowano opracowania wtórne opublikowane począwszy od 2007 roku. Wybór daty uzależniono od publikacji pracy Banikazemi 2007, która była ostatnią opublikowaną, randomizowaną pracą zakwalifikowaną do analizy klinicznej dla porównania AGL-B vs BSC. Wspomniana praca jest największym i zarazem najbardziej wiarygodnym badaniem jakie opublikowano dla ocenianej interwencji, oceniającym istotne klinicznie punkty końcowe – uznano zatem, że opracowania wtórne opublikowane przed 2007 nie będą aktualne, gdyż nie będą uwzględniać badania Banikazemi 2007 i tym samym wnioski w nich zawarte nie będą odzwierciedlać aktualnego stanu wiedzy.

3.2.2. Kryteria wykluczenia z analizy klinicznej

Do analizy klinicznej nie włączano badań, w których:

- stosowano zmodyfikowany schemat dawkowania, niezgodny z aktualną ChPL poszczególnych interwencji,
- stosowano ERT przy czym nie podano informacji o rodzaju i/lub sposobie dawkowania,
- oceniano wyłącznie farmakokinetykę i/lub farmakodynamikę ERT,
- celem była optymalizacja kryteriów diagnostycznych choroby Fabry'ego, ocena przydatności klinicznej markerów lub opis charakterystyki pacjentów/rodzin z chorobą Fabry'ego bez możliwości oceny klinicznych efektów terapii,
- porównywano efekty terapeutyczne w grupach wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak zdefiniowanego czynnika (np. porównywano grupy: mężczyźni vs kobiety; leczeni ERT vs nieleczeni, ale bez obecności kryteriów kwalifikacji do terapii ERT; pacjenci z obecnością białkomoczu vs pacjenci bez białkomoczu itd.),
- opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakt i/lub poster).

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji, interwencji oraz komparatorowi. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (MMo). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 141, Str. 141).

3.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu, ISRCTN),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *European Study Group on Lysosomal Disease*,
 - *British Inherited Metabolic Disease Group*,
 - *Society for Inherited Metabolic Disorders*,
 - *The Garrod Association*,

- *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*,
- *National Society of Genetic Counsellors*,
- Strony internetowe producentów leków (Sanofi, Shire),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, MHRA).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 24 maja 2018 r. (Rozdz. Aneks A, Str.141).

3.3.2. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AST, MMo). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (ARS). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z metodologią opisaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, która obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia pacjentów i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowania wyników,
- innych obszarów [4].

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech kategorii: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko [4]. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. G.1, str. 213).

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną spełniających kryteria badań kohortowych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt),
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt),

- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt) lub narażenia (0–3 pkt).

W przypadku pozostałych badań nierandomizowanych (innych niż kohortowe) ocenę wiarygodności przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wieloośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором badanej próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, status sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [5].

3.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (MMo) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. G.5, str. 221). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (ARS). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych (publikacji głównych), następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych. Dane dotyczące skuteczności długoterminowej na podstawie faz przedłużonych poszczególnych badań raportowano dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

3.5. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (MMo). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (ARS).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number*

needed to treat) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci wartości średniej lub w postaci median. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. złożony punkt końcowy, obejmujący zdarzenia nerkowe, sercowe, mózgowo-naczyniowe i zgon) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p i/lub oszacowanych parametrów względnych. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych oraz wartości p zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej. W przypadku uzyskania rozbieżnych wyników pomiędzy oszacowaniem własnym a raportowanym przez autorów poszczególnych prac, wnioski formułowano w oparciu o dane raportowane uznając, że autorzy poszczególnych prac dysponując danymi surowymi (*patient-level data*) mieli możliwość uzyskania bardziej precyzyjnych wyników niż autorzy niniejszej analizy klinicznej. Mając na uwadze fakt, że choroba Fabry'ego należy do schorzeń ultrazadkich, w przypadku którego utrudnione jest prowadzenie wiarygodnych badań klinicznych (trudności w rekrutacji odpowiedniej liczby pacjentów do badania) o wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, w ramach niniejszej analizy wnioskowano o istotnej statystycznie zależności, gdy wartość co najmniej jednego parametru (względnego lub bezwzględnego) wskazywała na istotność statystyczną.

[REDACTED]

4. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH

4.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 4 171 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu duplikatów w dalszej analizie uwzględniono 3 506 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w związku z czym do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 375 pozycji.

Kryteria włączenia spełniło 29 badań (80 publikacji), w tym 4 badania RCT (43 publikacje), 15 badań nRCT (26 publikacji) oraz 10 opracowań wtórnych (11 publikacji).

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 1) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 2). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks E).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

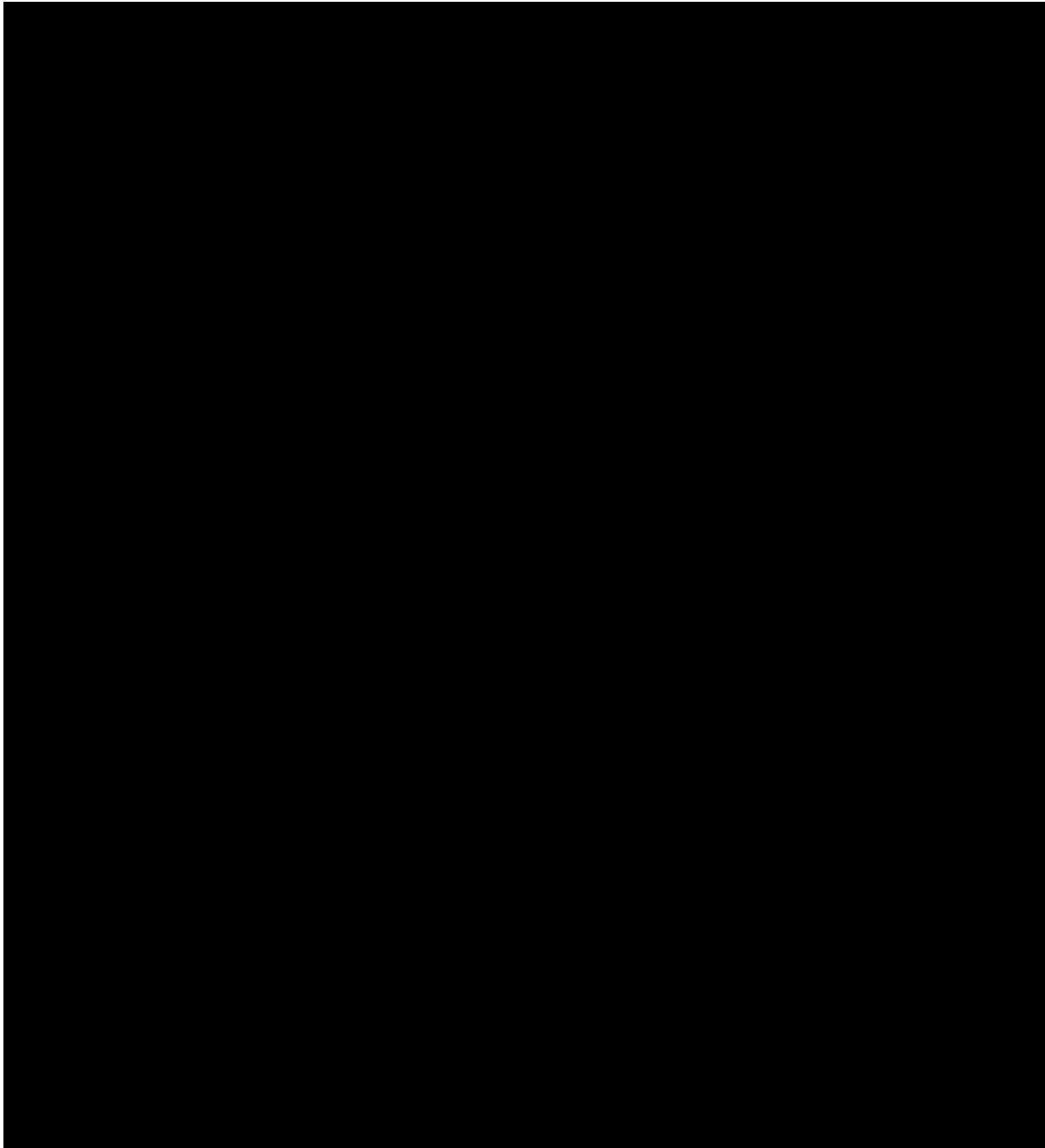


Tabela 2.
Zestawienie badań włączonych do analizy

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania RCT AGL-B vs BSC			
Eng 2001	Bénichou 2009	Publikacja dodatkowa do badania Eng 2001 i Banikazemi 2007	[6]
	Desnick 2001a	Abstrakt do badania Eng 2001	[7]
	Desnick 2001b	Abstrakt do badania Eng 2001	[8]
	Eng 2001	Publ kacja główna	[9]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Germain 2007	Publikacja dodatkowa do badania Eng 2001	[10]
	Germain 2013	Abstrakt do badania Eng 2001	[11]
	Germain 2015a	Abstrakt do badania Eng 2001	[12]
	Germain 2015b	Publikacja dodatkowa do badania Eng 2001	[13]
	Hilz 2003	Publikacja dodatkowa do badania Eng 2001	[14]
	Hilz 2004	Publikacja dodatkowa do badania Eng 2001	[15]
	Lee 2003	Abstrakt do badania Eng 2001	[16]
	Linthorst 2001	Abstrakt do badania Eng 2001	[17]
	Thurberg 2002	Publikacja dodatkowa do badania Eng 2001	[18]
	Thurberg 2003	Abstrakt do badania Eng 2001	[19]
	Thurberg 2004	Publikacja dodatkowa do badania Eng 2001	[20]
	Thurberg 2009	Publikacja dodatkowa do badania Eng 2001	[21]
	Waldek 2003	Abstrakt do badania Eng 2001	[22]
	Wilcox 2004	Publikacja dodatkowa do badania Eng 2001	[23]
	Banikazemi 2007	Publikacja główna	[24]
	Bénichou 2009	Publikacja dodatkowa do badania Eng 2001 i Banikazemi 2007	[6]
	Fellgiebel 2014	Publikacja dodatkowa do Banikazemi 2007	[25]
Banikazemi 2007	NA 2007	Abstrakt do badania Banikazemi 2007	[26]
	NCT00074984	Raport z clinicaltrials.gov do badania Banikazemi 2007	[27]
	NCT00081497	Raport z clinicaltrials.gov do badania Banikazemi 2007 (faza przedłużona)	[28]
Bierer 2006	Bierer 2006	Publikacja główna	[29]
Badania nRCT AGL-B vs BSC			
	Niemann 2010a	Publikacja główna	[30]
Niemann 2010	Niemann 2010b	Abstrakt do badania Niemann 2010	[31]
Niemann 2011	Niemann 2011	Publikacja główna	[32]
Nowak 2018^a	Nowak 2018	Publikacja główna	[33]
	Germain 2013	Publikacja główna	[34]
Germain 2013 (Fabry Registry)	Germain 2012a	Abstrakt do badania Germain 2013	[35]
	Germain 2012b	Abstrakt do badania Germain 2013	[36]
Collin 2012	Collin 2012	Publikacja główna	[37]
Żuraw 2011	Żuraw 2011	Publikacja główna	[38]
Badania RCT AGL-B vs AGL-A			
	Dyack 2014	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[39]
	Sandra 2016	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[40]
Sirrs 2014	Sirrs 2009	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[41]
	Sirrs 2010	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[42]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Sirrs 2010b	Publ kacja dodatkowa do badania Sirrs 2014	[43]
	Sirrs 2011	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[44]
	Sirrs 2012	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[45]
	Sirrs 2014	Publ kacja główna	[46]
	West 2010a	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[47]
	West 2010b	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[48]
	West 2011	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[49]
	West 2012a	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[50]
	West 2012b	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[51]
	West 2012c	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[52]
	West 2013a	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[53]
	West 2013b	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[54]
	West 2016a	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[55]
	West 2016b	Abstrakt do badania Sirrs 2014	[56]
	NCT00455104	Informacje z raportu clinicaltrials.gov do badania Sirrs 2014	[57]
Badania nRCT AGL-B vs AGL-A			
	Linthorst 2010	Abstrakt do badania Vedder 2008	[58]
Vedder 2008	Mehta 2008	Publikacja dodatkowa do badania Vedder 2008	[59]
	Van Breemen 2011	Publikacja dodatkowa do badania Vedder 2008	[60]
	Vedder 2008	Publ kacja główna	[61]
Tøndel 2013	Tøndel 2013	Publ kacja główna	[62]
Politei 2016	Politei 2016	Publ kacja główna	[63]
	Politei 2015	Abstrakt do badania Politei 2016	[64]
Linthorst 2004	Linthorst 2004	Publ kacja główna	[65]
Smid 2013	Smid 2013	Publ kacja główna	[66]
Weidemann 2014	Lenders 2016a	Publikacja dodatkowa do badania Weidemann 2014	[67]
	Lenders 2016b	Abstrakt do badania Weidemann 2014	[68]
	NA 2015	Abstrakt do badania Weidemann 2014	[69]
	Weidemann 2014	Publ kacja główna	[70]
	Krämer 2017	Publikacja dodatkowa do badania Weidemann 2014	[71]
Ghali 2012	Ghali 2012	Publ kacja główna	[72]
Wyatt 2012	Wyatt 2012	Publ kacja główna	[73]
Arends 2018	Arends 2018	Publ kacja główna	[74]
Nowak 2018^a	Nowak 2018	Publ kacja główna	[33]
Opracowania wtórne			
Alegria 2012	Alegria 2012	Przegląd systematyczny i metaanaliza	[75]
Arends 2015	Arends 2015	Przegląd systematyczny	[76]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
El Dib 2010	El Dib 2010	Przegląd systematyczny i metaanaliza	[77]
	El Dib 2007	Protokół do przeglądu systematycznego	[78]
El Dib 2013	El Dib 2013	Przegląd systematyczny i metaanaliza	[79]
El Dib 2016	El Dib 2010	Przegląd systematyczny i metaanaliza	[80]
El Dib 2017	El Dib 2017	Przegląd systematyczny i analiza zbiorcza	[81]
Lidove 2010	Lidove 2010	Przegląd systematyczny	[82]
Parini 2013	Parini 2013	Przegląd systematyczny	[83]
Romabach 2014	Rombach 2014	Przegląd systematyczny i metaanaliza	[84]
Schaefer 2009	Schaefer 2009	Przegląd systematyczny	[85]

a) W zestawieniu badań włączonych dwukrotnie ujęto badanie Nowak 2018, ze względu na sposób prezentacji danych uwzględniający porównania AGL-B vs BSC oraz AGL-B vs AGL-A.

4.2. Charakterystyka badań

4.2.1. Badania randomizowane

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne, w tym:

- 3 badania dla porównania AGL-B względem BSC (Eng 2001, Bierer 2006, Banikazemi 2007),
- 1 badanie dla porównania AGL-B względem AGL-A (Sirrs 2014).

Badania porównujące AGL-B vs BSC zaprojektowano jako randomizowane, podwójnie zaślepione próby kliniczne w układzie grup równoległych (podtyp IIA wg AOTMiT). Z kolei badanie Sirrs 2014, dla porównania AGL-B względem AGL-A jest częścią kanadyjskiego rejestru CFDI (*Canadian Fabry Disease Initiative*), w którym dane pacjentów z chorobą Fabry'ego są zbierane w ramach 3 kohort. Założenia metodologiczne rejestru CFDI w jednej z kohort (kohorta 1b) spełniają kryteria randomizowanego badania klinicznego, prowadzonego w układzie równoległym (podtyp IIA wg AOTMiT), w którym nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy. Po raz pierwszy wyniki wspomnianego badania zostały opublikowane przez Sirrs i wsp. w 2014 roku, tym niemniej badanie to nie zostało ukończone (badanie w toku), a przewidywana data jego zakończenia (wg informacji na portalu *clinicaltrial.gov*) przypada na październik 2019 r.

Wszystkie badania zostały zaprojektowane jako próby wielośrodkowe, z wyjątkiem pracy Bierer 2006, realizowanej w jednym ośrodku. Opis metody randomizacji przedstawiono wyłącznie dla badań Banikazemi 2007 (randomizacja komputerowa) oraz Sirrs 2014 (randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na płeć). We wszystkich pracach zastosowano podwójne zaślepienie, natomiast tylko w badaniu Banikazemi 2007 przedstawiono opis metody zaślepienia. We wszystkich badaniach ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), dodatkowo w niektórych pracach do oceny wybranych punktów końcowych zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT (Eng 2011)

lub analizę zgodną z protokołem (Banikazemi 2007). We wszystkich badaniach testowano hipotezę zakładającą przewagę AGL-B nad komparatorem (*superiority*). Pierwszorzędowy punkt końcowy w dwóch pracach (Banikazemi 2007 i Sirrs 2014) odzwierciedlał bezpośredni wpływ na jakość życia pacjentów (istotny klinicznie punkt końcowy), natomiast w badaniu Eng 2011 miał charakter zastępczego punktu końcowego (Tabela 3). Tylko w jednej pracy (Bierer 2006) nie zdefiniowano I-rzędowego punktu końcowego. Ponadto w badaniach oceniano m.in.: ból, funkcjonowanie nerek, jakość życia, stężenie i akumulację Gb3 oraz obecność przeciwciał anti-AGL. Profil bezpieczeństwa terapii analizowano we wszystkich pracach z wyjątkiem badania Bierer 2006.

Populację w badaniach stanowili pacjenci z chorobą Fabry'ego, przy czym pomiędzy poszczególnymi pracami występowały różnice w zakresie szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia. W badaniach Banikazemi 2007 oraz Eng 2001 uczestnikami byli objawowi pacjenci w wieku ≥ 16 lat z potwierdzoną obniżoną aktywnością alfa-GAL A, dodatkowo w badaniu Banikazemi 2007 u wszystkich pacjentów stwierdzono łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą nerek. Do badania Sirrs 2014 włączano chorych spełniających kryteria rozpoczęcia ERT wg kanadyjskich wytycznych CFDI. W badaniu Bierer 2006 nie podano szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia, przy czym w oparciu o dane opisujące charakterystykę wyjściową pacjentów – można stwierdzić, że uczestnikami były osoby dorosłe, niezależnie od płci. Biorąc pod uwagę fakt, że choroba Fabry'ego zaliczana jest do chorób ultraradkich, charakteryzujących się zróżnicowanym przebiegiem, dla której kryteria diagnostyczne i terapeutyczne ulegały zmianom w czasie można przyjąć, iż pomimo występujących rozbieżności, populacja poszczególnych prac w dużej mierze jest zgodna z populacją docelową zawartą w proponowanym programie lekowym.

Łącznie do badań zakwalifikowano 261 pacjentów, przy czym zdecydowaną większość stanowili mężczyźni. Średnia wieku w zależności od grupy i badania wynosiła od 28 do 47 lat. W badaniu Banikazemi 2007 brali udział pacjenci z umiarkowaną postacią przewlekłej choroby nerek (średni GFR: 52,4–53,0 ml/min/1,73 m²), natomiast w badaniu Eng 2001 pacjenci z nieco mniej zaawansowaną chorobą nerek (średni GFR: 83,0–96,6 ml/min/1,73 m²). Z kolei średnie stężenie Gb3 w osoczu było wyższe u pacjentów z badania Eng 2001 (14,5–14,6 µg/ml) niż z badania Banikazemi 2007 (9,0–9,1 µg/ml). W pozostałych pracach nie podano informacji na ten temat. W przypadku badania Sirrs 2014, najnowsze opublikowane dane obejmują łącznie 115 chorych (AGL-B 46; AGL-A 69), przy czym autorzy nie przedstawili szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów dla większości parametrów, ograniczając się do podania informacji o średniej wieku pacjentów w poszczególnych grupach (43 lata) oraz informacji o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie parametrów klinicznych oraz stosowanych kointerwencji, z wyjątkiem większego nasilenia objawów wg skali MSSI (*Mainz Severity System Score*) w grupie leczonej AGL-B.

We wszystkich badaniach AGL-B stosowano w dawce 1 mg/kg dożylnie co 2 tyg., natomiast w grupie kontrolnej w badaniach Eng 2001, Bierer 2006, Banikazemi 2007 pacjenci otrzymywali placebo, a w badaniu Sirrs 2014 stosowano AGL-A w dawce 0,2 mg/kg co 2 tyg. Dodatkowo w badaniu Sirrs 2014 u 4 pacjentów z grupy AGL-B dokonano zmiany terapii na AGL-A w okresie (2010–2012)

zmniejszonej dostępności rynkowej do AGL-B, jednocześnie autorzy pracy stwierdzili, że wspomniana krótkoterminowa zmiana leków, dotycząca niewielkiego odsetka pacjentów nie powinna mieć istotnego wpływu na uzyskiwane efekty terapeutyczne. W ramach kointerwencji w poszczególnych pracach pacjenci przyjmowali leki przeciwbólowe, przeciwhistaminowe i/lub leki o działaniu na układ sercowo-naczyniowy (Tabela 3). Okres leczenia wynosił od 5 do ponad 66 miesięcy. Zarówno badanie Banikazemi 2007, jak i badanie Eng 2001 zaprojektowano w taki sposób, aby pacjenci po ukończeniu zaślepionej fazy badania mogli kontynuować leczenie w ramach fazy przedłużonej (*open-label extension*).

Analiza homogeniczności wykazała, że próby randomizowane odnalezione w toku systematycznego przeszukania baz danych wykazują się dużą różnorodnością zwłaszcza w zakresie sposobu oceny, jak i prezentacji efektów terapeutycznych, dlatego przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane oraz skróconą charakterystykę metodyki badania i populacji przedstawiono poniżej (Tabela 4, Tabela 5), natomiast szczegółowe informacje z zakresu charakterystyki badań oraz oceny wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.1, Rozdz. B.3).

Tabela 3.
Pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach RCT

Badanie	I-rzędowy punkt końcowy
Porównanie AGL-B vs BSC	
Banikazemi 2007	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego (nerkowego, sercowego, naczyniowo-mózgowego lub śmierci)
Bierer 2006	Bd
Eng 2001	Odsetek pacjentów wolnych od depozytów Gb3 w komórkach śródbłónka nerek
Porównanie AGL-B vs AGL-A	
Sirrs 2014	Złożony punkt końcowy obejmujący: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia nerkowe: rozwój końcowego stadium choroby nerek lub spadek $\geq 50\%$ GFR utrzymujący się >30 dni bez wyraźnej przyczyny lub • zdarzenia sercowo-naczyniowe (wszczepienie rozrusznika lub innego dosercowego urządzenia, pomostowanie aortalno-wieńcowe, wymiana zastawek, angioplastyka wieńcowa lub założenie stentów, kardiowersja, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu niestabilnej dławicy piersiowej/ostrego zespołu wieńcowego, zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, tachy- lub bradyarytmia, bloku serca, zatrzymania akcji serca) lub • zdarzenia neurologiczne TIA lub udar udokumentowane przez neurologa lub ostra utrata słuchu lub • zgon

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Obszar	Banikazemi 2007	Bierer 2006	Eng 2001	Sirrs 2014
Proces randomizacji	N	NJ	NJ	N
Ukrycie kodu alokacji	N	NJ	NJ	N
Zaślepienie pacjentów i personelu	N	NJ	NJ	NJ
Zaślepienie oceny wyników	N	NJ	NJ	N

Obszar	Banikazemi 2007	Bierer 2006	Eng 2001	Sirrs 2014
Kompletność danych	NJ	NJ	NJ	NJ
Selektywne raportowanie wyników	N	N	N	NJ
Inne	N	N	N	N

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, W – wysokie ryzyko

Tabela 5.
Charakterystyka wyjściowa populacji oraz metodyka w badaniach randomizowanych

Badanie	Charakterystyka populacji					Metodyka badania				
	N	Średnia wieku	%M	Średnia GFR ^a	Średnia Gb3 ^b	Typ badania wg AOTMIT	OL [mies.]	Dawkowanie	Kointerwencje	Lokalizacja badania
Porównanie AGL-B vs BSC										
Banikazemi 2007	51 vs 31	47 vs 44	88 vs 87	53,0 vs 52,4	9,0 vs 9,1	IIA	do 35	AGL-B: 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg. BSC: PLC <i>iv</i> co 2 tyg.	acetaminofen, buprofen, leki przeciwhistaminowe, blokery RAAS	Wieloośrodkowe (Ameryka Pn., Europa)
Bierer 2006	4 vs 2	20–47 ^c	83	bd	bd	IIA	≥18	AGL-B: 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg. BSC: PLC bd	beta-blokery, blokery RAAS	Jednoośrodkowe (USA)
Eng 2001	29 vs 29	32 vs 28	93 vs 100	83,0 vs 96,6	14,5 vs 14,6	IIA	5	AGL-B: 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg. BSC: PLC <i>iv</i> co 2 tyg.	acetaminofen, hydroksyzyna, ibuprofen, prednizon	Wieloośrodkowe (bd)
Porównanie AGL-B vs AGL-A										
Sirrs 2014	46 vs 69	43	bd	bd	bd	IIA	66	AGL-B: 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg. AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	ASA, statyny, blokery RAAS, inne zgodne z rekomendacjami CFDI	Wieloośrodkowe (Kanada)

%M – odsetek mężczyzn w badaniu; ASA – kwas acetylosalicylowy; RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*)

a) W ml/min/1,73 m²

b) W µg/ml osocza

c) Zakres

4.2.2. Badania nierandomizowane

4.2.2.1. AGL-B vs BSC

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 6 badań nRCT, w których dokonano oceny skuteczności AGL-B względem braku leczenia przyczynowego (BSC):

- Collin 2012,
- Germain 2013,
- Niemann 2010,
- Niemann 2011,
- Nowak 2018,
- Żuraw 2011.

Badanie Collin 2012 zaprojektowano jako prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną (podtyp wg AOTMiT: IIIB), a badanie Germain 2013 jako retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną (podtyp IIID wg AOTMiT). Pozostałe badania (Niemann 2010, Niemann 2011, Nowak 2018, Żuraw 2011) zakwalifikowano jako inne badania opisowe (podtyp IVC wg AOTMiT). Kierunek obserwacji we pracach Niemann 2010 i Niemann 2011 był prospektywny, w pracy Nowak 2018 retrospektywny, natomiast w pracy Żuraw 2011 założona przez autorów metodologia badania uniemożliwia określenie kierunku obserwacji. Wiarygodność badań kohortowych oceniono w skali NOS (Collin 2012, Germain 2013), a pozostałych wg w skali NICE. Badanie Germain 2013 uzyskało 8/9 pkt w skali NOS, a ocenę obniżono z powodu braku poprawności obserwacji kohort, z kolei wiarygodność badania Collin 2012 oceniono na 6/9 pkt w skali NOS, a ocenę obniżono o trzy punkty w kategoriach: porównywalność kohort i narażenie. Badania Niemann 2010, Niemann 2011 oraz Nowak 2018 uzyskały po 6/8 punktów w skali NICE, ocenę wiarygodności w badaniach w powyższych badaniach obniżono z powodu ograniczenia rekrutacji pacjentów do jednego ośrodka oraz braku sformułowania jasnych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badań (Niemann 2010, Niemann 2011) i retrospektywny sposób zbierania danych (Nowak 2018). Badanie Żuraw 2011 zostało ocenione najniżej (4/7 pkt), czego powodem była jednośrodkowość, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia oraz brak konsekwentnego doboru pacjentów (wyniki zebrano jako część badania przekrojowego).

Większość prac została ukierunkowana na ocenę wpływu terapii AGL-B na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą Fabry'ego, przy czym autorzy poszczególnych prac do oceny w tym zakresie wykorzystali odmienne parametry. W badaniu Collin 2012 ocenie podlegały parametry morfologiczne i funkcjonalne tętnic i serca, w badaniu Germain 2013 masa lewej komory (LVM), w badaniu Niemann 2010 parametry morfologiczne i funkcjonalne prawej komory, a w badaniu Niemann 2011 wskaźnik sprawności mięśnia sercowego (*Tei Index*). Jedynie w badaniu Żuraw 2011 dokonano oceny jakości życia, natomiast badanie Nowak 2018 zostało ukierunkowane na ocenę stężenia lyso-Gb3 w osoczu. W żadnej z prac nie oceniano profilu bezpieczeństwa terapii (Tabela 6).

We wszystkich pracach populację badaną stanowili pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego na podstawie udokumentowanej obniżonej aktywności alfa-GAL A i/lub badań genetycznych, co jest zgodne z definicją populacji docelowej zawartej w proponowanym programie lekowym. Łącznie w badaniach uczestniczyło 393 pacjentów, przy czym największą liczbę pacjentów oceniono w badaniu Germain 2013 (163 chorych), do którego dane uzyskano z rejestru *Fabry Registry* (Tabela 7). Średnia wieku pacjentów w poszczególnych badaniach była zbliżona i wynosiła 32–43 lat. Jedynie w badaniu Żuraw 2011 nie podano informacji na ten temat. W większości badań analizowaną populację w obydwu grupach stanowili mężczyźni, wyjątek pod tym względem stanowią badania Niemann 2010 i Niemann 2011, w których nie podano informacji o odsetku mężczyzn w poszczególnych grupach oraz badanie Nowak 2018, w którym większość w grupie BSC stanowiły kobiety. W żadnym z badań w charakterystykach pacjentów nie ujęto wyjściowego średniego stężenia Gb3 w osoczu, natomiast średni GFR podano w czterech badaniach (Collin 2012, Germain 2013, Niemann 2010, Niemann 2011) i wahał się on w zależności od badania i grupy w zakresie 79–108 ml/min/1,73 m².

We wszystkich pracach w grupie badanej stosowano AGL-B w dawce 1 mg/kg dożylnie co 2 tyg., natomiast w grupie kontrolnej nie stosowano leczenia przyczynowego. W przypadku badań Niemann 2010 oraz Żuraw 2011 w odnalezionych publikacjach nie podano rodzaju stosowanego rodzaju ERT i/lub jego dawki, jednakże informacje te pozyskano w wyniku kontaktu z autorami. W większości publikacji podano informacje odnośnie do stosowanych kointerwencji, które obejmowały głównie leki o działaniu na układ sercowo-naczyniowy. W badaniu Żuraw 2011 nie wymieniono stosowanego leczenia objawowego. Średni czas trwania leczenia oraz obserwacji w zależności od badania i grupy wynosił od 2,3 do ponad 4,9 lat.

Analiza homogeniczności wykazała, że odnalezione w toku systematycznego przeszukania baz danych i włączone do analizy klinicznej badania cechują się dużą różnorodnością, zwłaszcza w zakresie sposobu oceny, jak i prezentacji efektów terapeutycznych, dlatego przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie charakterystyki populacji i metodyki badań (Tabela 7), natomiast szczegółowe informacje wraz z oceną wiarygodności prac znajdują się w Aneksie (Rozdz. B.2.1, Rozdz. B.4).

Tabela 6.
Punkty końcowe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Oceniane punkty końcowe
Collin 2012	Surogaty: ocena naczyń krwionośnych (np. prędkość fali tętna, grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej, powierzchnia przekroju poszczególnych tętnic)
Germain 2013	Surogaty: ocena lewej komory serca (masa lewej komory)
Niemann 2010	Surogaty: ocena prawej komory serca (np. wymiar krańcowo-rozkurczowy prawej komory, ośrodkowe ciśnienie żyłne, wychylenie skurczowe pierścienia trójdzielnego)
Niemann 2011	Surogaty: ocena lewej komory serca (np. wskaźnik sprawności mięśnia sercowego, frakcja wyrzutowa, grubość ściany lewej komory)
Nowak 2018	Surogaty: stężenie lyso-Gb3 w osoczu

Badanie	Oceniane punkty końcowe
Żuraw 2011	Istotne klinicznie: jakość życia

Tabela 7.
Charakterystyka populacji oraz metodyka w badaniach nierandomizowanych dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Charakterystyka populacji					Metodyka badania						
	N	Średnia wieku	%M	Średnia GFR ^a	Średnia Gb3 ^b	Typ badania wg AOTMIT	Kierunek badania	OL [lata]	Dawkowanie	Kointerwencje	Lokalizacja badania	NICE [pkt]
Collin 2012	30 vs 16 ^c	35 vs 32	93 vs 94	108 vs 103	bd	IIIB	P	4,5 vs 2,6	AGL-B: 1 mg/kg co 2 tyg. BSC: nd	blokery RAAS	Jednoośrodkowe (Francja)	6/9 ^d
Germain 2013	115 vs 48 ^e	38 vs 37	100 vs 100	79 vs 87	bd	IIID	R	4,9 vs 4,4	AGL-B: 1 mg/kg co 2 tyg. BSC: nd	blokery RAAS	Wieloośrodkowe (bd)	8/9 ^d
Niemann 2010	57 vs 18	43	57	91	bd	IVC ^f	P	3,4 vs 2,3	AGL-B: 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg. ^h BSC: nd	beta-blokery, aspiryna, blokery RAAS, blokery kanałów wapniowych	Jednoośrodkowe (Niemcy)	6/8
Niemann 2011	56 vs 10	43	58	98	bd	IVC	P	2,9	AGL-B: 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg. BSC: nd	beta-blokery, blokery RAAS, blokery kanałów wapniowych	Jednoośrodkowe (Niemcy)	6/8
Nowak 2018^g	4 vs 19	43 vs 37	50 vs 21	bd	bd	IVC	R	bd	AGL-B: 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg. BSC: nd	bd	Jednoośrodkowe (Szwajcaria)	6/8
Żuraw 2013	14 vs 6	bd	100 vs 100	bd	bd	IVC ⁱ	nd ⁱ	nd ⁱ	AGL-B: 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg. ^h BSC: nd	bd	Jednoośrodkowe (Polska)	4/8

%M – odsetek mężczyzn w badaniu; P – badanie prospektywne; R – badanie retrospektywne; RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*)

a) W ml/min/1,73 m².

b) W µg/ml osocza.

c) Do grupy leczonych należy ≤8 pacjentów, którzy wcześniej zostali uwzględnieni w grupie nieleczzonej.

d) Ocena wiarygodności w skali NOS dla badań kohortowych.

e) Do grupy leczonych należy 11 pacjentów, którzy wcześniej zostali uwzględnieni w grupie nieleczzonej.

f) Badanie zaprojektowane jako badanie kohortowe, jednak ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie kohortę pacjentów z chorobą Fabry'ego, dla których wyniki zaprezentowano w podgrupach (pacjenci ERT vs nieleczeni), badanie zakwalifikowano jako inne badanie opisowe.

g) Badanie trójramienne. W tabeli powyżej uwzględniono dane dla porównania AGL-B vs BSC.

h) Szczegóły dotyczące dawkowania uzyskano od autora publikacji.

i) Badanie Żuraw 2011 zaprojektowano jako badanie przekrojowe, jednak ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie mężczyzn z chorobą Fabry'ego, dla których wyniki zaprezentowano w podgrupach (pacjenci ERT vs nieleczeni), badanie zakwalifikowano jako inne badanie opisowe.

4.2.2.2. AGL-B vs AGL-A

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 10 badań nRCT, w których dostępne były wyniki umożliwiające ocenę skuteczności AGL-B względem AGL-A:

- Arends 2018,
- Ghali 2012,
- Linthorst 2004,
- Nowak 2018,
- Politei 2016,
- Smid 2013,
- Tøndel 2013,
- Vedder 2008/van Breemen 2011,
- Weidemann 2014,
- Wyatt 2012.

Wszystkie włączone badania nRCT, porównujące AGL-B względem AGL-A, opisano jako inne badania grupy pacjentów (podtyp IVC wg AOTMiT), a ich wiarygodność była zróżnicowana – najwyższą ocenę otrzymały prace Vedder 2008, Weidemann 2014 i Wyatt 2012, którym przyznano 7/8 punktów w skali NICE. Pozostałe badania oceniono w zakresie 4–6 punktów w skali NICE. Najczęstszą przyczyną obniżenia wiarygodności zakwalifikowanych prac był brak konsekwentnego doboru próby, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia czy brak definicji punktów końcowych. Większość badań realizowano wieloośrodkowo, wyjątek pod tym względem stanowiły jednoośrodkowe prace Linthorst 2004, Nowak 2018 i Tøndel 2013, natomiast w badaniu Politei 2016 nie podano informacji o liczbie ośrodków. Kierunek obserwacji we wszystkich badaniach był prospektywny, za wyjątkiem 2 prób retrospektywnych (Ghali 2012 oraz Smid 2013) oraz w badaniach: Arends 2018 i Wyatt 2012, w których część danych pozyskano w sposób prospektywny, a część w sposób retrospektywny.

We wszystkich badaniach oceniano odmienne punkty końcowe, a w żadnym z badań nie zdefiniowano pierwszorzędowego punktu końcowego. Najważniejsze punkty końcowe dla poszczególnych badań obejmowały m.in. obecność przeciwciał anti-AGL (Linthorst 2004, Smid 2013, Vedder 2008, Arends 2018), parametry morfologiczne i funkcjonalne nerek (Tøndel 2013), ból (Politei 2016, Wyatt 2012), zdarzenia kliniczne związane z funkcjonowaniem narządów (Arends 2018, Weidemann 2014, Wyatt 2012), ocenę kardiologiczną, nefrologiczną, neurologiczną (Arends 2018, Wyatt 2012) oraz jakość życia (Ghali 2012), jak również stężenie lyso-Gb3 (Nowak 2018) (Tabela 8). Szczegółowe punkty końcowe oceniane w każdym z badań przedstawiono w tabelach z charakterystykami badań w Aneksie (Rozdz. B.2.2).

Kryteria włączenia do większości badań obejmowały zazwyczaj potwierdzone rozpoznanie choroby Fabry'ego, zwykle określone na podstawie obniżonej aktywności alfa-GAL A i/lub obecności mutacji w genie *GLA*, co jest zgodne z proponowanym programem lekowym. Ponadto do badania Linthorst 2004 kwalifikowano wyłącznie objawowych pacjentów, spełniających kryteria rozpoczęcia ERT

wg wytycznych holenderskich, natomiast do badania Politei 2016 pacjentów z określonym typem mutacji w genie GLA (L415P), która warunkuje klasyczną postać choroby. Łącznie w badaniach uczestniczyło 878 pacjentów leczonych AGL-B lub AGL-A. Średni wiek pacjentów wahał się od 15 do 46 lat, a mężczyźni stanowili od 41% do 100% badanej populacji. W przypadku większości badań nie podawano średniego stężenia Gb3 i/lub eGFR, wyjątek pod tym względem stanowią badania Arends 2018, Tøndel 2013, Weidemann 2014 oraz Vedder 2008. Średnia Gb3 w osoczu w badaniu Tøndel 2013 wynosiła 3,7–10,0 $\mu\text{mol/l}$ natomiast mediana w badaniach Arends 2018 i Vedder 2008 wynosiły odpowiednio: 10–80 nmol/l i 4,4–4,6 $\mu\text{mol/l}$. Średnia eGFR w badaniu Tøndel 2013 wynosiła 101–104 ml/min/1,73 m^2 , natomiast mediana w badaniach Vedder 2008 oraz Weidemann 2014 98–101 ml/min/1,73 m^2 (Tabela 9).

W większości badań AGL-B stosowano przez cały okres badania w dawce 1 mg/kg co 2 tyg., natomiast AGL-A w dawce 0,2 mg/kg co 2 tyg. Odchylenia od standardowego dawkowania obserwowano w badaniach Arends 2018, Wyatt 2012, Ghali 2012 oraz Weidemann 2014, które spowodowane były zmniejszoną podażą rynkową AGL-B w latach 2010–2012. Dwie prace, tj. badanie Ghali 2012 oraz Weidemann 2014, zostały zaprojektowane do oceny skuteczności zmodyfikowanego schematu dawkowania AGL-B, u pacjentów z chorobą Fabry'ego, uprzednio leczonych co najmniej 6 mies. standardową dawką tego leku. W badaniu Ghali 2012 stosowano dawkę 0,3–0,5 mg/kg co 2 tyg. i porównywano względem AGL-A w standardowej dawce (Rysunek 2). Z kolei w badaniu Weidemann 2014 analizowano trzy podgrupy pacjentów, w tym jedną która kontynuowała terapię z wykorzystaniem standardowej dawki preparatu 1 mg/kg co 2 tyg., drugą w której dawkę AGL-B obniżono do 0,3–0,5 mg/kg co 2 tyg., oraz trzecią, w której leczenie zamieniono na AGL-A w dawce 0,2 mg/kg co 2 tyg. (Rysunek 3). W pięciu pracach (Arends 2018, Linthorst 2004, Politei 2013, Smid 2013, Weidemann 2014) podano informacje odnośnie do stosowanych kointerwencji, które obejmowały głównie leki przeciwbólowe i nasercowe. W pozostałych badaniach nie podano informacji na ten temat. Średni czas leczenia pacjentów różnił się w poszczególnych badaniach i wynosił 0,5–11,2 lat.

Analiza homogeniczności wykazała, że odnalezione w toku systematycznego przeszukania baz danych i włączone do analizy klinicznej badania cechują się dużą różnorodnością, zwłaszcza w zakresie sposobu oceny, jak i prezentacji efektów terapeutycznych, dlatego przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie charakterystyki populacji i metodyki badań (Tabela 9), natomiast szczegółową charakterystykę badań oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w odpowiednich rozdziałach Aneksu (Rozdz. B.2.2, Rozdz. B.4)

Tabela 8.
Punkty końcowe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Oceniane punkty końcowe
Arends 2018	Istotne kliniczne: zdarzenia związane z narządami (zdarzenia kardiologiczne, nerkowe, neurologiczne, zgony) Surogaty: ocena parametrów nerkowych (np. eGFR), ocena serca (indeks masy lewej komory), stężenie lysoGb3, a buminuria, proteinuria

Badanie	Oceniane punkty końcowe
Ghali 2012	Istotne klinicznie: ból, nasilenie objawów choroby, bezpieczeństwo
Linthorst 2004	Istotne klinicznie: bezpieczeństwo Surogaty: parametry nerkowe
Nowak 2018	Surogaty: stężenie lyso-Gb3 w osoczu
Politei 2016	Istotne klinicznie: ból
Smid 2013	Istotne klinicznie: bezpieczeństwo
Tøndel 2013	Istotne klinicznie: nasilenie objawów choroby Surogaty: stężenie i akumulacja Gb3 (w komórkach nerek)
Vedder 2008/van Breemen 2011	Istotne klinicznie: bezpieczeństwo Surogaty: stężenie i akumulacja Gb3 (w osoczu)
Weidemann 2014	Istotne klinicznie: zdarzenia związane z narządami, ból, nasilenie objawów choroby Surogaty: ocena parametrów nerkowych (np. stężenie kreatyniny, eGFR), ocena serca (np. średnica lewej komory, frakcja wyrzutowa, masa mięśnia sercowego, zaburzenia EKG), ocena neurologiczna (np. szybkość przewodnictwa nerwowego, próg detekcji zimna)
Wyatt 2012	Istotne klinicznie: zdarzenia związane z narządami, ból, bezpieczeństwo Surogaty: ocena parametrów nerkowych (np. eGFR), ocena serca (indeks masy lewej komory), ocena słuchu

Tabela 9.
Charakterystyka populacji oraz metodyka w badaniach nierandomizowanych dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Charakterystyka populacji					Metodyka badania						
	N	Średnia wieku	%M	Średnia GFR ^a	Średnia Gb3 ^b	Typ badania wg AOTMiT	Kierunek badania	OL [lata]	Dawkowanie ERT	Kointerwencje	Lokalizacja badania	NICE [pkt]
Arends 2018	248 vs 139	46	47 vs 56	89 vs 86 ^c	10 vs 80 ^{cd}	IVC	P/R	5,2 vs 3,8	AGL-B: 1 mg/kg co 2 tyg. AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	blokery RAAS, leki przeciwplytkowe i hipotensyjne	Wieloośrodkowe (Kanada, Niemcy, Wlk. Bryt., Holandia)	6/8
Ghali 2012	28 vs 12	46 vs 40 ^c	82 vs 75	bd	bd	IVC	R	12 ^d	AGL-B: 0,3–0,5 mg/kg co 2 tyg. ^e AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	bd	Wieloośrodkowe (Australia)	6/8
Linthorst 2004	5 vs 7	bd	100 vs 86	bd	bd	IVC	P	0,5–1	AGL-B: 1 mg/kg co 2 tyg. AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	acetaminofen, klemastyna, deksametazon	Jednośrodkowe (Holandia)	6/8
Nowak 2018	4 vs 37	43 vs 45	50 vs 41	bd	bd	IVC	R	bd	AGL-B: 1 mg/kg co 2 tyg. AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	bd	Jednośrodkowe (Szwajcaria)	6/8
Politei 2013	6 vs 4	31 vs 32	67 vs 50	bd	bd	IVC	P	11,2 vs 2,9	AGL-B: 1 mg/kg co 2 tyg. AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	leki przeciwbólowe, enalapril	bd (Argentyna)	4/8
Smid 2013	26 vs 41	bd	54 vs 49	bd	bd	IVC	R	bd	AGL-B: 1 mg/kg co 2 tyg. AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	deksametazon, klemastyna, paracetamol, tawegil	Wieloośrodkowe (Holandia)	6/8
Tøndel 2013	2 vs 5	15 vs 17	50 vs 100	101 vs 104	3,7 vs 10,0	IVC	P	5,3 vs 4,6	AGL-B: 1 mg/kg co 2 tyg. AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	bd	Jednośrodkowe (Norwegia)	5/8
Vedder 2008	21 vs 18	48 vs 47 ^c	48 vs 56	98 vs 101 ^c	4,4 vs 4,6 ^c	IVC	P	≥1	AGL-B: 1 mg/kg co 2 tyg. AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	bd	Dwuośrodkowe (Niemcy, Holandia)	7/8
Weidemann 2014	38 vs 29 vs 46 vs 45 vs 38	68 vs 66 vs 45	99 vs 98 vs 98 ^c	bd	bd	IVC	P	do 2 ^e	AGL-B: 0,3–0,5 mg/kg co 2 tyg. ^e AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	blokery RAAS, leki przeciwbólowe	Wieloośrodkowe (Niemcy)	7/8
Wyatt 2012	123 ^f vs 88	bd	56 vs 44	bd	bd	IVC	P/R	bd	AGL-B: 1 mg/kg co 2 tyg. AGL-A: 0,2 mg/kg co 2 tyg.	bd	Wieloośrodkowe (Wielka Brytania)	7/8

P – badanie prospektywne; R – badanie retrospektywne; RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*)

a) W ml/min/1,73 m².

b) W μmol/l osocza.

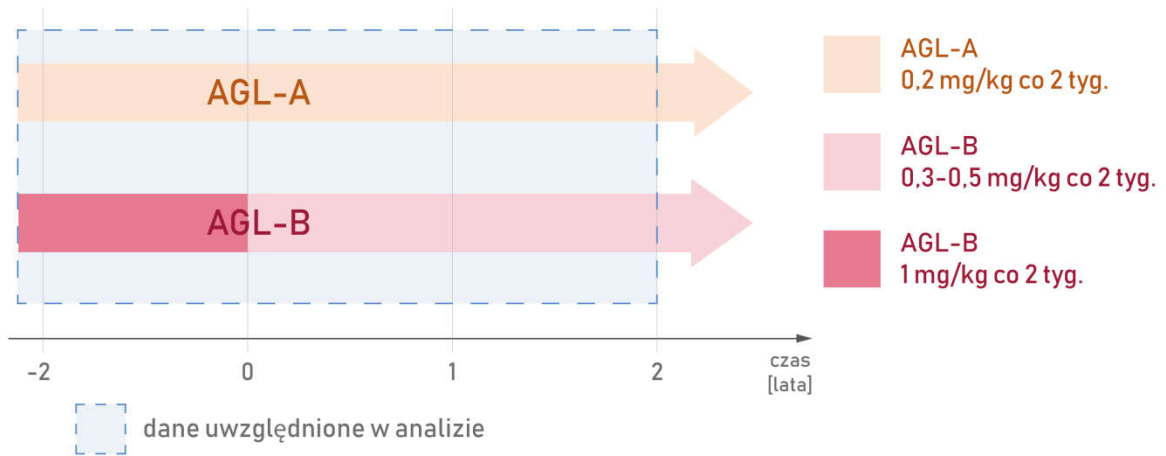
c) Mediana.

d) W nmol/l.

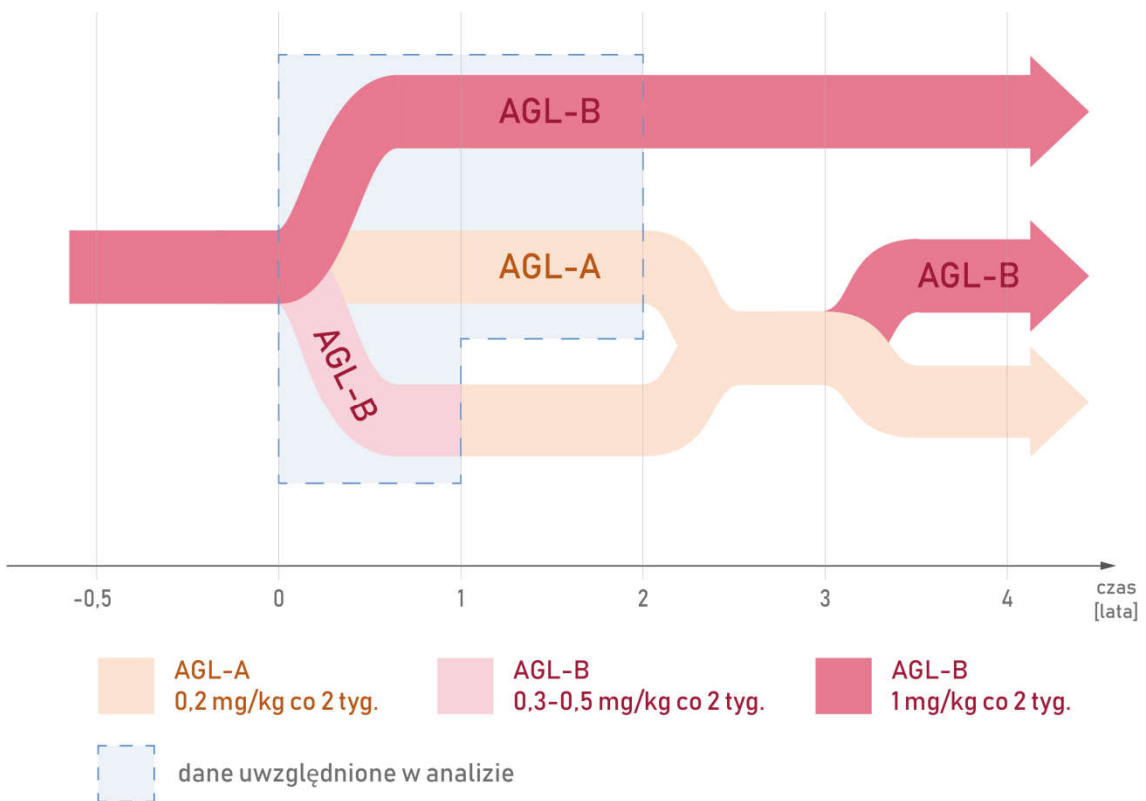
e) Dotyczy wyłącznie okresu leczenia zmniejszoną dawką AGL-B. W badaniu pacjenci stosowali zmniejszoną dawkę AGL-B po co najmniej 6 mies. leczenia pełną dawką, co jest zgodne z ChPL Fabrazyme®.

f) W okresie zmniejszonej dostępności produktu leczniczego Fabrazyme®, 66 pacjentów z grupy AGL-B było czasowo leczonych AGL-A (*switch*).

Rysunek 2.
Schemat badania Ghali 2012



Rysunek 3.
Schemat badania Weidemann 2014



5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ – NA PODSTAWIE BADAŃ RCT

5.1. Wyniki dla porównania AGL-B vs BSC

5.1.1. Zdarzenia związane z narządami

Wyniki analizy dla populacji ogólnej badań

W badaniu Banikazemi 2007 w analizie zgodnej z protokołem (po wykluczeniu 8 pacjentów, u których doszło do naruszenia protokołu) po dostosowaniu wyników do wyjściowego białkomoczu wykazano istotną statystycznie przewagę AGL-B nad BSC w zakresie złożonego punktu końcowego (HR = 0,39 [0,16; 0,93]; p = 0,034; Tabela 10, Wykres 2). W analizie ITT dla złożonego punktu końcowego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Wykres 1).

Nie wykazano różnic pomiędzy grupami odnośnie do poszczególnych zdarzeń związanych z narządami (nerkowych, sercowych oraz mózgowo-naczyniowych) zarówno w analizie danych surowych, jak również skorygowanych o wyjściowy białkomocz (Tabela 10).

Tabela 10.
Zdarzenia związane z narządami w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
Banikazemi 2007	Złożony punkt końcowy ^b	ITT	14/51 (27)	13/31 (42)	0,65 [0,36; 1,20] HR = 0,47 [0,21; 1,03] ^{ac}	-0,14 [-0,36; 0,07]	0,06	
		PP	13/47 (28)	12/27 (37)	0,62 [0,33; 1,16] HR = 0,39 [0,16; 0,93]^{ad}	-0,17 [-0,39; 0,06]	0,034	
		ogółem	10/51 (20)	7/31 (23) ^e	0,87 [0,37; 2,04] HR = 0,49 [0,17; 1,4] ^{af}	-0,03 [-0,21; 0,15]	0,18	
	Zd. nerkowe	33% wzrost stężenia kreatyniny	10/51 (20)	7/31 (23) ^e	0,87 [0,37; 2,04]	-0,03 [-0,21; 0,15]	0,18	
		ERSD	0/51 (0)	0/31 (0)	nd	nd	nd	
	Zd. sercowe	ogółem	3/51 (6) ^e	4/31 (13)	0,46 [0,11; 1,90] OR = 0,42 [0,058; 2,7] ^a	-0,07 [-0,20; 0,06]	0,42	
		arytmia	2/51 (4) ^e	3/31 (10)	0,41 [0,07; 2,29]	-0,06 [-0,17; 0,06]	bd	
		dusznicza	0/51 (0)	1/31 (3)	0,21 [0,01; 4,88]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd	
		zawał	1/51 (2)	0/31 (0)	1,85 [0,08; 43,96]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd	
	Zd. mózgowo- naczyniowe	ogółem	0/51 (0)	2/31 (6)	0,12 [0,01; 2,48]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,14	
udar		0/51 (0)	2/31 (6)	0,12 [0,01; 2,48] OR = 0 [0, 3,2] ^a	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,14		
TIA		0/51 (0)	0/31 (0)	nd	nd	nd		
	Zgon	1/51 (2)	0/31 (0)	1,85 [0,08; 43,96]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd		

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PP – populacja zgodna z protokołem badania. W analizie PP nie uwzględniono 8 pacjentów, u których doszło do naruszenia protokołu.

OKRES OBSERWACJI: Średnia 18,4 mies. (do 35 mies.)

a) Wartość skorygowana o wyjściowy białkomocz, raportowana przez autorów badania.

b) **Złożony punkt końcowy obejmował zdarzenia nerkowe, sercowe, naczyniowo-mózgowe oraz zgony.**

c) Wartość surowego HR = 0,57 [0,27; 1,2]; p = 0,14

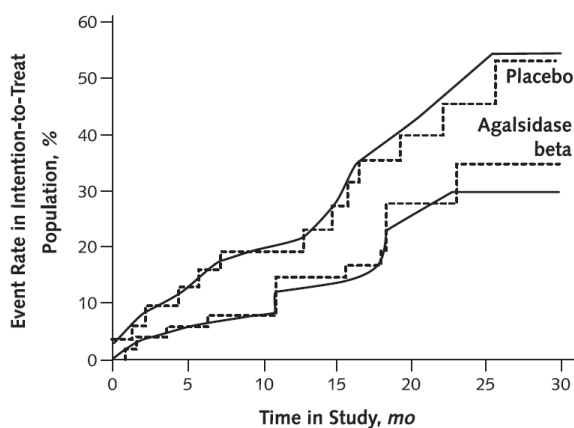
d) Wartość surowego HR = 0,54 [0,25; 1,19]; p = 0,12

e) Jeden z pacjentów został wykluczony z analizy PP.

f) Wartość surowego HR = 0,73 [0,28; 1,9]

Wykres 1.

Czas do pierwszego zdarzenia związanego z narządami (złożony punkt końcowy) w badaniu Banikazemi 2007 – analiza ITT



Patients, n							
Placebo	31	27	24	18	11	7	3
Agalsidase beta	51	47	45	36	25	12	7

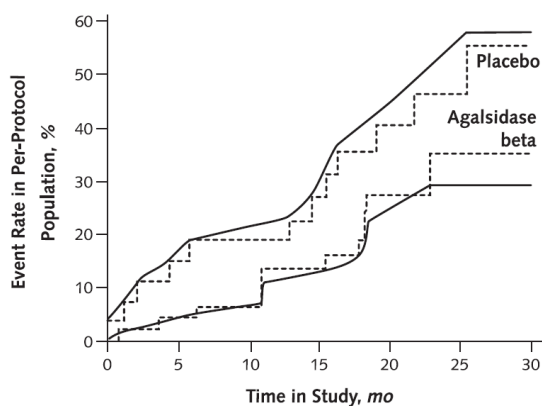
Oszacowanie przeprowadzone metodą Kaplana-Maiera.

Linia przerywana – dane surowe. HR = 0,57 [0,27; 1,22], p = 0,14

Linia ciągła – dane skorygowane o wyjściowy bia komocz. HR = 0,47 [0,21; 1,03], p = 0,06

Wykres 2.

Czas do pierwszego zdarzenia związanego z narządami (złożony punkt końcowy) w badaniu Banikazemi 2007 – analiza ITT/analiza PP



Patients, n							
Placebo	27	23	21	17	10	6	3
Agalsidase beta	47	44	42	34	24	11	6

Oszacowanie przeprowadzone metodą Kaplana-Maiera.

Linia przerywana – dane surowe. HR = 0,54 [0,25; 1,19], p = 0,12

Linia ciągła – dane skorygowane o wyjściowy bia komocz. HR = 0,39 [0, 16; 0,93], p = 0,034

Wyniki analizy w podgrupach

Raportowana przez autorów wartość HR dla złożonego punktu końcowego wskazywała na istotną statystycznie przewagę AGL-B względem BSC w podgrupach pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny $\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$ (HR = 0,25 [0,07; 0,90]; p = 0,034) oraz z wyjściowym eGFR $>55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (HR = 0,19 [0,05; 0,82]; p = 0,025). W pozostałych podgrupach raportowane przez autorów wartości HR nie były istotne statystycznie (Tabela 11, Wykres 3). Wyniki przeprowadzonego testu interakcji we wszystkich podgrupach nie były istotne statystycznie (Tabela 11). Ponadto w badaniu Banikazemi 2007 liczba obserwowanych zdarzeń nerkowych u pacjentów ≤ 50 r. ż. była mniejsza, przy czym nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 12).

Wykres 3.

Hazard względny dla złożonego punktu końcowego w badaniu Banikazemi 2007 w podgrupach (analiza poboczna niezdefiniowana protokołem badania – ancillary analysis)

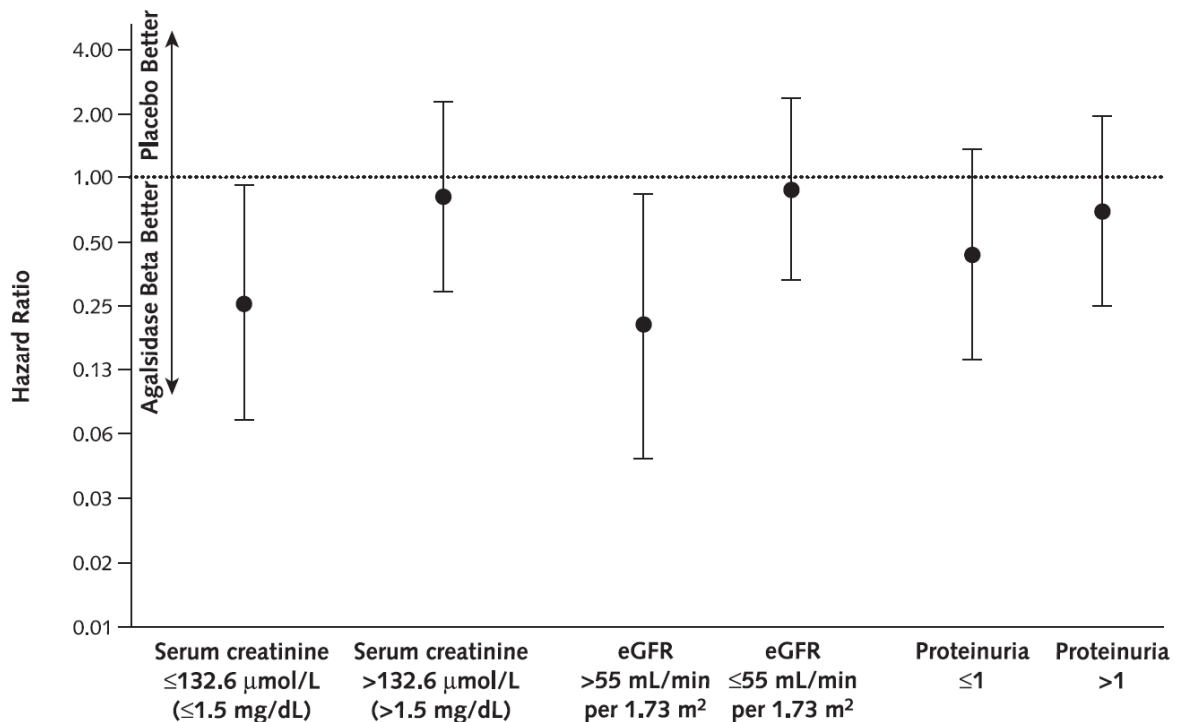


Tabela 11.

Hazard względny dla złożonego punktu końcowego w badaniu Banikazemi 2007 w podgrupach (analiza poboczna niezdefiniowana protokołem badania – ancillary analysis)

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC	p ^a	p ^b
			n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI] ^a		
Banikazemi 2007	Złożony punkt końcowy ^c	Wyjściowe stężenie kreatyniny $\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 1,5 \text{ mg/dl}$)	bd	bd	0,25 [0,07; 0,90]	0,034	0,163
		Wyjściowe stężenie kreatyniny $> 132,6 \mu\text{mol/l}$ ($> 1,5 \text{ mg/dl}$)	bd	bd	0,80 [0,29; 2,21]	0,66	
	Wyjściowy eGFR	$> 55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	bd	bd	0,19 [0,05; 0,82]	0,025	0,097
		$\leq 55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	bd	bd	0,85 [0,32; 2,3]	0,75	

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC	p ^a	p ^b
			n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI] ^a		
	Wyjściowa proteinuria	≤1	bd	bd	0,41 [0,13; 1,3]	0,13	0,536
		>1	bd	bd	0,67 [0,24; 1,9]	0,44	

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość p dla testu interakcji.

c) Złożony punkt końcowy obejmował zdarzenia nerkowe, sercowe, naczyniowo-mózgowe oraz zgony.

Tabela 12.
Zdarzenia nerkowe w podgrupach w badaniu Banikazemi 2007

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p ^a
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI]	
Banikazemi 2007	Zdarzenia nerkowe	Wiek ≤50 lat	27 ^b	5/25 (20)	5/16 (31)	0,64 [0,22; 1,86]	-0,11 [-0,39; 0,16]	0,701

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Średnia okresu obserwacji. Zakres: 12–33 mies.

5.1.2. Ocena neurologiczna

Wyniki analizy w populacji ogólnej badań

W badaniu Banikazemi 2007 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w parametrach oceny neurologicznej pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 13, Tabela 14). U żadnego pacjenta uczestniczącego w badaniu nie obserwowano zmiany sygnału MRI z poduszki mózgowia, będącego charakterystycznym objawem, występującym u pacjentów z chorobą Fabry'ego (Tabela 15).

Tabela 13.
Ocena neurologiczna: średnica uszkodzeń istoty białej (WML, *white matter lesions*) – punkty ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Banikazemi 2007	Średnica uszkodzeń istoty białej [mm]	27 ^b	25	4,2 (5,6)	16	3,9 (4,3)	0,30 [-2,74; 3,34]	0,781
	Zmiana średnicy uszkodzeń istoty białej [mm]	27 ^b	25	0,7 (1,9)	16	1,0 (2,1)	-0,30 [-1,57; 0,97]	0,741

Dane z analizy post-hoc.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Średnia okresu obserwacji. Zakres: 12–33 mies.

Tabela 14.

Ocena neurologiczna: udary uwidocznione w MRI – punkty dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
Banikazemi 2007	Udary niedokrwienne ^a	27 ^b	1/25 (4)	2/16 (13)	0,32 [0,03; 3,25]	-0,08 [-0,26; 0,09]			bd

Dane z analizy post-hoc.

a) Wszystkie udary zostały sklasyfikowane „ciche”, widoczne w obrazowaniu MRI.

b) Średnia okresu obserwacji. Zakres: 12–33 mies.

Tabela 15.

Ocena neurologiczna: sygnał MRI z poduszki (*pulvinar sign*) – punkty dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
Banikazemi 2007	Pacjenci ze zmianą sygnału MRI z poduszki ^a	27 ^b	0/25 (0)	0/25 (0)	nd	nd			nd

Dane z analizy post-hoc.

a) Wzmocniony sygnał w MRI z poduszki w tylnobocznym wzgórzu mózgowia jest charakterystycznym objawem, występującym u pacjentów z chorobą Fabry'ego.

b) Średnia okresu obserwacji. Zakres: 12–33 mies.

Wyniki analizy w podgrupach

W badaniu Banikazemi 2007 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z ocenianych parametrów neurologicznych u pacjentów ≤50 r.ż. (Tabela 16), za wyjątkiem odsetka pacjentów ze stabilizacją lub zmniejszeniem uszkodzeń istoty białej, wskazującym na korzyść stosowania AGL-B (Tabela 17).

Tabela 16.

Średnica uszkodzeń istoty białej (WML, *white matter lesions*) w podgrupach w badaniu Banikazemi 2007

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC		p ^a
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Banikazemi 2007	Wiek ≤50 lat	Średnica uszkodzeń istoty białej [mm]	27 ^b	18	2,8 (4,1)	13	3,8 (4,3)	-1,00 [-4,01; 2,01]		0,373
		Zmiana średnicy uszkodzeń istoty białej [mm]	27 ^b	18	0,3 (1,7)	13	1,4 (2,1)	-1,10 [-2,49; 0,29]		0,125

Dane z analizy post-hoc.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Średnia okresu obserwacji. Zakres: 12–33 mies.

Tabela 17.
Pacjenci ze stabilizacją lub zmniejszeniem uszkodzeń WML w podgrupach w badaniu Banikazemi 2007

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p ^a
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Banikazemi 2007	Wiek ≤50 lat	Stabilizacja lub zmniejszenie WML	27 ^b	8/18 (44)	4/13 (31)	1,44 [0,55; 3,79]	0,14 [-0,20; 0,48]	0,014

Dane z analizy post-hoc.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Średnia okresu obserwacji. Zakres: 12–33 mies.

5.1.3. Ocena nerek

Wyniki analizy w populacji ogólnej badań

W badaniu Banikazemi 2007 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w rocznej zmianie eGFR oraz rocznej zmianie odwrotności stężenia kreatyniny (Tabela 18). Zmniejszenie białkomoczu było istotnie statystycznie większe w grupie AGL-B niż BSC w 6 i 12 mies. obserwacji, natomiast różnica ta nie była istotna statystycznie w pozostałych okresach obserwacji. Raportowana przez autorów badania wartość p dla wszystkich okresów obserwacji łącznie nie była istotna statystycznie (p = 0,32) (Tabela 18), aczkolwiek w grupie leczonej AGL-B obserwowano malejący trend białkomoczu, natomiast w grupie BSC rosnący (Wykres 4). W badaniu Eng 2001 mediany rocznej zmiany eGFR były liczbowo nieco niższe w grupie otrzymującej AGL-B niż BSC, przy czym niemożliwe jest oszacowanie względnych różnic z uwagi na sposób prezentacji wyników – wartości w postaci median (Tabela 19).

Tabela 18.
Ocena nerek – punkty ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Banikazemi 2007	Zmiana eGFR [ml/min/1,73m ² /rok]	do 35	51	-3,25 (2,92)	31	-3,62 (3,38)	0,37 [-1,06; 1,80]	bd
	Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w osoczu [dl/mg/rok]	do 35	51	-0,036 (0,035)	31	-0,038 (0,037)	-0,002 [-0,02; 0,01]	bd
	Zmiana białkomoczu [mg/dl] ^{ab}	6	51	-0,16 (0,07)	31	0,06 (0,07)	-0,22 [-0,41; -0,03]	bd
		12	51	-0,21 (0,09)	31	0,10 (0,12)	-0,31 [-0,60; -0,02]	bd
		18	51	-0,24 (0,14)	31	0,14 (0,18)	-0,38 [-0,83; 0,07]	bd
		24	51	-0,29 (0,17)	31	0,17 (0,24)	-0,46 [-1,04; 0,12]	bd
		30	51	-0,32 (0,21)	31	0,21 (0,31)	-0,53 [-1,26; 0,20]	bd
		36	51	-0,37 (0,29)	31	0,25 (0,36)	-0,62 [-1,53; 0,29]	bd

a) Średnia (SE).

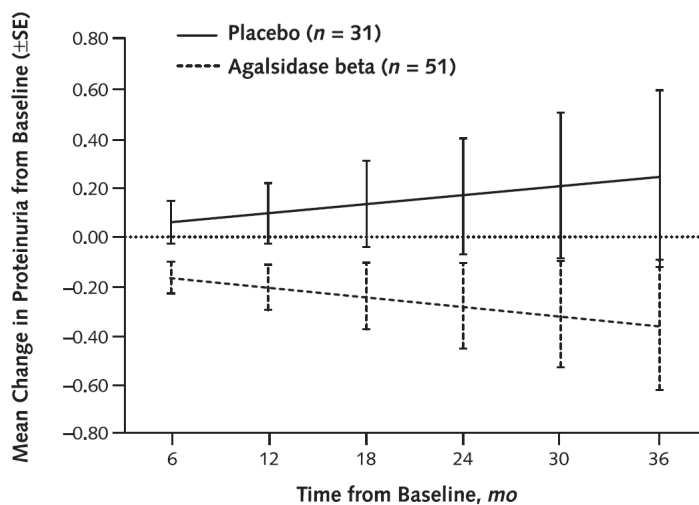
b) Na podstawie wartości odczytanych z wykresu. Raportowana przez autorów publikacji wartość p dla porównania AGL-B vs BSC dla wszystkich okresów obserwacji łącznie wynosi 0,32.

Tabela 19.
Ocena nerek – punkty ciągle w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [nr wizyty]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC MD [95% CI]	p
			N	Mediana [IQR]	N	Mediana [IQR]		
Eng 2001 ^a	eGFR [ml/min/1,73m ² /rok]	4	bd	113,7 [95,2; 135,1]	bd	134,1 [107,2; 176,6]	nd	bd
		7	bd	114,3 [96,8; 145,1]	bd	120,1 [109,2; 158,1]	nd	bd
		10	bd	99,4 [84,2; 145,5]	bd	125,4 [98,1; 155,5]	nd	bd
		11	bd	105,6 [89,1; 137,4]	bd	123,4 [101,7; 175,9]	nd	bd

a) Na podstawie wartości odczytanych z wykresu.

Wykres 4.
Średnia zmiana białkomoczu względem wartości wyjściowych w czasie w badaniu Banikazemi 2007



Wyniki analizy w podgrupach

W badaniu Banikazemi 2007 roczna redukcja eGFR u pacjentów z grupy AGL-B była numerycznie mniejsza niż w grupie BSC u pacjentów z wyjściowym eGFR >60 ml/min/1,73 m² oraz numerycznie większa u pacjentów z wyjściowym eGFR ≤60 ml/min/1,73 m². W przypadku rocznej zmiany odwrotności stężenia kreatyniny u pacjentów z wyjściowym poziomem kreatyniny >1,5 mg/dl obserwowano nieznaczne zmniejszenie w grupie AGL-B względem BSC, natomiast u pacjentów z wyjściowym poziomem kreatyniny ≤1,5 nieznaczne zwiększenie. Dla żadnego z opisywanych parametrów nie była możliwa ocena istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami z uwagi na brak wystarczających danych do wykonania oszacowań (Tabela 20).

Tabela 20.
Zmiana parametrów nerkowych w podgrupach w badaniu Banikazemi 2007

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Banikazemi 2007	Zmiana ^a eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok]	Wyjściowy eGFR >60	do 35	bd	-1,51 (2,85)	bd	-5,09 (3,52)	3,58 [bd]	bd
		Wyjściowy eGFR ≤60	do 35	bd	-4,20 (2,52)	bd	-3,02 (3,21)	-1,18 [bd]	bd
	Zmiana ^a odwrotności stężenia kreatyniny w osoczu [dl/mg/rok]	Wyjściowy poziom kreatyniny >1,5	do 35	bd	-0,05 (0,028)	bd	-0,043 (0,03)	-0,007 [bd]	bd
		Wyjściowy poziom kreatyniny ≤1,5	do 35	bd	-0,022 (0,035)	bd	-0,033 (0,043)	0,011 [bd]	bd

a) Opisywane jako „slope” w publikacjach źródłowych.

5.1.4. Próba wysiłkowa

Większość parametrów ocenianych w ramach przeprowadzonej próby wysiłkowej wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 21, Tabela 22). Wyjątek stanowił odsetek pacjentów z poprawą pułapu tlenowego (max V_{O_2}), który był istotnie statystycznie wyższy u chorych z grupy AGL-B w porównaniu z BSC (Tabela 22).

Tabela 21.
Próba wysiłkowa – wyniki ciągle w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB ^a [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p ^b
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Bierer 2006	Pułap tlenowy (max V_{O_2}) [l/min]	18	4	2,139 (0,676)	2	1,346 (0,25)	0,79 [0,05; 1,54]	NS
	Zmiana pułapu tlenowego (max V_{O_2}) względem wartości wyjściowej [l/min]	18	4	0,459 (bd)	2	-0,116 (bd)	0,58 [bd]	NS
	Zmiana szacowanego pułapu tlenowego (max V_{O_2}) [%]	18	4	12,9 (bd)	2	-3,75 (bd)	16,65 [bd]	NS
	Zmiana progu beztlenowego [l/min]	18	4	0,02 (bd)	2	-0,2 (bd)	0,22 [bd]	NS
	Rezerwa tętna [uderzenia/min]	18	4	16,8 (20,6)	2	21 (1,4)	-4,20 [-24,48; 16,08]	NS
	Zmiana pulsu tlenowego (V_{O_2} /HR) względem wartości wyjściowej [ml]	18	4	1,71 (bd)	2	0,025 (bd)	1,685 [bd]	NS
	Szacowana objętość wyrzutowa [ml]	18	4	77 (60–96) ^c	2	54 (47–61) ^c	23,00 [bd]	NS
	Zmiana szacowanej objętości wyrzutowej [ml]	18	4	10 (bd)	2	0 (bd)	10,00 [bd]	NS
	Maks. spadek ciśnienia rozkurczowego krwi [mmHg]	18	4	13 (0–23) ^c	2	5 (0–9,5) ^c	8,00 [bd]	NS
	Zmiana równoważnika wentylacyjnego dla dwutlenku węgla (V_e/V_{CO_2}) w progu beztlenowym	18	4	1,7 (bd)	2	1,3 (bd)	0,40 [bd]	NS
Liczba oddechów przy maks. wysiłku	18	4	39 (27–61) ^c	2	38 (36–40) ^c	1,00 [bd]	NS	

Badanie	Punkt końcowy	OB ^a [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p ^b
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
	Zmiana rezerwy oddechowej [l/min]	18	4	13,6 (bd)	2	-4,8 (bd)	18,40 [bd]	NS

a) Próby wysiłkowe pacjentów były przeprowadzane co 3 mies. przez co najmniej 18 mies., stąd przyjęto 18-miesięczny okres obserwacji.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

c) Średnia (zakres).

Tabela 22.

Próba wysiłkowa – wyniki dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB ^a [mies.]	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p ^b
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Bierer 2006	Liczba pacjentów ze spadkiem ciśnienia rozkurczowego ≥ 10 mmHg ^c	18	3/4 (75)	1/2 (50)	1,5 [0,34; 6,7]	0,25 [-0,56; 1,06]	NS
	Liczba pacjentów z rezerwą oddechową < 15 l/min	18	1/4 (25)	0/2 (0)	1,8 [0,10; 31,52]	0,25 [-0,33; 0,83]	NS
	Liczba pacjentów z poprawą pułapu tlenowego (max V_{O_2}) ^d	18	3/4 (75)	0/2 (0)	4,2 [0,31; 56,24]	NNT = 2 [1; 6]	bd
	Liczba pacjentów z podniesionym tętnem (względem wartości wyjściowych) podczas maks. wysiłku	18	2/4 (50)	0/2 (0)	3,0 [0,21; 43,66]	0,5 [-0,11; 1,11]	bd

a) Próby wysiłkowe pacjentów były przeprowadzane co 3 mies. przez co najmniej 18 mies., stąd przyjęto 18-miesięczny okres obserwacji.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

c) Pomiedzy pomiarem wyjściowym a dwoma kolejnymi pomiarami.

d) Autorzy nie zdefiniowali minimalnie istotnej klinicznej różnicy (MCID, *minimally clinically important difference*) dla poprawy pułapu tlenowego.

5.1.5. Stężenie i akumulacja Gb3

W badaniu Eng 2001 u pacjentów z grupy AGL-B istotnie statystycznie częściej niż w ramieniu BSC dochodziło do uzyskania I-rzędowego punktu końcowego, jakim był brak depozytów Gb3 w śródbłonku mikronaczyń nerek. Przewagę AGL-B nad BSC odnotowano również w zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono całkowite usunięcie Gb3 z osocza oraz ze śródbłonka mikronaczyń serca (Tabela 23). Ponadto autorzy badania raportowali o istotnej statystycznie różnicy na korzyść AGL-B względem BSC w odniesieniu do depozytów Gb3 jak również procentowej zmiany Gb3 w nerkach i moczu oraz stężenia Gb3 w osoczu (Tabela 24). Na podstawie wykonanej szczegółowej biopsji skóry wykazano większą skuteczność AGL-B względem BSC w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od depozytów Gb3 oraz odsetka pacjentów wolnych od depozytów Gb3 lub z ich redukcją w komórkach śródbłonka powierzchniowych oraz głębokich naczyń włosowatych skóry (Tabela 26), jak również w odniesieniu do redukcji depozytów Gb3 w tychże komórkach (Tabela 25). Analogicznie na podstawie wyników biopsji nerek w grupie AGL-B względem BSC raportowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów wolnych od depozytów Gb3, jak również odsetek pacjentów z redukcją depozytów Gb3 o 1–3 punkty w poszczególnych typach komórek nerek, za wyjątkiem odpowiednio komórek naczyńniowych mięśni gładkich oraz podocytów (Tabela 26). Ponadto obserwowano również istotne statystycznie zmniejszenie depozytów Gb3 w grupie AGL-B względem BSC we wszystkich ocenianych podtypach komórek nerek (Tabela 25).

Tabela 23.
Liczba pacjentów wolnych od złogów Gb3 – punkty dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
Eng 2001	Liczba pacjentów wolnych od depozytów Gb3 w śródbłonku mikronaczyń w biopsji nerek	5	20/29 (69) ^b	0/29 (0)	41,00 [2,60; 647,40]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001		
	Liczba pacjentów z niewykrywalnym stężeniem Gb3 w osoczu	5	25/29 (86)	0/29 (0)	51,00 [3,25; 799,95]	NNT = 2 [2; 2]	bd		
	Liczba pacjentów wolnych od depozytów Gb3 w śródbłonku mikronaczyń w biopsji serca	5	21/29 (72)	1/29 (3)	21,00 [3,02; 145,98]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001		

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Spośród 9 pacjentów, u których nie wykazano całkowitego usunięcia depozytów Gb3 u sześciu doszło do zmniejszenia złogów Gb3, a u dwóch brak zmian względem wartości wyjściowej. Próbka jednego pacjenta zaginęła.

Tabela 24.
Zmiana depozytów Gb3 w obrębie komórek śródbłonka narządów i płynach ustrojowych – punkty ciągle w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC		p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Eng 2001	Depozyty Gb3 w komórkach śródbłonka m kronaczyń w biopsji:	nerek	5	29	0,4 (0,7)	29	2,1 (0,8)	-1,70 [-2,09; -1,31]	<0,001
		serca	5	29	0,3 (0,5)	29	1,2 (0,6)	-0,90 [-1,18; -0,62]	<0,001
		skóry	5	29	0 (0)	29	2,2 (0,7)	-2,20 [-2,45; -1,95]	<0,001
		złożony punkt końcowy ^b	5	29	0,7 (0,8)	29	5,5 (1,6)	-4,80 [-5,45; -4,15]	<0,001
	Zmiana depozytów Gb3 względem wartości wyjściowej w komórkach:	nerek	5	29	-1,6 (1,2)	29	-0,1 (1,1)	-1,50 [-2,09; -0,91]	<0,001
		serca	5	29	-0,6 (0,7)	29	0,2 (0,8)	-0,80 [-1,19; -0,41]	<0,001
		skóry	5	29	-2,1 (0,7)	29	-0,1 (1,0)	-2,00 [-2,44; -1,56]	<0,001
		złożony punkt końcowy ^b	5	29	-4,2 (1,8)	29	0,1 (2,0)	-4,30 [-5,28; -3;32]	<0,001
	Zmiana depozytów Gb3 w nerkach [%]	5	bd	-23,3 (bd) ^c	bd	42,8 (bd) ^c	nd	bd	
	Zmiana stężenia Gb3 w moczu [%]	5	bd	-34,1 (bd) ^c	bd	-6,2 (bd) ^c	nd	bd	
	Zmiana Gb3 w nerkach i moczu [%]	5	bd	-32,5 (bd) ^{cd}	bd	-48,0 (bd) ^{cd}	nd	0,003	
	Stężenie Gb3 w osoczu [ng/μl] ^e	3	bd	0 (bd) ^f	bd	11,8 (bd)	nd	<0,001	
5		bd	0 (bd) ^f	bd	10,4 (bd)	nd			

Depozyty Gb3 oceniano w czteropunktowej skali ICS (*individual and composite score*): 0 – brak lub śladowe ilości depozytów Gb3 w komórkach; 1 – pojedyncze inkluzje komórek, wywołane akumulacją złogów Gb3 w większości naczyń; 2 – pojedyncze lub wielokrotne inkluzje wywołane akumulacją złogów Gb3 w wielu miejscach wielu naczyń; 3 – wiele dużych inkluzji, wywołanych akumulacją złogów Gb3 w okolicach jąder komórkowych i granic cytoplazmatycznych, prowadzących do wybrzuszenia naczyń. W przypadku biopsji nerek stosowano zmodyfikowaną skalę ICS, w której 0 – brak inkluzji wywołanych akumulacją złogów Gb3; 1 – wiele nieznacznie widocznych ziaren wypełnionych złogami Gb3;

2 – pojedyncze lub wielokrotne agregaty ziaren ze złoгами Gb3; 3 – agregaty ziaren wypełnionych Gb3, prowadzące do zniekształcenia powierzchni komórek śródbłonka

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Dla komórek śródbłonka skóry, serca i nerek łącznie.

c) Mediana (zakres).

d) Prawdopodobnie w publikacji doszło do błędnego zaraportowania wartości median, ze względu na fakt, iż jednocześnie autorzy wskazywali na istotną statystycznie korzyść ze stosowania AGL-B nad BSC.

e) Na podstawie wartości odczytanych z wykresu.

f) Poniżej granicy wykrycia wynoszącej $<1,2$ ng/ μ l.

Tabela 25.
Zmiana depozytów Gb3 w poszczególnych podtypach komórek skóry i nerek – punkty ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p	
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Komórki skóry									
Eng 2001^a	Depozyty Gb3 na skali 0–3 w:	Komórkach śródłonka powierzchniowych naczyń włosowatych skóry	5	29	0 (0)	29	2,2 (0,7)	-2,20 [-2,45; -1,95]	bd
		Komórkach śródłonka głębokich naczyń skóry	5	26	0,2 (0,6)	26	2,2 (0,9)	-2,00 [-2,42; -1,58]	bd
		Komórkach mięśni gładkich naczyń skóry	5	6	1,2 (1,0)	5	1,2 (0,8)	0,00 [-1,06; 1,06]	bd
		Onerwiu	5	23	1,7 (0,6)	24	1,9 (0,6)	-0,20 [-0,54; 0,14]	bd
Komórki nerek									
Eng 2001^a	Depozyty Gb3 na skali 0–3 w:	Okołokanalikowych komórkach śródłonka naczyń włosowatych	5	28	0,3 (0,5)	29	2,1 (0,8)	-1,80 [-2,15; -1,45]	bd
		Kłębuszkowych komórkach śródłonka naczyń włosowatych	5	21	0 (0)	18	2,4 (0,6)	-2,40 [-2,68; -2,12]	bd
		Komórkach mezangium	5	21	0 (0)	18	1,8 (0,4)	-1,80 [-1,98; -1,62]	bd
		Komórkach śródmiąższowych	5	24	0,3 (0,5)	24	2,0 (0) ^b	-1,70 [-1,90; -1,50]	bd
		Komórkach śródłonka tętnic i tętniczek	5	23	0,1 (0,3)	23	2,8 (0,5)	-2,70 [-2,94; -2,46]	bd
		Komórkach naczyniowych mięśni gładkich	5	23	1,6 (0,7)	23	2,9 (0,3)	-1,30 [-1,61; -0,99]	bd

a) Wartości odchylenia standardowego (SD) odczytane z wykresu.

b) Na wykresie nie narysowano słupka odchylenia standardowego, w związku z powyższym przyjęto, że u wszystkich pacjentów depozyty Gb3 oceniono na 2 punkty.

Tabela 26.
Liczba pacjentów wolnych od depozytów Gb3 w różnych podtypach komórek skóry i nerek – punkty dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p ^a	
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Komórki skóry								
Eng 2001	Pacjenci wolni od depozytów Gb3 w:	Komórkach śródłonka powierzchniowych naczyń włosowatych skóry	5	29/29 (100)	1/29 (3)	19,67 [4,13; 93,63]	NNT = 2 [1; 2]	<0,001
		Komórkach śródłonka głębokich naczyń skóry	5	22/26 (85)	2/26 (8)	11,00 [2,88; 42,08]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001
		Komórkach mięśni gładkich naczyń skóry	5	1/3 (33)	0/1 (0)	1,50 [0,10; 22,62]	0,33 [-0,43; 1,10]	bd
		Onerwiu	5	1/23 (4)	1/24 (4)	1,04 [0,07; 15,72]	-0,04 [-0,11; 0,12]	bd
Eng 2001	Pacjenci wolni od depozytów Gb3 lub z redukcją liczby depozytów Gb3 w:	Komórkach śródłonka powierzchniowych naczyń włosowatych skóry	5	29/29 (100)	11/29(37)	2,57 [1,63; 4,05]	NNT = 2 [2; 3]	bd
		Komórkach śródłonka głębokich naczyń skóry	5	26/26 (100)	9/26 (36)	2,79 [1,67; 4,67]	NNT = 2 [2; 3]	bd
		Komórkach mięśni gładkich naczyń skóry	5	1/3 (33)	0/1 (0)	1,50 [0,10; 22,62]	0,33 [-0,43; 1,10]	bd
		Onerwiu	5	11/23 (46)	7/24 (30)	1,64 [0,77; 3,49]	0,19 [-0,09; 0,46]	bd
Eng 2001	Pacjenci z redukcją depozytów Gb3 względem baseline w:	Onerwiu	5	10/23 (43)	7/24 (30)	1,49 [0,68; 3,25]	0,14 [-0,13; 0,42]	bd
Komórki nerek								
Eng 2001	Pacjenci wolni od depozytów Gb3 w:	Okółokanal kowych komórkach śródłonka naczyń włosowatych	5	20/29 (69)	0/29 (0)	41,00 [2,60; 647,40]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001
		Kłębuszkowych komórkach śródłonka naczyń włosowatych	5	19/19 (100)	0/16 (0)	33,15 [2,16; 509,12]	NNT = 1 [1; 2]	<0,001
		Komórkach mezangium	5	19/19 (100)	0/16 (0)	33,15 [2,16; 509,12]	NNT = 1 [1; 2]	<0,001
		Komórkach śródmiąższowych	5	17/24 (71)	0/24 (0)	35,00 [2,22; 550,74]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001
		Komórkach śródłonka tętnic i tętniczek	5	18/21 (86)	0/22 (0)	38,68 [2,48; 603,59]	NNT = 2 [1; 2]	<0,001
		Komórkach naczyniowych mięśni gładkich	5	2/21 (10)	0/22 (0)	5,23 [0,27; 102,87]	0,10 [-0,05; 0,24]	bd

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Pacjenci z redukcją depozytów Gb3 o 1–3 pkt względem wartości wyjściowej w:	Okółokanal kowych komórkach śródbłonka naczyń włosowatych	5	25/29 (86)	11/29 (38)	2,27 [1,40; 3,70]	NNT = 3 [2; 4]	bd
	Kłębuszkowych komórkach śródbłonka naczyń włosowatych	5	19/19 (100)	5/16 (31)	3,01 [1,51; 6,01]	NNT = 2 [2; 3]	bd
	Komórkach mezangium	5	19/19 (100)	3/16 (19)	4,74 [1,86; 12,08]	NNT = 2 [1; 2]	bd
	Komórkach śródmiąższowych	5	24/24 (100)	0/24 (0)	49,00 [3,15; 762,30]	NNT = 1 [1; 2]	bd
	Komórkach śródbłonka tętnic i tętniczek	5	21/21 (100)	4/22 (19)	4,99 [2,18; 11,47]	NNT = 2 [2; 2]	bd
	Komórkach naczyniowych mięśni gładkich	5	18/21 (86)	2/22 (10)	9,43 [2,49; 35,75]	NNT = 2 [2; 2]	bd
Pacjenci z redukcją depozytów Gb3 względem wartości wyjściowej w:	Nabłonku cylindrycznym	5	6/24 (25)	1/24 (4)	6,00 [0,78; 46,14]	NNT = 5 [3; 58]	bd
	Podocytach	5	1/19 (5)	0/16 (0)	2,55 [0,11; 58,60]	0,05 [-0,09; 0,19]	bd

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

5.1.6. Ból i jakość życia

5.1.6.1. Ból

W badaniu Banikazemi 2007 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do nasilenia oraz zmiany nasilenia bólu neuropatycznego mierzonego kwestionariuszem BPI (Tabela 27). Również w badaniu Eng 2001 nie stwierdzono istotnych statystycznych różnic dla porównania AGL-B względem BSC w żadnej z ocenianych domen kwestionariusza McGilla dedykowanego ocenie bólu po 5 mies. terapii (Tabela 28).

Tabela 27.
Ocena bólu neuropatycznego –punkty ciągle w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Banikazemi 2007	Nasilenie bólu neuropatycznego (wg BPI) [pkt] ^a	24	18	2,7 (3,2)	7	4,4 (3,6)	-1,70 [-4,75; 1,35]	bd
	Zmiana bólu neuropatycznego (wg BPI) [pkt]	24	17	-0,8 (3,2)	7	0,9 (3,0)	-1,70 [-4,39; 0,99]	bd

a) Wartość końcowa.

Tabela 28.
Domeny bólu w kwestionariuszu do oceny bólu McGilla (*McGill Pain Questionnaire*) –punkty ciągle w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Domena	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Eng 2001 ^a	Ocena ogólna bólu [pkt]	5	bd	3,5 (bd)	bd	1,7 (bd)	1,80 [bd]	NS
	Domena sensoryczna [pkt]	5	bd	2,8 (bd)	bd	1,5 (bd)	1,30 [bd]	NS
	Domena emocjonalna [pkt]	5	bd	0,7 (bd)	bd	0,7 (bd)	0 [bd]	NS
	Domena wzrokowo-analogowa (VAS) [pkt]	5	bd	1,5 (bd)	bd	0,1 (bd)	1,40 [bd]	NS
	Domena natężenia bólu w trakcie badania (PPI) [pkt]	5	bd	0,8 (bd)	bd	0,6 (bd)	0,20 [bd]	NS

PPI – domena natężenia bólu w trakcie badania (*Present Pain Intensity*); VAS – domena wzrokowo-analogowa (*Visual Analog Scale*)

a) Na podstawie wartości odczytanych z wykresu.

b) Wartość raportowana przez autorów badania. W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z porównań, natomiast obserwowano istotną redukcję nasilenia bólu w każdej domenie pomiędzy wartością wyjściową i 20 tyg. w każdej z grup, za wyjątkiem domeny natężenia bólu w trakcie badania (p = 0,05).

5.1.6.2. Jakość życia

Autorzy pracy Eng 2001 nie przedstawili wyników analizy statystycznej dla porównania AGL-B względem BSC w zakresie oceny jakości życia, podano natomiast informacje, że jakość życia u pacjentów z grupy AGL-B uległa istotnej statystycznie poprawie względem wartości początkowych w dwóch domenach kwestionariusza SF-36: funkcjonowanie fizyczne (*physical role*) oraz funkcjonowanie emocjonalne (*emotional role*), podczas gdy u pacjentów z grupy BSC doszło do

poprawy w domenie funkcjonowania fizycznego (*physical role*) oraz domenie związanej z bólem. Autorzy odstąpili od prezentacji szczegółowych danych liczbowych w związku z czym niemożliwa jest ocena względnych efektów terapii.

5.1.7. Pozostałe punkty końcowe

W żadnej z zakwalifikowanych prac nie oceniono wpływu AGL-B vs BSC:

- na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego,
- na nasilenie objawów choroby.

5.1.8. Bezpieczeństwo

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGL-B a BSC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: AE ogółem, AE skutkujących przerwaniem terapii, AE skutkujących modyfikacją lub tymczasowym przerwaniem infuzji leku, a także SAE ogółem, SAE związanych z leczeniem, SAE prowadzących do przerwania badania oraz zgonów. W badaniu Eng 2001 nie raportowano występowania poważnych AE w żadnej z grup. W badaniu Banikazemi 2007 w grupie AGL-B obserwowano istotnie statystycznie częstsze niż w grupie BSC występowanie AE związanych z leczeniem, przy czym jedynie u 6% chorych zdarzenia te zostały uznane przez badaczy za ciężkie, a u 4% były przyczyną przerwania badania (Tabela 29).

Stosowanie AGL-B zamiast BSC wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: bólu głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zmęczenia, dreszczy, bólu pleców, niedokrwistości, parestezji, stłuczeń, chorób skóry, zaburzeń funkcjonowania nerek, płamicy oraz bólu pooperacyjnego. Wśród istotnie częściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE - *Treatment Emergement Adverse Event*) w grupie AGL-B znajdowały się dreszcze, gorączka, wymioty, ból klatki piersiowej, zmęczenie oraz reakcje związane z infuzją. Poszczególne zdarzenia zaliczane do SAE miały charakter zdarzeń rzadkich (nie przekraczały 4% w grupie AGL-B) a ich częstość była zbliżona do częstości raportowanej w grupie BSC. W badaniu Eng 2001 wśród AE związanych z leczeniem istotnie statystycznie częściej w grupie AGL-B niż BSC obserwowano występowanie dreszczy (*rigors*) oraz gorączki. Ponadto u pacjentów z grupy leczonej AGL-B wśród AE niezwiązanych z leczeniem istotnie statystycznie częściej raportowano ból szkieletowy niż z grupy BSC (Rozdz. C.1). U większości pacjentów, u których zastosowano leczenie AGL-B doszło do wytworzenia przeciwciał anty-AGL (Tabela 30), których obecność może być związana z większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza reakcji związanych z infuzją.

Tabela 29.
Bezpieczeństwo ogólne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI [95% CI]	
AE ogółem							
AE ogółem	Banikazemi 2007	35	51/51 (100)	30/31 (97)	1,04 [0,96; 1,13]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd
Poważne AE	Eng 2001	5	0/29 (0)	0/29 (0)	nd	nd	bd
AE skutkujące modyfikacją lub tymczasowym przerwaniem infuzji	Banikazemi 2007	35	21/51 (41)	8/31 (26)	1,60 [0,81; 3,15]	0,15 [-0,05; 0,36]	bd
AE skutkujące przerwaniem terapii	Banikazemi 2007	35	4/51 (8)	1/31 (3)	2,43 [0,28; 20,78]	0,05 [-0,05; 0,14]	bd
AE związane z leczeniem	Banikazemi 2007	35	31/51 (61)	10/31 (32)	1,88 [1,08; 3,28]	NNH = 3 [2; 13]	bd
SAE ogółem							
SAE ogółem	Banikazemi 2007	35	18/51 (35)	10/31 (32)	1,09 [0,58; 2,06]	0,03 [-0,18; 0,24]	bd
SAE związane z leczeniem	Banikazemi 2007	35	3/51 (6)	0/31 (0)	4,31 [0,23; 80,70]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
SAE prowadzące do przerwania badania	Banikazemi 2007	35	2/51 (4)	0/31 (0)	3,08 [0,15; 62,07]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
Zgony	Banikazemi 2007	35	2/51 (4)	1/31 (0)	1,22 [0,11; 12,86]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd

Tabela 30.
Przeciwciała anti-AGL w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	AGL-B
			n/N (%)
Przeciwciała IgG anti-AGL	Banikazemi 2007	35	43/63 (68) ^a
Przeciwciała anti-AGL	Eng 2001	5	24/29 (83)

a) Dane dla wszystkich pacjentów, którzy w którymkolwiek momencie badania otrzymywali AGL-B, w tym pacjentów z grupy BSC, którzy otrzymali AGL-B w fazie przedłużonej badania.

5.1.9. Podsumowanie

Do analiza klinicznej dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa AGL-B z BSC włączono 3 badania z randomizacją.

Na podstawie przeprowadzonej analizy, można stwierdzić, iż pacjenci stosujący AGL-B odnoszą istotną statystycznie korzyść polegającą na zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie, obejmujących zdarzenia nerkowe, sercowe, mózgowo-naczyniowe oraz zgony¹. Korzyść ta jest szczególnie widoczna w podgrupie pacjentów bez wyjściowego ciężkiego upośledzenia nerek (wyjściowe stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ mg/dl oraz eGFR >55 ml/min/1,73 m²). Ponadto, jak wskazują wyniki analizy skuteczności u pacjentów stosujących AGL-B dochodzi do istotnej statystycznie redukcji

¹ wyniki analizy PP, po wykluczeniu 8 pacjentów, u których stwierdzono naruszenie protokołu

białkomoczu po 6 i 12 miesiącach leczenia, co jest wskaźnikiem poprawy funkcjonowania nerek. Stosowanie AGL-B prowadzi do skutecznego usuwania złogów Gb3 z poszczególnych typów komórek serca, skóry, nerek oraz obniżenia stężenia Gb3 w osoczu, którego gromadzenie jest przyczyną postępującej niewydolności narządowej u pacjentów z chorobą Fabry'ego. Autorzy badania Banikazemi 2007 raportowali ponadto, że w grupie AGL-B istotnie statystycznie większy był odsetek pacjentów ze stabilizacją lub zmniejszeniem uszkodzeń istoty białej.

Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu AGL-B na pozostałe oceniane w badaniach punkty końcowe.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, iż AGL-B należy do interwencji o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Nie zwiększa częstości występowania AE ogółem, SAE ogółem oraz SAE związanych z leczeniem. W badanych obserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko występowania AE związanych z leczeniem, głównie reakcji związanych z infuzją, takich jak np. gorączka oraz dreszcze, przy czym jak podkreślali autorzy w większości miały one charakter łagodny i przemijający. Pacjenci stosujący AGL-B istotnie statystycznie częściej doświadczali m.in. dreszczy, gorączki, bólu klatki piersiowej, zmęczenia, wymiotów, reakcji związanych z infuzją (Tabela 31).

Tabela 31.
Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania AGL-B vs BSC w badaniach RCT

Punkt końcowy	Populacja	OB [mies.]	AGL-B vs BSC		
			Wynik	Komentarz	
Zdarzenia związane z narządami					
Złożony PK	ITT	ogólna	do 35	NS	-
	PP ^a	ogólna	do 35	IS	Na korzyść AGL-B
Złożony PK		z wyjściowym stężeniem kreatyniny ≤1,5 mg/dl	do 35	IS	Na korzyść AGL-B
		z wyjściowym eGFR >55 ml/min/1,73 m ²	do 35	IS	
		pozostałe podgrupy	do 35	NS	-
Komponenty złożonego PK analizowane indywidualnie	ogólna	do 35	NS	-	
Ocena neurologiczna					
Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem/stabilizacją WML	w wieku ≤50 lat	do 35	IS	Na korzyść AGL-B	
Pozostałe PK	ogólna, w wieku ≤50 lat	do 35	NS	-	
Ocena nerek					
Białkomocz	ogólna	6–12	IS	Na korzyść AGL-B	
	ogólna	18–36	NS	-	
Stężenie kreatyniny	ogólna	do 35	NS	-	
eGFR	ogólna	do 35	NS	-	
Próba wysiłkowa					
Odsetek pacjentów z poprawą pułapu tlenowego	ogólna	18	IS	Na korzyść AGL-B	

Punkt końcowy	Populacja	OB [mies.]	AGL-B vs BSC		
			Wynik	Komentarz	
Pozostałe wyniki próby wysiłkowej	ogólna	18	NS	-	
Stężenie i akumulacja Gb3					
Usuwanie złogów Gb3 z:	złożony PK	ogólna	5	IS	Na korzyść AGL-B
	serca	ogólna	5	IS	
	skóry	ogólna	5	IS	
	nerek	ogólna	5	IS	
	osocza	ogólna	5	IS	
Ból i jakość życia					
Jakość życia (SF-36)	ogólna	5		bd	
Ból ^b	ogólna	5	NS	-	
	ogólna	24	NS	-	
Bezpieczeństwo ogólne					
AE	ogółem	ogólna	35	NS	-
	związane z leczeniem	ogólna	35	IS	Na niekorzyść AGL-B
SAE	ogółem	ogólna	35	NS	-
	związane z leczeniem	ogólna	35	NS	-
Bezpieczeństwo szczegółowe					
AE szczegółowe	dreszcze, gorączka	ogólna	5	IS	Na niekorzyść AGL-B
	ból głowy, dreszcze, ból pleców, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmęczenie, niedokrwistość, parestezje, stłuczenia, choroby skóry, zaburzenia funkcjonowania nerek, płamica, ból pooperacyjny	ogólna	35	IS	
	pozostałe	ogólna	35	NS	
TEAE szczegółowe	dreszcze, gorączka, wymioty, ból klatki piersiowej, zmęczenie, reakcje zw. z infuzją	ogólna	35	IS	Na niekorzyść AGL-B
	pozostałe	ogólna	35	NS	-

a) W analizie PP nie uwzględniono 8 pacjentów, u których doszło do naruszenia protokołu.

b) Ocena dla wszystkich punktów końcowych.

5.2. Wyniki dla porównania AGL-B vs AGL-A

5.2.1. Zdarzenia związane z narządami

Wyniki badania Sirrs 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stosującymi AGL-B oraz AGL-A w obrębie złożonego punktu końcowego, oceniającego częstość zdarzeń związanych z narządami (Tabela 32, Wykres 5). Powyższy wynik należy interpretować

z ostrożnością, mając na uwadze fakt, iż badanie Sirrs 2014 jest obecnie badaniem w toku i nie uzyskało jeszcze wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic.

Tabela 32.
Zdarzenia związane z narządami w badaniu Sirrs 2014

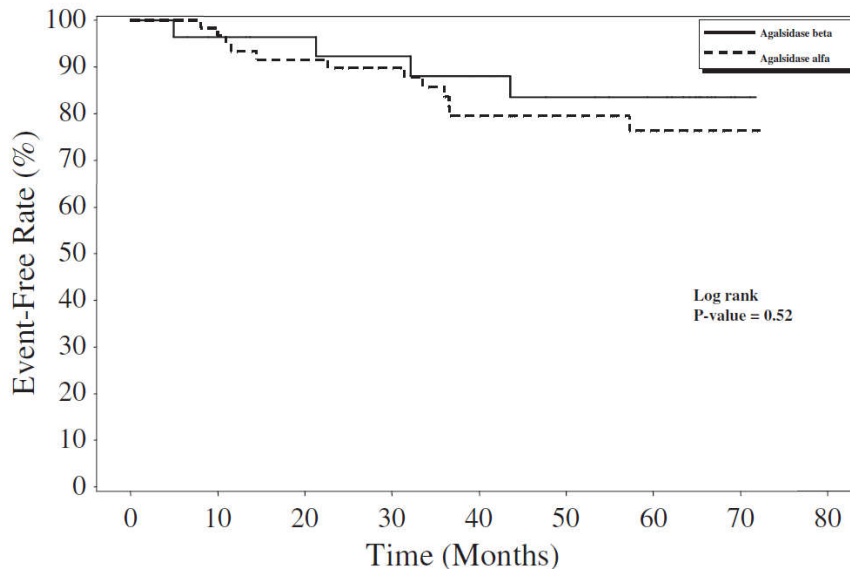
Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Sirrs 2014 ^b	Złożony punkt końcowy ^b	6,7	4/30 (13)	12/62 (19)	0,69 [0,24; 1,96] ^c	-0,06 [-0,22; 0,10]	0,57

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Złożony punkt końcowy: rozwój końcowego stadium choroby nerek lub spadek GFR o $\geq 50\%$ utrzymujący się >30 dni bez wyraźnej przyczyny lub zdarzenia sercowo-naczyniowe (wszczepienie rozrusznika lub innego dosercowego urządzenia, pomostowanie aortalno-wieńcowe, wymiana zastawek, angioplastyka wieńcowa lub założenie stentów, kardiowersja, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu niestabilnej dławicy piersiowej/ostrego zespołu wieńcowego, zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, tachy- lub bradyarytmia, bloku serca, zatrzymania akcji serca), zdarzenia naczyniowo-mózgowe (TIA lub udar udokumentowane przez neurologa lub nagła utrata słuchu) lub śmierć.

c) Raportowana przez autorów wartość HR dla AGL-B vs AGL-A równy 0,76; p = 0,67.

Wykres 5.
Krzywa Kaplana-Maiera dla odsetka pacjentów bez zdarzeń w badaniu Sirrs 2014



Number at risk

Agalsidasebeta	30	26	23	22	20	17	14	2
Agalsidasealfa	62	59	50	47	38	30	22	4

5.2.2. Ocena nerek

W badaniu Sirrs 2014 wskazano na brak różnic (nie określono istotności statystycznej) pomiędzy grupami stosującymi AGL-B oraz AGL-A w odniesieniu do zmiany eGFR oraz białkomoczu, przy czym nie podano szczegółowych wartości liczbowych (dane po 8 latach obserwacji dla 46 pacjentów z grupy AGL-B oraz 69 pacjentów z grupy AGL-A).

5.2.3. Ocena serca

W badaniu Sirrs 2014 wskazano na brak różnic (nie określono istotności statystycznej) pomiędzy grupami stosującymi AGL-B oraz AGL-A w odniesieniu do zmiany indeksu masy lewej komory (LVMI), przy czym nie podano szczegółowych wartości liczbowych (dane po 8 latach obserwacji dla 46 pacjentów z grupy AGL-B oraz 69 pacjentów z grupy AGL-A).

5.2.4. Pozostałe punkty końcowe

W zakwalifikowanym badaniu dla porównania AGL-B vs AGL-A nie oceniano:

- zaburzeń neurologicznych,
- wyników próby wysiłkowej,
- nasilenia objawów choroby,
- stężenia i akumulacji Gb3,
- bólu i jakości życia.

5.2.5. Bezpieczeństwo

W badaniu Sirrs 2014 nie obserwowano różnic (nie określono istotności statystycznej) w częstości raportowania w odniesieniu do SAE ogółem pomiędzy grupami AGL-B i AGL-A po 2 latach, przy czym w badaniu nie podano czy powyższa informacja odnosi się wyłącznie do zrandomizowanej kohorty oraz nie przedstawiono szczegółowych wartości liczbowych.

5.2.6. Podsumowanie

Analiza kliniczna dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa AGL-B z AGL-A została przeprowadzona na podstawie 1 niezakończonego dotąd badania z randomizacją o ograniczonej mocy statystycznej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGL-B oraz AGL-A w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, jakim jest częstość występowania zdarzeń związanych z narządami. W przypadku pozostałych punktów końcowych autorzy wskazywali na brak różnic w odniesieniu do parametrów nerkowych, sercowych i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianymi interwencjami, przy czym nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ – NA PODSTAWIE BADAŃ NRCT

6.1. Wyniki dla porównania AGL-B vs BSC

6.1.1. Ocena serca

Wyniki analizy dla populacji ogólnej badań

W badaniu Germain 2013 pacjenci z grupy AGL-B znajdowali się istotnie statystycznie częściej w pierwszym kwartylu nachylenia linii regresji dla masy lewej komory niż pacjenci z grupy BSC, co oznacza, iż niekorzystny klinicznie przyrost masy lewej komory był w grupie pacjentów leczonych AGL-B istotnie statystycznie wolniejszy. Jednocześnie raportowane przez autorów badania prawdopodobieństwo szybkiego przyrostu lewej komory (kwartyl Q4) w grupie BSC było większe niż u pacjentów z grupy AGL-B (OR = 3,43 [1,05; 11,22], p = 0,04) (Tabela 33).

W badaniu Niemann 2010 nie obserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic dla porównania AGL-B vs BSC w żadnym z ocenianych parametrów prawej komory serca (Tabela 34). Ponadto u żadnego pacjenta z badania Niemann 2010 nie zaobserwowano zwłóknień prawej komory serca mierzonych na podstawie obecności późnego wzmocnienia w MRI.

W badaniu Collin 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do większości parametrów opisujących funkcjonowanie naczyń krwionośnych. Wyjątek pod tym względem stanowią roczne zmiany średnicy tętnicy szyjnej zewnętrznej oraz wewnętrznej w rozkurczu, dla których wzrost był istotnie statystycznie mniejszy w grupie AGL-B niż BSC. Ponadto u pacjentów z grupy AGL-B obserwowano istotny statystycznie mniejszy spadek ciśnienia krwi w tętnicy ramiennej względem grupy BSC (Tabela 35).

Tabela 33.
Liczba pacjentów zależnie od rodzaju nachylenia linii regresji dla masy lewej komory (LVM) w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p	
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Germain 2013	Pacjenci z nachyleniem linii regresji dla masy lewej komory (LVM) w kwartylu:	Q1	bd	33/115 (27)	7/48 (15)	1,97 [0,94; 4,14]	NNT = 8 [4; 88]	bd
		Q2	bd	28/115 (24)	13/48 (27)	0,90 [0,51; 1,58]	-0,03 [-0,18; 0,12]	bd
		Q3	bd	28/115 (24)	13/48 (27)	0,90 [0,51; 1,58]	-0,03 [-0,18; 0,12]	bd
		Q4	bd	26/115 (23)	15/48 (31)	0,72 [0,42; 1,24] ^a	-0,09 [-0,24; 0,07]	bd

Q1 – najmniejsze nachylenie linii regresji; Q4 – największe nachylenie linii regresji. Im większe nachylenie linii regresji, tym większy przyrost masy lewej komory (LVM) w danym punkcie czasowym (bardziej niekorzystne).

a) Prawdopodobieństwo szybkiego przyrostu masy lewej komory (kwartyl Q4) raportowane przez autorów badania było 3,4-razy większe u chorych nieleczonych niż u pacjentów z grupy AGL-B (OR = 3,43 [1,05; 11,22]; p = 0,0415)

Tabela 34.
Parametry echokardiograficzne prawej komory serca w badaniu Niemann 2010 w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Niemann 2010	Wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory (RVEDD) [mm]	bd ^b	57	29,9 (4,4)	18	27,2 (3,2)	2,70 [0,83; 4,57]	NS
	Grubość ściany prawej komory (RVWT) [mm] ^c	bd ^b	57	6,7 (1,5)	18	5,2 (1,3)	1,50 [0,78; 2,22]	NS
	Wychylenie skurczowe pierścienia trójdzielnego (TAPSE) [mm]	bd ^b	57	21,5 (4,7)	18	24,4 (5,7)	-2,90 [-5,80; 0,002]	NS
	Ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (sPAP) [mmHg]	bd ^b	57	26,0 (8,0)	18	23,2 (8,3)	2,80 [-1,56; 7,16]	NS
	Ośrodkowe ciśnienie żyłne (CVP) [mmHg]	bd ^b	57	4,2 (1,7)	18	3,9 (1,0)	0,30 [-0,34; 0,94]	NS
	Tempo szczytowego skurczowego odkształcenia podłużnego prawej komory (S _{r_{sysrv}}) [s ⁻¹] ^c	bd ^b	57	2,1 (0,8)	18	2,6 (0,6)	-0,50 [-0,85; -0,15]	NS
	Szczytowe skurczowe odkształcenie podłużne prawej komory (S _{sysrv}) [%]	bd ^b	57	32 (12)	18	40 (8)	-8,00 [-12,83; -3,17]	NS

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Mediana okresu obserwacji w grupie leczonej AGL-B wynosiła 3,4 (1,9) lat, natomiast w grupie pacjentów nieleczonych (BSC) 2,3 (1,6) lat.

c) W wartościach wyjściowych obserwowano IS różnice pomiędzy grupami.

Tabela 35.
Parametry tętnic w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p	
			N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]		
Ogólne									
Collin 2012	Zmiana ciśnienia krwi tętnicy ramiennej [mmHg/rok]	bd ^a	30	-0,3 (0,3)	16	-5,0 (2,13)	4,70 [0,48; 8,92]	bd	
	Duże tętnice								
	Zmiana prędkości fali tętna [m/s/rok]	bd ^a	30	-0,53 (0,12) ^b	16	-0,13 (0,54)	-0,40 [-1,48; 0,68]	bd	
	Zmiana ciśnienia tętnicy szyjnej [mmHg/rok]	bd ^a	30	0,7 (0,8)	16	-2,1 (3,2)	2,80 [-3,66; 9,26]	bd	
	Zmiana grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej [μm/rok]	bd ^a	30	18,4 (5,8)	16	29,0 (35,5)	-10,60 [-81,10; 59,90]	bd	
Zmiana zewnętrznej średnicy tętnicy szyjnej w czasie rozkurczu [mm/rok]	bd ^a	30	0,02 (0,02)	16	0,34 (0,11)	-0,32 [-0,54; -0,10]	bd		

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	
	Zmiana wewnętrznej średnicy tętnicy szyjnej w czasie rozkurczu [mm/rok]	bd ^a	30	-0,02 (0,02)	16	0,26 (0,14)	-0,28 [-0,56; -0,003]	bd
	Zmiana powierzchni przekroju ściany tętnicy szyjnej [mm ² /rok]	bd ^a	30	0,45 (0,14)	16	1,3 (0,6)	-0,85 [-2,06; 0,36]	bd
	Zmiana przekrojowej rozciągliwości tętnicy szyjnej [kPa ⁻¹ x 10 ⁻³ /rok]	bd ^a	30	-1 (1)	16	-5 (6)	4,00 [-7,92; 15,92]	bd
	Zmiana naprężenia obwodowego tętnicy szyjnej [kPa/rok]	bd ^a	30	-1,7 (0,6)	16	-3,2 (3,5)	1,50 [-5,46; 8,46]	bd
Średnie tętnice								
	Zmiana ciśnienia tętnicy promieniowej [mmHg/rok]	bd ^a	30	-0,02 (0,47)	16	4,1 (3,9)	-4,12 [-11,82; 3,58]	bd
	Zmiana grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy promieniowej [μm/rok]	bd ^a	30	1,8 (3,3)	16	-0,6 (2,8)	2,40 [-6,08; 10,88]	bd
	Zmiana zewnętrznej średnicy tętnicy promieniowej w czasie rozkurczu [mm/rok]	bd ^a	30	-0,04 (0,02)	16	0,07 (0,10)	-0,11 [-0,31; 0,09]	bd
	Zmiana wewnętrznej średnicy tętnicy promieniowej w czasie rozkurczu [mm/rok]	bd ^a	30	-0,05 (0,02)	16	0,07 (0,14)	-0,12 [-0,40; 0,16]	bd
	Zmiana powierzchni przekroju ściany tętnicy promieniowej [mm ² /rok]	bd ^a	30	-0,04 (0,05)	16	0,04 (0,12)	-0,08 [-0,33; 0,17]	bd
	Zmiana przekrojowej rozciągliwość tętnicy promieniowej [kPa ⁻¹ x 10 ⁻³ /rok]	bd ^a	30	0,54 (0,41)	16	-1,2 (1,1)	1,74 [-0,56; 4,04]	bd
	Zmiana naprężenia obwodowego tętnicy promieniowej [kPa/rok]	bd ^a	30	-1,7 (0,8)	16	-1,4 (5,1)	-0,30 [-10,42; 9,82]	bd

a) Średnia okresu obserwacji wynosiła 4,5 (0,4) lat w grupie leczonej AGL-B oraz 2,6 (1,6) lat w grupie nieleczonej.

b) Wartość skorygowana o średnie ciśnienie krwi.

Wyniki analizy w podgrupach

W badaniu Germain 2013 w grupach wiekowych 18–29 lat, 30–39 lat oraz 40–49 lat generalnie obserwowano numerycznie mniejszą masę lewej komory u pacjentów leczonych AGL-B niż BSC, natomiast u pacjentów w grupie wiekowej ≥ 50 lat zaobserwowano odwrotną tendencję, przy czym z uwagi na brak miar rozrzutu nie przeprowadzono analizy statystycznej (Tabela 36). U pacjentów z grupy wiekowej 18–29 lat leczonych AGL-B w kolejnych latach dochodziło do zmniejszania masy lewej komory względem pacjentów z grupy BSC, a różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). U pacjentów z grup wiekowych 30–39 lat oraz 40–49 lat roczny przyrost masy lewej komory również był mniejszy u pacjentów z grupy AGL-B niż u chorych z grupy BSC, jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. U pacjentów z grupy wiekowej ≥ 50 lat roczny przyrost masy lewej komory był numerycznie większy w grupie AGL-B niż BSC, a różnica ta nie była istotna statystycznie (Tabela 37). W badaniu Niemann 2011 nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic w ocenianych parametrach sercowych w porównywanych grupach u pacjentów bez objawów kardiomiopatii (Tabela 38).

Tabela 36.
Masa lewej komory (LVM) w podgrupach wiekowych

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [lata]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Germain 2013	Masa lewej komory (LVM) [g] ^a	18–29 lat	1	31	205 (bd)	15	218 (bd)	-13,00 [bd]	bd
			2	31	200 (bd)	15	223 (bd)	-23,00 [bd]	bd
			3	31	198 (bd)	15	229 (bd)	-31,00 [bd]	bd
			4	31	193 (bd)	15	234 (bd)	-41,00 [bd]	bd
			5	31	190 (bd)	15	239 (bd)	-49,00 [bd]	bd
		30–39 lat	1	44	239 (bd)	17	238 (bd)	1,00 [bd]	bd
			2	44	243 (bd)	17	247 (bd)	-4,00 [bd]	bd
			3	44	245 (bd)	17	253 (bd)	-8,00 [bd]	bd
			4	44	249 (bd)	17	264 (bd)	-15,00 [bd]	bd
			5	44	252 (bd)	17	270 (bd)	-18,00 [bd]	bd
		40–49 lat	1	23	315 (bd)	7	369 (bd)	-54,00 [bd]	bd
			2	23	317 (bd)	7	378 (bd)	-61,00 [bd]	bd
			3	23	320 (bd)	7	385 (bd)	-65,00 [bd]	bd
			4	23	323 (bd)	7	397 (bd)	-74,00 [bd]	bd
			5	23	326 (bd)	7	407 (bd)	-81,00 [bd]	bd
		≥ 50 lat	1	17	339 (bd)	9	306 (bd)	33,00 [bd]	bd
			2	17	346 (bd)	9	307 (bd)	39,00 [bd]	bd
			3	17	354 (bd)	9	308 (bd)	46,00 [bd]	bd
			4	17	364 (bd)	9	309 (bd)	55,00 [bd]	bd

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [lata]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
			5	17	371 (bd)	9	bd	bd	bd

a) Na podstawie wartości odczytanych z wykresów linii regresji poszczególnych podgrup. Dane dla jedenastu pacjentów znajdują się w obydwu grupach, ze względu na fakt, iż posiadali oni wyniki dla co najmniej dwóch lat zarówno w okresie leczenia AGL-B, jak i w okresie bez leczenia.

Tabela 37.
Zmiana masy lewej komory (LVM) w g/rok w podgrupach wiekowych

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [lata]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p ^a	p ^b
				N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD (SE) ^a		
Germain 2013	Zmiana masy lewej komory (LVM) [g/rok]	18–29 lat	bd	31	-3,6 (1,62)	15	9,5 (2,36)	-13,0 (2,72)	<0,0001	0,170
		30–39 lat	bd	44	2,8 (2,20)	17	8,4 (3,55)	-5,6 (4,12)	0,1760	
		40–49 lat	bd	23	3,4 (2,87)	7	13,4 (6,63)	-10,0 (7,21)	0,1691	
		≥50 lat	bd	17	7,7 (4,48)	9	0,4 (9,41)	7,3 (10,33)	0,4843	

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość p dla testu interakcji.

Tabela 38.
Parametry echokardiograficzne serca w podgrupie pacjentów bez kardiomiopatii

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [lata]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p ^a
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95% CI) ^a	
Niemann 2011	Fracja wyrzutowa (EF) [%]	CM (-)	2,9 ^b	6	62 (3)	10	66 (5)	-4,00 [-7,92; -0,08]	NS
	Fracja skracania wymiaru lewej komory (FS) [%]		2,9 ^b	6	37 (6)	10	40 (3)	-3,00 [-8,15; 2,15]	NS
	Grubość ściany lewej komory (LVWT) [mm]		2,9 ^b	6	9,5 (1,4)	10	8,3 (1,5)	1,20 [-0,26; 2,66]	NS
	Wskaźnik sprawności mięśnia sercowego (Tei Index)		2,9 ^b	6	0,47 (0,08)	10	0,47 (0,12)	0,00 [-0,10; 0,10]	NS

CM (-) – pacjenci bez kardiomiopatii

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,9 (1,9) lat.

6.1.2. Ból i jakość życia

6.1.2.1. Jakość życia

W badaniu Żuraw 2011 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do poszczególnych domen jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza SF-36 (Tabela 39). W obydwu ocenianych grupach uzyskano taki sam numerycznie ogólny wynik jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-VAS (Tabela 40). W przypadku ogólnego wyniku jakości życia wg EQ-5D uzyskano nieco wyższe wartości średnie u pacjentów z grupy AGL-B niż BSC, jednakże z uwagi na brak miary rozrzutu wnioskowanie o istotności statystycznej zaobserwowanej różnicy nie

jest możliwe (Tabela 40). Analiza szczegółowych domen kwestionariusza EQ-5D wskazuje, iż pacjenci z grupy AGL-B istotnie statystycznie rzadziej doświadczali krańcowego bólu niż pacjenci z grupy BSC, natomiast częściej umiarkowanego bólu. Różnica w bólu ogółem nie była istotna statystycznie pomiędzy grupami (Tabela 41).

Tabela 39.
Jakość życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Domena SF-36	OB ^a [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Żuraw 2011	Funkcjonowanie fizyczne [pkt]	bd	12	67,9 (20,4)	6	71,7 (31,9)	-3,80 [-31,81; 24,21]	bd
	Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego [pkt]	bd	12	50,0 (41,3)	6	45,8 (51,0)	4,20 [-42,82; 51,22]	bd
	Dolegliwości bólowe [pkt]	bd	12	41,7 (22,1)	6	45,0 (32,1)	-3,30 [-31,87; 25,27]	bd
	Ogólne poczucie zdrowia [pkt]	bd	12	66,7 (11,3)	6	61,7 (14,4)	5,00 [-8,18; 18,18]	bd
	Witalność [pkt]	bd	12	53,3 (8,9)	6	50,0 (11,0)	3,30 [-6,84; 13,44]	bd
	Funkcjonowanie społeczne [pkt]	bd	12	46,9 (12,1)	6	41,7 (12,9)	5,20 [-7,19; 17,59]	bd
	Ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych [pkt]	bd	12	61,1 (44,6)	6	83,3 (40,8)	-22,20 [-63,46; 19,06]	bd
	Poczucie zdrowia psychicznego [pkt]	bd	12	62,0 (8,9)	6	53,3 (12,8)	8,70 [-2,71; 20,11]	bd

a) Brak okresu obserwacji, badanie zaprojektowano jako badanie przekrojowe.

Tabela 40.
Jakość życia wg kwestionariuszy EQ-5D i EQ-VAS w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB ^a [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Żuraw 2011	Indeks EQ-5D [pkt]	bd	14	0,80 (bd)	6	0,58 (bd)	0,22 (bd)	bd
	EQ-VAS [pkt]	bd	14	65 (bd)	6	65 (bd)	0 (bd)	bd

a) Brak okresu obserwacji, badanie zaprojektowano jako badanie przekrojowe.

Tabela 41.
Jakość życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Domena EQ-5D	OB ^a [mies.]	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Mobilność	Umiarkowane problemy	bd	7/14 (50)	2/6 (33)	1,50 [0,43; 5,22]	0,17 [-0,29; 0,63]	bd
	Krańcowe problemy	bd	0/14 (0)	0/6 (0)	nd	nd	bd
	Jakiegokolwiek problemy	bd	7/14 (50)	2/6 (33)	1,50 [0,43; 5,22]	0,17 [-0,29; 0,63]	bd
Samoobsługa	Umiarkowane problemy	bd	2/14 (14)	0/6 (0)	2,33 [0,13; 42,44]	0,14 [-0,13; 0,41]	bd
	Krańcowe problemy	bd	0/14 (0)	1/6 (17)	0,16 [0,01; 3,36]	-0,17 [-0,48; 0,15]	bd
	Jakiegokolwiek problemy	bd	2/14 (14)	1/6 (17)	0,86 [0,09; 7,75]	-0,02 [-0,37; 0,33]	bd
Żuraw 2011 Zwykłe codzienne aktywności	Umiarkowane problemy	bd	6/14 (43)	1/6 (17)	2,57 [0,39; 17,00]	0,26 [-0,13; 0,66]	bd
	Krańcowe problemy	bd	0/14 (0)	1/6 (17)	0,16 [0,01; 3,36]	-0,17 [-0,48; 0,15]	bd
	Jakiegokolwiek problemy	bd	6/14 (43)	2/6 (33)	1,29 [0,36; 4,64]	0,10 [-0,36; 0,55]	bd
Ból/dyskomfort	Umiarkowane problemy	bd	12/14 (86)	2/6 (33)	2,57 [0,81; 8,13]	NNH = 1 [1; 9]	bd
	Krańcowe problemy	bd	1/14 (7)	3/6 (50)	0,14 [0,02; 1,11]	NNT = 3 [2; 158]	bd
	Jakiegokolwiek problemy	bd	13/14 (93)	5/6 (83)	1,11 [0,76; 1,64]	0,10 [-0,23; 0,42]	bd
Lęk/depresja	Umiarkowane problemy	bd	9/14 (64)	3/6 (50)	1,29 [0,53; 3,13]	0,14 [-0,33; 0,62]	bd
	Krańcowe problemy	bd	0/14 (0)	0/6 (0)	nd	nd	bd
	Jakiegokolwiek problemy	bd	9/14 (64)	3/6 (50)	1,29 [0,53; 3,13]	0,14 [-0,33; 0,62]	bd

a) Brak okresu obserwacji, badanie zaprojektowano jako badanie przekrojowe.

6.1.3. Stężenie i akumulacja Gb3

W badaniu Nowak 2018 stężenie lyso-Gb3 w osoczu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 42.
Stężenie lyso-Gb3 w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	p
			N	Średnia (SD) ^a	N	Średnia (SD) ^a	MD [95% CI]	
Nowak 2018	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu [ng/ml]	bd	3	39,93 (48,23)	19	22,69 (39,95)	17,24 [-40,22; 74,70]	bd

a) Obliczenia własne

6.1.4. Pozostałe punkty końcowe

W zakwalifikowanych badaniach dla porównania AGL-B vs BSC nie dokonano oceny:

- zdarzeń związanych z narządami,
- neurologicznej,
- funkcjonowania nerek,
- wyników próby wysiłkowej,
- nasilenia objawów choroby,
- bólu.

6.1.5. Bezpieczeństwo

W zakwalifikowanych pracach nie raportowano danych dotyczących bezpieczeństwa terapii.

6.1.6. Podsumowanie

Analiza kliniczna dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa AGL-B z BSC została przeprowadzona na podstawie 6 badań nierandomizowanych.

Wyniki analizy skuteczności wskazują, iż stosowanie AGL-B wiąże się z wolniejszym przyrostem masy lewej komory w populacji ogólnej, na co wskazuje istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w kwartylu Q1 nachylenia linii regresji dla masy lewej komory oraz raportowany przez autorów istotnie statystycznie szybszy przyrost masy lewej komory u pacjentów nieleczonych (większy odsetek pacjentów w kwartylu Q4). Szczególnie widoczny wpływ na zapobieganie niekorzystnemu klinicznie przyrostowi masy lewej komory stwierdzono w grupie wiekowej 18–29 lat, w której następował istotny statystycznie spadek LVM u pacjentów leczonych AGL-B względem pacjentów nieleczonych przyczynowo. Ponadto u pacjentów leczonych AGL-B stwierdzono istotnie statystycznie mniejszy

spadek ciśnienia krwi oraz mniejszy przyrost wewnętrznej oraz zewnętrznej średnicy tętnicy szyjnej, wskazujących na korzyść stosowania AGL-B. W przypadku pozostałych ocenianych parametrów sercowo-naczyniowych nie obserwowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W ramach ocenianej jakości życia, u pacjentów leczonych AGL-B stwierdzono istotnie statystycznie rzadsze występowanie dolegliwości bólowych o maksymalnym natężeniu (raportowane jako krańcowe problemy w domenie bólu kwestionariusza jakości życia SF-36), natomiast częstsze występowanie dolegliwości o umiarkowanym nasileniu niż w przypadku pacjentów nieleczonych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniu lyso-Gb3 w osoczu pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 43).

W żadnym z zakwalifikowanych badań nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

Tabela 43.
Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania AGL-B vs BSC w badaniach nRCT

Punkt końcowy	Populacja	OB [lata]	AGL-B vs BSC	
			Wynik	Komentarz
Ocena serca				
Przyrost masy lewej komory (LVM)	ogólna	bd	IS	Na korzyść AGL-B
	w wieku 18–29	bd	IS	Na korzyść AGL-B
Ciśnienie krwi tętnicy ramiennej	ogólna	bd ^a	IS	Na korzyść AGL-B
Średnica zewnętrzna tętnicy szyjnej w rozkurczu	ogólna	bd ^a	IS	Na korzyść AGL-B
Średnica wewnętrzna tętnicy szyjnej w rozkurczu	ogólna	bd ^a	IS	Na korzyść AGL-B
Pozostałe PK	ogólna / podgrupy	nd	NS	-
Ból i jakość życia				
Ból (SF-36)	ogólna	bd	IS	Na korzyść AGL-B
Pozostałe PK	ogólna	bd	NS / bd	-
Stężenie i akumulacja Gb3				
Stężenie lyso-Gb3 w osoczu	ogólna	bd	NS	-

a) Średnia okresu obserwacji wynosiła 4,5 (0,4) lat w grupie leczonej AGL-B oraz 2,6 (1,6) lat w grupie nieleczonej.

6.2. Wyniki dla porównania AGL-B vs AGL-A

6.2.1. Zdarzenia związane z narządami

W badaniu Weidemann 2014 nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGL-B i AGL-A w odniesieniu do wybranych zdarzeń takich jak TIA, przeszczep nerek, wszczepienie rozrusznika/ICD oraz duszność. Co istotne, u żadnego pacjenta nie obserwowano występowania istotnych klinicznie zdarzeń, takich jak przeszczep serca, czy udar podczas pierwszego roku obserwacji

(Tabela 44). W badaniu Arends 2018 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem AGL-B i AGL-A dla zdarzeń kardiologicznych, neurologicznych, nerkowych i zgonów – raportowana przez autorów wartość HR dla złożonego punktu końcowego dla porównania AGL-B vs AGL-A nie była istotna statystycznie (HR = 1,02 [0,56; 1,82]; p = 0,95). (Tabela 44, Wykres 7). Także raportowana przez autorów badania Wyatt 2012 wartość HR dla porównania AGL-B vs AGL-A w odniesieniu do częstości występowania udarów/TIA wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (HR = 1,41 [0,38; 5,25]; p = 0,61) (Wykres 6).

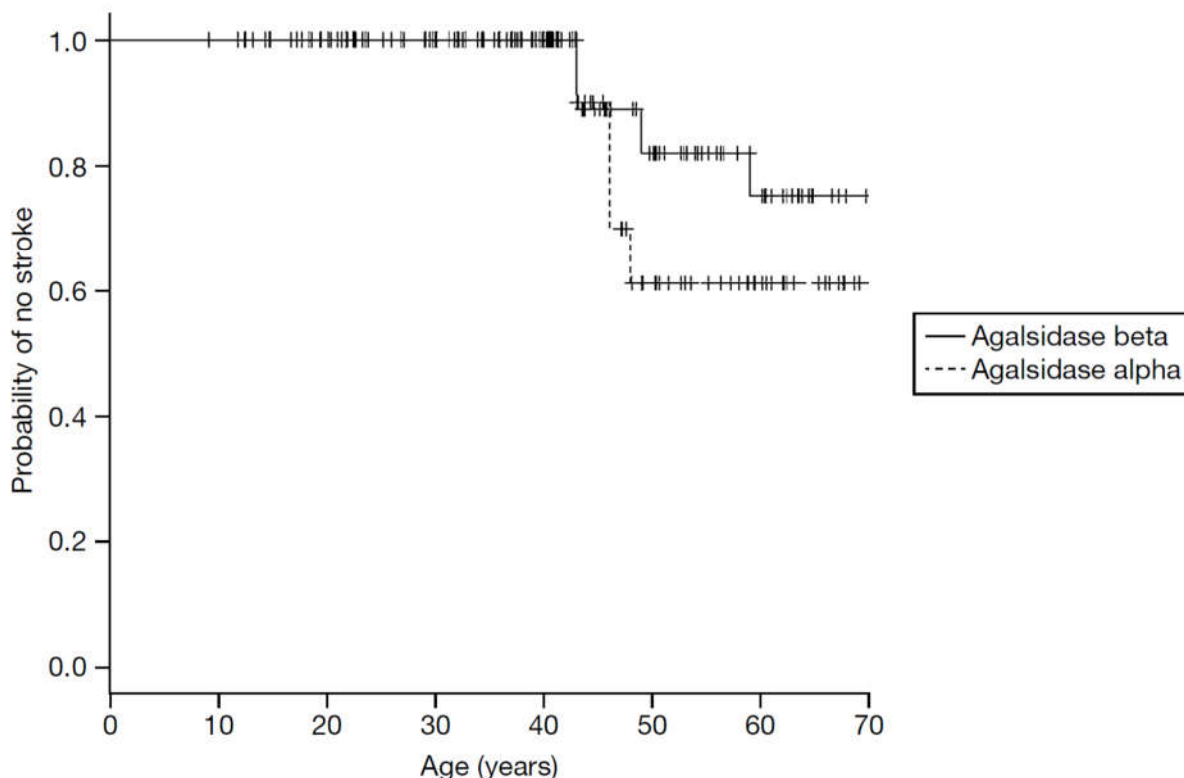
Tabela 44.
Zdarzenia związane z narządami w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Weidemann 2014	Udar/TIA	0	2/23 (9)	1/28 (4)	2,43 [0,24; 25,18]	0,05 [-0,08; 0,19]	bd
		2	2/23 (9)	2/28 (7)	1,22 [0,19; 7,98]	0,02 [-0,13; 0,17]	bd
	Dializowanie	0	6/38 (16)	5/38 (13)	1,20 [0,40; 3,60]	0,03 [-0,13; 0,18]	bd
		1	7/38 (18)	5/38 (13)	1,40 [0,49; 4,02]	0,05 [-0,11; 0,22]	bd
		2	8/23 (35)	5/34 (15)	2,37 [0,88; 6,33]	0,20 [-0,03; 0,43]	bd
	Przeszczep nerek	0	1/38 (3)	3/38 (3)	0,33 [0,04; 3,06]	-0,05 [-0,15; 0,05]	bd
		1	1/38 (3)	3/38 (8)	0,33 [0,04; 3,06]	-0,05 [-0,15; 0,05]	bd
		2	4/23 (17)	3/34 (9)	1,97 [0,49; 8,00]	0,09 [-0,10; 0,27]	bd
	Wszczepienie rozrusznika/ICD	0	3/23 (13)	2/32 (6)	2,09 [0,38; 11,51]	0,07 [-0,09; 0,23]	bd
		2	4/23 (17)	3/32 (9)	1,86 [0,46; 7,51]	0,08 [-0,10; 0,27]	bd
	Duszność	0	1/38 (3)	0/38 (0)	3,00 [0,13; 71,40]	0,03 [-0,04; 0,10]	bd
		1	1/38 (3)	0/38 (0)	3,00 [0,13; 71,40]	0,03 [-0,04; 0,10]	bd
	Wszczepienie rozrusznika	0	5/38 (13)	1/38 (3)	5,00 [0,61; 40,81]	0,11 [-0,01; 0,22]	bd
		1	5/38 (13)	3/38 (8)	1,67 [0,43; 6,49]	0,05 [-0,08; 0,19]	bd
	Przeszczep serca	0	0/38 (0)	0/38 (0)	nd	nd	bd
		1	0/38 (0)	0/38 (0)	nd	nd	bd
	Udar	0	0/38 (0)	0/38 (0)	nd	nd	bd
		1	0/38 (0)	0/38 (0)	nd	nd	bd
	TIA	0	1/38 (0)	0/38 (0)	3,00 [0,13; 71,40]	0,03 [-0,04; 0,10]	bd
		1	0/38 (0)	2/38 (5)	0,20 [0,01; 4,03]	-0,05 [-0,14; 0,03]	bd
Arends 2018	Złożony punkt końcowy ^a	4,9	38/139 (27)	65/248 (26)	1,04 [0,74; 1,47]	0,01 [-0,08; 0,10]	bd

ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (*implantable cardioverter-defibrillator*); TIA – epizod przejściowego niedokrwienia mózgu (*transient ischaemic attack*)

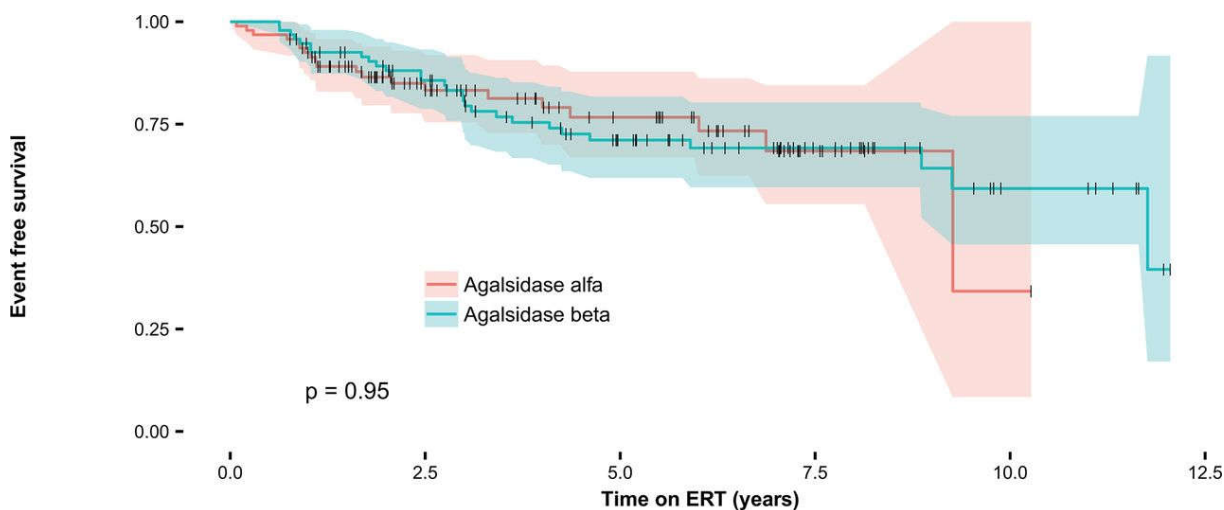
a) Definiowany jako wystąpienia zdarzenia sercowego, neurologicznego, nerkowego lub zgonu.

Wykres 6.
Krzywa Kaplana-Maiera dla ryzyka udaru/TIA w zależności od wieku oraz rodzaju ERT w badaniu Wyatt 2012



Wartość HR dla porównania AGL-B vs AGL-A raportowana przez autorów badania wynosi 1,41 [0,38; 5,25]; $p = 0,61$. Liczba pacjentów w grupie AGL-B = 121, AGL-A = 90.

Wykres 7
Krzywa Kaplana-Maiera uwzględniająca dopasowanie ze względu na indeks skłonności PSM dla pierwszego zdarzenia (nerkowego, sercowego, neurologicznego lub śmierci) w badaniu Arends 2018



Agalsidase alfa	94	48	30	7	1	0
Agalsidase beta	94	72	44	24	8	0

Wartość HR dla porównania AGL-B vs AGL-A raportowana przez autorów badania wynosi 1,02 [0,56; 1,82]; $p = 0,95$. Liczba pacjentów w grupie AGL-A = 248, AGL-B = 139.

Wskaźniki skłonności (*Propensity Score Matching PMS*) oparte były na płci, fenotypie, wyjściowej wartości LVMI, wyjściowej wartości eGFR, zdarzeniach przed rozpoczęciem ERT i wieku pacjenta w chwili rozpoczęcia ERT.

Analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonych w badaniu Arends 2018 r. analiz wrażliwości były spójne z wartością wyniku surowego dla złożonego punktu końcowego (Tabela 45).

Tabela 45.
Ryzyko zdarzeń związanych z narządami w badaniu Arends 2018 (analiza wrażliwości)

Badanie	Punkt końcowy	Analiza wrażliwości	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A	p
				n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI] ^a	
Arends 2018	Złożony punkt końcowy ^b	Analiza ze stratyfikacją ze względu na płeć, fenotyp oraz dostosowana do wieku rozpoczęcia ERT i wartości wyjściowej eGFR	bd	bd	bd	1,04 [0,64; 1,69]	0,87
		Analiza uwzględniająca spadek eGFR o $\geq 33\%$ oraz wzrost LVMI o $\geq 20\%$ względem wartości wyjściowych	bd	bd	bd	1,19 [0,78; 1,82]	0,44
		Analiza uwzględniająca LVMI jako współzmienną	bd	bd	bd	1,06 [0,63; 1,82]	0,81
		Analiza wykluczająca pacjentów ze zdarzeniem nerkowym przed rozpoczęciem ERT	bd	bd	bd	1,19 [0,71 ;2,00]	0,50

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

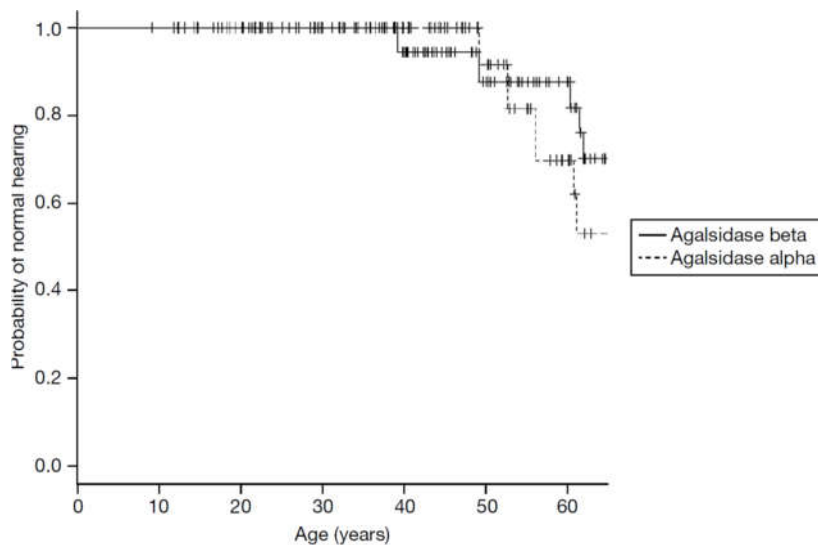
b) Definiowany jako wystąpienia zdarzenia sercowego, neurologicznego, nerkowego lub zgonu.

6.2.2. Ocena neurologiczna

W badaniu Weidemann 2014 obserwowano numerycznie mniejszy potencjał czynnościowy nerwu czuciowego w grupie AGL-B względem AGL-A, przy czym różnica ta nie była istotna statystycznie. W przypadku szybkości przewodnictwa nerwowego oraz progu detekcji zimna również obserwowano mniejszą liczbowo wartość powyższych parametrów w grupie AGL-B niż AGL-A, przy czym niemożliwe było określenie istotności statystycznej raportowanych różnic (Tabela 46). W badaniu Wyatt 2012 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka pogorszenia słuchu pomiędzy grupami leczonymi AGL-B oraz AGL-A (HR = 1,87; [0,56; 6,22]; p = 0,31) (Wykres 8).

Tabela 46.
Parametry neurologiczne – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Weidemann 2014	Potencjał czynnościowy nerwu czuciowego (SNAP) [μ V]	1	11	15,1 (7,2)	15	16,5 (8,3)	-1,40 [-7,38; 4,58]	bd
	Szybkość przewodnictwa nerwowego (CNV) [m/s]	1	bd	43,2 (5,1)	bd	45,9 (6,3)	-2,70 (bd)	bd
	Próg detekcji zimna	1	bd	-13,4 (7,8)	bd	-10,4 (6,5)	-3,00 (bd)	bd

Wykres 8.**Krzywa Kaplana-Maiera dla ryzyka pogorszenia słuchu^a w zależności od wieku i rodzaju ERT w badaniu Wyatt 2012**

a) Raportowane jako wiek, w którym pacjenci po raz pierwszy musieli skorzystać ze wspomaganie słuchu. Wartość HR dla porównania AGL-B vs AGL-A raportowana przez autorów badania wynosi 1,87 [0,56; 6,22]; $p = 0,31$. Liczba pacjentów w grupie AGL-B = 117, AGL-A = 89.

6.2.3. Ocena nerek**Wyniki analizy w populacji ogólnej badań**

W badaniu Wyatt 2012 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby pacjentów z białkomoczem w ciągu roku (Tabela 47), a także w odniesieniu do rocznej zmiany eGFR (Tabela 48). W badaniu Weidemann 2014 odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść AGL-B względem AGL-A w przypadku rocznej zmiany eGFR szacowanej na podstawie poziomów cystatyny c ($eGFR_{cys}$) oraz kreatyniny i cystatyny c ($eGFR_{creat-cys}$), natomiast różnice nie były znamienne statystycznie w zakresie rocznej zmiany eGFR szacowanej na podstawie poziomu kreatyniny ($eGFR_{creat}$), która była nieistotna statystycznie. Przewagę AGL-B nad AGL-A uzyskano w przypadku rocznej procentowej zmiany $eGFR_{cys}$ oraz $eGFR_{creat-cys}$, wartości końcowych $eGFR_{cys}$ oraz $eGFR_{creat-cys}$ po 2 latach obserwacji oraz wartości końcowych $eGFR_{creat}$ w dwóch kolejnych okresach obserwacji. W pozostałych przypadkach raportowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie lub istotność statystyczna różnicy nie była możliwa do określenia (Tabela 48). Ponadto w badaniu Linthorst 2004 nadmieniono o stabilizacji funkcjonowania nerek u wszystkich pacjentów, niezależnie od rodzaju stosowanego ERT, przy czym w badaniu nie przedstawiono wartości liczbowych. W badaniu Arends 2018 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany eGFR względem wartości wyjściowych dla pacjentów z $eGFR < 60$ oraz pacjentów z $eGFR > 60$ (Tabela 48).

Tabela 47.

Parametry nerkowe – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A	p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] ^a	
Wyatt 2012	Liczba pacjentów z białkomoczem/rok	bd	bd/112 (bd)	bd/85 (bd)	0,98 [0,76; 1,28]	0,90

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 48.
Parametry nerkowe – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Wyatt 2012	Zmiana eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok]	bd	117	bd	86	bd	-0,36 [-0,34; 1,06]	0,32
	Zmiana eGFR _{creat} [ml/min/1,73 m ² /rok]	2	10	0,13 [-3,75; 4,00] ^b	22	-2,45 [-4,67; -0,24] ^b	2,58 [-1,20; 6,36]	bd
	Zmiana eGFR _{cys} [ml/min/1,73 m ² /rok]	2	10	-1,77 [-7,51; 3,98] ^b	22	-8,64 [-12,62; -4,65] ^b	6,87 [0,89; 12,85]	bd
	Zmiana eGFR _{creat-cys} [ml/min/1,73 m ² /rok]	2	10	-0,47 [-4,50; 3,55] ^b	22	-4,97 [-7,73; -2,20] ^b	4,50 [0,33; 8,67]	bd
	% zmiana eGFR _{creat} /rok	2	10	1,58 [-4,28; 7,43] ^b	22	-2,20 [-5,31; 0,91] ^b	3,78 [-1,82; 9,38]	bd
	% zmiana eGFR _{cys} /rok	2	10	2,42 [-6,00; 10,84] ^b	22	-7,14 [-10,93; -3,35] ^b	9,56 [1,81; 17,31]	<0,05
	% zmiana eGFR _{creat-cys} /rok	2	10	2,23 [-4,68; 9,14] ^b	22	-5,16 [-8,07; -2,25] ^b	7,39 [1,11; 13,67]	<0,05
	eGFR _{creat} [ml/min/1,73 m ² /rok]	1	10	92,8 (19,5)	22	76,2 (20,5)	16,60 [1,79; 31,41]	bd
		2	10	94,6 (19,8)	22	74,8 (23,1)	19,80 [4,19; 35,41]	bd
	eGFR _{cys} [ml/min/1,73 m ² /rok]	1	10	94,8 (28,8)	22	82,0 (24,6)	12,80 [-7,80; 33,40]	bd
2		10	105,8 (37,6)	22	75,0 (32,2)	30,80 [3,89; 57,71]	bd	
Weidemann 2014	eGFR _{creat-cys} [ml/min/1,73 m ² /rok]	1	10	95,1 (29,3)	22	81,8 (25,0)	13,30 [-7,65; 34,25]	bd
		2	10	98,9 (24,6)	22	75,0 (31,0)	23,90 [3,89; 43,91]	bd
	Wskaźn k albumina/kreatynina (ACR) [mg/g kreatyniny]	1	35	97 (5–283) ^d	36	216 (0–2062) ^d	nd	bd
		2	bd ^c	188 (8–2420) ^d	bd ^c	76 (0–1457) ^d	nd	NS
	Stężenie kreatyniny w osoczu [mg/d] ^e	1	37	0,83 (0,60–1,30) ^d	37	0,83 (0,60–1,20) ^d	nd	
		2	bd	0,94 (0,21)	bd	1,11 (0,38)	-0,17 (bd)	bd
	Stężenie cystatyny c w osoczu [mg/l] ^e	2	bd	0,82 (0,28)	bd	1,19 (0,50)	-0,37 (bd)	bd
		eGFR _{cys} [ml/min/1,73 m ²]	1	22	101 (49–151) ^d	23	96 (64–141) ^d	nd
	eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m ²]	1	37	101 (58–120) ^d	37	95 (64–116) ^d	nd	bd
	Hemoglobina [mg/dl]	1	33	13,6 (1,5)	36	13,6 (1,1)	0,00 [-0,63; 0,63]	bd

ACR – albumin/creatinin ratio; eGFR_{creat}, eGFR_{cys}, eGFR_{creat-cys} – szacowane wskaźniki filtracji kłębuszkowej przy użyciu wzoru CKD-EPI na podstawie poziomów: kreatyniny, cystatyny c oraz kreatyniny/cystatyny C.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Średnia [95% CI].

c) W badaniu wykluczono z analizy pacjentów poddanych dializowaniu, po przeszczepie nerki lub hiperfiltracją kłębuszkową (eGFR_{creat} >120 ml/min/1,73 m²).

d) Mediana (zakres).

e) Na podstawie wartości odczytanych z wykresu.

Wyniki analizy w podgrupach

W badaniu Wyatt 2012 w podgrupie kobiet odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść AGL-B w porównaniu z AGL-A pod względem rocznej zmiany eGFR, czego nie obserwowano w podgrupie mężczyzn. W badaniu Weidemann 2014 mediany rocznej zmiany eGFR w podgrupach mężczyzn i kobiet były podobne zarówno w ramieniu AGL-A, jak i AGL-B, natomiast mediana wskaźnika albumina/kreatynina (ACR) była numerycznie niższa u mężczyzn leczonych AGL-B niż u mężczyzn leczonych AGL-A, przy czym istotność statystyczna różnicy była niemożliwa do określenia. W podgrupie kobiet ACR był zbliżony w obydwu grupach (Tabela 49). Ponadto w badaniu Weidemann 2014 nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy AGL-B a AGL-A pod względem odsetka pacjentów z hiperfiltracją kłębuszkową, zarówno w podgrupie mężczyzn, jak i w podgrupie kobiet (Tabela 50). W badaniu Arends 2018 w trakcie trwania badania wartości wskaźnika eGFR były numerycznie podobne we wszystkich podgrupach i okresach obserwacji. Niemożliwe było określenie istotności statystycznej dla podgrup w zależności od płci i postaci choroby (Tabela 51, Wykres 9).

Tabela 49.
Parametry nerkowe w podgrupach – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A		p ^a	p ^b
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
Wyatt 2012	Zmiana eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok]	Mężczyźni	bd	117	bd	96	bd	-0,37 [-1,38; 0,64] ^a	0,48	-0,051	
		Kobiety			bd		bd	0,99 [0,06; 1,91]^a	0,04		
Weidemann 2014	eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok]	Mężczyźni	1	bd	101 (58–120) ^b	bd	97 (64–101) ^b	nd	bd		
		Kobiety	1	bd	99 (75–119) ^b	bd	93 (68–116) ^b	nd	bd		
	ACR [mg/g kreatyniny]	Mężczyźni	1	bd	66 (5–231) ^b	bd	199 (0–1131) ^b	nd	bd		
		Kobiety	1	bd	212 (97–283) ^b	bd	209 (3–2062) ^b	nd	bd		

ACR – wskaźnik albumina/kreatynina (*albumin/creatinin ratio*)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Mediana (zakres).

Tabela 50.
Parametry nerkowe w podgrupach – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p	p ^a
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Weidemann 2014	Hiperfiltracja kłębuszkowa	Mężczyźni	0	1/26 (4)	0/17 (0)	2,00 [0,09; 46,42]	0,04 [-0,08; 0,15]	bd	-0,690
			1	3/26 (12)	2/17 (12)	0,98 [0,18; 5,27]	-0,002 [-0,20; 0,19]	bd	
		Kobiety	0	1/12 (8)	0/21 (0)	5,08 [0,22; 115,70]	0,08 [-0,10; 0,27]	bd	
			1	1/12 (8)	0/21 (0)	5,08 [0,22; 115,70]	0,08 [-0,10; 0,27]	bd	

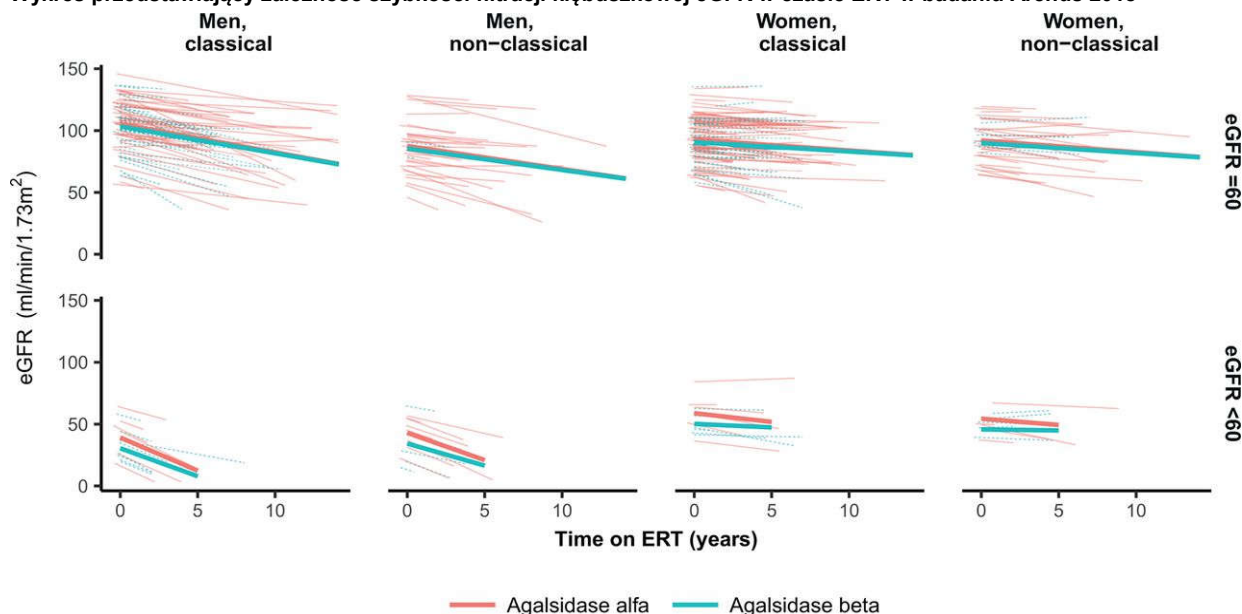
Tabela 51.
Parametry nerkowe w podgrupach – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A (wartości odczytane z wykresu)

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p ^a	
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Arends 2018	eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok]	Pacjenci z wyjściowym eGFR ≥60	Ogółem	bd	bd	bd	bd	0,12 [-0,51; 0,76] ^a	0,70	
			Mężczyźni – postać klasyczna	5	bd	92 (bd)	bd	95 (bd)	bd	bd
				10	bd	82 (bd)	bd	84 (bd)	bd	bd
			Kobiety – postać klasyczna	5	bd	87 (bd)	bd	91 (bd)	bd	bd
				10	bd	83 (bd)	bd	85 (bd)	bd	bd
			Mężczyźni – postać nieklasyczna	5	bd	77 (bd)	bd	80 (bd)	bd	bd
				10	bd	69 (bd)	bd	71 (bd)	bd	bd
			Kobiety – postać nieklasyczna	5	bd	87 (bd)	bd	89 (bd)	bd	bd
				10	bd	82 (bd)	bd	85 (bd)	bd	bd
			Ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	0,85 [-0,62; 2,31] ^a	0,26
			Mężczyźni – postać klasyczna	5	bd	8 (bd)	bd	12 (bd)	bd	bd
				5	bd	46 (bd)	bd	52 (bd)	bd	bd
Mężczyźni – postać nieklasyczna	5	bd	17 (bd)	bd	22 (bd)	bd	bd			
	5	bd	44 (bd)	bd	50(bd)	bd	bd			

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Wykres 9.

Wykres przedstawiający zależność szybkości filtracji kłębuszkowej eGFR w czasie ERT w badaniu Arends 2018



Wykres przedstawia wyniki eGFR z uwzględnieniem płci i fenotypu oraz wartości wyjściowej eGFR w czasie ERT. Grubsze linie przedstawiają przewidywane wartości na poziomie grupy, cieńsze linie przedstawiają przewidywane wartości dla poszczególnych pacjentów.

6.2.4. Ocena serca

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy AGL-B a AGL-A w zakresie zmiany LVMI w g/m²/rok (Tabela 52) oraz zaburzeń EKG i obecności późnego wzmocnienia MRI serca (Tabela 53). W przypadku pozostałych punktów końcowych, nie zaprezentowano danych umożliwiających analizę statystyczną, natomiast numerycznie obserwowano mniejszą grubość przegrody międzykomorowej (LVSD) oraz frakcji wyrzutowej LV oraz większą średnicę LV w rozkurczu i skurczu, grubość tylnej ściany LV, średnicę przegrody międzykomorowej oraz masy mięśnia sercowego w grupie AGL-B niż AGL-A (Tabela 52). Ponadto autorzy badania Arends 2018 raportowali istotnie statystycznie częstszy spadek zmiany indeksu masy lewej komory (LVMI) u pacjentów leczonych AGL-B niż AGL-A (wartość OR skorygowana o wyjściową wartość LVMI = 2,27 [95%CI 1,11; 4,86] p=0,03) (Tabela 54).

Tabela 52.
Parametry sercowe – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A MD [95% CI] ^a	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Wyatt 2012	Zmiana indeksu masy lewej komory (LVMI) [g/m ² /rok]	bd	104	bd	68	bd	-1,31 [-4,11; 1,48]	0,36
	Grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu (LVSD) [mm]	1	bd	12,4 (2,4)	bd	13,8 (1,8)	-1,40 (bd)	bd
Weidemann 2014	Frakcja wyrzutowa [%]	1	bd	55,8 (9,5)	bd	59,1 (7,0)	-3,30 (bd)	bd
		2	bd	56,4 (6,0)	bd	57,8 (8,7)	-1,40 (bd)	bd

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A		p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^a		
	Średnica LV w rozkurczu [mm]	1	bd	47,3 (7,3)	bd	47,2 (7,2)	0,10 (bd)	bd	
	Średnica LV w skurczu [mm]	1	bd	31,7 (7,2)	bd	30,0 (4,9)	1,70 (bd)	bd	
	Średnica przegrody międzykomorowej [mm]	1	bd	13,1 (3,3)	bd	12,3 (2,5)	0,80 (bd)	bd	
	Grubość tylnej ściany [mm]	1	bd	12,8 (2,9)	bd	12,2 (2,9)	0,60 (bd)	bd	
	Masa mięśnia sercowego [g/m ²]	1	bd	86,3 (24,9)	bd	80,3 (14,7)	6,00 (bd)	bd	
Arends 2018	Zmiana indeksu masy lewej komory (LVMI) [g/m ^{2,7}]	1	bd	bd	bd	bd	2,26 [-0,87; 5,39] ^a	0,15	

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 53.
Parametry sercowe – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Weidemann 2014	Zaburzenia EKG	0	10/38 (26)	7/38 (18)	1,43 [0,61; 3,36]	0,08 [-0,11; 0,27]	bd
		1	9/38 (24)	7/38 (18)	1,29 [0,53; 3,10]	0,05 [-0,13; 0,24]	bd
	Późne wzmocnienie w MRI ^b	0	9/15 (60)	8/13 (62)	0,97 [0,54; 1,77]	-0,02 [-0,38; 0,35]	bd
		1	11/16 (69)	9/14 (64)	1,07 [0,64; 1,78]	0,04 [-0,29; 0,38]	bd
Arends 2018	Pacjenci ze spadkiem indeksu masy lewej komory (LVMI)	1	bd (79)	bd (62)	2,27 [1,11; 4,86]^{ac}	bd	0,003

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Parametr świadczący o obecności obszarów objętych zwłóknieniem lub martwicą mięśnia sercowego (np. blizn pozawałowych).

c) Wartość OR (odds ratio) skorygowana o wyjściową wartość LVMI.

Wyniki analizy w podgrupach

W badaniu Arends 2018 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGL-B a AGL-A w porównywanej podgrupie (Tabela 54).

Tabela 54.
Parametry sercowe – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A w podgrupach

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A		p ^a
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^a		
Arends 2018	Zmiana indeksu masy lewej komory (LVMI) [g/m ^{2,7}]	Pacjenci z wyjściowym LVMI powyżej wartości referencyjnej ale <75 g/m ^{2,7}	1	bd	bd	bd	bd	3,31 [-0,23; 6,84]	0,07	

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

6.2.5. Próba wysiłkowa

W zakwalifikowanych pracach nie przeprowadzono oceny w ramach prób wysiłkowych.

6.2.6. Nasilenie objawów choroby

W badaniu Weidemann 2014 w większości ocenianych punktów końcowych nie obserwowano różnic w ryzyku występowania charakterystycznych dla choroby Fabry'ego objawów pomiędzy grupami AGL-B oraz AGL-A, za wyjątkiem odsetka pacjentów raportujących zmniejszone pocenie oraz odsetka pacjentów z rogówką wirowatą. W pierwszym przypadku ryzyko było istotnie statystycznie wyższe w grupie AGL-B, natomiast w drugim w ramieniu AGL-A, jednakże wyniki te wydają się być mało wiarygodne ze względu na wysokie różnice w wartościach wyjściowych (Tabela 55). Ponadto w badaniu Weideman 2014 obserwowano mniejszą numerycznie wartość nasilenia depresji w skali CES-D oraz nasilenia objawów choroby w skali MSSSI, a także większą częstość biegunek w grupie AGL-B względem AGL-A, przy czym niemożliwe jest określenie istotności statystycznej różnic. W przypadku nasilenia objawów choroby w skali MSSSI, po 2 latach w grupie AGL-A doszło do istotnego statystycznie zwiększenia nasilenia objawów, czego nie obserwowano w grupie AGL-B. Różnice w nasileniu objawów choroby w skali DS3 pomiędzy grupami w badaniu Tøndel 2013 nie były istotne statystycznie, natomiast w badaniu Weidemann 2014 istotność statystyczna różnicy była niemożliwa do określenia (Tabela 56).

Tabela 55.
Nasilenie objawów choroby – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Weidemann 2014	Biegunka	0	5/20 (25)	4/33 (12)	2,06 [0,63; 6,79]	0,13 [-0,09; 0,35]	bd
		2	8/24 (33)	8/32 (25)	1,33 [0,58; 3,04] ^a	0,08 [-0,16; 0,32]	bd
	Angiokeratoma	0	21/38 (55)	16/38 (42)	1,31 [0,82; 2,10]	0,13 [-0,09; 0,35]	bd
		1	23/38 (61)	19/38 (50)	1,21 [0,80; 1,82]	0,11 [-0,12; 0,33]	bd
	Obrzęk	0	11/38 (29)	8/38 (21)	1,38 [0,62; 3,04]	0,08 [-0,11; 0,27]	bd
		1	13/38 (34)	12/38 (32)	1,08 [0,57; 2,06]	0,03 [-0,18; 0,24]	bd
	Zmniejszone pocenie	0	25/38 (66)	18/38 (47)	1,39 [0,93; 2,08]	0,18 [-0,03; 0,40]	bd
		1	25/38 (66)	16/38 (42)	1,56 [1,01; 2,42]	NNH = 4 [2; 52]^b	bd
	Rogówka wirowata	0	11/38 (29)	19/38 (50)	0,58 [0,32; 1,05]	-0,21 [-0,43; 0,004]	bd
		1	11/38 (29)	20/38 (53)	0,55 [0,31; 0,98]	NNT = 5 [3; 45]^b	bd
	Szumy uszne	0	13/38 (34)	10/38 (26)	1,30 [0,65; 2,59]	0,08 [-0,13; 0,28]	bd
		1	14/38 (37)	10/38 (26)	1,40 [0,71; 2,75]	0,11 [-0,10; 0,31]	bd
	Niedosluch	0	8/38 (21)	6/38 (16)	1,33 [0,51; 3,48]	0,05 [-0,12; 0,23]	bd
		1	11/38 (29)	9/38 (23)	1,22 [0,57; 2,61]	0,05 [-0,15; 0,25]	bd
	Zmęczenie	0	6/38 (16)	11/38 (29)	0,55 [0,22; 1,32]	-0,13 [-0,32; 0,05]	bd
		1	9/38 (24)	14/38 (38)	0,64 [0,32; 1,30]	-0,13 [-0,34; 0,07]	bd

a) Raportowana przez autorów badania wartość RR dla porównania względem wartości wyjściowych wynosiła 1,19 [0,69; 2,06] w grupie AGL-B oraz 1,47 [0,90; 2,42] w grupie AGL-A.
 b) Wynik należy interpretować z daleko idącą ostrożnością. Różnica jest najprawdopodobniej spowodowana różnicami wyjściowymi w obydwu grupach w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Tabela 56.
Nasilenie objawów choroby – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A MD [95% CI]	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Weidemann 2014	Depresja w skali CES-D [pkt]	1	bd	16,1 (11,6)	bd	17,7 (12,6)	-1,60 [bd]	bd
	Częstość biegunek [dni/mies.]	1	bd	3,6 (8,2)	bd	2,0 (5,1)	1,60 [bd]	bd
	Nasilenie objawów w skali MSSl [pkt] ^b	1	bd	26,2 (13,2)	bd	20,2 (9,0)	-6,00 [bd]	bd
		2	bd	24,9 (14,4)	bd	22,5 (10,6)	-2,40 [bd]	bd
Weidemann 2014	Nasilenie objawów w skali DS3 [pkt]	1	bd	14,8 (8,3)	bd	15,3 (8,3)	-0,50 [bd]	bd
Tøndel 2013		5	2	6,5 (4,5) ^a	4	5,5 (2,87) ^a	1,00 [-5,84; 7,84]	bd

a) Na podstawie obliczeń własnych.

b) Dodatkowo autorzy badania raportowali, iż w grupie AGL-A doszło do istotnego statystycznie nasilenia objawów (p=0,05), co nie było obserwowane w grupie AGL-B.

6.2.7. Stężenie i akumulacja Gb3

Wyniki analizy w populacji ogólnej badań

W badaniu Tøndel 2013 w żadnej z grup leczonych ERT nie obserwowano depozytów Gb3 w komórkach mezangium nerek oraz kłębuszkowych komórkach śródbłonka nerek po 5 latach. Depozyty Gb3 w komórkach śródbłonka kanalikula dalszego nerek były wykrywalne u jednego z dwóch pacjentów z grupy AGL-B oraz u wszystkich czterech z grupy AGL-A, zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły jednak poziomu istotności statystycznej (Tabela 57). Z kolei w badaniu Nowak 2018 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do stężenia lyso-Gb3 w osoczu pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 57.
Akumulacja Gb3 w komórkach nerek w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p	
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Tøndel 2013	komórkach mezangium nerek	5	0/2	0/4	nd	nd	bd	
	Obecność depozytów Gb3 w:	kłębuszkowych komórkach śródbłonka nerek	5	0/2	0/4	nd	nd	bd
		komórkach śródbłonka kanalikula dalszego nerek	5	1/2	4/4	0,56 [0,17; 1,79]	-0,50 [-1,12; 0,12]	bd

Tabela 58.
Stężenie lyso-Gb3 w osoczu w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p
			N	Średnia (SD) ^a	N	Średnia (SD) ^a	MD [95% CI]	
Nowak 2018	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu [ng/ml]	bd	3	39,93 (48,23)	36	26,12 (23,78)	13,81 [-41,32; 68,94]	bd

a) Obliczenia własne.

Wyniki analizy w podgrupach

W badaniu Vedder 2008 obserwowano istotnie statystycznie mniejsze stężenie Gb3 oraz lyso-Gb3 w osoczu u mężczyzn leczonych AGL-B względem mężczyzn leczonych AGL-A dla zdecydowanej większości okresów obserwacji. Wyjątek pod tym względem stanowiło porównanie po 9 mies. dla stężenia Gb3 w osoczu, dla którego różnica nie była istotna statystycznie (Tabela 59). Raportowane przez autorów badania mediany Gb3 oraz lyso-Gb3, zarówno w podgrupie mężczyzn, jak i kobiet były nieco niższe w przypadku pacjentów leczonych AGL-B w porównaniu do grupy AGL-A, a przeprowadzona przez autorów badania analiza wariancji o pomiarach powtarzalnych wskazuje na korzyść stosowania AGL-B względem AGL-A ($p = 0,003$) (Tabela 60). Istotną statystycznie korzyść ze stosowania AGL-B względem AGL-A wykazywano również w przypadku mężczyzn z obecnością przeciwciał anti-AGL w odniesieniu do stężenia lyso-Gb3 po 3, 6 oraz 12 mies. (Tabela 61). Stosowanie AGL-B wiązało się również z istotnie statystycznie większą procentową redukcją stężenia lyso-Gb3 w osoczu niż stosowanie AGL-A w podgrupie mężczyzn z obecnością przeciwciał anti-AGL. U kobiet z brakiem przeciwciał anti-AGL różnica ta nie była istotna statystycznie (Tabela 62). W badaniu Arends 2018 obserwowano istotnie statystycznie większy spadek stężenia lyso-Gb3 w osoczu u mężczyzn z postacią klasyczną, jak również mężczyzn i kobiet z postacią nieklasyczną, leczonych AGL-B w porównaniu do pacjentów leczonych AGL-A (Tabela 63).

Tabela 59.
Stężenie Gb3 i lyso-Gb3 w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Vedder 2008^a	Stężenie Gb3 w osoczu [μ M]	Mężczyźni	3	9	2,9 (0,7)	7	4,2 (1,1)	-1,30 [-2,23; -0,37]	bd
			6	9	2,6 (0,7)	7	4,3 (1,5)	-1,70 [-2,9; -0,5]	bd
			9	9	2,8 (0,7)	7	3,1 (0,6)	-0,30 [-0,94; 0,34]	bd
			12	9	2,7 (0,6)	7	4,3 (1,3)	-1,60 [-2,64; -0,56]	bd
	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu [nM]		3	9	55 (15)	7	91 (35)	-36,00 [-63,72; -8,28]	bd
			6	9	58 (11)	7	92 (38)	-34,00 [-63,05; -4,95]	bd
			9	9	48 (18)	7	92 (39)	-44,00 [-75,19; -12,81]	bd
			12	9	59 (23)	7	100 (40)	-41,00 [-74,22; -7,78]	bd

a) Na podstawie wartości odczytanych z wykresu. Przyjęto, iż prezentowane na wykresie dane odnoszą się do wszystkich pacjentów.

Tabela 60.
Stężenie Gb3 i lyso-Gb3 w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p
				N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]	
Vedder 2008	Stężenie Gb3 w osoczu [µM]	Mężczyźni	3	6	2,91 (1,72–3,57)	6	4,31 (2,74– 5,29)	nd	bd
			12	9	2,77 (1,34– 3,37)	7	3,74 (3,07–6,42)	nd	bd
		Kobiety	12	8	1,76 (0,79–3,65)	7	2,44 (2,02–3,60)	nd	bd
	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu [nM]	Mężczyźni	3	6	52 (33–76)	6	86 (46–136)	nd	bd
			12	9	55 (23–113)	7	118 (52–149)	nd	bd
		Kobiety	12	9	5 (0–35)	7	13 (6–19)	nd	bd

Normy w osoczu: lyso-Gb3 < 3 nM; Gb3 < 3,18 µM.

Przeprowadzona przez autorów badania analiza wariancji o pomiarach powtarzalnych (*repeated measures analysis of variance*) wskazuje na korzyść stosowania AGL-B względem AGL-A (p = 0,003).

Tabela 61.
Stężenie Gb3 i lyso-Gb3 w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Vedder 2008	Stężenie Gb3 w osoczu [µM]	Mężczyźni AB (+)	3	8	3,1 (bd)	3	4,8 (0,8)	-1,70 [bd]	bd
			6	8	2,7 (bd)	3	5,2 (1,5)	-2,50 [bd]	bd
	3		8	58 (15)	3	121 (14)	-63,00 [-81,95; -44,05]	bd	
	6		8	60 (17)	3	127 (18)	-67,00 [-90,53; -43,47]	bd	
	9		8	54 (bd)	3	123 (30)	-69,00 [bd]	bd	
	12		8	64 (12)	3	137 (12)	-73,00 [-88,92; -57,08]	bd	

AB – przeciwciała anti-AGL

a) Na podstawie wartości odczytanych z wykresu. Nie przedstawiono SD dla niektórych okresów raportowania Gb3 oraz lyso-Gb3, ze względu na trudności w odczytaniu.

Tabela 62.
Redukcja stężenia lyso-Gb3 w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Vedder 2008	Redukcja stężenia lyso-Gb3 w osoczu [%]	Mężczyźni AB (+)	12	8	-73 (bd)	3	-43 (bd)	-30,00 [bd]	<0,05
		Kobiety AB (-)	12	9	-50 (bd)	7	-42 (bd)	-8,00 [bd]	NS

AB – przeciwciała anti-AGL

Tabela 63.
Stężenie lyso-Gb3 w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p ^a
				N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^{ab}	
Arends 2018	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu [nmol/l]	Mężczyźni - postać klasyczna	12	bd	bd	bd	-18,06 [-25,81; -10,03]	<0,001	
		Postać nieklasyczna u mężczyzn i kobiet	12	bd	bd	bd	-1,07 [-2,04; -0,11]	0,03	

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość MD była raportowana przez autorów badania jako $\beta_{\text{alfa-beta}}$ i wynosiła odpowiednio -18,06 [-25,81; -10,03] oraz -1,07 [-2,04; -0,11], przy czym niemożliwe jest bezsprzeczne określenie, czy powyższe wyniki odnoszą się dla porównania AGL-B vs AGL-A czy AGL-A vs AGL-B oraz czy autorzy przyjęli w analizie wartości względne czy bezwzględne. Autorzy niniejszej analizy klinicznej przyjęli, iż niniejsze wartości są podane dla porównania AGL-B vs AGL-A, na co wskazuje opis tekstowy, w którym autorzy raportowali większy spadek stężenia lyso-Gb3 u pacjentów leczonych AGL-B niż AGL-A.

6.2.8. Ból i jakość życia

6.2.8.1. Ból

W badaniu Wyatt 2012 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do rocznej zmiany nasilenia bólu oraz do rocznej zmiany wpływu bólu na wykonywanie czynności (Tabela 64). W badaniu Weidemann 2014 wykazano mniejszą wartość natężenia maksymalnego bólu oraz nasilenia niepełnosprawności spowodowanej bólem oraz taką samą wartość nasilenia bólu neuropatycznego w grupie AGL-B względem AGL-A, jednakże nie można było określić istotności statystycznej powyższych różnic (Tabela 64). W badaniu Politei 2016 w grupie AGL-B w porównaniu z ramieniem AGL-A niższy był odsetek pacjentów ze zwiększeniem nasilenia bólu oraz niższy odsetek pacjentów ze zmniejszeniem nasilenia bólu, ponadto w grupie AGL-B istotnie statystycznie częściej dochodziło do zaprzestania stosowania lub zmniejszenia dawki leków przeciwbólowych (Tabela 65). Powyższe wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na małą liczebność próby oraz różnice w długości okresu leczenia w poszczególnych grupach. W badaniu Weidemann 2014 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania przełomów Fabry'ego, przewlekłego bólu, bólu żołądkowo-jelitowego, parestezji oraz ataków bólu (Tabela 65). Mediany nasilenia przeciętnego oraz maksymalnego bólu w badaniu Ghali 2012 w okresie przyjmowania standardowej dawki AGL-B były identyczne w obydwu porównywanych grupach (Tabela 66). Informację na temat istotności statystycznej podano wyłącznie dla podgrupy mężczyzn, w której różnica nie była istotna ($p = 0,46$).

Tabela 64.
Ocena bólu – punkty ciągle w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^a	
Wyatt 2012	Zmiana nasilenia bólu/rok ^b [pkt]	bd	91	bd	29	bd	0,12 [-0,07; 0,31]	0,20

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^a	
	Zmiana wpływu bólu na wykonywanie czynności/rok ^c [pkt]	bd	91	bd	29	bd	-0,10 [-0,36; 0,15]	0,42
Weidemann 2014	Natężenie maksymalnego bólu w skali GCPS 2 [pkt]	1	bd	4,2 (3,6)	bd	4,4 (3,0)	-0,20 (bd)	bd
	Nasilenie niepełnosprawności spowodowane bólem w skali GPCS 5 [pkt]	1	bd	2,3 (3,3)	bd	2,4 (3,3)	-0,10 (bd)	bd
	Nasilenie bólu neuropatycznego w skali NPSI [pkt]	1	bd	0,21 (0,25)	bd	0,21 (0,19)	0,00 (bd)	bd

GCPS – Graded Chronic Pain Scale; NPSI – Neuropathic Pain Symptom Inventory

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Pain Severity Score w skali BPI.

c) Pain Interference Score w skali BPI.

Tabela 65.

Ocena bólu – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Politei 2016	Zmniejszenie nasilenia bólu	2	6/6 (100)	0/4 (0)	9,29 [0,66; 129,81]	NNT = 1 [1; 2]	bd
	Stabilizacja nasilenia bólu	2	0/6 (0)	2/4 (50)	0,14 [0,01; 2,38]	NNH = 2 [1; 45]	bd
	Pogorszenie nasilenia bólu	2	0/6 (0)	2/4 (50)	0,14 [0,01; 2,38]	NNT = 2 [2; 46]	bd
	Zaprzestanie stosowania analgetyków	2	3/4 (75)	0/2 (0)	4,20 [0,31; 56,24]	NNT = 2 [1; 6]	bd
	Zmniejszenie dawki analgetyków ^a	2	4/4 (100)	0/2 (0)	5,40 [0,42; 68,96]	NNT = 1 [1; 2]	bd
Weidemann 2014	Przełomy Fabry'ego	0	8/38 (21)	7/38 (18)	1,14 [0,46; 2,84]	0,03 [-0,15; 0,21]	bd
		1	7/38 (18)	6/38 (16)	1,17 [0,43; 3,15]	0,03 [-0,14; 0,20]	bd
	Przewlekły ból	0	15/38 (40)	9/38 (24)	1,67 [0,83; 3,33]	0,16 [-0,05; 0,36]	bd
		1	16/38 (42)	14/38 (38)	1,14 [0,65; 2,00]	0,05 [-0,17; 0,27]	bd
	Ból żołądkowo-jelitowy	2	9/24 (38)	7/32 (22)	1,71 [0,74; 3,95]	0,16 [-0,08; 0,40]	bd
		0	8/38 (21)	5/38 (13)	1,60 [0,58; 4,45]	0,08 [-0,09; 0,25]	bd
1		9/38 (24)	11/38 (29)	0,82 [0,38; 1,75]	-0,05 [-0,25; 0,15]	bd	
Parestezje	2	8/24 (33)	9/32 (28)	1,19 [0,54; 2,62]	0,05 [-0,19; 0,30]	bd	
	0	23/38 (61)	22/38 (58)	1,05 [0,72; 1,52]	0,03 [-0,19; 0,25]	bd	
Atak bólu	1	28/38 (73)	20/38 (53)	1,40 [0,98; 2,00]	0,21 [-0,001; 0,42]	bd	
	0	6/38 (16)	3/38 (8)	2,00 [0,54; 7,42]	0,08 [-0,07; 0,22]	bd	
	1	6/38 (16)	9/38 (24)	0,67 [0,26; 1,69]	-0,08 [-0,26; 0,10]	bd	
		2	7/24 (29)	3/31 (10)	3,01 [0,87; 10,45]	0,19 [-0,01; 0,40]	bd

a) W tym pacjenci z redukcją dawki do 0.

Tabela 66.
Ból w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A		P
			N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]		
Ghali 2012	Nasilenie bólu	Przeciętny ból	-24 ^a	26	1 (0–7)	7	1 (0–4)	bd	bd
	w skali BPI [pkt]:	Najsilniejszy ból	-24 ^a	26	2 (0–8)	7	2 (0–8)	bd	bd

a) W okresie 2 lat przed redukcją dawki AGL-B (stosowana w pełnej dawce 1 mg/kg co 2 tyg.).

6.2.8.2. Jakość życia

W zakwalifikowanych pracach nie przeprowadzono oceny jakości życia.

6.2.9. Bezpieczeństwo

Wyniki analizy w populacji ogólnej badań

W badaniach nie obserwowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami w częstości występowania AE związanych z leczeniem oraz zaprzestania leczenia, jak również częstości występowania zdarzeń, takich jak dreszcze oraz gorączka. W badaniu Smid 2013 wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie reakcji związanych z infuzją u pacjentów z grupy AGL-B względem AGL-A (Tabela 67). W badaniach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do obecności przeciwciał anti-AGL (Tabela 68).

Tabela 67.
Bezpieczeństwo w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Bezpieczeństwo ogólne							
Zaprzestanie leczenia	Wyatt 2012	bd	4/127 (3) ^b	3/91 (3) ^b	0,96 [0,22; 4,17]	-0,001 [-0,05; 0,05]	bd
AE związane z leczeniem	Wyatt 2012	bd	0/127 (0) ^b	0/91(0) ^b	nd	nd	nd
	Linthorst 2004	do 12	3/5 (60)	3/7 (43)	1,40 [0,46; 4,27]	0,17 [-0,39; 0,74]	bd
Bezpieczeństwo szczegółowe							
Reakcje związane z infuzją	Smid 2013	bd	16/26 (62)	11/41 (27)	2,29 [1,27; 4,14]	NNH = 2 [1; 8]	bd
Dreszcze	Linthorst 2004	do 12	3/5 (60)	3/7 (43)	1,40 [0,46; 4,27]	0,17 [-0,39; 0,74]	bd
Gorączka		do 12	3/5 (60)	1/7 (14)	4,20 [0,60; 29,54]	0,46 [-0,04; 0,96]	bd

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) W analizie bezpieczeństwa uwzględniono również dzieci.

Tabela 68.
Obecność przeciwciał anti-AGL w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Obecność przeciwciał anti-AGL	Linthorst 2004	6	3/5 (60)	4/7 (57)	1,05 [0,40; 2,75]	0,03 [-0,54; 0,59]	bd
	Vedder 2008	6	8/21 (38)	4/18 (22)	1,71 [0,62; 4,76]	0,16 [-0,12; 0,44]	bd
		12	8/18 (44)	3/14 (21)	2,07 [0,67; 6,41]	0,23 [-0,08; 0,54]	bd

Wyniki analizy w podgrupach

W badaniach Vedder 2008, Smid 2013 i Arends 2018 raportowano istotnie statystycznie częstsze występowanie ciężkich reakcji związanych z infuzją oraz częstszą obecność przeciwciał anti-AGL u mężczyzn leczonych AGL-B w porównaniu z mężczyznami otrzymującymi AGL-A. U kobiet leczonych AGL-B oraz AGL-A nie obserwowano występowania przeciwciał anti-AGL (Tabela 69). W badaniu Vedder 2008 nie obserwowano różnic pomiędzy grupą mężczyzn leczonych AGL-B a grupą otrzymującą AGL-A we wskaźniku IC50, będącego miarą hamowania aktywności enzymu przez przeciwciała anti-AGL, znajdujące się w surowicy krwi (Wykres 10).

Tabela 69.
Bezpieczeństwo szczegółowe w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p ^a
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Vedder 2008	Obecność przeciwciał anti-AGL	Mężczyźni	6	8/10 (80)	4/10 (40)	2,00 [0,88; 4,54]	NNH = 2 [1; 124]	0,005
			12	8/9 (89)	3/7 (43)	2,07 [0,86; 5,03]	NNH = 2 [1; 24]	<0,05 ^b
		Kobiety	6	0/11 (0)	0/8 (0)	nd	nd	bd
			12	0/9 (0)	0/7 (0)	nd	nd	bd
Smid 2013	Ciężkie reakcje związane z infuzją	Mężczyźni	bd	10/15 (67)	3/19 (16)	4,22 [1,41; 12,66]^c	NNH = 1 [1; 4]	0,004
Arends 2018	Obecność przeciwciał anti-AGL	Mężczyźni	bd	22/42 (52)	11/39 (28)	1,86 [1,04; 3,31]^d	NNH = 4 [2; 28]	0,041

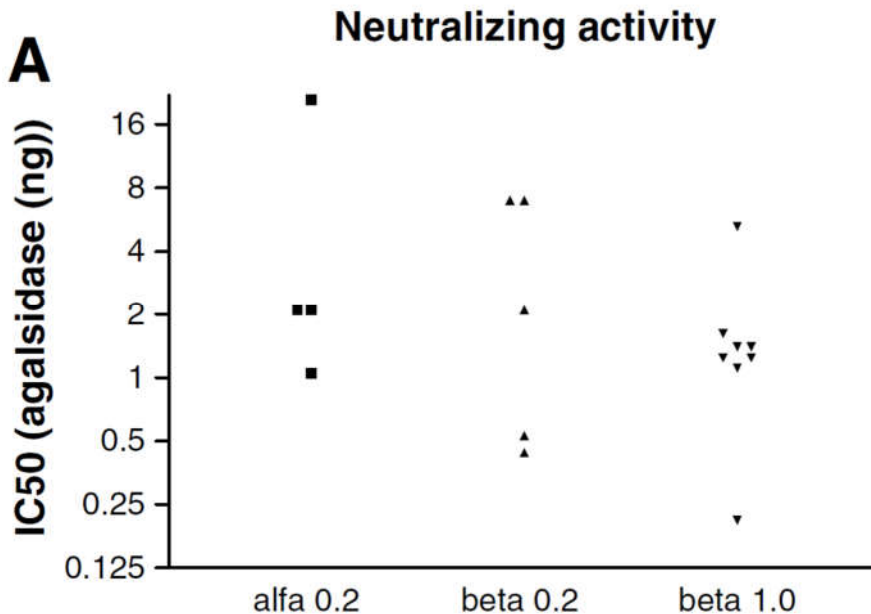
a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Dla porównania trzech grup, w tym grupy AGL-B w dawce 0,2 mg/kg nie uwzględnionej w analizie klinicznej.

c) Raportowana przez autorów wartość OR wynosiła **10,7 [2,1; 54,7]**

d) Raportowana przez autorów wartość OR wynosiła 2,8 [1,02; 7,88].

Wykres 10.
Aktywność neutralizująca przeciwciał (IC50 w ng) u mężczyzn leczonych AGL-A i AGL-B w 6 mies. w badaniu Vedder 2008



Wskaźnik IC50 to takie rozcieńczenie surowicy, które powoduje zahamowanie aktywności enzymu o 50%. Wskaźnik IC50 pomiędzy grupami nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami ($p = 0,5$).

6.2.10. Podsumowanie

Analiza kliniczna dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa AGL-B z AGL-A została przeprowadzona na podstawie 7 badań nRCT.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na istotnie statystycznie mniejszy spadek eGFR u pacjentów leczonych AGL-B niż pacjentów leczonych AGL-A, przy czym porównanie to obejmuje wyłącznie pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni AGL-B i u których w okresie zmniejszonej dostępności preparatu Fabrazyme® kontynuowano leczenie standardową dawką AGL-B (grupa AGL-B) lub dokonano zmiany leczenia na AGL-A (grupa AGL-A). Oznacza to, iż zamiana AGL-B na AGL-A związana była z szybszym postępem niewydolności nerek. Poprawę w zakresie funkcjonowania nerek, wyrażoną istotnym statystycznie wzrostem eGFR obserwowano w podgrupie kobiet leczonych AGL-B.

U pacjentów stosujących AGL-B raportowano również istotnie statystycznie mniejsze nasilenie bólu oraz istotnie statystycznie częstsze zaprzestanie oraz zmniejszenie dawek leczenia przeciwbólowego względem pacjentów stosujących AGL-B, przy czym obserwacja ta dotyczyła niewielkiej grupy pacjentów. Ponadto w jednym z badań u pacjentów leczonych AGL-B częściej obserwowano zmniejszone pocenie, natomiast rzadziej rogówkę wirowatą, jednak uzyskane wyniki cechują się ograniczoną wiarygodnością, ze względu na dużą różnicę w odsetku pacjentów doświadczających powyższych objawów chorobowych wyjściowo. W podgrupie mężczyzn leczonych AGL-B istotnie statystycznie niższe niż u leczonych AGL-A było stężenie Gb3 oraz lyso-Gb3 w osoczu.

W przypadku pozostałych punktów końcowych odnoszących się do skuteczności stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi agalzydazami.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa obydwu typów agalzydaz. W badaniach obserwowano brak różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do większości zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem reakcji związanych z infuzją, które występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych AGL-B. Nie stwierdzono różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do obecności przeciwciał anti-AGL w populacji ogólnej i u kobiet, natomiast występowały one istotnie statystycznie częściej w podgrupie mężczyzn leczonych AGL-B (Tabela 70).

Tabela 70.
Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania AGL-B vs AGL-A w badaniach nRCT

Punkt końcowy	Populacja	OB [mies.]	AGL-B vs AGL-A	
			Wynik	Komentarz
Zdarzenia związane z narządami				
Zdarzenia związane z narządami ^a	ogólna	12–24; 58,8	NS	-
Ocena neurologiczna				
Ocena neurologiczna ^a	ogólna	12	NS	-
Ocena nerek				
eGFR	ogólna	12–24	IS	Na korzyść AGL-B
	kobiety	bd	IS	
Pozostałe PK	ogólna, podgrupy	12–24; 60, 120; bd	NS	-
Ocena serca				
Liczba pacjentów ze spadkiem LVMI	ogólna	12	IS	Na korzyść AGL-B
Pozostałe PK	ogólna, podgrupy	12	NS	-
Nasilenie objawów choroby				
Zmniejszone pocenie	ogólna	12	IS	Na niekorzyść AGL-B
Rogówka wirowata	ogólna	12	IS	Na korzyść AGL-B
Pozostałe PK	ogólna	do 60	NS	-
Stężenie i akumulacja Gb3				
Stężenie Gb3 w osoczu	mężczyźni	3, 6, 12	IS	Na korzyść AGL-B
	mężczyźni	3–12	IS	
Stężenie lyso-Gb3 w osoczu	mężczyźni AB (+)	3, 6, 12	IS	Na korzyść AGL-B
	mężczyźni z postacią klasyczną	12	IS	
	mężczyźni i kobiety z postacią nieklasyczną	12	IS	
Pozostałe PK	ogólna / podgrupy	do 60	NS	-

Punkt końcowy	Populacja	OB [mies.]	AGL-B vs AGL-A		
			Wynik	Komentarz	
Ból i jakość życia					
Nasilenie bólu ^b	ogólna	24	IS	Na korzyść AGL-B	
Zaprzestanie stosowania analgetyków	ogólna	24	IS		
Zmniejszenie dawki analgetyków	ogólna	24	IS		
Pozostałe PK	ogólna, mężczyźni	-24 ^c /12-24	NS	-	
Bezpieczeństwo ogólne					
AE	związane z leczeniem	ogólna	12	NS	-
Bezpieczeństwo szczegółowe					
AE szczegółowe	reakcje związane z infuzją	ogólna	bd	IS	Na niekorzyść AGL-B
	pozostałe AE	ogólna	12	NS	-
Obecność przeciwciał anti-AGL		ogólna, kobiety	6,12	NS	-
		mężczyźni	6,12, bd	IS	Na niekorzyść AGL-B

a) Ocena łączna dla wszystkich punktów końcowych.

b) Na podstawie badania Politei 2016.

c) W badaniu w sposób retrospektywny oceniano nasilenie bólu w okresie 24 mies. przed zmianą terapii (moment zmiany leczenia t = 0).

6.3. Wyniki dla porównania AGL-B (w zmniejszonej dawce) vs AGL-A

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Fabrazyme® zalecana dawka leku wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na 2 tyg. w infuzji dożylniej. W związku z czasową ograniczoną podażą rynkową preparatu Fabrazyme® u części pacjentów lek ten stosowano w zmniejszonej dawce. **Również aktualna ChPL dopuszcza okresowe zmniejszenie dawki ale wyłącznie u pacjentów, którzy wcześniej stosowali zalecaną dawkę leku przez 6 mies., a obniżenie dawki nie jest mniejsze niż 0,3 mg/kg mc. Należy jednak zaznaczyć, że stosowanie zmniejszonej dawki leku ma wyłącznie charakter terapii podtrzymującej.**

Poniżej przedstawiono wyniki dla AGL-B (w zmniejszonej dawce) celem zachowania kompletności prezentowanych danych w ramach analizy klinicznej.

6.3.1. Zdarzenia związane z narządami

W badaniu Weidemann 2014 w żadnej z porównywanych grup nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami leczonymi AGL-B w zmniejszonej dawce oraz AGL-A w odniesieniu do zdarzeń związanych z narządami (Tabela 71).

Tabela 71.
Zdarzenia związane z narządami w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
Weidemann 2014	Dializowanie	0	5/29 (17)	5/38 (13)	1,31 [0,42; 4,10]	0,04 [-0,13; 0,22]	bd		
		1	5/29 (17)	5/38 (13)	1,31 [0,42; 4,10]	0,04 [-0,13; 0,22]	bd		
	Przeszczep nerek	0	5/29 (17)	3/38 (8)	2,18 [0,57; 8,40]	0,09 [-0,07; 0,26]	bd		
		1	5/29 (17)	3/38 (8)	2,18 [0,57; 8,40]	0,09 [-0,07; 0,26]	bd		
	Duszność	0	0/29 (0)	0/38 (0)	nd	nd	nd		
		1	0/29 (0)	0/38 (0)	nd	nd	nd		
	Wszczepienie rozrusznika	0	4/29 (14)	1/38 (3)	5,24 [0,62; 44,43]	0,11 [-0,02; 0,25]	nd		
		1	4/29 (14)	3/38 (8)	1,75 [0,42; 7,20]	0,06 [-0,09; 0,21]	nd		
	Przeszczep serca	0	0/29 (0)	0/38 (0)	nd	nd	nd		
		1	0/29 (0)	0/38 (0)	nd	nd	nd		
	Udar	0	0/29 (0)	0/38 (0)	nd	nd	nd		
		1	0/29 (0)	0/38 (0)	nd	nd	nd		
	TIA	0	0/29 (0)	0/38 (0)	nd	nd	nd		
		1	0/29 (0)	2/38 (5)	0,26 [0,01; 5,22]	-0,05 [-0,14; 0,04]	bd		

ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (*implantable cardioverter-defibrillator*); TIA – epizod przejściowego niedokrwienia mózgu (*transient ischaemic attack*)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

6.3.2. Ocena neurologiczna

W badaniu Weidemann 2014 obserwowano mniejszy potencjał czynnościowy nerwu czuciowego u pacjentów stosujących AGL-B w zmniejszonej dawce względem AGL-A, przy czym różnica ta nie była istotna statystycznie. Ponadto w badaniu obserwowano numerycznie większą szybkość przewodnictwa nerwowego oraz niższy próg detekcji zimna u pacjentów leczonych AGL-B w zmniejszonej dawce względem AGL-A, przy czym niemożliwe było określenie istotności statystycznej raportowanych różnic (Tabela 72).

Tabela 72.
Parametry neurologiczne – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A		p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Weidemann 2014	Potencjał czynnościowy nerwu czuciowego (SNAP) [μV]	1	12	15,5 (13,8)	15	16,5 (8,3)	-1,00 [-9,87; 7,87]	bd	
	Szybkość przewodnictwa nerwowego (CNV) [m/s]	1	bd	46,2 (5,4)	bd	45,9 (6,3)	0,30 (bd)	bd	
	Próg detekcji zimna	1	bd	-14,9 (8,6)	bd	-10,4 (6,5)	-4,50 (bd)	bd	

6.3.3. Ocena nerek

Wyniki analizy w populacji ogólnej badań

W badaniu Weidemann 2014 mediany wskaźników określających funkcje nerek były zbliżone w obydwu porównywanych grupach, a autorzy nie podali informacji odnośnie do istotności statystycznej dla poszczególnych porównań (Tabela 73).

Tabela 73.
Parametry nerkowe – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A		p ^a
			N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]		
Weidemann 2014	Wskaźnik albumina/kreatynina (ACR) [mg/g kreatyniny]	1	32	239 (0–1420)	36	216 (0–2062)	nd	bd	
	Stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dl]	1	26	0,80 (0,70–1,00)	37	0,83 (0,60–1,20)	nd	bd	
	eGFR _{cys} [ml/min/1,73 m ²]	1	13	92 (69–135)	23	96 (64–141)	nd	bd	
	eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m ²]	1	27	95 (82–114)	37	95 (64–116)	nd	bd	

ACR – *albumin/creatinin ratio*; eGFR_{cys} – szacowane wskaźniki filtracji kłębuszkowej przy użyciu wzoru CKD-EPI na podstawie poziomu cystatyny c.
a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Wyniki analizy w podgrupach

W badaniu Weidemann 2014 raportowane mediany rocznej zmiany eGFR oraz ACR były podobne pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, przy czym autorzy nie podali informacji o istotności statystycznej dla poszczególnych porównań (Tabela 74). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do hiperfiltracji kłębuszkowej pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (Tabela 75).

Tabela 74.
Parametry nerkowe w podgrupach – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A		p ^a
				N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]		
Weidemann 2014	eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok]	Mężczyźni	1	bd	99 (82–114)	bd	97 (64–101)	nd	bd	
		Kobiety	1	bd	92 (82–110)	bd	93 (68–116)	nd	bd	
	ACR [mg/g kreatyniny]	Mężczyźni	1	bd	175 (0–1420)	bd	199 (0–1131)	nd	bd	
		Kobiety	1	bd	293 (20–1222)	bd	209 (3–2062)	nd	bd	

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 75.
Parametry nerkowe w podgrupach – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI [95% CI]	
Weidemann 2014	Hiperfiltracja kłębuszkowa	Mężczyźni	0	2/19	0/17 (0)	4,50 [0,23; 87,61]	0,11 [-0,06; 0,27]	bd
			1	2/19	2/17 (12)	0,89 [0,14; 5,68]	-0,01 [-0,22; 0,19]	bd
		Kobiety	0	1/10	0/21 (0)	6,00 [0,27; 135,57]	0,10 [-0,11; 0,31]	bd
			1	1/10	0/21 (0)	6,00 [0,27; 135,57]	0,10 [-0,11; 0,31]	bd

6.3.4. Ocena serca

W badaniu Weidemann 2014 po roku leczenia obserwowano numerycznie większą średnicę lewej komory w rozkurczu oraz skurczu, średnicę przegrody międzykomorowej oraz masę mięśnia sercowego w grupie otrzymującej zmniejszoną dawkę AGL-B względem AGL-A. Ponadto obserwowano także numerycznie mniejszą grubość tylnej ściany oraz frakcję wyrzutową lewej komory w grupie otrzymującej zmniejszoną dawkę AGL-B względem AGL-A. Istotność statystyczna powyżej opisanych różnic nie była możliwa do określenia (Tabela 77). W badaniu Weidemann 2014 u pacjentów otrzymujących AGL-B w zmniejszonej dawce istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów z zaburzeniami EKG niż w ramieniu AGL-A. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów z późnym wzmocnieniem MRI serca (Tabela 77).

Tabela 76.
Parametry sercowe – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^a	
Weidemann 2014	Średnica LV w rozkurczu [mm]	1	bd	50,2 (5,5)	bd	47,2 (7,2)	3,00 [bd]	bd
	Średnica LV w skurczu [mm]	1	bd	33,0 (7,7)	bd	30,0 (4,9)	3,00 [bd]	bd
	Średnica przegrody międzykomorowej [mm]	1	bd	12,5 (3,2)	bd	12,3 (2,5)	0,20 [bd]	bd
	Grubość tylnej ściany [mm]	1	bd	11,0 (3,0)	bd	12,2 (2,9)	-1,20 [bd]	bd
	Frakcja wyrzutowa [%]	1	bd	56,4 (9,8)	bd	61,1 (8,2)	-4,70 [bd]	bd
	Masa mięśnia sercowego [g/m ²]	1	bd	87,1 (21,8)	bd	80,3 (14,7)	6,80 [bd]	bd

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 77.
Parametry sercowe – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]			
Weidemann 2014	Zaburzenia EKG	0	9/29 (31)	7/38 (18)	1,68 [0,71; 3,99]	0,13 [-0,08; 0,33]	bd		
		1	12/29 (41)	7/38 (18)	2,25 [1,01; 4,98]	NNH = 4 [2; 83]	bd		
	Późne wzmocnienie w MRI ^a	0	11/18 (61)	8/13 (62)	0,99 [0,56; 1,75]	-0,004 [-0,35; 0,34]	bd		
		1	11/18 (61)	9/14 (64)	0,95 [0,56; 1,63]	-0,03 [-0,37; 0,31]	bd		

a) Parametr świadczący o obecności obszarów objętych zwłóknieniem lub martwicą mięśnia sercowego (np. blizn pozawałowych).

6.3.5. Nasilenie objawów choroby

Wyniki analizy w populacji ogólnej badań

Nasilenie objawów choroby Fabry'ego w skali MSSl oraz skali DS3, a także nasilenia objawów żołądkowo-jelitowych w skali DS3 było zbliżone w obydwu porównywanych grupach we wszystkich okresach obserwacji, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (Tabela 78). W badaniu Weidemann 2014 obserwowano nieznacznie mniejsze nasilenie objawów choroby Fabry'ego w skali MSSl oraz DS3 oraz większe nasilenie depresji w skali CES-D, jak i częstości biegunek w grupie leczonej zmniejszoną dawką AGL-B względem AGL-A, przy czym wnioskowanie o istotności statystycznej powyższych różnic nie jest możliwe (Tabela 80). Ponadto w badaniu Weidemann 2014 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania większości ocenianych objawów choroby, za wyjątkiem zmniejszonego pocenia, przy czym istotna statystycznie różnica występowała u pacjentów już wyjściowo (Tabela 79).

Tabela 78.
Nasilenie objawów – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p
			N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]	
	Nasilenie objawów w skali MSSl [pkt]	-24 ^a	26	26 (12–49)	7	25 (20–44)	nd	0,89
		0 ^b	26	30 (12–59) ^d	7	27 (18–49) ^d	nd	NS
		bd ^c	26	31 (4–53) ^d	7	29 (14–49) ^d	nd	NS
Ghali 2012	Nasilenie objawów w skali DS3 [pkt]	-24 ^a	26	12 (5–22)	7	8 (5–18)	nd	0,42
		0 ^b	26	13 (3–24) ^d	7	7 (5–19) ^d	nd	NS
		bd ^c	26	15 (2–26) ^d	7	10 (4–21) ^d	nd	NS
	Nasilenie objawów żołądkowo-jelitowych w skali DS3 [pkt]	bd ^c	26	2 (0–5)	7	1 (0–4)	nd	0,55

a) W okresie 2 lat przed redukcją dawki AGL-B.
b) W momencie redukcji dawki AGL-B.
c) Podczas ostatniej wizyty po redukcji dawki AGL-B.
d) Na podstawie wartości odczytanych z wykresu.

Tabela 79.
Nasilenie objawów choroby – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Weidemann 2014	Angiokeratoma	0	15/29 (52)	16/38 [42]	1,23 [0,74; 2,05]	0,10 [-0,14; 0,34]	bd
		1	17/29 (59)	19/38 (50)	1,17 [0,75; 1,82]	0,09 [-0,15; 0,33]	bd
	Obrzęk	0	4/29 (14)	8/38 (21)	0,66 [0,22; 1,97]	-0,07 [-0,25; 0,11]	bd
		1	6/29 (21)	12/38 (32)	0,66 [0,28; 1,54]	-0,11 [-0,32; 0,10]	bd
	Zmniejszone pocenie	0	22/29 (76)	18/38 (47)	1,60 [1,08; 2,37]	NNH = 3 [2; 15]	bd
		1	22/29 (76)	16/38 (42)	1,80 [1,18; 2,76]	NNH = 2 [1; 8]	bd
	Rogówka wirowata	0	12/29 (41)	19/38 (50)	0,83 [0,48; 1,42]	-0,09 [-0,33; 0,15]	bd
		1	12/29 (41)	20/38 (53)	0,79 [0,46; 1,33]	-0,11 [-0,35; 0,13]	bd
	Szumy uszne	0	7/29 (24)	10/38 (26)	0,92 [0,40; 2,12]	-0,02 [-0,23; 0,19]	bd
		1	8/29 (28)	10/38 (26)	1,05 [0,47; 2,32]	0,01 [-0,20; 0,23]	bd
	Niedosluch	0	11/29 (38)	6/38 (16)	2,40 [1,01; 5,73]	NNH = 4 [2; 98]	bd
		1	12/29 (41)	9/38 (23)	1,75 [0,85; 3,58]	0,18 [-0,05; 0,40]	bd
	Zmęczenie	0	8/29 (28)	11/38 (19)	0,95 [0,44; 2,06]	-0,01 [-0,23; 0,20]	bd
		1	12/29 (41)	14/38 (38)	1,12 [0,62; 2,05]	0,05 [-0,19; 0,28]	bd

Tabela 80.
Nasilenie objawów choroby – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Weidemann 2014	Depresja w skali CES-D [pkt]	1	bd	20,8 (10,6)	bd	17,7 (12,6)	3,10 [bd]	bd
	Częstość biegunek [d/mies.]	1	bd	2,3 (5,8)	bd	2,0 (5,1)	0,30 [bd]	bd
	Nasilenie objawów w skali MSSl [pkt]	1	bd	23,9 (11,3)	bd	19,9 (9,6)	-4,00 [bd]	bd
	Nasilenie objawów w skali DS3 [pkt]	1	bd	14,3 (7,4)	bd	15,3 (8,3)	-1,00 [bd]	bd

Wyniki analizy w podgrupach

Mediany poziomu energii w 10-punktowej skali u pacjentów leczonych AGL-B po zmniejszeniu dawki były nieco niższe niż przed zmianą leczenia, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Jednocześnie u mężczyzn leczonych AGL-B wartości tych parametrów były niższe niż u mężczyzn leczonych AGL-A, natomiast odwrotną zależność obserwowano w podgrupie kobiet.

Tabela 81.
Poziom energii w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p
				N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95% CI]	
Ghali 2012	Poziom energii w 10-punktowej skali [pkt]	Mężczyźni	0 ^a	22	7 (1–9)	9	8 (4–9)	nd	bd
			12 ^b	22	5 (1–9)	9	7 (5–9)	nd	bd
		Kobiety	0 ^a	5	7 (6–8)	3	4 (4–6)	nd	bd
			12 ^b	5	6 (0–9)	3	4 (4–7)	nd	bd
		Ogółem ^c	0 ^a	27	7 (1–9)	12	6,5 (4–9)	nd	bd
			12 ^b	27	5 (0–9)	12	6,5 (4–9)	nd	bd

a) Pacjenci leczeni AGL-B w standardowej dawce.
b) Pacjenci leczeni AGL-B w zredukowanej dawce.
c) Na podstawie wartości odczytanych z wykresu. Średnia (zakres).

6.3.6. Ból i jakość życia

6.3.6.1. Ból

W badaniu Weidemann 2014 u pacjentów leczonych AGL-B w zmniejszonej dawce w porównaniu do grupy AGL-A zaobserwowano numerycznie większe natężenie maksymalnego bólu, nasilenia niepełnosprawności spowodowanej bólem oraz nasilenia bólu neuropatycznego, jednakże istotność statystyczna tych różnic nie była możliwa do określenia (Tabela 82). W badaniu Weidemann 2014 odsetek pacjentów doświadczających parestezji wśród pacjentów leczonych AGL-B w zmniejszonej dawce był istotnie statystycznie wyższy niż w ramieniu AGL-A. Z kolei odsetek pacjentów z przewlekłym bólem wyjściowo był istotnie statystycznie wyższy u pacjentów leczonych AGL-B niż w grupie AGL-A, natomiast po roku leczenia różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Ponadto w badaniu Weidemann 2014 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów z przełomami Fabry'ego, bólem żołądkowo-jelitowym oraz ostrym bólem.

Tabela 82.
Ocena bólu – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B		AGL-A		AGL-B vs AGL-A	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^a	
Weidemann 2014	Natężenie maksymalnego bólu w skali GCPS 2 [pkt]	1	bd	5,3 (2,8)	bd	4,4 (3,0)	0,90 (bd)	bd
	Nasilenie niepełnosprawności spowodowane bólem w skali GPCS 5 [pkt]	1	bd	3,6 (2,6)	bd	2,4 (3,3)	1,20 (bd)	bd
	Nasilenie bólu neuropatycznego w skali NPSI [pkt]	1	bd	0,40 (0,24)	bd	0,21 (0,19)	0,19 (bd)	bd

GCPS – Graded Chronic Pain Scale; NPSI – Neuropathic Pain Symptom Inventory
a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 83.
Ocena bólu – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [lata]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Weidemann 2014	Przełomy Fabry'ego	0	5/29 (17)	7/38 (18)	0,94 [0,33; 2,65]	-0,01 [-0,20; 0,17]	bd
		1	8/29 (28)	6/38 (16)	1,75 [0,68; 4,48]	0,12 [-0,08; 0,32]	bd
	Przewlekły ból	0	15/29 (52)	9/38 (24)	2,18 [1,12; 4,27]	NNH = 3 [1; 18]	bd
		1	17/29 (59)	14/38 (38)	1,59 [0,95; 2,67]	0,22 [-0,02; 0,45]	bd
	Ból żołądkowo-jelitowy	0	6/29 (21)	5/38 (13)	1,57 [0,53; 4,65]	0,08 [-0,11; 0,26]	bd
		1	8/29 (28)	11/38 (29)	0,95 [0,44; 2,06]	-0,01 [-0,23; 0,20]	bd
	Parestezje	0	18/29 (62)	22/38 (58)	1,07 [0,72; 1,59]	0,04 [-0,19; 0,28]	bd
		1	22/29 (76)	20/38 (53)	1,44 [1,00; 2,08]	NNH = 4 [2; 100]	bd
	Ostry ból	0	6/29 (21)	3/38 (8)	2,62 [0,71; 9,61]	0,13 [-0,04; 0,30]	bd
		1	11/29 (38)	9/38 (24)	1,60 [0,77; 3,35]	0,14 [-0,08; 0,36]	bd

6.3.7. Pozostałe punkty końcowe

W zakwalifikowanych badaniach nie dokonano oceny:

- wyników próby wysiłkowej,
- stężenia i akumulacji Gb3,
- jakości życia.

6.3.8. Bezpieczeństwo

Wyniki analizy w populacji ogólnej badań

W badaniu Ghali 2012 wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie reakcji związanych z infuzją u pacjentów z grupy AGL-B w momencie rozpoczęcia ERT względem pacjentów leczonych AGL-A (Tabela 84).

Tabela 84.
Bezpieczeństwo szczegółowe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	OB [mies.]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Ghali 2012	Reakcje związane z infuzją	bd ^a	14/28 (50)	0/12 (0)	13,00 [0,84; 201,78]	NNH = 2 [1; 3]	0,003

a) Pacjenci w momencie rozpoczęcia ERT.

Wyniki analizy w podgrupach

W badaniu Ghali 2012 raportowano istotnie statystycznie zwiększoną częstość występowania reakcji związanych z infuzją u mężczyzn z grupy AGL-B względem AGL-A w momencie rozpoczęcia przez pacjentów ERT. Takiej zależności nie obserwowano u kobiet (Tabela 85).

Tabela 85.
Bezpieczeństwo szczegółowe w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	AGL-B	AGL-A	AGL-B vs AGL-A		p ^a	p ^b
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Ghali 2012	Reakcje związane z infuzją	Mężczyźni	bd ^a	13/23 (57)	0/9 (0)	11,25 [0,74; 171,56]	NNH = 1 [1; 3]	bd	0,398
		Kobiety	bd ^a	1/5 (20)	0/3 (0)	2,00 [0,11; 37,83]	0,20 [-0,27; 0,67]	bd	

a) Wartość raportowana przez autorów badania.
b) Wartość dla porównania w podgrupach.
c) Pacjenci w momencie rozpoczęcia ERT.

6.3.9. Podsumowanie

Analiza kliniczna dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa AGL-B (w zmniejszonej dawce) z AGL-A została przeprowadzona na podstawie 2 badań nRCT.

U pacjentów, u których stosowano zmniejszoną dawkę AGL-B w okresie zmniejszonej dostępności preparatu Fabrazyme® istotnie statystycznie częściej dochodziło do występowania zaburzeń EKG oraz parestezji niż w przypadku pacjentów, u których zastosowano AGL-A. Ponadto u pacjentów stosujących zredukowaną dawkę AGL-B istotnie statystycznie częściej obserwowano zmniejszone pocenie, jednak różnica ta występowała również wyjściowo. W przypadku pozostałych punktów końcowych analiza danych odnośnie skuteczności wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi podgrupami.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż u pacjentów leczonych zmniejszoną dawką AGL-B istotnie statystycznie częściej dochodziło do wystąpienia reakcji związanych z infuzją niż u pacjentów leczonych AGL-A (Tabela 86).

Tabela 86.
Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania AGL-B (w zmniejszonej dawce) vs AGL-A w badaniach nRCT

Punkt końcowy	Populacja	OB [mies.]	AGL-B vs BSC	
			Wynik	Komentarz
Zdarzenia związane z narządami				
Zdarzenia związane z narządami ^a	ogólna	12	NS / bd	-
Ocena neurologiczna				
Ocena neurologiczna ^a	ogólna	12	NS / bd	-
Ocena nerek				
Ocena nerek ^a	ogólna / podgrupy	12	NS / bd	-
Ocena serca				
Zaburzenia EKG	ogólna	12	IS	Na niekorzyść AGL-B
Pozostałe PK	ogólna	12	NS / bd	-

Punkt końcowy	Populacja	OB [mies.]	AGL-B vs BSC		
			Wynik	Komentarz	
Nasilenie objawów choroby					
Zmniejszone pocenie	ogólna	12	IS	Na niekorzyść AGL-B	
Pozostałe PK	ogólna / podgrupy	nd	NS / bd	-	
Ból i jakość życia					
Parestezje	ogólna	12	IS	Na niekorzyść AGL-B	
Pozostałe PK	ogólna	nd	NS / bd	-	
Bezpieczeństwo szczególne					
AE szczególne	reakcje związane z infuzją	ogólna	bd ^b	IS	Na niekorzyść AGL-B
		mężczyźni	bd ^b	IS	
		kobiety	bd ^b	NS	-

a) Ocena łączna dla wszystkich punktów końcowych.

b) Pacjenci w momencie rozpoczęcia ERT.

7. WYNIKI SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA POCHODZĄCE Z FAZ PRZEDŁUŻONYCH BADAŃ

Spośród wszystkich badań randomizowanych, badania Banikazemi 2007 oraz Eng 2001 zaprojektowano w taki sposób, aby wszyscy pacjenci po ukończeniu fazy zaślepionej niezależnie od wcześniejszego przydziału do grupy, mogli kontynuować lub rozpocząć leczenie AGL-B w dawce 1 mg/kg dożylnie co 2 tyg. w fazie przedłużonej badań (*open-label extension*). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na *clinicaltrials.gov* faza przedłużona badania Banikazemi 2007, w której oceniano funkcjonowanie nerek, stężenie Gb3 w osoczu oraz bezpieczeństwo, trwała 18 mies. i przystąpiło do niej 67 z 82 pacjentów biorących udział w zaślepionej fazie badania, z czego 28 chorych pierwotnie przydzielono do grupy BSC, natomiast 39 osób do grupy AGL-B. Faza przedłużona badania Eng 2001 trwała 54 mies. i przystąpili do niej wszyscy pacjenci biorący udział w fazie zaślepionej. W czasie jej trwania oceniano skuteczność AGL-B w odniesieniu do usuwania depozytów Gb3 z wybranych komórek nerek, serca, skóry, stężenia Gb3 w osoczu, a także poprawy funkcjonowania parametrów nerkowych i jakości życia, zmniejszenia dolegliwości bólowych oraz bezpieczeństwa. Po zakończeniu planowanej fazy przedłużonej, pacjentów z badania Eng 2001 objęto obserwacją w ramach rejestru *Fabry Registry*, skąd zaczerpnięto uzupełniające wyniki w odniesieniu do zdarzeń związanych z narządami oraz przeżycia pacjentów z 10-letniego okresu obserwacji.

Wyniki fazy przedłużonej badania Banikazemi 2007

W analizie post-hoc oceniono roczną zmianę eGFR w zależności od wyjściowego eGFR wykazując, iż u pacjentów z wyjściowym eGFR >60 ml/min/1,73 m² roczny spadek eGFR był istotnie statycznie mniejszy u leczonych AGL-B w fazie przedłużonej niż u pacjentów stosujących BSC w trakcie fazy zaślepionej. Oznacza to, że u pacjentów z prawidłową czynnością nerek zastosowanie AGL-B przyczynia się do spowolnienia rozwoju niewydolności nerek. Takiej zależności nie obserwowano w przypadku pacjentów z wyjściowym eGFR ≤60 ml/min/1,73 m², dla których stosowanie AGL-B nie wpłynęło na zmniejszenie progresji niewydolności nerek (Tabela 87).

Ponadto wyniki fazy przedłużonej dla wszystkich pacjentów leczonych AGL-B, niezależnie od wcześniejszego przydziału do grupy w fazie zaślepionej wskazują, iż u pacjentów dochodziło do niewielkiego spadku średniego eGFR oraz niewielkiego wzrostu średniego stężenia kreatyniny w surowicy oraz stabilizacji białkomoczu w czasie. Parametry te świadczą o tym, iż u większości pacjentów leczonych AGL-B nie dochodziło do znaczącej progresji choroby nerek w okresie badania. Ponadto u pacjentów leczonych AGL-B obserwowano wyraźny spadek stężenia Gb3 w osoczu, co świadczy o wysokiej skuteczności AGL-B w odniesieniu do usuwania złogów Gb3, których gromadzenie jest przyczyną postępującej niewydolności nerek u pacjentów z chorobą Fabry'ego (Tabela 88).

Analiza bezpieczeństwa fazy przedłużonej była spójna z wynikami uzyskiwanymi podczas fazy zaślepionej. AE bez SAE doświadczyło 99% pacjentów z fazy przedłużonej, co jest spójne z wynikami

fazy zaślepionej, w której odsetek AE ogółem wynosił 100% w grupie AGL-B oraz 97% w grupie BSC. Wśród najczęściej wymienianych AE bez SAE (raportowanych z częstością $\geq 40\%$) znajdowały się dreszcze (48%), kaszel i obrzęk obwodowy (42%) oraz gorączka (40%), które równie często występowały u pacjentów leczonych AGL-B w fazie zaślepionej. Liczba pacjentów doświadczających SAE w fazie przedłużonej była zbliżona (46%) do liczby pacjentów doświadczających SAE w fazie zaślepionej (35%). Większość szczegółowych SAE raportowano u pojedynczych pacjentów, wyjątek stanowiły ból w klatce piersiowej, który wystąpił u 4 pacjentów oraz kamica żółciowa raportowana u 3 chorych. Szczegółowe AE bez SAE oraz SAE w fazie przedłużonej badania Banikazemi 2007 przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.2).

Tabela 87.
Wyniki fazy przedłużonej badania Banikazemi 2007 w podgrupach

Punkt końcowy	Podgrupa	AGL-B ^a		BSC ^b		AGL-B vs BSC	p ^c	
		N	Średnia ^d (SE)	N	Średnia ^d (SE)	MD [95% CI]		
Zmiana eGFR w ml/min/1,73 m ² /rok	Wyjściowy eGFR:	>60	15	-0,898 (1,129)	9	-7,685 (1,836)	6,79 [2,56; 11,01]	0,0027
		≤60	24	-4,906 (0,900)	19	-2,575 (1,188)	-2,33 [-5,25; 0,59]	0,1268

OKRES OBSERWACJI: 18 mies. Analiza post-hoc.

a) Dane dla pacjentów leczonych AGL-B w fazie przedłużonej.

b) Dane dla pacjentów z grupy BSC z okresu zaślepionej fazy badania.

c) Wartość raportowana przez autorów badania.

d) Średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*).

Tabela 88.
Wyniki fazy przedłużonej badania Banikazemi 2007

Punkt końcowy	OB [mies.]	N	AGL-B
			Średnia (SD)
Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w osoczu w dl/mg/rok	18	28	-0,073 (0,011) ^a
Stężenie kreatyniny w surowicy krwi w mg/dl	0	67 ^b	1,7 (0,60)
	6		1,8 (0,77)
	12		1,9 (0,98)
	18		2,1 (1,21)
eGFR w ml/min/1,73 m ²	0	67 ^b	53,1 (19,62)
	6		52,6 (23,24)
	12		50,4 (22,73)
	18		47,8 (23,62)
Stężenie Gb3 w osoczu w µg/ml ^c	0	65 ^d	9,0 (3,35)
	6		4,8 (1,76)
	12		4,7 (1,59)
	18		4,6 (1,82)
Białkomocz w mg/dl białka/mg/dl kreatyniny	0	62	1,3 (1,46)
	6		1,1 (1,19)
	12		1,3 (1,77)

Punkt końcowy	OB [mies.]	N	AGL-B
			Średnia (SD)
	18		1,3 (1,55)

a) Średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*) (SE), raportowane jako I-rzędowy punkt końcowy. W raporcie *clinicaltrials.gov* dokonano porównania względem wyniku uzyskanego przez pacjentów z grupy BSC przed i po rozpoczęciu leczenia AGL-B. Wartość wyjściowa była równa - 0,044 (0,12), p dla porównania 0,0130 (IS).

b) Analiza ITT. Pomiarów dokonano dla 67 pacjentów w 6- i 12-mies. okresie obserwacji oraz 65 pacjentów w okresie 18-mies.

c) Norma referencyjna: $\leq 7,03 \mu\text{g/ml}$.

d) Analiza ITT. Pomiarów dokonano dla 65 pacjentów w 12-mies. okresie obserwacji oraz 64 pacjentów w okresie 6- i 18-mies.

Wyniki fazy przedłużonej badania Eng 2001

Jak wskazują autorzy, zarówno w 6-miesięcznym, jak i 54-miesięcznym okresie obserwacji u zdecydowanej większości pacjentów stosujących AGL-B doszło do usunięcia złogów Gb3 z komórek śródbłonka nerek, serca oraz skóry (Wykres 11), a ponadto do obniżenia stężenia Gb3 w osoczu do wartości normalnych (wartość referencyjna: $\leq 7,03 \mu\text{g/ml}$).

Ponadto u większości pacjentów podczas 54-miesięcznego okresu obserwacji doszło do stabilizacji i normalizacji funkcji nerkowych. Wyjątek stanowiło 6 pacjentów, u których odnotowano progresję choroby nerek, przy czym u wszystkich wyjściowo występowały czynniki ryzyka, takie jak wiek >40 r.ż. i/lub białkomocz $>2 \text{ g/24 h}$ i/lub stwardnienie kłębuszków nerkowych. W momencie rozpoczęcia fazy przedłużonej wartość mediany eGFR pacjentów była prawidłowa i taki stan utrzymywał się w całym okresie obserwacji. Spośród 10 pacjentów, u których wyjściowo raportowano obniżony eGFR ($<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) u 6 doszło do stabilizacji lub poprawy eGFR w 54-miesięcznym okresie leczenia AGL-B.

U pacjentów, którzy wyjściowo raportowali obecność dolegliwości bólowych w kwestionariuszu bólu McGilla, w trakcie 54-miesięcznego okresu leczenia AGL-B odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu ($p = 0,016$). Statystycznie istotny efekt, wskazujący na kliniczną poprawę podczas stosowania AGL-B w odniesieniu do nasilenia bólu, uzyskano również przy użyciu skali VAS ($p = 0,007$). Podczas 54-miesięcznego okresu stosowania AGL-B, stwierdzano istotną statystycznie poprawę średniego wyniku jakości życia, ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 w domenach takich jak fizyczne funkcjonowanie ($p = 0,015$), ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych ($p = 0,031$), dolegliwości bólowe ($p = 0,003$) oraz standaryzowanej skali składowej fizycznej (*Standardized Physical Component Scale*) ($p = 0,006$). W pozostałych ocenianych domenach również obserwowano niewielkie poprawy, które jednak nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

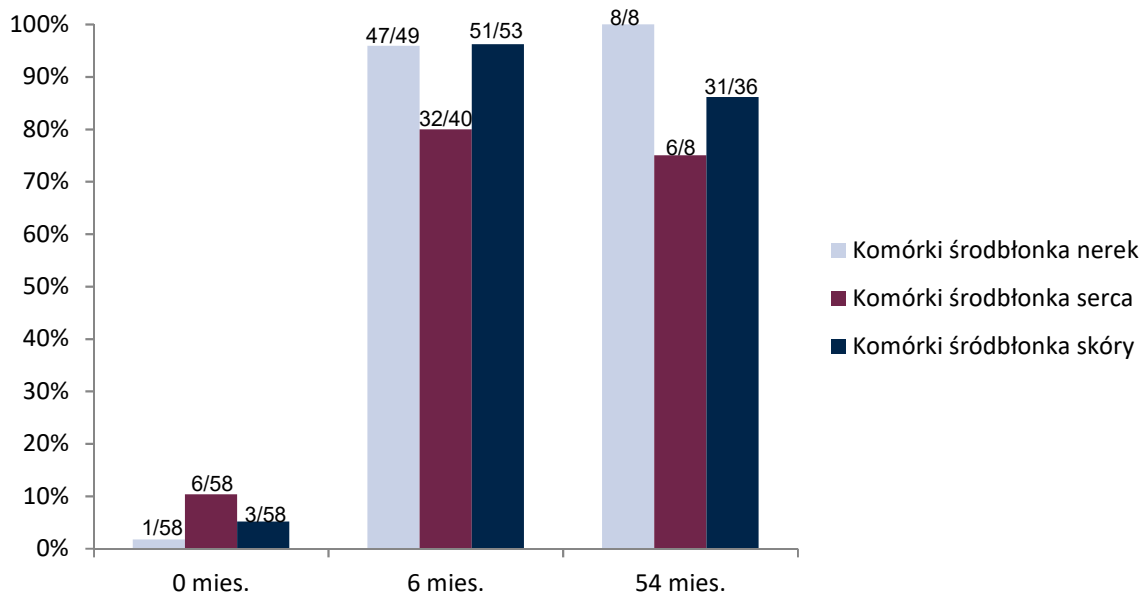
Jak wynika z uzupełniających wyników opublikowanych przez *Fabry Registry*, skuteczność AGL-B u 52 pacjentów z badania Eng 2001 w odniesieniu do zapobiegania zdarzeniom związanym z narządami była wysoka. Odsetek pacjentów przeżywających 10-letni okres obserwacji był bardzo wysoki (94%), u zaledwie trzech pacjentów doszło do zgonu. Ponadto zdecydowana większość pacjentów leczonych AGL-B (42 pacjentów, 81%) była wolna od ciężkich klinicznych zdarzeń. Zdarzenia, które wystąpiły u 10 pacjentów i obejmowały udary (5 pacjentów), zgon z powodów sercowo-

naczyniowych (1 pacjent), zgon z innych przyczyn (2 pacjentów), zawał serca (1 pacjent) oraz zdarzenia nerkowe (4 pacjentów) (Wykres 12).

U wszystkich pacjentów biorących udział w fazie przedłużonej odnotowano przynajmniej jedno AE, przy czym większość zdarzeń miała charakter łagodny i niezwiązany z leczeniem. W fazie przedłużonej raportowane AE związane z leczeniem cechowały się większą różnorodnością niż w fazie zaślepionej, przy czym najczęściej występowały reakcje związane z infuzją, m.in. takie jak dreszcze (59%), odczucie zmiany temperatury (38%), gorączka (36%), ból głowy (29%), co jest spójne z wynikami fazy zaślepionej. Większość reakcji związanych z infuzją miała charakter łagodny, a całkowita liczba pacjentów doświadczająca tych dolegliwości malała w czasie. Spośród 58 pacjentów, 8 (14%) doświadczyło SAE, które obejmowały m.in. tachykardię, nadciśnienie, pokrzywkę, ból w klatce piersiowej, gorączkę i dreszcze. U większości pacjentów (90%) doszło do wytworzenia przeciwciał anti-AGL, a odsetek ten jest porównywalny z odsetkiem z fazy zaślepionej (83%). Szczegółowe AE związane z leczeniem przedstawiono w tabeli w Aneksie (Rozdz. C.2).

Wykres 11.

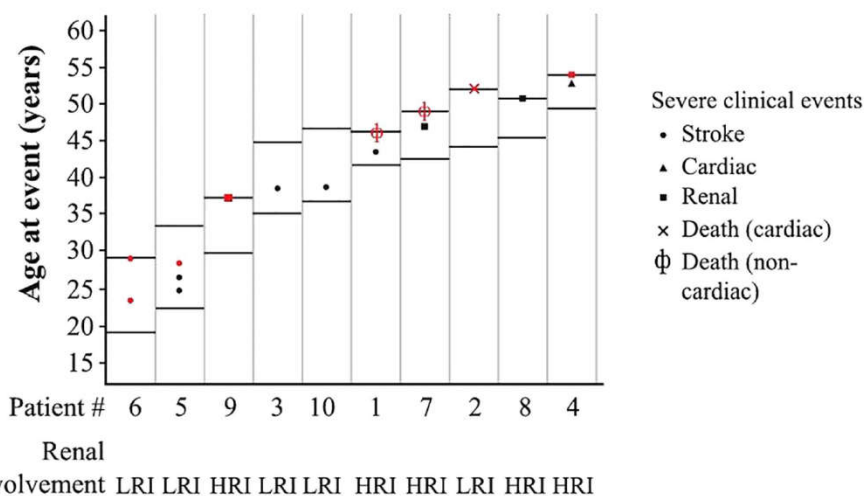
Liczba pacjentów bez złożeń Gb3 w komórkach śródbłonka poszczególnych narządów



W badaniu wyniki przedstawiono wyłącznie dla pacjentów, u których dokonano pomiaru obecności złożeń Gb3.

Wykres 12.

Rodzaj i wiek wystąpienia zdarzeń związanych z narządami, które wystąpiły u 10 spośród 52 pacjentów z badania Eng 2001 w trakcie 10-letniego okresu obserwacji



LRI – niewielkie zaburzenia nerek (*low renal involvement*); HRI – duże zaburzenia nerek (*high renal involvement*)
 Czarne symbole oznaczają zdarzenia, które wystąpiły podczas badania Eng 2001 (faza zaślepienia + faza przedłużona)
 Czerwone symbole oznaczają zdarzenia, które wystąpiły podczas obserwacji pacjentów w *Fabry Registry*.
 Dolne poziome linie oznaczają wiek pacjentów w momencie otrzymania pierwszej dawki AGL-B.
 Górne poziome linie oznaczają wiek pacjentów w momencie ostatniej wizyty (*last clinical follow-up visit*).

Podsumowanie

Wyniki pochodzące z faz przedłużonych badań Banikazemi 2007 oraz Eng 2001 wskazują, iż długoterminowe stosowanie AGL-B prowadzi do usunięcia złogów Gb3 z komórek śródbłonna nerek, serca i skóry, jak również osocza, którego gromadzenie stanowi przyczynę postępującej niewydolności narządów u pacjentów z chorobą Fabry'ego. U większości pacjentów stosujących AGL-B, zwłaszcza bez zaawansowanej przewlekłej choroby nerek, dochodziło do stabilizacji i normalizacji funkcjonowania nerek, wyrażonych współczynnikiem filtracji kłębuszkowej oraz białkomoczem. Ponadto u pacjentów objętych leczeniem AGL-B dochodziło do zmniejszenia nasilenia bólu oraz poprawy jakości życia w wybranych obszarach. Uzupełniające wyniki pochodzące z Fabry Registry wskazują, iż zdecydowana większość pacjentów (81%), u których 10 lat wcześniej rozpoczęto suplementację AGL-B jest wolna od ciężkich zdarzeń klinicznych, a odsetek zgonów utrzymywał się na stosunkowo niskim poziomie (6%).

Analiza bezpieczeństwa z faz przedłużonych wykazała, że podczas długoterminowego stosowania AGL-B nie zarejestrowano nowych, ciężkich i niespodziewanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Profil bezpieczeństwa AGL-B z fazy przedłużonej był zasadniczo spójny z profilem pochodzącym z fazy zaślepionej.

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów zawierających agalzydazę beta (Fabrazyme®) oraz agalzydazę alfa (Replagal®). W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń i środków ostrożności zawartych w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych. Ostatniego przeszukania dokonano 17 maja 2018 r.

8.1. Alerty bezpieczeństwa

Agalzydaza beta

Odnaleziono 7 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa oraz jakości produktu leczniczego zawierającego agalzydazę beta (Fabrazyme®) na stronach FDA, EMA oraz URPL. Na stronie agencji MHRA nie odnaleziono żadnego dokumentu związanego z bezpieczeństwem stosowania agalzydazy beta [86–93].

W komunikacie FDA z 2009 r. zamieszczono informację o **potencjalnym zanieczyszczeniu produktów** leczniczych stosowanych w leczeniu rzadkich, ciężkich i zagrażających chorob życia, wytwarzanych przez Genzyme Corporation, w tym produktu leczniczego Fabrazyme® fragmentami stali nierdzewnej, gumowymi fragmentami zatyczek oraz włóknopodobnymi materiałami. Obecność zanieczyszczeń oszacowano na <1% produktów serii oznakowanej literą „A”. Ze względu na konieczność kontynuowania terapii potencjalnie zanieczyszczone partie nie zostały wycofane z obrotu. W tym samym komunikacie personel medyczny został poinformowany o konieczności: oceny wzrokowej produktów leczniczych pod kątem ww. zanieczyszczeń, przesączenia na filtrach produktu leczniczego przed podaniem oraz obserwacji w zakresie wystąpienia działań niepożądanych po podaniu dożylnym, takich jak uszkodzenie naczyń krwionośnych, zatory oraz reakcje układu immunologicznego i reakcje anafilaktyczne lub alergiczne. Ponadto w komunikacie podkreślono ryzyko wpływu zanieczyszczenia na efektywność działania produktu leczniczego [86].

Od czerwca 2009 do września 2010 r. wydano łącznie 6 komunikatów (5 komunikatów EMA, 1 komunikat URPL) związanych ze zmniejszeniem dostaw preparatu Fabrazyme® [87–93].

W komunikacie z czerwca 2009 r. EMA informowała o zmniejszeniu dostaw produktu leczniczego Fabrazyme® w wyniku zamknięcia ośrodka produkcyjnego w Allston Landing w Stanach Zjednoczonych, spowodowanego wykryciem zanieczyszczenia kaliciwirusem. Wirus ten nie powoduje zachorowań u ludzi jednak może wpłynąć na ilość produkowanych w bioreaktorach enzymów. W związku ze zmniejszeniem dostaw leku EMA zaleciła, aby pierwszeństwo dostępu do leku zostało zarezerwowane dla dzieci, pacjentów w okresie dojrzewania oraz dorosłych mężczyzn, którzy powinni otrzymywać produkt leczniczy Fabrazyme® co 2 tyg. w dawce 1 mg/kg. U dorosłych kobiet z łagodniejszym przebiegiem choroby zalecono stosowanie zredukowanej dawki Fabrazyme® [87]. W zaktualizowanym komunikacie z września 2009 r., EMA rekomenduje pierwszeństwo w dostępie do leku dla dzieci (<18 r.ż.), które powinny otrzymywać pełną dawkę leku. Dorośli mężczyźni i dorosłe kobiety dotychczas leczone Fabrazyme® lub których stan kliniczny ocenia się na ustabilizowany, mogą otrzymać zredukowaną dawkę 0,3 mg/kg. Pacjenci ze zredukowaną dawką leku powinni podlegać ścisłej kontroli medycznej z uwzględnieniem pełnego badania medycznego co 2 mies. oraz z monitorowaniem stężenia Gb3 w osoczu i moczu. Pacjenci, których stan kliniczny wskazuje na pogarszanie się choroby powinni być ponownie leczeni pełną dawką produktu leczniczego Fabrazyme® [88]. W komunikacie EMA z kwietnia 2010 r. poinformowano o przedłużeniu okresu, w którym preparat Fabrazyme® nie będzie dostępny i przypomniano zalecenia odnośnie do pierwszeństwa dostępu do produktu leczniczego [89].

W komunikatach EMA oraz URPL z lipca 2010 r. skierowanego do fachowego personelu medycznego zalecono, aby u nowo diagnozowanych pacjentów z chorobą Fabry'ego zastosować alternatywne leczenie produktem leczniczym Replagal®, o ile jest ono dostępne. Ponadto zaproponowano rozważenie zmiany produktu leczniczego u pacjentów przyjmujących zredukowaną dawkę Fabrazyme® na preparat Replagal®. Przypomniano również o ryzyku pogorszenia się stanu pacjenta przy stosowaniu zredukowanej dawki i o konieczności objęcia takiego pacjenta ścisłą kontrolą medyczną [90, 91].

Z powodu rosnącej liczby raportów o działaniach niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących zredukowaną dawkę Fabrazyme®, wskazujących na progresję choroby Fabry'ego w komunikacie EMA z października 2010 r. zarekomendowano, aby podawanie zmniejszonej dawki produktu leczniczego Fabrazyme® ograniczyć wyłącznie do pacjentów, których stan kliniczny jest stabilny i którzy preferują pozostanie na zredukowanej dawce. Pozostali pacjenci powinni otrzymywać ERT w standardowej dawce (Fabrazyme® 1 mg/kg co 2 tyg. lub Replagal® 0,2 mg/kg co 2 tyg.) [92].

Agalzydaza alfa

Na stronach agencji URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania agalzydazy alfa (Replagal®).

8.2. Raport EMA odnośnie do występowania zdarzeń niepożądanych w okresie ograniczonej podaży rynkowej produktu leczniczego Fabrazyme®

W związku z doniesieniami o wzroście ryzyka obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów z chorobą Fabry'ego, przyjmujących zmniejszoną dawkę preparatu Fabrazyme®, EMA w listopadzie 2010 r. opublikowała raport oceniający bezpieczeństwo stosowania zmniejszonej dawki preparatu na podstawie danych udostępnionych przez *Genzyme Global Patient Safety and Risk Management (GPS&RM)* z okresu czerwiec 2009 – wrzesień 2010 r. oraz danych zbieranych w ramach rejestru *Fabry Registry* w okresie czerwiec 2009 – sierpień 2010 r. Jak wynika z opublikowanego raportu w okresie, w którym pacjenci stosowali zmniejszoną dawkę agalzydazy beta **nastąpił wzrost obserwowanych ciężkich działań niepożądanych, przypominających przyspieszony, ale naturalny przebieg choroby Fabry'ego**. Wśród raportowanych przez GPS&RM działań niepożądanych znalazły się: zdarzenia sercowo-naczyniowe, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, ból neuropatyczny, zaburzenia funkcji nerek oraz objawy żołądkowo-jelitowe (Tabela 89, Wykres 13). Z kolei w ramach *Fabry Registry* zaobserwowano wzrost częstości występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych (wzrost częstości występowania udarów z 0,63/100 pacjentów do 1,32/100 pacjentów) oraz zwiększenie odsetka pacjentów z bólem obwodowym, bólem brzucha oraz biegunkami [93].

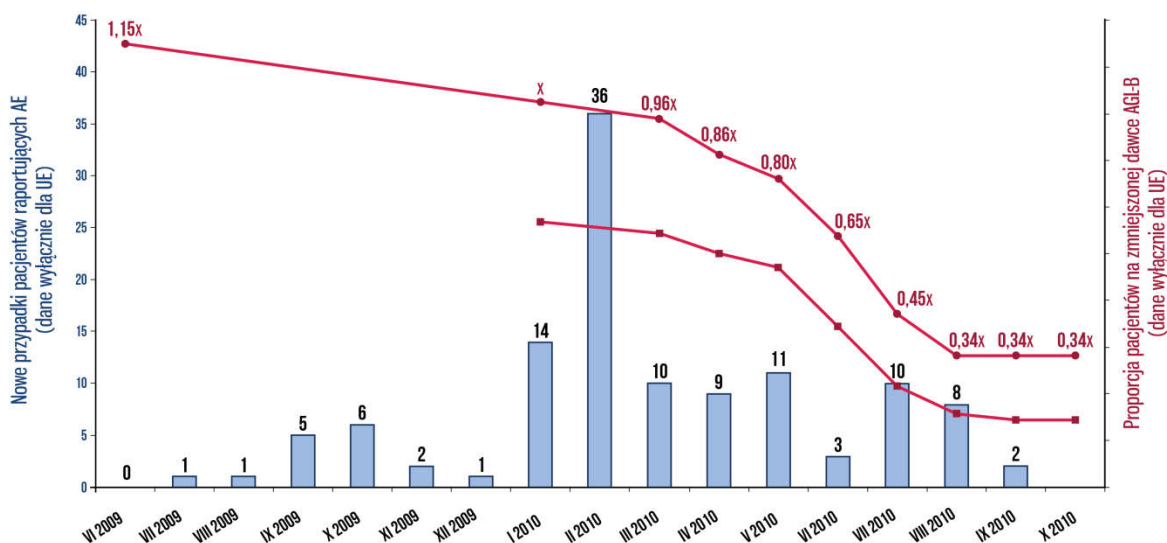
Tabela 89.

AE raportowane do GPS&RM w okresie zmniejszonej dostępności Fabrazyme® (czerwiec 2009 – wrzesień 2010), ocenione jako związane z progresją choroby Fabry'ego [93]

AE szczegółowe	n/N (%)				
	Q3 2009	Q4 2009	Q1 2010	Q2 2010	Q3 2010
Zaburzenia kardiologiczne (arytmia, niewydolność serca, niedrożność naczyń wieńcowych)	1/21 (5)	1/34 (3)	12/89 (13)	14/90 (16)	10/bd (bd)
Udar niedokrwienny	1/21 (5)	2/34 (6)	7/89 (8)	2/90 (2)	7/bd (bd)
Ból związany z chorobą Fabry'ego	9/21 (43)	9/34 (26)	41/89 (46)	35/90 (39)	21/bd (bd)
Ból żołądkowo-jelitowy	2/21 (10)	5/34 (15)	3/89 (3)	4/90 (4)	7/bd (bd)
Biegunka	2/21 (10)	5/34 (15)	5/89 (6)	4/90 (4)	1/bd (bd)
Choroby nerek (niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek)	0/21 (0)	0/34 (0)	6/89 (7)	4/90 (4)	9/bd (bd)

Wykres 13.

AE w okresie zmniejszonej dostępności Fabrazyme® potencjalne wywołane progresją choroby oraz proporcja pacjentów otrzymujących zmniejszoną dawkę [93]



8.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych Charakterystykach Produktu Leczniczego dla preparatu Fabrazyme® i Replagal® (Tabela 90).

Tabela 90. Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL

Preparat	Specjalne środki ostrożności
Agalzydaza beta	
Fabrazyme® [94]	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko pojawienia się przeciwciał IgG przeciwko alfa-GAL • Ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją – w przypadku ich wystąpienia należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania agalzydazy beta oraz monitorować stężenie przeciwciał • Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego – w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji typu alergicznego lub typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć odpowiednie leczenie • Ryzyko ograniczenia wpływu na nerki pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek
Agalzydaza alfa	
Replagal® [95]	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości – w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznych, podawanie produktu należy natychmiast przerwać i podjąć odpowiednie leczenie • Ryzyko wystąpienia reakcji idiosynkratycznych związanych z infuzją, w tym ciężkich objawów, takich jak gorączka, dreszcze, częstoskurcz, wysypka, nudności, wymioty, obrzęk angioneurotyczny, świst oddechowy, opuchnięcie języka. W przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych odczynów, wlew można chwilowo przerwać (5–10 min.) aż do ustąpienia objawów. Profilaktycznie można rozważyć podanie doustne lub dożylnie środków przeciwhistaminowych i/lub kortykosteroidy na 1-24 h przed wlewem • Ryzyko pojawienia się przeciwciał przeciwko białkom • Ryzyko zmniejszonej odpowiedzi nerek na leczenie u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek

9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 10 opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w ramach których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa ERT, a tym preparatu Fabrazyme® u pacjentów z chorobą Fabry'ego. Jeden z odnalezionych przeglądów (El Dib 2010) został dwukrotnie aktualizowany w 2013 r. oraz 2016 r., w związku z powyższym niniejszy przegląd oraz jego aktualizacje analizowano łącznie.

Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 91).

Tabela 91.
Charakterystyka opracowań wtórnych

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
<p>EI Dib 2017 [81]</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ERT w chorobie Fabry'ego</p>	<p>Populacja: Pacjenci z potwierdzoną chorobą Fabry'ego w wyniku biopsji, badań genetycznych i enzymatycznych niezależnie od wieku, płci i stopnia nasilenia choroby</p> <p>Metodyka: nRCT (n>5)</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: Medline, EMBASE, LILACS (październik 2015 do marca 2016)</p> <p>Analiza danych: Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AGL-A • AGL-B • BSC 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 77 / (15 305)^a</p> <p>Wnioski autorów: Stosowanie AGL-B związane jest z istotnie niższą częstotliwością zdarzeń nerkowych, sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych względem braku ERT oraz niższą częstotliwością zdarzeń naczyniowo-mózgowych niż AGL-A. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGL-A i AGL-B w zakresie profilu bezpieczeństwa. Stosowanie terapii AGL-B rekomenduje się w ramach zapobiegania ciężkim narządowym komplikacjom choroby Fabry'ego.</p>	<p>Krytycznie niska</p>
<p>EI Dib 2010–2016^b [77–80]</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ERT w porównaniu z innymi interwencjami, PLC lub BSC w leczeniu choroby Fabry'ego</p>	<p>Populacja: Pacjenci z potwierdzoną chorobą Fabry'ego w oparciu o aktywność enzymatyczną lub analizę mutacji niezależnie od wieku i stopnia zaawansowania choroby</p> <p>Metodyka: RCT, quasi-RCT</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Inborn Errors of Metabolism Trial Register, CENTRAL, MEDLINE (przez Pubmed), EMBASE, LILACS (do września 2015), <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i>, abstrakty <i>Society for the Study of Inborn Error Metabolism</i>, <i>SHS Inborn Error Review Series</i>, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych, dane pozyskane od autorów badania, abstrakty WORLD LDN</p> <p>Analiza danych: Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AGL-A^c • AGL-B^c • PLC/BSC^c 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 9 / (351)^d</p> <p>Wnioski autorów: Stosowanie ERT istotnie zmniejsza akumulację Gb3 w komórkach endotelium oraz poprawia jakość życia związaną z bólem względem PLC. Brak jest jednak dowodów na przewagę AGL-B względem AGL-A. Obserwowano częstsze występowanie AE (np. dreszcze, gorączka) u pacjentów leczonych AGL-B względem PLC. Wpływ ERT na śmiertelność związaną z ChF nadal pozostaje nieustalony.</p>	<p>Niska</p>

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Arends 2015 [76]	Przeгляд systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny jakości życia u pacjentów z chorobą Fabry'ego oraz oceny dostępnych kwestionariuszy do oceny jakości życia	<p>Populacja: Pacjenci z chorobą Fabry'ego</p> <p>Metodyka: RCT i nRCT w jęz. angielskim, francuskim i niemieckim (n≥ 5)</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: Medline, EMBASE, PsycInfo, CENTRAL (do grudnia 2014), referencje odnalezionych pozycji b bibliograficznych</p> <p>Analiza danych: Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AGL-A • AGL-B • PLC • BSC 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 54 / (3871)^e</p> <p>Wnioski autorów: Brak jednoznacznego wniosku odnośnie do wpływu ERT na jakość życia pacjentów z chorobą Fabry'ego</p>	Krytycznie niska
Rombach 2014 [84]	Przeгляд systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny klinicznie istotnych punktów końcowych u pacjentów z chorobą Fabry'ego poddanych terapii ERT i nieleczonych	<p>Populacja: Pacjenci z chorobą Fabry'ego</p> <p>Metodyka: RCT, nRCT w jęz. angielskim, z okresem obserwacji ≥3 mies.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: Medline, CENTRAL (do maja 2013), referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych</p> <p>Analiza danych: Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AGL-A • AGL-B • BSC 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 31 / (9 214)^f</p> <p>Wnioski autorów: Wyniki przeglądu wskazują, iż stosowanie ERT nie jest w stanie zapobiec rozwojowi uszkodzeń w istocie białej, za to prawdopodobnie umiarkowanie wpływa na przebieg pracy nerek i redukcję ryzyka komplikacji narządowych oraz wpływa na LVM bez względu na początkowe stadium choroby. Możliwe jest też, iż wczesne rozpoczęcie ERT zapobiega progresji choroby, jednak nie zostało to potwierdzone w badaniach klinicznych. Badania histologiczne wykazały, iż długoterminowa ERT poprawia klirens Gb3 w podocytach, szczególnie u młodych pacjentów i wykazuje zależność od dawki. Obecnie brak wiarygodnych dowodów naukowych oceniających skuteczność ERT u dzieci lub przed-objawowych pacjentów.</p>	Krytycznie niska

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
<p>Parini 2013 [83]</p>	<p>Przeegląd systematyczny przeprowadzony w celu analizy obecnej wiedzy na temat klinicznego fenotypu choroby Fabry'ego u kobiet i dzieci oraz weryfikacji opublikowanych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ERT w tej populacji</p>	<p>Populacja: Kobiety i dzieci z chorobą Fabry'ego</p> <p>Metodyka: RCT i nRCT</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AGL-A • AGL-B 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 9 / (172)</p> <p>Wnioski autorów: Mimo braku dowodów naukowych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych, autorzy sugerują, iż stosowanie ERT u kobiet i dzieci wykazuje podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak u mężczyzn. Na podstawie przeglądu nie wykazano szczególnych obaw w zakresie bezpiecznego stosowania ERT w populacji kobiet i dzieci z ChF. Pomimo braku dowodów naukowych na określenie odpowiedniego momentu rozpoczęcia ERT u kobiet i dzieci, zaleca się jej jak najwcześniejsze rozpoczęcie, ze względu na fakt, iż efekty ERT są zredukowane u pacjentów z zaawansowaną chorobą Fabry'ego. Wcześniejsze rozpoczęcie ERT może zapobiec nieodwracalnym zmianom w tkankach widocznych w zaawansowanym stadium choroby.</p>	<p>Krytycznie niska</p>
<p>Alegra 2012 [75]</p>	<p>Przeegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ERT w chorobie Fabry'ego</p>	<p>Populacja: Pacjenci z chorobą Fabry'ego</p> <p>Metodyka: RCT DB</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, EMBASE, LILACS (do czerwca 2010 lub do marca 2011), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, controlled-trials.com, Cochrane Register of Controlled Trials)</p> <p>Analiza danych: Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AGL-A • AGL-B • PLC 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 10 / (187)</p> <p>Wnioski autorów: Dowody naukowe sugerują, iż terapia AGL redukuje nasilenie bólu neuropatycznego, poprawia jakość życia związaną z bólem, przynosi małe zmiany w masie lewej komory (LVM) oraz zmniejsza poziom Gb3 w osoczu, moczu i tkankach. Dostępne dane wskazują również, że stosowanie ERT może spowolnić progresję choroby Fabry'ego. Zakwalifikowane do przeglądu badania cechują się znaczną heterogenicznością i licznymi ograniczeniami (mała liczebność, I-rz. PK to surogaty). Dodatkowo odpowiedź na leczenie różni się pomiędzy subpopulacjami pacjentów.</p>	<p>Krytycznie niska</p>
<p>Lidove 2010 [82]</p>	<p>Przeegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności AGL-A i AGL-B na podstawie opublikowanych dowodów naukowych</p>	<p>Populacja: Pacjenci z chorobą Fabry'ego</p> <p>Metodyka: RCT, prospektywne nRCT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AGL-A • AGL-B • PLC 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 48 / (bd)</p> <p>Wnioski autorów:</p>	<p>Krytycznie niska</p>

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
		<p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE (styczeń 2001 do grudnia 2009), EMA</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>		<p>Opublikowane w przeglądzie wyniki wskazują, że pacjenci z ChF odnoszą korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania ERT, aczkolwiek istnieją znaczne różnice w indywidualnej odpowiedzi na terapię, spowodowane heterogenicznością fenotypów choroby oraz brakiem uściślonych wytycznych odnośnie do kryteriów rozpoczęcia ERT. Na podstawie przeglądu nie rozstrzygnięto potencjalnej różnicy w zakresie antygenowości pomiędzy dwoma zarejestrowanymi lekami.</p>	
<p>Schaefer 2009 [85]</p>	<p>Przeгляд systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności ERT na poziomie stadium narządowego zaawansowania choroby oraz porównanie skuteczności AGL-B w dawce 1,0 mg/kg i AGL-A w dawce 0,2 mg/kg.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z chorobą Fabry'ego</p> <p>Metodyka: RCT DB i prospektywne nRCT w jęz. angielskim^a</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, EMBASE (do maja 2009)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AGL-A • AGL-B • PLC 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 30 / (555)^a</p> <p>Wnioski autorów: Z przeprowadzonego PS wynika, iż w odniesieniu do zmniejszenia stężenia markeru – Gb3 występują różnice pomiędzy AGL-A w dawce 0,2 mg/kg co dwa tyg. i AGL-B w dawce 1,0 mg/kg co dwa tyg.). Całkowita normalizacja stężenia Gb3 w osoczu, tkance skórnej, nerek i serca została osiągnięta w przypadku AGL-B, natomiast AGL-A zapewniła jedynie częściowy klirens Gb3 w danych tkankach. Pomimo tego, iż korzystne efekty ERT różnią się w zależności od dawki i preparatu, wyniki badań wskazują na większe korzyści z zastosowania dawki 1,0 mg/kg niż 0,2 mg/kg w zakresie normalizacji stężenia Gb3 w tkankach najważniejszych organów i zmniejszenia ryzyka zdarzeń nerkowych, kardiologicznych, naczyniowo-mózgowych lub śmierci.</p>	<p>Krytycznie niska</p>

a) W metaanalizie uwzględniono 39 badań.

b) PS El Dib 2010 został aktualizowany w 2013 i 2016 r. W tabeli przedstawiono wyłącznie najnowszą publikację.

c) AGL-A i AGL-B stosowana co najmniej 1 miesiąc, niezależnie od dawki. BSC obejmowała dietę niskożłuszcową, inne leki, ćwiczenia lub brak jakichkolwiek terapii.

d) W metaanalizie uwzględniono 7 badań.

e) Brak informacji dotyczących ilości badań uwzględnionych w analizie zbiorczej. Łączna ilość pacjentów dotyczy sumy pacjentów ze wszystkich badań – pacjenci mogą się powtarzać w obrębie różnych publikacji.

f) W metaanalizie uwzględniono 6 badań. Łączna ilość pacjentów dotyczy sumy pacjentów ze wszystkich badań – pacjenci mogą się powtarzać w obrębie różnych publikacji.

g) Włączono 9 kontrolowanych RCT oraz 23 badania OL. Dwa z badań OL były fazą przedłużoną do kontrolowanych badań RCT przedstawioną w obrębie tej samej publikacji – dając łączną liczbę 30 publikacji. W łącznej liczbie pacjentów nie uwzględniono pacjentów z publikacji dodatkowych do badań RCT, ze względu na fakt, iż byli to Ci sami pacjenci co w badaniach RCT.

h) Wykluczano opisy przypadków i serii przypadków, analizy post-hoc i dane pochodzące z rejestrów.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania AGL-B (produktu leczniczego Fabrazyme®) względem BSC (komparator główny) oraz AGL-A (komparator dodatkowy) u pacjentów z chorobą Fabry'ego.

AGL-B vs BSC

Wyniki analizy skuteczności wskazują, iż stosowanie AGL-B zmniejsza częstość występowania zdarzeń związanych z narządami² w porównaniu z BSC, co wykazano zarówno w sposób bezpośredni na podstawie analizy zgodnej z protokołem w ramach badania z randomizacją, a następnie potwierdzono w sposób pośredni na podstawie danych populacyjnych wskazujących, że w okresie zmniejszonej dostępności do preparatu Fabrazyme® obserwowano wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Szczególne korzyści z leczenia AGL-B w odniesieniu do zmniejszenia częstości zdarzeń związanych z narządami² odnosili pacjenci bez ciężkiego upośledzenia nerek (eGFR >55 ml/min lub stężenie kreatyniny ≤1,5 mg/dl). Skuteczność standardowej dawki AGL-B potwierdzają również dane dotyczące pacjentów, u których z uwagi na ograniczenia w dostępności do preparatu Fabrazyme®, zmniejszono dawkę AGL-B lub zmieniano preparat na AGL-A. W grupie stosującej zmniejszoną dawkę AGL-B (zgodnie z ChPL) częściej niż u osób stosujących AGL-A w dawkach standardowych obserwowano dolegliwości bólowe, parestezje oraz zaburzenia EKG.

Opisywane zmniejszenie dolegliwości narządowych u pacjentów leczonych preparatem Fabrazyme® należy tłumaczyć mechanizmem działania, związanym z wysoką skutecznością w zakresie usuwania złogów Gb3, będących przyczyną upośledzenia funkcjonowania narządów. W grupie stosującej AGL-B istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów wolnych od depozytów Gb3 w poszczególnych typach komórek śródbłonna nerek, skóry oraz serca. Ponadto u pacjentów leczonych AGL-B dochodziło do istotnego statystycznie obniżenia stężenia Gb3 w osoczu – markera skuteczności terapii – do wartości niewykrywalnych. Uzupełniające dane pochodzące z faz przedłużonych badań RCT potwierdzają długoterminową skuteczność AGL-B w usuwaniu złogów Gb3 z komórek śródbłonna narządów.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do innych ocenianych punktów końcowych wskazują, iż u pacjentów stosujących AGL-B obserwowano zwiększenie wydolności fizycznej wyrażonej istotnie statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów, u których dochodziło do poprawy pułapu tlenowego (max V_{O_2}), ocenianego w próbie wysiłkowej. Stosowanie AGL-B wiązało się także z istotnym statystycznie zmniejszeniem białkomoczu oraz znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów ≤50 r.ż, u których stwierdzano stabilizację lub zmniejszenie uszkodzeń istoty białej.

² Złożony punkt końcowy dla zdarzeń sercowych, nerkowych, mózgowo-naczyniowych oraz zgonów.

Wyniki faz przedłużonych głównych badań RCT dla AGL-B wskazują, że stosowanie tego leku w długim horyzoncie czasowym prowadziło do stabilizacji i normalizacji funkcji nerkowych oraz zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawy jakości życia. Stosowanie AGL-B skutecznie zapobiegało występowaniu ciężkich zdarzeń klinicznych związanych z narządami u ponad 80% pacjentów w 10-letnim okresie obserwacji.

Uzupełniające dane na temat skuteczności AGL-B pochodzące z badań nRCT, wskazują, iż stosowanie AGL-B w porównaniu do BSC w sposób istotny statystycznie zapobiega występowaniu dolegliwości bólowych o maksymalnym natężeniu, a także szybkiemu przyrostowi lewej komory serca, zwłaszcza w grupie rozpoczynającej terapię AGL-B w wieku 18–29 lat oraz zmniejsza spadek ciśnienia krwi oraz przyrost średnic tętnicy szyjnej w czasie.

Zebrane dane wskazują, iż AGL-B jest terapią o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Nie obserwowano bowiem podwyższonego ryzyka występowania AE ogółem, SAE ogółem, a także SAE związanych z leczeniem AGL-B w porównaniu do grupy BSC. Wyjątek pod tym względem stanowią AE związane z leczeniem, które obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie AGL-B niż grupie BSC – zdarzenia te obejmowały w większości reakcje związane z infuzją o łagodnym i przemijającym charakterze. Występujące zdarzenia rzadko były przyczyną przerwania terapii i tylko w pojedynczych przypadkach uznawano je za ciężkie. Dane pochodzące z faz przedłużonych potwierdzają wyniki badań randomizowanych i nie wskazują, aby długoterminowa terapia AGL-B wiązała się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich i niespodziewanych AE.

AGL-B vs AGL-A

Istotną statystycznie przewagę stosowania AGL-B nad AGL-A obserwowano w przypadku ki ku punktów końcowych, w tym dla zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych oraz zaprzestania i zmniejszenia dawki leczenia przeciwbólowego, przy czym obserwacja ta dotyczyła niewielkiej grupy pacjentów. Znamienne statystycznie korzyść ze stosowania AGL-B w porównaniu do AGL-A obserwowano także w zakresie poprawy funkcjonowania nerek, wyrażonej rocznym przyrostem eGFR u kobiet oraz w odniesieniu do obniżania stężenia Gb3 u mężczyzn. Ponadto wyniki w populacji pacjentów uprzednio leczonych AGL-B, u których w okresie zmniejszonej dostępności produktu leczniczego Fabrazyme® kontynuowano leczenie AGL-B wskazują na wolniejszą progresję niewydolności nerek, wyrażonej zmianą eGFR niż w przypadku pacjentów, u których doszło do zamiany leczenia na AGL-A. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, w tym dla złożonego punktu końcowego, jakim jest częstość występowania istotnych klinicznie zdarzeń związanych z narządami, wyniki niniejszej analizy klinicznej nie wskazują na przewagę stosowania którejkolwiek z agalzydaz, przy czym dane te pochodzą z niezakończonego dotychczas badania klinicznego, które na obecną chwilę nie posiada wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic między lekami.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obydwu ocenianych opcji terapeutycznych. Na podstawie zebranych danych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy AGL-B a AGL-A w odniesieniu do występowania AE związanych z leczeniem, z wyjątkiem

reakcji związanych z infuzją, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie AGL-B. Należy jednak zaznaczyć, iż zgodnie z ChPL Fabrazyme® reakcje te są znanym zdarzeniem niepożądanym, których częstość maleje z czasem a w przypadku reakcji o charakterze łagodnym i umiarkowanym pacjenci w badaniach klinicznych nadal kontynuowali leczenie przy zmniejszonej szybkości podawania leku oraz zastosowaniu premedykacji w postaci leków przeciwhistaminowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub kortykosteroidów.

Podsumowując, stosowanie u pacjentów z chorobą Fabry'ego AGL-B w porównaniu do BSC prowadzi do spowolnienia progresji choroby, o czym świadczy zmniejszenie częstości zdarzeń związanych z narządami oraz skuteczne usuwanie złogów Gb3 z komórek narządów i płynów ustrojowych oraz zmniejszanie częstości odczuwania dolegliwości bólowych o maksymalnym natężeniu, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapii. Największą korzyść ze stosowania AGL-B mogą odnieść pacjenci bez zaawansowanej niewydolności narządowej (np. bez ciężkiego upośledzenia funkcjonowania nerek). Istnieją przesłanki wskazujące, że AGL-B może charakteryzować się nieco lepszą skutecznością niż AGL-A w zakresie wybranych obszarów, w tym związanych z bólem, oceną funkcjonowania nerek oraz usuwaniem Gb3 i lyso-Gb3 z osocza. Aktualnie realizowane jest duże badanie kliniczne z randomizacją ukierunkowane na porównanie obu preparatów, aczkolwiek dotychczas zebrane dane nie posiadają wystarczającej mocy statystycznej do wnioskowania o względnej skuteczności AGL-B względem AGL-A.

11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania przeprowadzono w populacji nieco szerszej aniżeli populacja docelowa, a główne rozbieżności dotyczyły niepełnych informacji odnośnie do manifestacji objawów choroby oraz kryteriów diagnostycznych będących podstawą rozpoznania choroby Fabry'ego w niektórych pracach (np. Niemann 2010, Ghali 2012, Wyatt 2012). Tym niemniej ze względu na fakt, że choroba Fabry'ego uznawana jest za chorobę ultrzadką, o różnorodnym fenotypie oraz fakt, że na przestrzeni lat zmianie ulegały kryteria diagnostyczne choroby, jak i kryteria rozpoczęcia terapii enzymozastępczej (co wynikało z postępu wiedzy medycznej i diagnostycznej), uznano przedstawienie wyników tych prac za całkowicie uzasadnione (zaprezentowano najlepsze dostępne dowody naukowe).
2. Część zakwalifikowanych do analizy klinicznej badań to prace przeprowadzone na niewielkiej liczbie pacjentów (np. Bierer 2006 – 6 pacjentów; Tøndel 2013 – 6 pacjentów, Politei 2016 – 10 pacjentów), co może wiązać się niewystarczającą mocą statystyczną tych badań do wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Jednocześnie w większości zakwalifikowanych badań przedmiotem oceny były odmienne punkty końcowe lub punkty końcowe o odmiennych definicjach co uniemożliwiło ilościową kumulację wyników w postaci metaanalizy. W części prac obserwowano również duże różnice w zakresie liczebności pacjentów pomiędzy poszczególnymi grupami (Nowak 2018)
3. Uwzględnione w analizie klinicznej badanie Sirrs 2014 to niezakończona (rekrutacja w toku), randomizowana próba kliniczna prowadzona w ramach kanadyjskiego rejestru CFDI, w której aktualnie uwzględniona liczba pacjentów nie jest wystarczająca do zapewnienia wystarczającej mocy statystycznej do wnioskowania o względnych różnicach w efektach terapeutycznych pomiędzy ocenianymi interwencjami, tym niemniej jest to jedyne randomizowane badanie kliniczne porównujące w sposób bezpośredni AGL-B względem AGL-A (komparator dodatkowy), w którym oceniano m.in. istotne klinicznie punkty końcowe.
4. W większości zakwalifikowanych badań nie raportowano danych odnośnie do bezpieczeństwa terapii, tym niemniej badania, w których podano informacje nt. temat są próbami o stosunkowo dużej liczebności (Banikazemi 2007, Eng 2001), umożliwiającą wnioskowanie o względnych różnicach pomiędzy ocenianymi interwencjami w tym zakresie.
5. Opis niektórych badań (Niemann 2010, Niemann 2011) wskazuje, że w poszczególnych pracach mogli uczestniczyć Ci sami pacjenci, tym niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż we wspomnianych pracach oceniano odmienne punkty końcowe nie wydaje się to być istotnym ograniczeniem prezentowanych wyników.
6. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w obrębie tej samej publikacji (np. w badaniu Weidemann 2014 raportowano brak wystąpienia złożonego punktu końcowego w każdej z grup, jednocześnie raportując wystąpienie epizodów przemijającego niedokrwienia mózgu, wchodzącego w skład złożonego punktu końcowego).

7. Dla większości ocenianych w analizie punktów końcowych raportowane przez autorów dane nie pozwalają na wnioskowanie statystyczne, ze względu na np. brak podanych miar rozrzutu i/lub liczby pacjentów dla ocenianego punktu końcowego. Dodatkowo w niektórych badaniach nie raportowano okresu leczenia i/lub okresu obserwacji pacjentów (np. Wyatt 2012, Germain 2013), a także w niektórych badaniach okresy te były znacząco rozbieżne (np. Politei 2016). W części prac wartości liczbowe dla poszczególnych punktów końcowych podawano w postaci median przy jednoczesnym braku wyników analizy porównawczej – brak wartości p.
8. W przypadku niektórych punktów końcowych (np. w badaniach Germain 2013, Vedder 2008) dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością w odniesieniu do precyzji wyników. Ponadto w niektórych pracach odczytanie miar rozrzutu nie było możliwe.
9. Ze względu na ograniczoną podaż rynkową produktu leczniczego zawierającego AGL-B, w niektórych badaniach (Wyatt 2012, Sirrs 2014) część pacjentów przypisana do grupy AGL-B była tymczasowo leczona AGL-A. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów i stosunkowo długi okres obserwacji badania wydaje się nie mieć to istotnego znaczenia na prezentowane w ramach niniejszej analizy klinicznej wyniki.
10. W badaniach Collin 2012 oraz Germain 2013 część pacjentów z grupy leczonej AGL-B była również uwzględniona w grupie nieleczonej (wyniki z okresu obserwacji sprzed rozpoczęcia leczenia), niemniej wpływ wyżej opisanej sytuacji na uzyskane w tych badaniach rezultaty jest trudny do ustalenia, pomimo stosunkowo nielicznej grupy pacjentów, której dotyczyła ta kwestia.

12. DYSKUSJA

Choroba Fabry'ego jest wrodzoną, wieloukładową chorobą spichrzeniową z grupy sfingolipidoz, której przyczyną jest niedobór aktywności lizosomalnego enzymu alfa-galaktozydazy A (alfa-GAL A), spowodowany mutacją w zlokalizowanym na chromosomie X genie dla tego enzymu (*GLA Xq22*). Niedobór lub całkowity brak aktywności alfa-GAL A prowadzi do akumulacji substratów enzymatycznych, w szczególności Gb3 oraz lyso-Gb3, czego następstwem jest uszkodzenie komórek w tkankach całego organizmu, skutkujące niewydolnością poszczególnych narządów, w tym głównie serca i nerek [96–98]. Obraz kliniczny choroby Fabry'ego jest silnie zróżnicowany, co uzależnione jest od postaci oraz stopnia zaawansowania choroby. Pacjenci z chorobą Fabry'ego borykają się z licznymi dolegliwościami, w tym przede wszystkim zaburzeniami termoregulacji, zawrotami głowy, chronicznym bólem dłoni i stóp, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (ból brzucha, nudności i biegunki), zmianami zwyrodnieniowymi rogówki oka, stygmatyzującą wysypką, zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego (hipertrofia lewej komory serca, arytmia, niewydolność zastawek) oraz innymi [98–100]. Choroba Fabry'ego zaliczana jest do chorób ultraradkich, co oznacza że częstość jej występowania szacuje się na poziomie ≤ 20 przypadku na 1 mln osób – dla porównania w przypadku chorób rzadkich rozpowszechnienie szacuje się do 500 przypadków na 1 mln osób [101].

Choroba Fabry'ego jest schorzeniem nieuleczalnym, obecnie jedynymi możliwościami leczenia przyczynowego jest terapia enzymozastępcza (substytucja AGL) lub terapia chaperonowa (Galafold®), a celem obu schematów postępowania jest zapobieganie progresji choroby. Polska jest aktualnie jedynym krajem Unii Europejskiej, w którym pacjentom odmawia się bezpłatnego dostępu do leczenia enzymozastępczego (w tym m.in. produktu leczniczego Fabrazyme®).

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Fabrazyme®, stosowanego w populacji obejmującej pacjentów w wieku 8 lat i starszych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (Rozdz. 3.2.1). Analiza problemu decyzyjnego wykazała, że komparatorami dla ocenianej interwencji będą opcje terapeutyczne aktualnie stosowane w Polsce w populacji docelowej, a więc BSC – rozumiane jako najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (brak leczenia przyczynowego (ERT)) – komparator główny oraz agalzydaza alfa (produkt leczniczy Replagal®) – komparator dodatkowy [3]. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1, 2]. W jego wyniku zidentyfikowano łącznie 4 badania randomizowane, spośród których trzy prace (Eng 2001, Bierer 2006, Banikazemi 2007) zawierały bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji (AGL-B) ze wskazanym komparatorem głównym, tj. BSC, a jedna (Sirrs 2014) zawierała bezpośrednie porównanie AGL-B z komparatorem dodatkowym, tj. AGL-A. Ponadto w ramach przeszukania systematycznego zidentyfikowano 13 badań nierandomizowanych (5 prac dla porównania AGL-B vs BSC, 8 prac dla porównania AGL-B z AGL-A). Zidentyfikowane badania zostały przeprowadzone w populacji nieco szerszej aniżeli populacja

docelowa, tym niemniej rozbieżności dotyczą przede wszystkim niepełnych informacji odnośnie do manifestacji objawów choroby oraz kryteriów jej rozpoznania, co nie powinno być postrzegane jako istotne ograniczenie prezentowanych wyników, gdyż związane jest z ultra rzadkim charakterem choroby, dla której kryteria diagnostyczne i terapeutyczne zmieniały się w czasie wraz z postępem wiedzy medycznej i diagnostycznej.

Zebrane w ramach analizy klinicznej dane wskazują, że stosowanie AGL-B w porównaniu do BSC w populacji cierpiącej z powodu choroby Fabry'ego wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. zdarzeń związanych z narządami. Wynik ten uzyskano w ramach analizy zgodnej z protokołem (Banikazemi 2007), po wykluczeniu 8 pacjentów, u których doszło do istotnego naruszenia protokołu, w tym głównie pominięcia ponad 20% infuzji. Zgodnie z wytycznymi EMA [102] uwzględnienie w analizie pacjentów, u których dochodzi do naruszenia protokołu w przypadku badań przeprowadzonych na ograniczonej liczbie pacjentów (choroba ultraradka) może prowadzić do wypaczenia uzyskanych wyników. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty wnioskowanie w oparciu o wyniki analizy PP jest w pełni uzasadnione i w sposób najbardziej wiarygodny odzwierciedla rzeczywistą skuteczność terapii. Korzyść kliniczną z ERT należy tłumaczyć wysoką skutecznością AGL-B w usuwaniu złogów Gb3 z komórek narządów i płynów ustrojowych, których postępująca w czasie akumulacja prowadzi do niewydolności narządowej. Parametr ten ma wprawdzie status zastępczego punktu końcowego ale jest powiązany z mechanizmem rozwoju powikłań w chorobie Fabry'ego, a w praktyce klinicznej jest wykorzystywany do oceny zaawansowania schorzenia [103, 104]. Wyniki analizy klinicznej w podgrupach wskazują także, że największe korzyści kliniczne odnoszą pacjenci bez nieodwracalnych zmian narządowych, np. pacjenci bez ciężkiego uszkodzenia funkcji nerek.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, iż AGL-B jest terapią o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W badaniach RCT odnotowano wysoki odsetek AE ogółem, oraz SAE ogółem u pacjentów leczonych AGL-B, aczkolwiek częstość ich występowania była zbliżona do częstości raportowanej w grupie BSC. Większość raportowanych szczegółowych AE czy SAE dotyczyła zdarzeń, które raczej odzwierciedlają typowe objawy choroby Fabry'ego (np. ból, mdłości, arytmia, zaburzenia funkcjonowania nerek) lub też mogą być następstwem stosowanego przez pacjentów leczenia objawowego. Wśród AE raportowanych jako TEAE lub jako AE związanych z leczeniem istotnie statystycznie częściej w grupie AGL-B obserwowano występowanie m.in.: dreszczy, gorączki, zmęczenia, wymiotów oraz innych reakcji związanych z infuzją, przy czym reakcje te zwykle były łagodne i przemijające. Stosowanie AGL-B w porównaniu do AGL-A wiązało się także, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przeciwciał anti-AGL, przy czym stanowi to najpewniej odzwierciedlenie różnic w sposobie produkcji poszczególnych preparatów, a także niewielkich różnic w budowie cząsteczek AGL-B i AGL-A [61].

Pośrednich dowodów potwierdzających wysoką skuteczność AGL-B w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego dostarczają dane pochodzące z okresu zmniejszonej dostępności produktu leczniczego Fabrazyme®. W okresie tym zgodnie z zaleceniami agencji ds. leków stosowano AGL-B w obniżonej

dawce lub dokonywano zmianę terapii na AGL-A. Wyniki badania Weidemann 2014 wskazują, że u pacjentów, u których doszło do obniżenia dawki AGL-B istotnie statystycznie częściej dochodziło do występowania parestezji, niż w grupie, w której zamieniono leczenie na AGL-A. Parestezje stanowią pierwszy i jeden z najbardziej charakterystycznych objawów choroby Fabry'ego, ich pojawienie się po obniżeniu dawki AGL-B można uznać, za pierwszy sygnał świadczący o początkach progresji choroby, będącej wynikiem niedostatecznej suplementacji enzymu. Obserwacje te są spójne z raportem EMA, w którym na podstawie danych opublikowanych przez GPS&RM oraz *Fabry Registry* stwierdzono, iż w okresie zmniejszonej dostępności AGL-B odnotowano wzrost częstości raportowania ciężkich działań niepożądanych, przypominających przyspieszony, ale jednocześnie naturalny przebieg choroby Fabry'ego, obejmujący m.in. zdarzenia związane z narządami, ból neuropatyczny, objawy żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia funkcji nerek.

Dokonując interpretacji zebranych w ramach niniejszej analizy klinicznej wyników należy mieć na uwadze fakt, iż oceniana interwencja dedykowana jest terapii pacjentów obciążonych chorobą ultraradką, o silnie zróżnicowanym przebiegu, co w sposób istotny ogranicza możliwości prowadzenia kontrolowanych badań klinicznych, zwłaszcza RCT ukierunkowanych na ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych, w przypadku których trudnością może być rekrutacja wystarczającej liczby pacjentów do zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, zapewnienie wystarczająco długiego okresu obserwacji czy trudności natury etycznej, zwłaszcza w przypadku uwzględnienia grupy kontrolnej w postaci braku terapii enzymozastępczej, gdy jest ona powszechnie stosowana w praktyce klinicznej. Stąd też ograniczona dostępność dowodów naukowych wysokiej jakości niekoniecznie oznacza, że oceniana interwencja jest nieefektywna czy klinicznie bezużyteczna, a odzwierciedla jedynie wyżej opisane trudności [81]. Na ogół przy ograniczonych możliwościach prowadzenia kontrolowanych badań klinicznych za uzupełniające źródło danych uznaje się dane pochodzące z badań obserwacyjnych lub dane zgromadzone w rejestrach. W przypadku choroby Fabry'ego prowadzone są dwa ogólnościowe rejestry: *Fabry Registry* przez firmę Genzyme (Sanofi) oraz *Fabry Outcome Survey* przez firmę Shire. Według najnowszych publikacji w ramach wspomnianych rejestrów obserwowanych jest odpowiednio 5 534 i 3 112 chorych [105, 106]. Mając na uwadze fakt, że dane pacjentów są zanonimizowane, a zdefiniowane kryteria włączenia do poszczególnych rejestrów umożliwiają kwalifikację pacjentów zarówno leczonych, jak i nieleczonych (zwykle też niespełniających kryteriów włączenia ERT) przydatność publikacji opisujących dane rejestrowe w zakresie oceny względnych efektów terapii (poza nielicznymi publikacjami, w których dane przedstawiono wraz z adekwatną grupą kontrolną - Germain 2013) pomiędzy ocenianą interwencją a wskazanymi komparatorami (co jest głównym celem niniejszej analizy) jest istotnie ograniczona, co zresztą potwierdzają sami autorzy prac bazujących na danych z rejestrów [107, 108], a także autorzy innych opracowań wtórnych [81].

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych są zasadniczo spójne z wnioskami niniejszej analizy klinicznej. W tym miejscu należy jednak odnieść się do wyników pracy El Dib i wsp. z 2017 roku [81], w której dokonano oceny istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym oceny ryzyka zgonu oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń nerkowych, sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych i zdarzeń

niepożądanych. Autorzy wspomnianej pracy mając na uwadze wyżej opisane trudności w prowadzeniu kontrolowanych prób klinicznych wysokiej wiarygodności dla pacjentów z chorobą Fabry'ego oraz faktu, że dostępne są już inne opracowania wtórne zbierające wszystkie dostępne RCT dla ERT, ograniczyli kryteria włączenia wyłącznie do badań nierandomizowanych. Uzyskane przez autorów wyniki wskazują, że w grupie stosującej AGL-B obserwowano istotnie niższą częstość występowania zdarzeń nerkowych, sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych w porównaniu do grupy nie otrzymującej ERT oraz niższą częstością zdarzeń naczyniowo-mózgowych niż AGL-A. Jednocześnie nie stwierdzono różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy AGL-B a AGL-A. Autorzy wspomnianego opracowania biorąc pod uwagę zebrane dowody naukowe rekomendują AGL-B jako formę leczenia, mającą na celu zapobieganie ciężkim narządowym komplikacjom, stanowiącym następstwo choroby Fabry'ego. Wyniki uzyskane przez autorów pracy El Dib 2017 są spójne z dotychczasową wiedzą na temat korzyści ze stosowania ERT, zwłaszcza w postaci preparatu Fabrazyme®, aczkolwiek pod względem metodologicznym praca ta posiada szereg ograniczeń, spośród których najistotniejsze to brak kontroli czynników zakłócających. Większość prac stanowiły badania jednoramienne obejmujące pacjentów w różnym stadium zaawansowania choroby, a co za tym idzie z różnym wyjściowym ryzykiem zdarzeń związanych z narządami. Wobec czego zaobserwowane różnice mogą być efektem zarówno różnic w przyjmowanej terapii, jak również stopnia nasilenia choroby czy okresu obserwacji.

13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 92.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: Rozdz. 233.3.1 ANEKS: Rozdz. Aneks A	AK: str. 23 ANEKS: str. 141
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. Opis problemu zdrowotnego	APD: Rozdz. 2	APD: str. 9-21
2. Opis technologii opcjonalnych	APD: Rozdz. 7	APD: str. 40-44
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 4.1 ANEKS: Rozdz. Aneks A	AK: str. 27-31 ANEKS: str. 141-143
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 3.2	AK: str. 20-22
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 4.1	AK: str. 27-31
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 4.2 ANEKS: Rozdz. Aneks B	AK, str. 31-44 ANEKS: 145-176
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	ANEKS: Rozdz. Aneks B	ANEKS: 145-176
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 3.2	AK: str. 20-22
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 4.1 ANEKS: Rozdz. Aneks B	AK: str. 27-31 ANEKS: str. 145-176
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	ANEKS: Rozdz. Aneks A	ANEKS: str. 141-143
11. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 4.1	str. 28 Rysunek 1
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	AK: Rozdz. 4.2 ANEKS: Rozdz. Aneks B	AK, str. 31-44 ANEKS: str. 145-176
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 5-7 ANEKS: Rozdz. Aneks C	AK: str. 45-103 ANEKS: str. 177-182
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 8	AK: str. 110-113

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Wytoczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
2. 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. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf.
3. [REDACTED]
4. Haggins J, Green S. (2011) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm.
5. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358.
6. Bénichou B, Goyal S, Sung C, Norfleet AM, O'Brien F. (2009) A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase β on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.* 96(1):4–12.
7. Desnick RJ, International Fabry Study Group. (2001) Fabry disease enzyme therapy: phase 3 and extension results. *J. Inherit. Metab. Dis.* 24(Suppl 1):98.
8. Desnick RJ, International Fabry Study Group. (2001) Enzyme therapy for Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 24:774.
9. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. (2001) Safety and efficacy of recombinant human α -Galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N. Engl. J. Med.* 345(1):9–16.
10. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. (2007) Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18(5):1547–1557.
11. Germain DP, Linthorst GE, Wilcox WR, Weidemann F, Cizmarik M, Warnock DG. (2013) Clinical event status of patients with Fabry disease after long-term treatment with agalsidase beta and follow-up from The Fabry Registry. *Mol. Genet. Metab.* 108(2):S42.
12. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, Lemay R, Linthorst GE, Packman S, Scott CR, Waldek S, Warnock DG, Weinreb NJ, Wilcox WR. (2015) A 10-year study documenting the long-term effectiveness of agalsidase-beta treatment in 52 adult patients with classic Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.* 114(2):S45–S46.
13. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, Lemay R, Linthorst GE, Packman S, Scott CR, Waldek S, Warnock DG, Weinreb NJ, Wilcox WR. (2015) Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J. Med. Genet.* 52(5):353–358.
14. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Duetsch M. (2003) Fabry disease small fiber neuropathy improves after enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr.* 443:114.
15. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dutsch M. (2004) Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 62:1066–1072.
16. Lee P, Banikazemi M, Guffon N, Wilcox WR, Waldek S, Germain DP, Desnick RJ, Linthorst G. (2003) Severe glomerulosclerosis and proteinuria may influence response to therapy in Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 26(Suppl 2):158.
17. Linthorst GE, Aerts JMFG, Bosman D, Heymans H, Hollak CEM. (2001) Aenzyme-supplementation therapy for Fabry disease: first possible treatment. *Neth. J. Med.* 58:A22.
18. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, Desnick RJ, O'Callaghan M. (2002) Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int.* 62(6):1933–1946.
19. Thurberg BL, Phelps RG, Granter SR, Byers R, Gordon RE, O'Callaghan MW. (2003) Fabrazyme clears globotriaosylceramide from the skin of fabry patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 26(Suppl 2):174.
20. Thurberg BL, Randolph Byers H, Granter SR, Phelps RG, Gordon RE, O'Callaghan M. (2004) Monitoring the 3-Year efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease by repeated skin biopsies. *J. Invest. Dermatol.* 122(4):900–908.

21. Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, Aretz T, Gordon RE, O'Callaghan MW. (2009) Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation* 119(19):2561–2567.
22. Waldek S, Germain DP, Banikazemi M, Guffon N, Lee P, Linthorst G, Wilcox WR, Desnick RJ, Brenner B. (2003) Stabilization of renal function after enzyme replacement therapy in fabry disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18:630.
23. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP, for the International Fabry Disease Study Group. (2004) Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am. J. Hum. Genet.* 75(1):65–74.
24. Banikazemi M. (2007) Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146(2):77.
25. Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. (2014) Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. *Cerebrovasc. Dis.* 38(6):448–456.
26. (2007) Agalsidase beta slows the progression of advanced Fabry's disease. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 3(4):181.
27. Clinicaltrials.gov. A study of the safety and efficacy of Fabrazyme (agalsidase beta) as compared to placebo in patients with advanced Fabry disease (NCT00074984). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00074984> (15.11.2017).
28. Clinicaltrials.gov. A study of the safety and efficacy of Fabrazyme in patients with Fabry disease (NCT00081497). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00081497> (15.11.2017).
29. Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. (2006) Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 29(4):572–579.
30. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, Emmert A, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. (2010) The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart* 96(23):1915–1919.
31. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. (2010) The right ventricle in Fabry disease - natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Eur. J. Echocardiogr.* 11:.
32. Niemann M, Breunig F, Beer M, Hu K, Liu D, Emmert A, Herrmann S, Ertl G, Wanner C, Takenaka T, Tei C, Weidemann F. (2011) Tei index in Fabry disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 24(9):1026–1032.
33. Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, Gawinecka J, Theswet E, Hilz MJ, Kasper DC. (2018) Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum lysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.* 123(2):148–153.
34. 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, i in. (2013) Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-β: data from the Fabry Registry. *Genet. Med.* 15(12):958–965.
35. Germain DP, Abose A, Patel MR, Weidemann F, Benistan K, Waldek S, Strotmann J. (2012) Cardiac outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: analysis of cardiovascular disease progression in men enrolled in the Fabry Registry. *J. Inherit. Metab. Dis.* 35(Suppl 1):S92.
36. Germain D, Abiose A, Patel M, Cizmarik M, Strotmann J. (2012) Agalsidase beta treatment improves left ventricular hypertrophy when treatment is initiated early: data from the Fabry Registry. *Mol. Genet. Metab.* 105(2):S30.
37. 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. (2012) Long-term changes in arterial structure and function and left ventricular geometry after enzyme replacement therapy in patients affected with Fabry disease. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 19(1):43–54.
38. Żuraw W, Golicki D, Jurecka A, Tyłki-Szymańska A. (2011) Quality of life among polish Fabry patients — a cross-sectional study quality of life among polish Fabry patients. *Open Med.* 6(6):741–749.
39. Dyack S, West M, Sirrs S. (2014) Pediatric Fabry disease in Canada: 5 year data from CFDI. *Mol. Genet. Metab.* 111(2):S39–S40.
40. Sandra S, Bichet D, Casey R, Clarke J, Iwanochko RM, Khan A, Morel C, Auray-Blais C, Doucette S, Lemoine K, West ML. Canadian Fabry Disease Initiative Study (CFDI): 8 year outcomes of randomized trial of enzyme replacement therapy (ERT). *Annual Symposium of the Society for the Study Inborn Errors of Metabolism; wrzesień 2016; Italy. Journal of Inherited Metabolic Disease*,39:S210.
41. Sirrs SM, West ML, Flowerdew G, LeMoine K, Bichet D, Casey R, Clarke J, Auray-Blais C. (2009) The Canadian Fabry Disease Initiative: a randomized controlled trial of agalsidase therapy in Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.* 98:2.
42. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, Flowerdew G, Lemoine K, West ML. (2010) Agalsidase alfa and agalsidase beta have similar effects on Fabry outcomes results from the Canadian Fabry Disease Initiative. *J. Inherit. Metab. Dis.* 33(Suppl 1):S126.

43. Sirrs S, Clarke JTR, Bichet DG, Casey R, Lemoine K, Flowerdew G, Sinasac DS, West ML. (2010) Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol. Genet. Metab.* 99(4):367–373.
44. Sirrs SM, Flowerdew G, Whyte J, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, West ML. (2011) Rate of decline of GFR in patients with Fabry disease (FD): prospective natural history data from the Canadian Fabry Disease (CFDI). *J. Inherit. Metab. Dis.* 34(Suppl 3):S186.
45. Sirrs SM, Lemoine K, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, West ML. (2012) Rate of change of GFR and LV mass in Fabry disease: targets for therapeutic goals from the Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI). *J. Inherit. Metab. Dis.* 35(Suppl 1):S92.
46. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, Lemoine K, Doucette S, West ML. (2014) Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol. Genet. Metab.* 111(4):499–506.
47. West M, LeMoine K, Bichet D, Clarke J, Casey R, Sirrs S, Auray-Blais C. (2010) A randomized controlled trial of enzyme replacement therapy in fabry nephropathy: the Canadian Fabry Disease Initiative at year two. *Clin. Ther.* 32:S115–S116.
48. West M, LeMoine K, Bichet D, Clarke J, Casey R, Sirrs S, Auray-Blais C, Sinasac D, Flowerdew G. (2010) A randomized controlled trial of enzyme replacement therapy in Fabry disease: The Canadian Fabry disease initiative at year three. *Mol. Genet. Metab.* 99(2):S39.
49. West M, Bichet D, Casey R, Clarke J, Sirrs S, LeMoine K. (2011) Agalsidase alfa and agalsidase beta have similar effects on outcomes in Fabry disease - results from the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol. Genet. Metab.* 102:S46.
50. West M, Bichet D, Casey R, Clarke J, Sirrs S, Flowerdew G, LeMoine K. (2012) Prospective results of switching enzyme replacement therapy from agalsidase beta to agalsidase alfa in the Canadian Fabry Disease Initiative Study. *Mol. Genet. Metab.* 105(2):S64–S65.
51. West M, Bichet D, Casey R, Clarke J, Sirrs S, LeMoine K, Auray-Blais C. (2012) Influence of anti-agalsidase antibodies on clinical outcomes in the Canadian Fabry Disease Initiative Study. *Clin. Ther.* 34(4):e25.
52. West M, Bichet D, Casey R, Clarke J, Sirrs S, LeMoine K, Auray-Blais C. (2012) Agalsidase alfa and agalsidase beta have similar effects on outcomes in Fabry disease: results from the Canadian Fabry Disease Initiative. *Clin. Ther.* 34(4):e25.
53. West M, Bichet D, Casey R, Clarke J, Sirrs S, Aerts J, Auray-Blais C, LeMoine K. (2013) Clinical effects of neutralizing anti-agalsidase antibodies in patients receiving enzyme replacement therapy in the Canadian Fabry Disease Initiative Study. *Mol. Genet. Metab.* 108(2):S97–S98.
54. West M, Bichet D, Casey R, Clarke J, Sirrs S, LeMoine K. (2013) Benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Comparison of outcomes in the Canadian Fabry Disease Initiative study. *Mol. Genet. Metab.* 108(2):S97.
55. West M, Bichet D, Casey R, Clarke J, Iwanochko M, Khan A, Sirrs S, Morel C, Auray-Blais C, Doucette S, LeMoine K. Canadian Fabry Disease Initiative Study (CFDI): 8 years outcomes of randomized controlled trial of enzyme replacement therapy (ERT). 2016; Garrod Symposium. P104.
56. West M, Bichet D, Casey R, Clarke J, Iwanochko M, Khan A, Sirrs S, Morel C, Auray-Blais C, Doucette S, LeMoine K. Canadian Fabry Disease Initiative Study (CFDI): A prospective study of patient outcomes during switch of enzyme replacement therapy (ERT). 2016; Garrod Symposium. P105.
57. Clinicaltrials.gov. Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI) National Registry (CFDI-NR) (NCT00455104). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00455104> (8.12.2017).
58. Linthorst GE, Breemen MJ van, Rombach SM, Dekker N, Zwinderman AH, Breunig F, Wanner C, Aerts JMFG, Hollak CE. (2010) Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 33(Suppl 1):S133.
59. Mehta A, Beck M, Kampmann C, Frustaci A, Germain DP, Pastores GM, Sunder-Plassmann G. (2008) Enzyme replacement therapy in Fabry disease: comparison of agalsidase alfa and agalsidase beta. *Mol. Genet. Metab.* 95(1–2):114–115.
60. Breemen MJ van, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, Breunig F, Wanner C, Aerts JM, Hollak CE. (2011) Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.* 1812(1):70–76.
61. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, Ten Berge IJM, Groener JEM, Aerts JMFG, Wanner C, Hollak CEM. (2008) Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol. Genet. Metab.* 94:319–325.
62. Tondel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, Svarstad E. (2013) Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 24(1):137–148.
63. Politei J, Schenone AB, Cabrera G, Heguilen R, Szlago M. (2016) Fabry disease and enzyme replacement therapy in classic patients with same mutation: different formulations - different outcome? *Clin. Genet.* 89(1):88–92.

64. Politei J, Schenone AB, Cabrera G, Szlago M. (2015) Fabry disease and ERT experience in 12 classic patients: different formulations, different outcomes? *Mol. Genet. Metab.* 114(2):S94.
65. Linthorst GE, Hollak CEM, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JMFG. (2004) Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int.* 66(4):1589–1595.
66. Smid BE, Hoogendijk SL, Wijburg FA, Hollak CEM, Linthorst GE. (2013) A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. *Mol. Genet. Metab.* 108(2):132–137.
67. Lenders M, Canaan-Kuhl S, Kramer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, Stypmann J, Blaschke D, Uceyler N, Hense H-W, Brand S-M, Wanner C, Weidemann F, Brand E. (2016) Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction and switch-2-year follow-up. *J. Am. Soc. Nephrol.* 27(3):952–962.
68. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, Stypmann J, Blaschke D, Üceyler N, Hense H-W, Brand S-M, Wanner C, Weidemann F, Brand E. (2016) Fabry patients after enzyme replacement therapy dose reduction and treatment switch: renal impairment after 24 months follow-up. *Mol. Genet. Metab.* 117(2):S72–S73.
69. (2015) Fabry disease: effects of agalsidase-β shortage in Fabry disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 11(10):566–566.
70. Weidemann F, Kramer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kuhl S, Krebs A, Gonzalez HG, Sommer C, Uceyler N, Niemann M, Stork S, Schelleckes M, Reiermann S, Stypmann J, Brand S-M, i in. (2014) Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J. Am. Soc. Nephrol.* 25(4):837–849.
71. Krämer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, Nordbeck P, Üceyler N, Blaschke D, Duning T, Reiermann S, Stypmann J, Brand S-M, Gottschling T, Störk S, Wanner C, Sommer C, Brand E, i in. (2017) Fabry disease under enzyme replacement therapy—new insights in efficacy of different dosages. *Nephrol. Dial. Transplant.*
72. Ghali J, Nicholls K, Denaro C, Sillence D, Chapman I, Goldblatt J, Thomas M, Fletcher J. (2011) Effect of reduced agalsidase beta dosage in Fabry patients: the Australian experience. *JIMD Rep.* 3:33–43.
73. 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. (2012) The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol. Assess.* 16(39):1–543.
74. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Bichet DG, Khan A, Iwanochko M, Vaz FM, Kuilenburg ABP van, West ML, Hughes DA, i in. (2018) Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J. Med. Genet.* 55(5):351–358.
75. Alegra T, Vario F, Souza M de, Krug B, Schwartz I. (2012) Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review and meta-analysis. *Genet. Mol. Biol.* 35(4 (suppl)):947–954.
76. Arends M, Hollak C, Biegstraaten M. (2015) Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J. Rare Dis.* 10:77–.
77. El Dib RP, Pastores GM. (2010) Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12(5):CD006663.
78. El Dib R, Atallah ÁN, Pastores GM. (2007) Enzyme replacement therapy for Fabry disease (protocol). *Cochrane Database Syst. Rev.*
79. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. (2013) Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 28(2):1–61.
80. El Dib R, Goma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. (2016) Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 25(7):CD006663.
81. El Dib R, Goma H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. (2017) 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* 12(3):e013358.
82. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, Parini R, Carvalho LR, Kampmann C, Pastores GM, Mehta A. (2010) Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease — a comprehensive review of the medical literature. *Genet. Med.* 12:668–679.
83. Parini R, Feriozzi S. (2013) Females and children with Anderson–Fabry disease: diagnosis, monitoring, benefits of enzyme replacement therapy (ERT) and considerations on timing of starting ERT. *Expert Opin. Orphan Drugs* 1:315–330.
84. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. (2014) Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 37:341–352.
85. Schaefer R, Tylki-Szymanska A, Hilz MJ. (2009) Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs* 69(16):2179–2205.
86. (2009) Alert FDA. Information for healthcare professionals: potential contamination of products manufactured by Genzyme Corporation, marketed as Cerezyme, Fabrazyme, Myozyme, Aldurazyme, and Thyrogen. Dostęp: <https://wayback.archive->

- it.org/7993/20161024033504/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190400.htm (14.11.2017).
87. (2009) Alert EMA. Press release supply shortages of Cerezyme and Fabrazyme priority access for patients most in need of treatment recommended. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC50008334.pdf (14.11.2017).
 88. (2009) Alert EMA. Press release supply shortage of Fabrazyme updated treatment recommendations required for adult male patients. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500018408.pdf (14.11.2017).
 89. Benstetter M, Allchurch MH. (2010) Alert EMA. European Medicines Agency gives new temporary treatment recommendations for Fabrazyme supply shortages for Genzyme's Cerezyme and Fabrazyme to last longer than expected. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/04/WC500089620.pdf (14.11.2017).
 90. (2010) Alert EMA. European Medicines Agency updates treatment recommendations because of continued Fabrazyme shortage Doctors advised to consider switching patients to alternative treatment. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094245.pdf (14.11.2017).
 91. McDonough G. (2010) Alert URPL. Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący dostaw produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta). Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Fabrazyme_DHPC_NCA_Approved_PL.PDF (14.11.2017).
 92. (2010) Alert EMA. European Medicines Agency reviews treatment recommendations for Fabrazyme. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/10/WC500098370.pdf (14.11.2017).
 93. EMA. (2010) Assessment report on the shortage of Fabrazyme' overview of shortage period: spontaneous reports from June 2009 through 15 September 2010 and registry data from June 2009 through 05 August 2010. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099241.pdf (9.2.2018).
 94. ChPL Fabrazyme (agalzydaza beta).
 95. ChPL Replagal (agalzydaza alfa). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf (18.10.2017).
 96. Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. 2017.
 97. Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A. (2016) Fabry disease: recognition, diagnosis, and treatment of neurological features. *Curr. Treat. Options Neurol.* 18(7):.
 98. Bodzioch M, Łapicka-Bodzioch K. Choroba Fabry'ego. Dostęp: <https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/111408,choroba-fabryego> (12.9.2017).
 99. Dane pacjentów związanych ze Stowarzyszeniem Rodzin z Chorobą Fabry'ego [dane poufne].
 100. Arends M, Korver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study *Enzyme Replace. Ther. Fabry Dis. Individ. Treat.* Amstardam 2017.
 101. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. (4.6.2018).
 102. EMA. (2006) Guidelines on clinical trials in small populations. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf (1.3.2018).
 103. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GHB, 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 [w:] Morava E, [w:] Baumgartner M, [w:] Patterson M, [w:] Rahman S, [w:] Zschocke J, [w:] Peters V (red.). *JIMD Rep. Vol. 25* Tom 25. Berlin, Heidelberg 2015.
 104. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen ES, Hollak C, Kuilenburg ABP van, Vaz FM, Svarstad E. (2017) Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 12(9):1470–1479.
 105. (2016) Fabry Registry Annual Report 2016.
 106. (2017) Fabry Outcome Survey Annual Report 2016. Dostęp: <http://www.mpssociety.org.uk/wp-content/uploads/2017/11/FOS-Patient-Report-2016-Final.pdf> (22.11.2017).
 107. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, Lemay R, Martins AM, Mauer M, Ortiz A, Patel MR, Sims K, Waldek S, Warnock DG, Wilcox WR. (2016) 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.* 119(1–2):151–159.

108. 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, i in. (2016) Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J. Med. Genet.* 53(7):495–502.
109. 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, i in. (2017) 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.* 54(4):288–296.
110. Hughes DA, Nicholls K, Germain DP, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Bichet DG, Schiffmann R, Viereck C, Skuban N, Yu J, Castelli JP, Barth JA, Feldt-Rasmussen U. (2017) Response of patients with Fabry disease with the amenable GLA mutation p.N215S to treatment with migalastat. *Mol. Genet. Metab.* 120(1–2):S68–S69.
111. Hughes D, Bichet DG, Giugliani R, Schiffmann R, Wilcox WR, Benjamin E, Castelli JP, Kirk J, Rutecki J, Skuban N, Yu J, Barth J. (2015) Long-term efficacy and safety of migalastat compared to enzyme replacement therapy in Fabry disease: Phase 3 study results. *Mol. Genet. Metab.* 114(2):S57.
112. Hamler R, Brignol N, Boyd RE, Bichet DG, Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, Schiffmann R, Wilcox WR, Williams HN, Yu J, Barth J, Castelli J, Valenzano KJ, Benjamin ER. (2015) Accurate quantitation of plasma globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in normal individuals and Fabry disease patients by liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS). *Mol. Genet. Metab.* 114(2):S51.
113. EudraCT 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 GLA Mutations, Who Were Previously Treated With ERT. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/zip/pdf/2010-022636-37/1> (13.4.2018).
114. Clinicaltrials.gov. 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 GLA Mutations, Who Were Previously Treated With ERT. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01218659> (13.4.2018).
115. Feldt-Rasmussen U, Nicholls K, Shankar SP. Response of patients with Fabry disease with the amenable GLA mutation p.N215S to treatment with migalastat. *13 th International Congress of Inborn Errors of Metabolism*; wrzesień 2017; Rio de Janeiro, Brasil. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 358.
116. (2018) Correction: 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.* e104178corr1.
117. ChPL Galafold (migalastat). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf (12.9.2017).

15. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

15.1. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	18
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy.....	28
Tabela 3.	Pierwszorządowe punkty końcowe w badaniach RCT	33
Tabela 4.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	33
Tabela 5.	Charakterystyka wyjściowa populacji oraz metodyka w badaniach randomizowanych	35
Tabela 6.	Punkty końcowe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs BSC	37
Tabela 7.	Charakterystyka populacji oraz metodyka w badaniach nierandomizowanych dla porównania AGL-B vs BSC	39
Tabela 8.	Punkty końcowe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	41
Tabela 9.	Charakterystyka populacji oraz metodyka w badaniach nierandomizowanych dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	43
Tabela 10.	Zdarzenia związane z narządami w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC.....	45
Tabela 11.	Hazard względny dla złożonego punktu końcowego w badaniu Banikazemi 2007 w podgrupach (analiza poboczna niezdefiniowana protokołem badania – <i>ancillary analysis</i>).....	47
Tabela 12.	Zdarzenia nerkowe w podgrupach w badaniu Banikazemi 2007.....	48
Tabela 13.	Ocena neurologiczna: średnica uszkodzeń istoty białej (WML, <i>white matter lesions</i>) – punkty ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC.....	48
Tabela 14.	Ocena neurologiczna: udary uwidocznione w MRI – punkty dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC.....	49
Tabela 15.	Ocena neurologiczna: sygnał MRI z poduszki (<i>pulvinar sign</i>) – punkty dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC	49
Tabela 16.	Średnica uszkodzeń istoty białej (WML, <i>white matter lesions</i>) w podgrupach w badaniu Banikazemi 2007.....	49
Tabela 17.	Pacjenci ze stabilizacją lub zmniejszeniem uszkodzeń WML w podgrupach w badaniu Banikazemi 2007.....	50
Tabela 18.	Ocena nerek – punkty ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC.....	50
Tabela 19.	Ocena nerek – punkty ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC.....	51
Tabela 20.	Zmiana parametrów nerkowych w podgrupach w badaniu Banikazemi 2007	52
Tabela 21.	Próba wysiłkowa – wyniki ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC	52
Tabela 22.	Próba wysiłkowa – wyniki dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC	53
Tabela 23.	Liczba pacjentów wolnych od złogów Gb3 – punkty dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC	54
Tabela 24.	Zmiana depozytów Gb3 w obrębie komórek śródbłonki narządów i płynach ustrojowych – punkty ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC	54
Tabela 25.	Zmiana depozytów Gb3 w poszczególnych podtypach komórek skóry i nerek – punkty ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC.....	56
Tabela 26.	Liczba pacjentów wolnych od depozytów Gb3 w różnych podtypach komórek skóry i nerek – punkty dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC.....	57
Tabela 27.	Ocena bólu neuropatycznego –punkty ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC.....	59
Tabela 28.	Domeny bólu w kwestionariuszu do oceny bólu McGilla (<i>McGill Pain Questionnaire</i>) –punkty ciągłe w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC.....	59
Tabela 29.	Bezpieczeństwo ogólne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC.....	61
Tabela 30.	Przeciwciała anti-AGL w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC	61
Tabela 31.	Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania AGL-B vs BSC w badaniach RCT	62
Tabela 32.	Zdarzenia związane z narządami w badaniu Sirrs 2014.....	64
Tabela 33.	Liczba pacjentów zależnie od rodzaju nachylenia linii regresji dla masy lewej komory (LVM) w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC	66

Tabela 34.	Parametry echokardiograficzne prawej komory serca w badaniu Niemann 2010 w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC.....	67
Tabela 35.	Parametry tętnic w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC	67
Tabela 36.	Masa lewej komory (LVM) w podgrupach wiekowych	69
Tabela 37.	Zmiana masy lewej komory (LVM) w g/rok w podgrupach wiekowych	70
Tabela 38.	Parametry echokardiograficzne serca w podgrupie pacjentów bez kardiomiopatii.....	70
Tabela 39.	Jakość życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC.....	71
Tabela 40.	Jakość życia wg kwestionariuszy EQ-5D i EQ-VAS w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC.....	71
Tabela 41.	Jakość życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC.....	72
Tabela 42.	Stężenie lyso-Gb3 w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC	73
Tabela 43.	Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania AGL-B vs BSC w badaniach nRCT	74
Tabela 44.	Zdarzenia związane z narządami w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	75
Tabela 45.	Ryzyko zdarzeń związanych z narządami w badaniu Arends 2018 (analiza wrażliwości).....	77
Tabela 46.	Parametry neurologiczne – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	77
Tabela 47.	Parametry nerkowe – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	79
Tabela 48.	Parametry nerkowe – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	80
Tabela 49.	Parametry nerkowe w podgrupach – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	81
Tabela 50.	Parametry nerkowe w podgrupach – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	81
Tabela 51.	Parametry nerkowe w podgrupach – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A (wartości odczytane z wykresu).....	82
Tabela 52.	Parametry sercowe – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	83
Tabela 53.	Parametry sercowe – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	84
Tabela 54.	Parametry sercowe – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A w podgrupach	84
Tabela 55.	Nasilenie objawów choroby – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	85
Tabela 56.	Nasilenie objawów choroby – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	86
Tabela 57.	Akumulacja Gb3 w komórkach nerek w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	86
Tabela 58.	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	87
Tabela 59.	Stężenie Gb3 i lyso-Gb3 w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	87
Tabela 60.	Stężenie Gb3 i lyso-Gb3 w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	88
Tabela 61.	Stężenie Gb3 i lyso-Gb3 w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	88
Tabela 62.	Redukcja stężenia lyso-Gb3 w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	88
Tabela 63.	Stężenie lyso-Gb3 w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	89
Tabela 64.	Ocena bólu – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	89
Tabela 65.	Ocena bólu – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	90
Tabela 66.	Ból w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	91
Tabela 67.	Bezpieczeństwo w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	91
Tabela 68.	Obecność przeciwciał anti-AGL w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	92
Tabela 69.	Bezpieczeństwo szczegółowe w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	92
Tabela 70.	Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania AGL-B vs AGL-A w badaniach nRCT.....	94
Tabela 71.	Zdarzenia związane z narządami w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	96

Tabela 72.	Parametry neurologiczne – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	96
Tabela 73.	Parametry nerkowe – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	97
Tabela 74.	Parametry nerkowe w podgrupach – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	97
Tabela 75.	Parametry nerkowe w podgrupach – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	98
Tabela 76.	Parametry sercowe – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	98
Tabela 77.	Parametry sercowe – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	99
Tabela 78.	Nasilenie objawów – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	99
Tabela 79.	Nasilenie objawów choroby – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	100
Tabela 80.	Nasilenie objawów choroby – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	100
Tabela 81.	Poziom energii w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	101
Tabela 82.	Ocena bólu – punkty ciągłe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A.....	101
Tabela 83.	Ocena bólu – punkty dychotomiczne w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	102
Tabela 84.	Bezpieczeństwo szczegółowe w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	102
Tabela 85.	Bezpieczeństwo szczegółowe w podgrupach w badaniach nRCT dla porównania AGL-B vs AGL-A	103
Tabela 86.	Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania AGL-B (w zmniejszonej dawce) vs AGL-A w badaniach nRCT	103
Tabela 87.	Wyniki fazy przedłużonej badania Banikazemi 2007 w podgrupach	106
Tabela 88.	Wyniki fazy przedłużonej badania Banikazemi 2007	106
Tabela 89.	AE raportowane do GPS&RM w okresie zmniejszonej dostępności Fabrazyme® (czerwiec 2009 – wrzesień 2010), ocenione jako związane z progresją choroby Fabry'ego [93].....	112
Tabela 90.	Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL	113
Tabela 91.	Charakterystyka opracowań wtórnych.....	115
Tabela 92.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	128
Tabela 93.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed).....	141
Tabela 94.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	141
Tabela 95.	Wyniki wyszukiwania w bazie CENTRAL (The Cochrane Library)	142
Tabela 96.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych	143
Tabela 97.	Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	143
Tabela 98.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	171
Tabela 99.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE	173
Tabela 100.	Ocena wiarygodności badań kohortowych wg NOS	174
Tabela 101.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg skali AMSTAR II	175
Tabela 102.	TEAE szczegółowe w badaniu Banikazemi 2007 (porównanie AGL-B vs BSC)	177
Tabela 103.	AE szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentów z grupy AGL-B w badaniu Banikazemi 2007	177
Tabela 104.	SAE szczegółowe występujące u $\geq 4\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup w badaniu Banikazemi 2007.....	179
Tabela 105.	AE szczegółowe związane z leczeniem występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie AGL-B w badaniu Eng 2001	179
Tabela 106.	AE szczegółowe niezwiązane z leczeniem w badaniu Eng 2001	179
Tabela 107.	SAE szczegółowe raportowane z częstością $\geq 3\%$ w fazie przedłużonej badania Banikazemi 2007	180
Tabela 108.	AE szczegółowe inne niż SAE raportowane z częstością $\geq 10\%$ w fazie przedłużonej badania Banikazemi 2007	180
Tabela 109.	AE szczegółowe związane z leczeniem raportowane z częstością $\geq 10\%$ w 54-mies. fazie przedłużonej badania Eng 2001	182
Tabela 110.	Definicje punktów końcowych.....	183

Tabela 111. Badania wykluczone z analizy klinicznej	190
Tabela 112. Publikacje niedostępne.....	211
Tabela 113. Badania w toku.....	212
Tabela 114. Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (<i>Risk of Bias, RoB</i>) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	213
Tabela 115. Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane	214
Tabela 116. Formularz NICE do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE	218
Tabela 117. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	218
Tabela 118. Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań	221
Tabela 119. Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych	222
Tabela 120. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	223
Tabela 121. Zestawienie badań włączonych do analizy.....	225
Tabela 122. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	227
Tabela 123. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniu ATTRACT.....	227
Tabela 124. Metodyka badania ATTRACT.....	227
Tabela 125. Zdarzenia związane z narządami w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT.....	228
Tabela 126. Ocena nerek – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT.....	229
Tabela 127. Ocena nerek – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT w podgrupie dla porównania MIG vs ERT	230
Tabela 128. Ocena serca – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT.....	231
Tabela 129. Ocena serca – punkty dychotomiczne w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT	231
Tabela 130. Ocena serca – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT podgrupach dla porównania MIG vs ERT	232
Tabela 131. Stężenie lyso-Gb3 w osoczu – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs AGL-B	232
Tabela 132. Stężenie lyso-Gb3 w osoczu – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT MIG vs AGL-A.....	232
Tabela 133. Stężenie lyso-Gb3 w osoczu – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT	233
Tabela 134. Ból i jakość życia – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT	234
Tabela 135. Bezpieczeństwo w badaniach nRCT dla porównania MIG vs ERT	234
Tabela 136. Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL	236
Tabela 137. Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed).....	236
Tabela 138. Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	237
Tabela 139. Wyniki wyszukiwania w bazie CENTRAL (The Cochrane Library)	237
Tabela 140. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych	238
Tabela 141. Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	238
Tabela 142. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT	241
Tabela 143. Badania wykluczone z analizy klinicznej	242
Tabela 144. Definicje punktów końcowych w badaniu ATTRACT	243

15.2. Spis wykresów

Wykres 1. Czas do pierwszego zdarzenia związanego z narządami (złożony punkt końcowy) w badaniu Banikazemi 2007 – analiza ITT	46
Wykres 2. Czas do pierwszego zdarzenia związanego z narządami (złożony punkt końcowy) w badaniu Banikazemi 2007 – analiza ITT/analiza PP	46
Wykres 3. Hazard względny dla złożonego punktu końcowego w badaniu Banikazemi 2007 w podgrupach (analiza poboczna niezdefiniowana protokołem badania – <i>ancillary analysis</i>)	47
Wykres 4. Średnia zmiana białkomoczu względem wartości wyjściowych w czasie w badaniu Banikazemi 2007.....	51
Wykres 5. Krzywa Kaplana-Maiera dla odsetka pacjentów bez zdarzeń w badaniu Sirrs 2014	64

Wykres 6.	Krzywa Kaplana-Maiera dla ryzyka udaru/TIA w zależności od wieku oraz rodzaju ERT w badaniu Wyatt 2012	76
Wykres 7	Krzywa Kaplana-Maiera uwzględniająca dopasowanie ze względu na indeks skłonności PSM dla pierwszego zdarzenia (nerkowego, sercowego, neurologicznego lub śmierci) w badaniu Arends 2018	76
Wykres 8.	Krzywa Kaplana-Maiera dla ryzyka pogorszenia słuchu ^a w zależności od wieku i rodzaju ERT w badaniu Wyatt 2012.....	78
Wykres 9.	Wykres przedstawiający zależność szybkości filtracji kłębuszkowej eGFR w czasie ERT w badaniu Arends 2018	83
Wykres 10.	Aktywność neutralizująca przeciwciał (IC50 w ng) u mężczyzn leczonych AGL-A i AGL-B w 6 mies. w badaniu Vedder 2008.....	93
Wykres 11.	Liczba pacjentów bez złogów Gb3 w komórkach śródbłonna poszczególnych narządów	108
Wykres 12.	Rodzaj i wiek wystąpienia zdarzeń związanych z narządami, które wystąpiły u 10 spośród 52 pacjentów z badania Eng 2001 w trakcie 10-letniego okresu obserwacji	109
Wykres 13.	AE w okresie zmniejszonej dostępności Fabrazyme® potencjalne wywołane progresją choroby oraz proporcja pacjentów otrzymujących zmniejszoną dawkę [93].....	113
Wykres 14.	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu w zależności od płci i rodzaju terapii	233

15.3. Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA	28
Rysunek 2.	Schemat badania Ghali 2012	44
Rysunek 3.	Schemat badania Weidemann 2014.....	44
Rysunek 4.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	225

ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

B.1. Charakterystyka badań randomizowanych

B.1.1. Porównanie AGL-B vs BSC

Banikazemi 2007			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IV przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa AGL-B względem PLC u pacjentów z chorobą Fabry'ego.			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
1) wiek ≥ 16 r.ż.; 2) kliniczne objawy choroby Fabry'ego; 3) aktywność alfa-GAL A $< 1,5$ nmol/h/ml osocza lub < 4 nmol/h/mg proteiny leukocytowej; 4) brak wcześniejszego leczenia ERT; 5) dysfunkcja nerek opisywana jako: 2 konsekwentne pomiary stężenia kreatyniny ≥ 106 $\mu\text{mol/l}$ ($\geq 1,2$ mg/dl) i < 265 $\mu\text{mol/l}$ ($< 3,0$ mg/dl) lub w przypadku stężenia kreatyniny < 106 $\mu\text{mol/l}$ ($< 1,2$ mg/dl) szacunkowy klirens kreatyniny $< 1,33$ ml/s (< 80 ml/min) (równanie Cockcrofta-Gaulta)			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
1) pacjenci dializowani lub z zaplanowanym przeszczepem nerki; 2) historia przejściowego niedokrwienia mózgu, udaru niedokrwinnego, niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału serca w okresie 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 3) inne choroby współistniejące mogące wpływać na wyniki uzyskane w badaniu lub klinicznie istotne choroby.			
POPULACJA	AGL-B	BSC	
Liczebność grupy	51	31	
Odsetek mężczyzn (%)	88	87	
Wiek pacjentów w latach [średnia (SD)]	46,9 (9,8)	44,3 (9,2)	
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	70,5 (11,7)	70,2 (13,3)	
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	173,2 (8,0)	172,8 (8,2)	
Poziom Gb3 w osoczu w $\mu\text{g/ml}$ [średnia (SD)]	9,0 (3,5)	9,1 (3,2)	
GFR w ml/min/1,73 m ² [średnia (SD)]	53,0 (17,7)	52,4 (17,7)	
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	1,6 (0,5)	1,6 (0,5)	
Aktywność alfa-GAL A w nmol/mg białka/h [średnia (SD)]	bd	bd	
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	0	0	
Rasa (%)	Kaukaska	88	87
	Inne	12	13
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg. (początkowe tempo infuzji 0,25 mg/min, zwiększane po 8. infuzji do osiągnięcia czasu infuzji minimum 90 min.)		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BSC: PLC <i>iv</i> co 2 tyg. (początkowe tempo infuzji 0,25 mg/min, zwiększane po 8. infuzji do osiągnięcia czasu infuzji minimum 90 min)		
Kointerwencje	Acetaminofen lub ibuprofen oraz u niektórych pacjentów leki przeciwhistaminowe, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją; inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensynowego (AGL-B: 35%, PLC: 36%)		

Banikazemi 2007		
Okres leczenia	Do 35 mies. (mediana 18,5 mies.)	
Okres obserwacji	Do 35 mies.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Analiza wyników	ITT, PP	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: AGL-B: 0/51 (0), AGL-A: 0/31 (0) Przerwanie terapii: AGL-B: 21/51 (41), AGL-A: 14/31 (45) Przerwanie badania: bd	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Rozdz. B.3	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Północna, Europa)	
Sponsor badania	National Center for Research Resources (National Institutes of Health), National Institutes of Health Merit Award, Genzyme Corporation	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego (nerkowego, sercowego, naczyniowo-mózgowego lub śmierci) Pozostałe pk: zdarzenia związane z narządami, ból neuropatyczny, funkcje nerek (eGFR, proteinuria, poziom kreatyniny w osoczu), zmiany w istocie białej w MRI, profil bezpieczeństwa Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: WHO-ART	
KOMENTARZ		
-		
Bierer 2006		
Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IV przeprowadzone w celu oceny charakterystyki początkowej wysiłku sercowo-płucnego w inwazyjnym i nieinwazyjnym teście oraz wpływu ERT na wysiłek fizyczny		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
bd		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	AGL-B	BSC
Liczebność grupy	4	2
Odsetek mężczyzn (%)	83	
Wiek pacjentów w latach [średnia (zakres)]	bd (20–47)	
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Poziom Gb3 w osoczu w µg/ml [średnia (SD)]	bd	bd
GFR w ml/min [średnia (SD)]	bd	bd
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd

Bierer 2006		
Aktywność alfa-GAL A w nmol/h/ml	<1,5	
Wcześniejsza terapii choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg co 2 tyg.	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BSC: PLC (sól fizjologiczna)	
Kointerwencje	Beta-blokery (17%), inhibitory konwertazy angiotensyny (67%), blokery receptora angiotensynowego (17%)	
Okres leczenia	≥18 mies.	
Okres obserwacji		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Analiza wyników	ITT	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/6 (0) Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Rozdz. B.3	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	Genzyme Corporation	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: wysiłkowy test sercowo-płucny (m.in. FEV, FVC, częstość akcji serca) Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd	
KOMENTARZ		
W badaniu Bierer 2006 wzięło udział łącznie 15 pacjentów z chorobą Fabry'ego. 6 z nich było częścią badania fazy IV oceniającego ERT i zostało poddanych randomizacji (<i>serial testing group</i>). 9 natomiast ukończyło inwazyjny test sercowo-płucny jako badanie wstępne, natomiast nie uczestniczyli oni w badaniach kontrolnych, ani nie zostali poddani randomizacji (<i>baseline only group</i>).		
Eng 2001		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AGL-B względem PLC w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) klasyczna postać choroby Fabry'ego; 2) aktywność alfa-GAL A <1,5 nmol/h/ml w osoczu lub <4 nmol/h/mg w leukocytach; 3) wiek ≥16 lat		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1) stężenie kreatyniny w osoczu >2,2 mg/dl (194,5 μmol/l); 2) dializoterapia lub przebyty przeszczep nerek		
POPULACJA	AGL-B	BSC
Liczebność grupy	29	29

Eng 2001		
Odsetek mężczyzn (%)	93	100
Wiek pacjentów w latach [średnia (SD)]	32,0 (9,4)	28,4 (11,4)
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	67,3 (9,9)	69,6 (13,4)
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	175,7 (8,3)	175,6 (8,3)
Stężenie Gb3 w osoczu w ng/ml [średnia (SD)]	14,5 (10,5)	14,6 (9,6)
GFR w ml/min [średnia (SD)]	83,0 (22,0)	96,6 (35,3)
Stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)
Aktywność alfa-GAL A w nmol/mg białka/h [średnia (SD)]	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	93
	Inne	7
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg m.c. <i>iv</i> co 2 tyg., podawana z szybkością 0,25 mg/min	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BSC: PLC (buforowany fosforanem mannitol) <i>iv</i> co 2 tyg., podawany z szybkością 0,25 mg/min	
Kointerwencje	1000 mg acetaminofenu, 25–50 mg hydroksyzyny podawane przed każdą infuzją; u pacjentów u których wystąpiły reakcje związane z infuzją podawano dodatkowo ibuprofen i/lub prednizon	
Okres leczenia	RCT: 20 tyg. (11 podań) + faza przedłużona	
Okres obserwacji	faza RCT: 20 tyg. faza przedłużona: 6 mies.–54 mies. ^a	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Analiza wyników	Sk: ITT, mITT Bp: ITT	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/58 (0) Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Rozdz. B.3	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (bd)	
Sponsor badania	National Institute of Health, Genzyme Corporation	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: odsetek pacjentów wolnych od depozytów Gb3 w komórkach endotelium nerek Pozostałe pk: jakość życia, stężenie Gb3 w moczu i osoczu, akumulacja Gb3 w sercu, nerkach, skórze, obecność przeciwciał, ból, eGFR, bezpieczeństwo Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd	
KOMENTARZ		

a) Po zakończeniu planowej fazy przedłużonej badania, wynoszącej 54 mies., pacjenci mogli przystąpić do rejestru *Fabry Registry* (NCT00196742), w którym kontynuowano obserwowanie pacjentów pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa AGL-B. Jak dotąd, najdłuższe wyniki dla analizowanych w badaniu Eng 2001 pacjentów pochodzą z 10-letniego okresu obserwacji.

B.1.2. Porównanie AGL-B vs AGL-A

Sirrs 2014		
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, oceniające skuteczność AGL-A i AGL-B w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego, spełniających kryteria rozpoczęcia ERT wg kryteriów kanadyjskich.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) wiek 5–85 lat; 2) potwierdzone rozpoznanie choroby Fabry'ego; 3) spełnienie kryteriów rozpoczęcia ERT zgodnych z kanadyjskimi kryteriami CFDI ^{ab}		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1) szacowany oczekiwany czas przeżycia <12 mies.; 2) obecność mutacji w genie GLA niewywołującej objawów chorobowych		
POPULACJA ^c	AGL-B	AGL-A
Liczebność grupy	46	69
Odsetek mężczyzn (%)	bd	bd
Wiek pacjentów w latach [średnia (zakres)]	43,0 [bd]	
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Stężenie Gb3 w osoczu w $\mu\text{mol/l}$ [średnia (SD)]	bd	bd
GFR w ml/min/1,73m^2 [średnia (SD)]	bd	bd
Stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w nmol/mg białka/h [średnia (SD)]	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	0	0
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg IV co 2 tyg. ^e	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	AGL-A (Replagal): 0,2 mg/kg IV co 2 tyg.	
Kointerwencje	kwas acetylosalicylowy, statyny, blokery układu renina-angiotensyna-aldosteron, inne leczenie objawowe zgodne z rekomendacjami CFDI	
Średnia okresu leczenia (SD)	66,3 (26,3) mies.	
Średnia okresu obserwacji (SD)		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA ^b	
Testowana hipoteza	Superiority ^d	
Analiza wyników	ITT	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd	
Ocena wiarygodności wg Cochrane	Przedstawiono w Rozdz. B.3	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada)	

Sirrs 2014

Sponsor badania

Canadian Institute of Health Research, władze poszczególnych prowincji Kanady, Genzyme, Shire Human Genetic Therapies

Parametry podlegające ocenie w badaniu

I-rzędowy pk: kompozytowy punkt końcowy obejmujący:

- **zdarzenia nerkowe:** rozwój końcowego stadium choroby nerek lub spadek $\geq 50\%$ GFR utrzymujący się >30 dni bez wyraźnej przyczyny lub
 - **zdarzenia sercowo-naczyniowe** (wszczepienie rozrusznika lub innego dosercowego urządzenia, pomostowanie aortalno-wieńcowe, wymiana zastawek, angioplastyka wieńcowa lub założenie stentów, kardiowersja, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu niestabilnej dławicy piersiowej/ostrego zespołu wieńcowego, zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, tachy- lub bradyarytmia, bloku serca, zatrzymania akcji serca),
 - **zdarzenia neurologiczne** TIA lub udar udokumentowane przez neurologa lub ostra utrata słuchu) lub
 - **zgon**
- Pozostałe pk: punkty końcowe opisujące funkcję nerek, proteinurię, wymiary serca, jakość życia, profil bezpieczeństwa.
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd

KOMENTARZ

W ramach badania wyróżniono 3 kohorty: kohortę 1a, w której znajdowali się pacjenci poddani leczeniu ERT (AGL-A lub AGL-B) przed rozpoczęciem badania, kohortę 1b, w której pacjentów spełniających kryteria rozpoczęcia terapii do leczenia ERT randomizowano do grupy leczonej AGL-A lub AGL-B oraz kohortę 1c, w której znajdowali się pacjenci niespełniający kryteriów rozpoczęcia ERT wg kryteriów wytycznych kanadyjskich.

W analizie uwzględniono pacjentów z kohorty 1b (pacjenci randomizowani), przy czym rekrutacja do niniejszej kohorty pozostaje nadal otwarta. Powyższą charakterystykę badania przedstawiono dla pacjentów z kohorty 1b z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (8 lat).

Badanie Sirrs 2014 to badanie niezakończone. Szacowana data zakończenia badania wg clinicaltrials.gov przypada na październik 2019 r.

a) Kryteria rozpoczęcia ERT wg CFDI obejmują objawy ze strony:

- **nerek** (wyściowy klirens kreatyniny skorygowany o wiek <80 ml/min lub utrzymujący się 10% spadek funkcji nerek),
- **serca** (główne: grubość ściany LV >13 mm, hipertrofia LV wg kryteriów Estesa-Romhilt, LVMI $\geq 20\%$ ULN dopasowanego do płci, zaburzenia napełniania komory: E/A >2 i czas deceleracji ≤ 140 ms; dodatkowe: powiększenie lewego przedsionka, blok przedsionkowo-komorowy, krótki odstęp PR, blok lewej odnogi pęczka Hisa, umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej) – do rozpoczęcia terapii kwalifikowani są pacjenci spełniający 2 główne lub 2 dodatkowe lub 1 główne i 1 dodatkowe kryterium,
- **mózgu** (udar lub TIA w wieku <65 lat lub niewyjaśnione postępujące uszkodzenia istoty białej w MRI),
- **układu pokarmowego** (oporny na leczenie ból brzucha i/lub nawracająca biegunka trwające ≥ 1 rok)
- **ból neuropatyczny** (przewlekły, oporny na leczenie trwający ≥ 1 rok).

Ze względu na fakt, iż wytyczne CFDI ulegają corocznej aktualizacji, prawdopodobnie nowi pacjenci są włączani na podstawie wytycznych CFDI 2017.

b) Dotyczy randomizowanej kohorty 1b.

c) W badaniu nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk pacjentów, natomiast podano, iż grupy nie różniły się między sobą w wyjściowych parametrach klinicznych ani w stosowanych kointerwencjach. Wyjątek pod tym względem stanowiło wyłącznie nasilenie objawów wg skali MSS1 – dla AGL-A: 23,2 (8,7) pkt, AGL-B: 27,6 (10,1) pkt, $p = 0,02$.

d) Do zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy grupami, konieczne jest zakwalifikowanie po 249 pacjentów na każde ramię badania. Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów uwzględnioną w najnowszych publikacjach badanie nie osiągnęło zakładanej liczby pacjentów.

e) W wyniku zmniejszonej dostępności rynkowej AGL-B w latach 2010–2012 4 pacjentów z grupy AGL-B było przejściowo leczonych AGL-A. Ze względu na fakt, iż odsetek takich pacjentów był stosunkowo niewielki (13%) zdecydowano o włączeniu opisywanego badania do niniejszej analizy klinicznej.

B.2. Charakterystyka badań nierandomizowanych

B.2.1. Porównanie AGL-B vs BSC

Collin 2012		
Jednoośrodkowe, prospektywne, badanie kohortowe przeprowadzone w celu oceny wpływu AGL-B względem BSC na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z chorobą Fabry'ego.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) potwierdzone rozpoznanie choroby Fabry'ego u mężczyzn na podstawie obniżonego poziomu alfa-GAL A w leukocytach (<4 nmol/h/mg białka w leukocytach; norma referencyjna: 25–55 mol/h/mg białka) a u kobiet stwierdzona objawowa postać choroby Fabry'ego z obecnością mutacji wskazującej obniżoną aktywność alfa-GAL A; 2) pacjenci płci męskiej lub objawowe kobiety; 3) dostępność wyników dla ≥ 1 pomiaru serca lub tętnic przed rozpoczęciem leczenia AGL-B; 4) pacjenci leczeni w <i>Centre de référence de la maladie de Fabry</i>		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1) terapia AGL-A; 2) schyłkowa niewydolność nerek lub wcześniejsza transplantacja nerki		
POPULACJA	AGL-B	BSC
Liczebność grupy	30 ^a	16
Odsetek mężczyzn (%)	93	94
Wiek pacjentów w latach [średnia (zakres)]	34,9 (12,3)	31,6 (12,7)
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Poziom Gb3 w osoczu w $\mu\text{g/ml}$ [średnia (SD)]	bd	bd
eGFR w ml/min/m^2 [średnia (SD)]	108 (51)	103 (52)
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL w osoczu w nmol/hr/ml A [średnia (SD)]	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	0	0
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): w dawce 1,0 mg/kg co 2 tyg.	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BSC: brak leczenia przyczynowego	
Kointerwencje	blokery reniny-angiotensyny i aldosteronu (10 pacjentów)	
Okres leczenia	AGL-B: $4,5 \pm 0,4$ lat	
Okres obserwacji	BSC: $2,6 \pm 1,6$ lat	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIIB	
Testowana hipoteza	bd	
Kierunek badania	prospektywne	
Analiza wyników	nd	

Collin 2012	
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 0/36 (0) <u>Przerwanie terapii:</u> bd <u>Przerwanie badania:</u> bd
Ocena wiarygodności wg NOS	6/9
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Francja)
Sponsor badania	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: parametry aorty, tętnicy szyjnej wspólnej, tętnicy promieniowej i serca Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd
KOMENTARZ	
-	

a) Do grupy leczonych pacjentów należy ≤8 pacjentów, którzy wcześniej zostali uwzględnieni w grupie nieleczzonej. Wyniki dla powyższych pacjentów w grupie leczonej pochodzą wyłącznie z okresu po rozpoczęciu terapii AGL-B.

Germain 2013		
Wieloośrodkowe, retrospektywne, badanie kohortowe przeprowadzone w celu oceny wpływu terapii AGL-B względem jej braku na progresję hipertrofii lewej komory serca u pacjentów z chorobą Fabry'ego oraz identyfikacja czynników ryzyka progresji choroby sercowo-naczyniowej na podstawie danych uzyskanych z rejestru <i>Fabry Registry</i>		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) dostępność wyn ku wyjściowego dla LVM w wieku ≥18 lat oraz jednego dodatkowego wyniku LVM w ciągu ≥2 lat w okresie obserwacji		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	AGL-B	BSC
Liczebność grupy	115	48 ^a
Odsetek mężczyzn (%)	100	100
Wiek pacjentów w latach [średnia (zakres)]	37,5 (10,4)	36,9 (12,5)
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Poziom Gb3 w osoczu w µg/ml [średnia (SD)]	bd	bd
eGFR w ml/min/1,73 m² [średnia (SD)]^b	79,0 (42,0)	87,0 (26,3)
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w osoczu w nmol/h/ml [średnia (SD)]^c	1,8 (4,45)	1,6 (1,98)
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B: 1,0 mg/kg co 2 tyg.	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BSC: brak leczenia przyczynowego	
Kointerwencje	inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensynowego (AGL-B: 49%, BSC: 27%) ^d	

Germain 2013	
Okres leczenia (średnia [SD])	AGL-B: 4,9 (1,8) lat BSC: 4,4 (2,1) lat
Okres obserwacji (średnia [SD])	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIID
Testowana hipoteza	nd
Kierunek badania	retrospektywne
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/163 (0)</u> <u>Przerwanie terapii: bd</u> <u>Przerwanie badania: bd</u>
Ocena wiarygodności wg NOS	8/9
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (bd)
Sponsor badania	Genzyme Corporation
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: masa lewej komory (LVM) Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd
KOMENTARZ	

- a) Do grupy leczonych pacjentów należy 11 pacjentów, którzy wcześniej zostali uwzględnieni w grupie nieleczzonej. Wyniki dla powyższych pacjentów w grupie leczonej pochodzą wyłącznie z okresu po rozpoczęciu terapii AGL-B.
- b) Dane dla 26 pacjentów z grupy BSC oraz 107 pacjentów z grupy AGL-B.
- c) Dane dla 9 pacjentów z grupy BSC oraz 16 pacjentów z grupy AGL-B.
- d) Dane dla 26 pacjentów z grupy BSC oraz 99 pacjentów z grupy AGL-B.

Niemann 2010			
Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny wpływu terapii AGL-B na morfologię i funkcjonowanie prawej komory w grupie pacjentów z chorobą Fabry'ego.			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
1) pacjenci z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem choroby Fabry'ego przyjęci do leczenia w <i>Fabry Centre</i> w Wurzburgu			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
bd			
POPULACJA		AGL-B	BSC
Liczebność grupy		57	18
Odsetek mężczyzn (%)		57	
Wiek pacjentów w latach [średnia (SD)]		43 (14)	
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]		bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]		bd	bd
Poziom Gb3 w osoczu w µg/ml [średnia (SD)]		bd	bd
GFR w ml/min/1,73 m² [średnia (SD)]		91 (37)	
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]		bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w osoczu w nmol/hr/ml [średnia (SD)]		bd	bd

Niemann 2010		
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	0	0
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg iv co 2 tyg. ^a	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BSC: brak leczenia przyczynowego	
Kointerwencje	beta-blokery (15%), aspiryna (23%), inhibitory konwertazy angiotensyny (29%), blokery kanałów wapniowych (1%)	
Okres leczenia (mediana) [bd]	AGL-B: 3,4 (1,9) lat	
Okres obserwacji (mediana) [bd]	BSC: 2,3 (1,6) lat	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC ^b	
Testowana hipoteza	nd	
Kierunek badania	prospektywny	
Analiza wyników	nd	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/75 (0) Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd	
Ocena wiarygodności wg NICE	6/8 ^b	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Niemcy)	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: ocena parametrów prawej komory serca, ocena zwłóknień serca Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd	
KOMENTARZ		
<p>W badaniu parametry punkty końcowe oceniano również u zdrowych ochotników. Ze względu na fakt, iż populacja ta nie jest przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy, w charakterystyce ujęto dane wyłącznie pacjentów z chorobą Fabry'ego. Wyniki dla pacjentów z chorobą Fabry'ego raportowano w podgrupach w zależności od obecności lub braku leczenia AGL-B.</p>		
<p>a) Szczegóły odnośnie rodzaju ERT oraz dawkowania uzyskano od autora publikacji. b) Badanie Niemann 2010 zaprojektowano jako prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (podtyp IIIB wg AOTMiT), jednak ze względu na fakt, że analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla kohorty pacjentów z chorobą Fabry'ego, w której wyniki dla pacjentów leczonych AGL-B i AGL-A zaprezentowano w podgrupach, badanie potraktowano jako inne badanie grupy pacjentów (podtyp IVC wg AOTMiT), a wiarygodność badania oceniono w skali NICE.</p>		
Niemann 2011		
<p>Jednośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny związku pomiędzy wskaźnikiem sprawności mięśnia sercowego (<i>Tei Index</i>) a manifestacją objawów sercowych u pacjentów z klasyczną postacią choroby Fabry'ego u pacjentów poddanych terapii ERT lub pacjentów nieleczonych.</p>		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) pacjenci z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem choroby Fabry'ego z postacią klasyczną		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	AGL-B	BSC

Niemann 2011		
Liczebność grupy	56	10
Odsetek mężczyzn (%)	58	
Wiek pacjentów w latach [średnia (SD)]	43,0 (13,7) ^a	
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Poziom Gb3 w osoczu w µg/ml [średnia (SD)]	bd	bd
GFR w ml/min [średnia (SD)]	98,3 (53,1) ^b	
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	1,22 (1,3) ^c	
Aktywność alfa-GAL A w osoczu w nmol/hr/ml [średnia (SD)]	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg iv co 2 tyg.	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BSC: brak leczenia przyczynowego	
Kointerwencje	beta-blokery (17%), inhibitory konwertazy angiotensyny (30%), blokery kanału wapniowego (2%)	
Okres leczenia (średnia [SD])	2,9 (1,9) lat	
Okres obserwacji (średnia [SD])		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Testowana hipoteza	nd	
Kierunek badania	prospektywny	
Analiza wyników	nd	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/66 (0) Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd	
Ocena wiarygodności wg NICE	6/8	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Niemcy)	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: ocena parametrów serca, ocena zwłóknień serca, ocena kardiomiopatii, wskaźnik sprawności mięśnia sercowego (<i>Tei Index</i>) Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd	
KOMENTARZ		
W analizie klinicznej wyniki przedstawiono wyłącznie dla pacjentów bez kardiomiopatii (AGL-B: 6 pacjentów, BSC: 10 pacjentów) niemożliwe było uwzględnienie pacjentów z kardiomiopatią ze względu na brak adekwatnej grupy kontrolnej.		

a) Obliczenia własne na podstawie średniej (SD) wieku dla mężczyzn 43 (12) lat oraz dla kobiet 43 (16) lat.

b) Obliczenia własne na podstawie średniej (SD) GFR dla mężczyzn 86 (47) ml/min oraz dla kobiet 115 (57) ml/min.

c) Obliczenia własne na podstawie średniej (SD) kreatyniny dla mężczyzn 1,6 (1,6) mg/dl oraz dla kobiet 0,7 (0,2) mg/dl.

Nowak 2018			
Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny związku stężenia lyso-Gb3 ze związanymi z chorobą Fabry'ego chorobami współtowarzyszącymi oraz genotypem			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
1) pacjenci z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem choroby Fabry'ego, leczeni w University Hospital Zurich między 2014 a 2016 r. i pojawiający się na corocznych rutynowych badaniach			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
bd			
POPULACJA	AGL-B	BSC	AGL-A
Liczebność grupy	4	19	37
Odsetek mężczyzn (%)	50	21	41
Wiek pacjentów w latach [średnia (zakres)]	42,5 (18–56)	36,5 (23–62)	44,9 (17–73)
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd	bd
Poziom Gb3 w osoczu w µg/ml [średnia (SD)]	bd	bd	bd
eGFR w ml/min/m ² [średnia (SD)]	bd	bd	bd
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd	bd
Aktywność alfa-GAL w osoczu w nmol/hr/ml A [średnia (SD)]	bd	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	bd	bd
	Inne	bd	bd
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): w dawce 1,0 mg/kg co 2 tyg.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BSC: brak leczenia przyczynowego		
	AGL-A (Replagal): w dawce 0,2 mg/kg co 2 tyg.		
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia	bd		
Okres obserwacji	bd		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC		
Testowana hipoteza	bd		
Kierunek badania	retrospektywne		
Analiza wyników	nd		
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd		
Ocena wiarygodności wg NICE	6/8		
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Szwajcaria)		
Sponsor badania	Sanofi Genzyme		

Nowak 2018

Parametry podlegające ocenie w badaniu I-rzędowy pk: bd
Pozostałe pk: stężenie lyso-Gb3 w osoczu
Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd

KOMENTARZ

Badanie trójramienne, umożliwiające dokonanie porównania AGL-B vs BSC oraz AGL-B vs AGL-A. W analizie nie uwzględniono pacjentów, którzy w trakcie trwania badania byli leczeni zarówno AGL-B, jak i AGL-A.

Żuraw 2011

Jednoośrodkowe badanie przekrojowe przeprowadzone w celu oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) wśród polskich pacjentów z chorobą Fabry'ego w porównaniu z populacją ogólną.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) pacjenci z potwierdzoną chorobą Fabry'ego na podstawie aktywności alfa-GAL A w leukocytach krwi obwodowej <4 nmol/h/ml (homozygoty) lub identyfikacji mutacji genetycznej odpowiadającej chorobie Fabry'ego (heterozygoty)

KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA	AGL-B	BSC
Liczebność grupy ^a	14	6
Odsetek mężczyzn (%)	100	100
Wiek pacjentów w latach [średnia (SD)]	bd	bd
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Poziom Gb3 w osoczu w µg/ml [średnia (SD)]	bd	bd
GFR w ml/min [średnia (SD)]	bd	bd
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w osoczu w nmol/hr/ml [średnia (SD)]	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): w dawce 1 mg/kg iv co 2 tyg. ^a
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BSC: brak leczenia przyczynowego
Kointerwencje	bd
Okres leczenia (średnia [SD])	3,4 (1,5) lat
Okres obserwacji (średnia [SD])	bd

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC ^b
Testowana hipoteza	nd
Kierunek badania	nd

Żuraw 2011	
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/20 (0) Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd
Ocena wiarygodności wg NICE	4/7 ^b
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Polska)
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: jakość życia związana ze zdrowiem mierzona kwestionariuszami SF-36, EQ-5D oraz autorskim kwestionariuszem dedykowanym pacjentom z chorobą Fabry'ego Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd

KOMENTARZ

W badaniu uczestniczyło łącznie 33 pacjentów, w tym 11 nieleczonych kobiet. Ze względu na odmienne charakterystyki (nieporównywalne ryzyko wyjściowe) pomiędzy mężczyznami leczonymi ERT a kobietami nieotrzymującymi ERT w analizie uwzględniono wyłącznie porównanie pomiędzy grupą mężczyzn leczoną i nieleczoną ERT.

a) Szczegóły odnośnie dawkowania AGL-B uzyskano od autora publikacji.

b) Badanie Żuraw 2011 zaprojektowano jako badanie przekrojowe dla oceny jakości życia pacjentów z chorobą Fabry'ego względem populacji ogólnej, jednak ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie porównanie w podgrupie leczonych oraz nieleczonych mężczyzn ERT, badanie potraktowano jako inne badanie opisowe (podtyp IVC wg AOTMIT), a wiarygodność oceniono przy użyciu zmodyfikowanej skali NICE.

B.2.2. Porównanie AGL-B vs AGL-A

Arends 2018		
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu porównanie klinicznych i biochemicznych wyników dla AGL-B z wynikami AGL-A w ramach międzynarodowego projektu.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) pacjenci, u których rozpoznano FD; 2) pacjenci leczeni agalzydazą alfa lub agalzydazą beta przez co najmniej 9 miesięcy, wcześniej nieleczeni (za wyjątkiem ACEi/ARBs)		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	AGL-B	AGL-A
Liczebność grupy	139	248
Odsetek mężczyzn (%)	56 ^a	47 ^a
Wiek pacjentów w latach [średnia (SD)]	46 (15)	
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Stężenie Gb3 w osoczu w nmol/L [mediana (zakres)]	80 (2,0-178)	10 (0,7-146)
eGFR w ml/min/1,73 m ² [mediana(zakres)]	86 (10-140)	89 (10-159)
Stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (zakres)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w nmol/mg białka/h [średnia (zakres)]	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	0	0
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd

Arends 2018	
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1,0 mg/kg co 2 tyg.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	AGL-A (Replagal): 0,2 mg/kg co 2 tyg.
Kointerwencje	inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensynowego, leki przeciwpłytkowe i przeciwnadciśnieniowe
Okres leczenia [mediana (zakres)]	5,2 (0,8-14,4)
Okres obserwacji [mediana (zakres)]	3,8 (0,8-12,1)
	4,9 (0,8-14,4) ^b
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC ^c
Testowana hipoteza	bd
Kierunek badania	dane zebrano w sposób prospektywny lub retrospektywny na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów ^d
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : nd <u>Przerwanie terapii</u> : 15 <u>Przerwanie badania</u> : bd
Ocena wiarygodności w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Holandia, Wielka Brytania, Niemcy, Kanada)
Sponsor badania	Ministry of Health of the Netherlands, Bundesministerium für Bildung und Forschung
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rządowy pk: bd Pozostałe pk: zdarzenia kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia nerkowe: przewlekła choroba nerek (kategoria G5, eGFR<15ml/min/1,73m²), transplantacja nerki, dializa • zdarzenia sercowo-naczyniowe: wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca, wszczepiony rozrusznik serca • zdarzenia neurologiczne: udar lub TIA udokumentowane przez neurologa • zgon z jakiegokolwiek przyczyny indeks masy lewej komory serca (LVMI), funkcje nerek (eGFR, poziom białka w moczu), poziom przeciwciał przeciwko AGL, stężenie lyso-Gb3, Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd
KOMENTARZ	

a) Pacjenci z postacią klasyczną i nieklasyczną choroby Fabry'ego

b) W okresie zmniejszonej dostępności produktu leczniczego Fabrazyme, 47 pacjentom zmniejszono dawkę AGL-B a 17 pacjentów z grupy AGL-B było czasowo leczonych AGL-A (switch).

c) Autorzy badania określili typ badania jako badanie kohortowe, przy czym jego metodyka badania wskazuje, iż badanie można uznać częściowo kohortowe, stąd przyjęto, iż jest to inne badanie opisowe, a jego wiarygodność oceniono wg skali NICE.

d) W badaniu uwzględniono dane uzyskane retrospektywnie z trzech ośrodków (Holandia, Wielka Brytania, Niemcy) oraz prospektywnie w ramach kanadyjskiego rejestru CFDI.

Ghali 2012		
Retrospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę skuteczności AGL-B w zredukowanej dawce u australijskich pacjentów leczonych AGL-B, u których doszło do zmniejszenia dawki.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) australjscy pacjenci leczeni AGL-B lub AGL-A przez okres ≥ 2 lat ^a		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	AGL-B	AGL-A
Liczebność grupy	28	12
Odsetek mężczyzn (%)	82	75
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	46 (25–71)	40 (22–64)
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Stężenie Gb3 w osoczu w $\mu\text{g/ml}$ [średnia (SD)]	bd	bd
eGFR w ml/min [średnia (SD)]	bd ^b	bd ^c
Stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (zakres)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w nmol/mg białka/h [średnia (zakres)]	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	100	100
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg co 2 tyg. przez co najmniej 6 mies., następnie 0,3–0,5 mg/kg co 2 tyg.	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	AGL-A (Replagal): 0,2 mg/kg co 2 tyg.	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia [mediana (zakres)]	Okres pełnej dawki AGL-B: AGL-B: 73,5 (16–138) mies. AGL-A: 100 (38–118) mies. Okres redukcji dawki AGL-B: AGL-B: 12 mies. AGL-A: 12 mies.	
Okres obserwacji	bd	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Testowana hipoteza	bd	
Kierunek badania	retrospektywny	
Analiza wyników	nd	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd	
Ocena wiarygodności w skali NICE	6/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia)	

Ghali 2012

Sponsor badania	bd
------------------------	----

Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: samoocena poziomu zmęczenia, nasilenia pocenia się, tolerancji ciepła i zimna, bólu, biegunek, bólu podbrzusza i samopoczucia po infuzjach, chęć zmiany terapii AGL-B na AGL-A, reakcje związane z infuzją, nasilenie choroby, jakość życia, stężenie Gb3 w osoczu Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd
---	--

KOMENTARZ

-

- a) W przypadku pacjentów leczonych AGL-B do badania kwalifikowano pacjentów leczonych ≥ 18 mies., w tym ≥ 6 mies. standardową dawką przed 12-mies. okresem zmniejszenia dawki.
 b) W badaniu podano medianę (zakres) eGFR dla 23 mężczyzn leczonych AGL-B, wynoszącą 69 (40–125) ml/min/1,73 m² oraz dla 3 kobiet leczonych AGL-B wynoszącą 76 (73-85) ml/min/1,73 m².
 c) W badaniu podano medianę (zakres) eGFR dla 6 mężczyzn leczonych AGL-A, wynoszącą 84 (49–137) ml/min/1,73 m² oraz wartość eGFR dla 1 kobiety leczonej AGL-A wynoszącą 63 ml/min/1,73 m².

Linthorst 2004

Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny obecności przeciwciał anti-AGL oraz bezpieczeństwa stosowania ERT u pacjentów z chorobą Fabry'ego.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 1) dorośli pacjenci z chorobą Fabry'ego leczeni ERT ≥ 6 mies. w szpitalu *Academic Medical Center* w Amsterdamie;
- 2) pacjenci spełniający holenderskie kryteria rozpoczęcia ERT zdefiniowane jako obecność ≥ 1 z wymienionych kryteriów: przewlekłe akroparestezje, kardiomiopatia, udar mózgu, utrata słuchu, zaburzony klirens kreatyniny; 3) potwierdzenie obniżonej aktywności alfa-GAL A w leukocytach u mężczyzn lub potwierdzenie obecności mutacji w genie GAL u kobiet

KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA	AGL-B	AGL-A
Liczebność grupy	5	7
Odsetek mężczyzn (%)	100	86
Wiek pacjentów w latach [średnia (SD)]	bd	bd
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Stężenie Gb3 w osoczu w $\mu\text{g/ml}$ [średnia (SD)]	bd	bd
GFR w ml/min [średnia (SD)]	bd	bd
Stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (zakres)]	73,6 ^a (29–125)	76,5 ^{ab} (10–127)
Aktywność alfa-GAL A w nmol/mg białka/h [średnia (zakres)]	0,86 ^a (0–2,4)	2,08 ^a (0–11,3)
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)		
	Kaukaska	bd
	Inne	bd

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg co 2 tyg.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	AGL-A (Replagal): 0,2 mg/kg co 2 tyg.

Linthorst 2004	
Kointerwencje	acetaminofen w dawce 1000 mg, klemastyna w dawce 1 mg 1 h przed infuzją u 80% pacjentów leczonych AGL-B w dawce 1 mg/kg m.c.; deksametazon w dawce 5 mg <i>po</i> 1 h przed rozpoczęciem infuzji u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła reakcja związana z infuzją
Okres leczenia	
Okres obserwacji	6–12 mies.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Testowana hipoteza	bd
Kierunek badania	prospektywny
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> bd <u>Przerwanie terapii:</u> bd <u>Przerwanie badania:</u> bd
Ocena wiarygodności w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Holandia)
Sponsor badania	<i>Dutch Medical Insurance Board</i>
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: obecność przeciwciał anti-AGL, neutralizacja przeciwciał, aktywność alfa-GAL A, wychwyty AGL-A i AGL-B <i>in vitro</i> , stężenie Gb3 w moczu, bezpieczeństwo Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd

KOMENTARZ

W opisywanym badaniu część pacjentów stosowała również AGL-B w dawce 0,2 mg/kg co 2 tyg., z uwagi na zakres niniejszej analizy pacjenci Ci nie spełniali kryteriów włączenia do niniejszej analizy, w związku z czym pominięto ich opis w niniejszej tabeli.

a) Obliczenia własne

b) Średni 24-h klirens kreatyniny. Dla jednego z pacjentów z grupy AGL-A nie podano klirensu kreatyniny, ze względu na dializoterapię.

Politei 2016		
Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny skuteczności AGL-B i AGL-A u pacjentów z chorobą Fabry'ego, obciążonych tym samym rodzajem mutacji (L415P).		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego i mutacją L415P w genie <i>GLA</i>		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	AGL-B	AGL-A
Liczebność grupy	6	4
Odsetek mężczyzn (%)	67	50
Wiek pacjentów w latach [średnia (zakres)]^a	30,8 (20–50)	32 (21–52)
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd

Politei 2016		
Poziom Gb3 w osoczu w µg/ml [średnia (SD)]	bd	bd
GFR w ml/min [średnia (SD)]	bd	bd
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w osoczu w nmol/hr/ml [średnia (SD)]	1,46 (0,6–1,9) ^b	0,15 (0,1–0,2) ^c
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1,0 mg/kg co 2 tyg.	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	AGL-A (Replagal): 0,2 mg/kg co 2 tyg.	
Kointerwencje	leczenie przeciwbólowe (np. karbamazepina, lamotrygina), enalapril u wybranych pacjentów	
Średnia (zakres) okresu leczenia	AGL-B: 11,2 (10,3–12) lat AGL-A: 2,9 (2,8–3,1) lat	
Okres obserwacji	bd	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Testowana hipoteza	bd	
Kierunek badania	prospektywny	
Analiza wyników	nd	
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : 0/12 (0) <u>Przerwanie terapii</u> : bd <u>Przerwanie badania</u> : bd	
Ocena wiarygodności w skali NICE	4/8	
Lokalizacja badania	bd (Argentyna)	
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: ból neuropatyczny, funkcje nerek (eGFR, proteinuria), serca (IVS, LVPW, LVMI), zmiany naczyniowo-mózgowe w MRI Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd	

KOMENTARZ

W analizie klinicznej oraz charakterystyce badania nie uwzględniono 2 pacjentów leczonych najpierw AGL-B, a następnie AGL-A.

a) Wiek w momencie rozpoczęcia ERT.

b) Mierzone w leukocytach w nmol/h/mg białka, dane dla 5 z 6 pacjentów (obliczenia własne). Norma referencyjna: 30,5–57,7 nmol/h/mg białka. Aktywność alfa-GAL A u brakującego pacjenta została zmierzona w suchej kropli krwi i wynosiła ona 0,6 µmol/h/l, norma referencyjna: 4–31,5 µmol/h/l.

c) Mierzone w suchej kropli krwi w µmol/h/l, dane dostępne dla 2 z 4 pacjentów (obliczenia własne). Norma referencyjna: 4–31,5 µmol/h/l.

Smid 2013

Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny bezpieczeństwa oraz produkcji przeciwciał anti-AGL podczas stosowania AGL-B i AGL-A w warunkach domowych i szpitalnych.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) pacjenci z potwierdzoną chorobą Fabry'ego poprzez zredukowaną aktywność alfa-GAL A (mężczyźni) lub poprzez obecność mutacji (mężczyźni i kobiety); 2) holenderscy pacjenci z chorobą Fabry'ego leczeni ERT we wrześniu 2011 w warunkach szpitalnych lub domowych

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) pacjenci leczeni ERT zanim wprowadzono możliwość leczenia ERT w warunkach domowych; 2) uczestnictwo w badaniach klinicznych

POPULACJA	AGL-B	AGL-A
Liczebność grupy	26	41
Odsetek mężczyzn (%)	54	49
Wiek pacjentów w latach [średnia (zakres)]	bd	bd
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Stężenie Gb3 w osoczu w $\mu\text{mol/l}$ [średnia (SD)]	bd	bd
GFR w ml/min/1,73m^2 [średnia (zakres)]	bd	bd
Stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w nmol/mg białka/h [średnia (SD)]	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg IV co 2 tyg.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	AGL-A (Replagal): 0,2 mg/kg IV co 2 tyg.
Kointerwencje	Premedykacja w postaci (5 mg deksametazonu, 1 mg klemastyny, 1000 mg paracetamolu, tawegil) w razie konieczności
Okres leczenia	bd
Okres obserwacji	bd

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Testowana hipoteza	nd
Kierunek badania	retrospektywny
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd
Ocena wiarygodności w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Holandia)
Sponsor badania	bd

Smid 2013**Parametry podlegające ocenie w badaniu**

I-rzędowy pk: bd
 Pozostałe pk: obecność przeciwciał anti-AGL,
 bezpieczeństwo
 Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd

KOMENTARZ

8 pacjentów z grupy AGL-A i 8 pacjentów z grupy AGL-B 0,2 mg/kg co 2 tyg. zostało przeniesionych na standardową dawkę AGL-B

Tøndel 2013

Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny wpływu stosowania AGL-A i AGL-B w różnych dawkach na funkcjonowanie i morfologię nerek u dzieci i młodych dorosłych z chorobą Fabry'ego

KRYTERIA WŁĄCZENIA

bd

KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA	AGL-B	AGL-A
Liczebność grupy	2	5
Odsetek mężczyzn (%)	50	100
Wiek pacjentów w latach [średnia (zakres)]	14,5 (11–18)	17,2 (11–30)
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Stężenie Gb3 w osoczu w $\mu\text{mol/l}$ [średnia (zakres)]	3,7 (2,6–4,8)	10,0 (8,1–13,4)
GFR w ml/min/1,73m^2 [średnia (zakres)]	100,5 (96–105)	104,0 (86–120)
Stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (zakres)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w nmol/mg białka/h [średnia (zakres)]	10,1 (3,3–16,8)	4,4 (2,2–8,6)
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg co 2 tyg.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	AGL-A (Replagal): 0,2 mg/kg co 2 tyg.
Kointerwencje	bd
Okres leczenia [średnia (zakres)]	AGL-B: 63 (60–66) mies., AGL-A 55,5 (13–69) mies.
Okres obserwacji	

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Testowana hipoteza	bd
Kierunek badania	prospektywny

Tøndel 2013	
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd
Ocena wiarygodności w skali NICE	5/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Norwegia)
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: nasilenie objawów, funkcjonowanie nerek, proteinuria, stężenie Gb3, akumulacja Gb3 w nerkach, wyn ki biopsji nerek, parametry laboratoryjne Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: nd

KOMENTARZ

W badaniu wzięło udział 12 pacjentów. Wyniki podawano oddzielnie dla każdego pacjenta, w związku z czym w niniejszej analizie i powyższej tabeli uwzględniono jedynie 7 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie zgodne z ChPL poszczególnych preparatów.

Vedder 2008 / van Breemen 2011

Dwuośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu analizy wpływu dawki ERT na produkcję przeciwciał, poziom Gb3 i chitotriozydazy u pacjentów z chorobą Fabry'ego.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

Vedder 2008:

1) pacjenci z chorobą Fabry'ego leczeni AGL-A w dawce 0,2 mg/kg lub AGL-B w dawce 0,2 mg/kg lub 1,0 mg/kg przez \geq 12 mies.

Van Breemen 2011:

1) pacjenci z klasyczną postacią choroby Fabry'ego, potwierdzoną na podstawie obniżonej aktywności alfa-GAL A \leq 5% (mężczyźni) lub mutacji w genie GLA (kobiety); 2) brak wcześniejszego leczenia ERT

KRYTERIA WYKLUCZENIA

bd

POPULACJA	AGL-B	AGL-A
Liczebność grupy	21	18
Odsetek mężczyzn (%)	48	56
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	48 (27–70)	47 (19–62)
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Poziom Gb3 w osoczu w μ g/ml [mediana (zakres)]	4,39 (1,20–8,74)	4,62 (2,14–9,74)
GFR w ml/min [mediana (zakres)]	98 (43–142)	101 (22–136)
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w osoczu w nmol/hr/ml [średnia (SD)]	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd

Vedder 2008 / van Breemen 2011			
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1,0 mg/kg co 2 tyg.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	AGL-A (Replagal): 0,2 mg/kg co 2 tyg.		
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia	≥12 mies.		
Okres obserwacji	12 mies.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC		
Testowana hipoteza	nd		
Kierunek badania	Prospektywny		
Analiza wyników	nd		
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</u> : bd <u>Przerwanie terapii</u> : bd <u>Przerwanie badania</u> : bd		
Ocena wiarygodności wg NICE	7/8		
Lokalizacja badania	Dwuośrodkowe (Niemcy, Holandia)		
Sponsor badania	bd		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: obecność przeciwciał, stężenie Gb3 i lyso-Gb3, chitotriozydazy, funkcje nerek, LVM Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd		
KOMENTARZ			
<p>Badanie van Breemen 2011 stanowi publikację dodatkową do badania Vedder 2008, w której analizowano podgrupę pacjentów z klasyczną postacią choroby Fabry'ego pod kątem obecności przeciwciał anti-AGL oraz stężenia Gb3 i lyso-Gb3 w osoczu. Ze względu na dostępność bardziej szczegółowych danych, powyższą charakterystykę populacji przygotowano w oparciu o publikację Vedder 2008. W publikacji van Breemen 2011 opisano wyniki dla 14 pacjentów leczonych AGL-A oraz 18 pacjentów leczonych AGL-B, dla których przedstawiono wyłącznie informacje nt. płci (mężczyźni stanowili 50% w obydwu grupach).</p>			
Weidemann 2014			
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny stabilizacji klinicznej i bezpieczeństwa podczas leczenia AGL-B w dawce standardowej, zredukowanej oraz zmianie leczenia na AGL-A w zakresie zdarzeń klinicznych, oceny budowy i funkcji narządów oraz nasilenia objawów choroby Fabry'ego.</p>			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
1) dorośli pacjenci z potwierdzoną genetycznie chorobą Fabry'ego; 2) ≥1 rok terapii AGL-B w dawce 1,0 mg/kg co 2 tyg.; 3) ≥90% dostępność danych odnośnie funkcjonowania narządów oraz objawów choroby			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
1) pacjenci, u których terapię zmieniono ≥2 razy ^a			
POPULACJA ^b	AGL-B (1,0)	AGL-B (0,3–0,5)	AGL-A (0,2)
Liczebność grupy	38	29	38
Odsetek mężczyzn (%)	68	66	45
Wiek pacjentów w latach [średnia (SD)]	46,1 (12,4)	45,1 (13,7)	44,7 (12,9)

Weidemann 2014				
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	71,9 (14,2)	73,9 (13,3)	75,2 (14,7)	
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	174,9 (8,4)	173,7 (8,9)	170,5 (10,8)	
Poziom Gb3 w osoczu w µg/ml [średnia (SD)]	bd	bd	bd	
GFR w ml/min/1,73 m² [mediana (zakres)]	99 (63–119)	98 (86–114)	98 (66–112)	
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [mediana (zakres)]	0,89 (0,50–3,40)	0,80 (0,60–1,20)	0,87 (0,60–2,30)	
Aktywność alfa-GAL A w nmol/hr/ml [mediana (bd)]	0,06 (0,07)	0,06 (0,09)	0,12 (0,12)	
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	100	100	100	
Rasa (%)	Kaukaska	bd	bd	bd
	Inne	bd	bd	bd
SCHEMAT BADANIA				
Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme 1,0): 1,0 mg/kg co 2 tyg. AGL-B (Fabrazyme 0,3-0,5): 0,3 lub 0,5 mg/kg ^e			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	AGL-A (Replagal): 0,2 mg/kg co 2 tyg.			
Kointerwencje	blokery układu renina-angiotensyna-aldosteron (AGL-B (1,0): 34%, AGL-B (0,3–0,5): 58%, AGL-A: 24%), leki przeciwbólowe (AGL-B (1,0): 18%, AGL-B (0,3–0,5): 28%, AGL-A: 21%)			
Okres leczenia	do 2 lat ^{de}			
Okres obserwacji [mediana (zakres)]	do 2 lat ^e			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC			
Testowana hipoteza	nd			
Kierunek badania	Prospektywne			
Analiza wyników	nd			
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: bd			
Ocena wiarygodności wg NICE	7/8			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy)			
Sponsor badania	Genzyme Europe B.V.			
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: zdarzenia kliniczne (śmierć, zawał serca, poważna arytmia, udar, progresja do ESRD), zmiany w funkcji serca, nerek, zmiany neurologiczne, zmiany w objawach związanych z chorobą Fabry'ego, dodatkowe leczenie Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd			

Weidemann 2014

KOMENTARZ

W badaniu wzięło udział 105 pacjentów otrzymujących AGL-B w dawce 1,0 mg/kg co najmniej rok. Zostali oni nielosowo przypisani do kontynuacji wcześniejszego leczenia (*regular-dose group*), redukcji dawki do 0,3-0,5 mg/kg. (*dose-reduction group*) lub zamiany leczenia na terapię AGL-A w dawce 0,2 mg/kg (*switch group*). W charakterystyce pacjentów oraz analizie klinicznej nie uwzględniono danych oraz wyników pacjentów po ≥ 2 zamianach terapii.

- a) Dotyczy wyłącznie publikacji Weidemann 2014. W publikacjach Lenders 2016 oraz Krämer 2017 analizie poddano podgrupy pacjentów, u których rodzaj ERT zmieniono ≥ 2 razy.
 b) W charakterystyce wyjściowej obserwowano IS różnicę w odse ku kobiet oraz aktywności alfa-GAL A pomiędzy grupami AGL-B a grupą AGL-A oraz w aktywności alfa-GAL A pomiędzy grupami leczonymi różnymi dawkami AGL-B.
 c) Zmniejszenie skumulowanej dawki AGL-B otrzymywano poprzez wydłużenie okresu czasu pomiędzy kolejnymi podaniami do 4 tyg. przy zachowaniu standardowej dawki 1 mg/kg lub poprzez zmniejszenie dawki do 0,3 mg/kg lub 0,5 mg/kg przy zachowaniu standardowego okresu podawania co 2 tyg.
 d) Pacjenci przed rozpoczęciem badania byli leczeni standardową dawką AGL-B w grupie AGL-B (1,0): 31 (24) mies., AGL-B (0,3-0,5): 45 (25) mies., AGL-A: 41 (33) mies.
 e) Dotyczy wyłącznie okresu leczenia i obserwacji uwzględnionego w analizie klinicznej.

Wyatt 2012

Wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie, przeprowadzone w celu oceny skuteczności oraz kosztów leczenia ERT lub SRT pacjentów z lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi (w tym z chorobą Fabry'ego) w porównaniu z pacjentami nieleczonymi (*natural history*) oraz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych ERT w leczeniu choroby Fabry'ego.

KRYTERIA WŁĄCZENIA^a

- 1) pacjenci chorobą Fabry'ego, leczeni w ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii

KRYTERIA WYKLUCZENIA^a

- 1) pacjenci, w przypadku których uczestnictwo w badaniu wiązałoby się ze zbyt dużym obciążeniem stresem w opinii ich lekarzy prowadzących

POPULACJA	AGL-B	AGL-A
Liczebność grupy	123	88
Odsetek mężczyzn (%)	56	44
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	bd	bd
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd
Poziom Gb3 w osoczu w $\mu\text{g/ml}$ [mediana (zakres)]	bd	bd
eGFR w ml/min [mediana (zakres)]	bd	bd
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd
Aktywność alfa-GAL A w osoczu w nmol/hr/ml [średnia (SD)]	bd	bd
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	bd	bd
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd

SCHEMAT BADANIA

Schemat leczenia w grupie badanej	AGL-B (Fabrazyme): 1,0 mg/kg co 2 tyg. ^b
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	AGL-A (Replagal): w dawce 0,2 mg/kg co 2 tyg.
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	bd ^b
Okres obserwacji	bd ^c

Wyatt 2012	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Testowana hipoteza	nd
Kierunek badania	dane zbierano w sposób prospektywny lub retrospektywny na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów ^d
Analiza wyników	nd
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> bd <u>Przerwanie terapii:</u> AGL-B: 4/127 (3), AGL-A: 3/91 (3) ^e <u>Przerwanie badania:</u> bd
Ocena wiarygodności wg NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Wielka Brytania)
Sponsor badania	<i>NIHR Health Technology Assessment</i>
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: bd Pozostałe pk: indeks masy lewej komory (LVMI), eGFR, proteinuria, ból wg kwestionariusza BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>), ocena audiologiczna, udary/TIA, zmęczenie w skali FSS (<i>Fatigue Severity Scale</i>), jakość życia (kwestionariusze SF-36, EQ-5D) bezpieczeństwo Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacja: bd

KOMENTARZ

W analizie klinicznej oraz powyższej charakterystyce uwzględniono wyłącznie dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego leczonych ERT w postaci AGL-B lub AGL-A, którzy byli przedmiotem analizy w podgrupach niniejszego badania. Wyniki dla porównania ERT vs BSC w chorobie Fabry'ego nie zostały przedstawione w analizie klinicznej, ze względu na brak rozłącznych danych dla AGL-B i AGL-A w grupie pacjentów leczonych ERT.

SRT – terapia redukująca substrat (*substrate reduction therapy*)

a) Z uwagi na fakt, że badanie Wyatt 2012 dotyczyło pacjentów z lizosomalnymi chorobami spichzeniowymi w opisie podano dane dla pacjentów z chorobą Fabry'ego.

b) W okresie zmniejszonej dostępności produktu leczniczego Fabrazyme, 66 pacjentów z grupy AGL-B było czasowo leczonych AGL-A (*switch*).

c) W badaniu podano medianę (zakres) oraz średnią (SD) okres leczenia ERT oddzielnie dla mężczyzn i kobiet. Wnosiły one odpowiednio 3,51 (0–9,72) i 3,74 (2,66) lat dla mężczyzn oraz 3,55 (0–8,77) i 3,34 (2,25) lat dla kobiet. Autorzy w obliczeniach uwzględnili pacjentów nieleczonych ERT, dlatego odstąpiono od prezentacji wyników.

d) Dane retrospektywne zebrano dla: momentu rozpoznania choroby, 12-miesiący przed rozpoczęciem terapii, momentu rozpoczęcia terapii oraz w pierwszym, drugim i czwartym roku po rozpoczęciu terapii, a następnie co 2 lata aż do rozpoczęcia prospektywnego etapu badania, w którym dane zbierano na corocznych wizytach kontrolnych.

e) Dane łączne dla dorosłych i dzieci.

B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych

Tabela 98.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie *Cochrane Handbook*

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
Porównanie AGL-B vs BSC								
	Ryzyko	N	N	N	N	NJ	N	N
Banikazemi 2007	Uzasadnienie	Randomizacja generowana komputerowo, metoda blokowa	Centralne	Zastosowano placebo imitujące ocenianą interwencję.	Osoby oceniające wyniki zostały zaślepione.	Analiza ITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, brak informacji o implementacji brakujących wyników	Dostępne wyniki dla wszystkich ocenianych PK.	-
	Ryzyko	NJ	NJ	NJ	NJ	NJ	N	N
Bierer 2006	Uzasadnienie	Brak opisu metody randomizacji.	Brak informacji nt. ukrycia kodu alokacji	Badanie określone jako podwójnie zaślepienie - brak szczegółowych informacji dotyczących zaślepienia	Brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki.	Analiza ITT, brak informacji o utracie z badania oraz implementacji brakujących wyników.	Dostępne wyniki dla wszystkich ocenianych PK.	-
	Ryzyko	NJ	NJ	NJ	NJ	NJ	N	N
Eng 2001	Uzasadnienie	Brak opisu metody randomizacji	Brak opisu metody ukrycia kodu alokacji	Brak opisu metody zaślepienia	Brak opisu metody zaślepienia oceny wyników (informacje o zaślepieniu oceny podane tylko dla dwóch PK: akumulacja depozytów Gb3 w komórkach na podstawie biopsji, badania immunofluorescencyjne przeciwciał anty-AGL)	Analiza ITT, brak informacji o utracie z badania, brak informacji o imputacji brakujących danych	Dostępne wyniki dla wszystkich ocenianych PK.	-

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
Porównanie AGL-B vs AGL-A								
Ryzyko	N	N	NJ	N	NJ	NJ	N	
Sirrs 2014^a	Uzasadnienie	Randomizacja metodą blokową (wielkość bloku równa 4) ^b ze stratyfikacją ze względu na płeć.	Randomizacja została przeprowadzona przez źródło zewnętrzne.	Niejasny wpływ braku zaślepienia	Brak zaślepienia wyników nie powinien wpłynąć na I rz. PK jakim jest kompozytowy punkt dotyczący istotnych klinicznie zdarzeń oraz na II rz. PK będące wynikami laboratoryjnymi i klinicznymi ^b	Analiza ITT, brak informacji o utracie z badania, brak informacji o imputacji brakujących danych.	Brak dostępnych wyników dla II rz. ocenianych w badaniu punktów końcowych. (badanie w toku)	–

a) Ocena dla randomizowanej kohorty 1b.

b) W ocenie ryzyka błędu systematycznego poza publikacjami źródłowymi wykorzystano przegląd systematyczny El Dib 2016. Autorzy przeglądu, ze względu na brak informacji w publikacjach źródłowych uzyskali dodatkowe informacje na temat metodyki badania dzięki bezpośredniemu kontaktowi z autorem.

B.4. Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych

B.4.1. Ocena wiarygodności badań nRCT wg NICE

Tabela 99.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Lp.	Pytanie	AGL-B vs BSC					AGL-B vs AGL-A							
		Niemann 2010	Nieman n 2011	Nowak 2018	Żuraw 2011	Arends 2018	Ghali 2012	Linthorst 2004	Politei 2016	Smid 2013	Tøndel 2013	Vedder 2008	Weidemann 2014	Wyatt 2012
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1
5.	Czy badanie było miało charakter prospektywny?	1	1	0	nd	0	0	1	1	0	1	1	1	1
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Podsumowanie (TAK=1, NIE=0)		6	6	6	4	6	6	6	4	6	5	7	7	7

B.4.2. Ocena wiarygodności badań nRCT wg NOS

Tabela 100.
Ocena wiarygodności badań kohortowych wg NOS

NOS: badania kohortowe	AGL-B vs BSC	
	Collin 2012	Germain 2013
DOBÓR PRÓBY		
Reprezentatywność grupy narażonej	1	1
Dobór kohorty bez narażenia	1	1
Stwierdzenie narażenia	1	1
Czy wykazano, że dany pkt nie występował na początku badania	1	1
PORÓWNYWALNOŚĆ		
W badaniu uwzględniono czynnik	1	1
Uwzględniono dodatkowy czynnik	0	1
NARAŻENIE		
Ocena wystąpienia punktu końcowego	0	1
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpił punkt końcowy	1	1
Poprawność obserwacji kohort	0	0
SUMA:	6	8

B.5. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 101.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg skali AMSTAR II

Domena	Schaefer 2009	EI Dib 2016	EI Dib 2017	Alegria 2012	Lidove 2010	Arends 2015	Parini 2013	Rombach 2014
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenie od protokołu?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	Częściowo tak	Tak	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Zawiera jedynie NRSI	Nie
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Domena	Schaefer 2009	EI Dib 2016	EI Dib 2017	Alegria 2012	Lidove 2010	Arends 2015	Parini 2013	Rombach 2014
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analzy	Tak	Tak	Tak	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie	Nie przeprowadzono meta-analzy	Tak
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analzy	Tak	Nie	Nie	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie	Nie	Nie	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
DOMENY KRYTYCZNE:	>1 x NIE	1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	>1 x NIE	1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** 1 wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

C.1. Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Tabela 102.
TEAE szczegółowe w badaniu Banikazemi 2007 (porównanie AGL-B vs BSC)

TEAE szczegółowe	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Dreszcze	18/51 (35)	1/31 (3)	10,94 [1,54; 77,95]	NNH = 3 [2; 5]	bd
Gorączka	14/51 (27)	1/31 (3)	8,51 [1,18; 61,58]	NNH = 4 [2; 9]	bd
Nadciśnienie	7/51 (14)	2/31 (6)	2,13 [0,47; 9,60]	0,07 [-0,06; 0,20]	bd
Wymioty	6/51 (12)	0/31 (0)	8,00 [0,47; 137,27]	NNH = 8 [4; 55]	bd
Uczucie zmiany temperatury	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Ból klatki piersiowej	5/51 (10)	0/31 (0)	6,77 [0,39; 118,36]	NNH = 10 [5; 246]	bd
Zmęczenie	5/51 (10)	0/31 (0)	6,77 [0,39; 118; 36]	NNH = 10 [5; 246]	bd
Reakcje zw. z infuzją	28/51 (55)	7/31 (23)	2,43 [1,21; 4,88]	NNH = 3 [1, 8]	bd
Reakcje anafilaktyczne	0/51 (0)	0/51 (0)	nd	nd	bd

OKRES OBSERWACJI: Do 35 mies.

Tabela 103.
AE szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentów z grupy AGL-B w badaniu Banikazemi 2007

AE szczegółowe	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Nieżyt nosa	29/51 (57)	13/31 (42)	1,36 [0,84; 2,19]	0,15 [-0,07; 0,37]	bd
Kaszel	25/51 (49)	11/51 (35)	1,38 [0,80; 2,40]	0,14 [-0,08; 0,35]	bd
Ból głowy	22/51 (43)	7/31 (23)	1,91 [0,93; 3,94]	NNH = 4 [2, 191]	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	22/51 (43)	7/31 (23)	1,91 [0,93; 3,94]	NNH = 4 [2, 191]	bd
Dreszcze	20/51 (39)	5/31 (16)	2,43 [1,02; 5,82]	NNH = 4 [2; 22]	bd
Gorączka	19/51 (37)	9/31 (29)	1,28 [0,67; 2,47]	0,08 [-0,13; 0,29]	bd
Ból pleców	18/51 (35)	4/31 (13)	2,74 [1,02; 7,34]	NNH = 4 [2; 21]	bd
Zmęczenie	17/51 (33)	4/31 (13)	2,58 [0,96; 6,98]	NNH = 4 [2; 34]	bd
Wymioty	15/51 (29)	8/31 (26)	1,14 [0,55; 2,37]	0,04 [-0,16; 0,23]	bd
Biegunka	14/51 (27)	7/31 (23)	1,22 [0,55; 2,68]	0,05 [-0,14; 0,24]	bd
Ból mięśni	14/51 (27)	6/31 (19)	1,42 [0,61; 3,30]	0,08 [-0,10; 0,27]	bd
Ból	14/51 (27)	6/31 (19)	1,42 [0,61; 3,30]	0,08 [-0,10; 0,27]	bd

AE szczegółowe	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Ból brzucha	14/51 (27)	5/31 (16)	1,70 [0,68; 4,26]	0,11 [-0,07; 0,29]	bd
Przełomy Fabry'ego (Fabry pain)	13/51 (25)	7/31 (23)	1,13 [0,51; 2,52]	0,03 [-0,16; 0,22]	bd
Zapalenie gardła	13/51 (25)	9/31 (29)	0,88 [0,43; 1,81]	-0,04 [-0,24; 0,16]	bd
Zawroty głowy	12/51 (24)	4/31 (13)	1,82 [0,64; 5,16]	0,11 [-0,06; 0,27]	bd
Mdłości	10/51 (20)	11/31 (35)	0,55 [0,27; 1,15]	-0,16 [-0,36; 0,04]	bd
Obrzęk ortostatyczny	10/51 (20)	2/31 (6)	3,04 [0,71; 12,97]	0,13 [-0,01; 0,27]	bd
Niedokrwistość	10/51 (20)	1/31 (3)	6,08 [0,82; 45,21]	NNH = 6 [3; 26]	bd
Zapalenie zatok	9/51 (18)	6/31 (19)	0,91 [0,36; 2,31]	-0,02 [-0,19; 0,16]	bd
Ból klatki piersiowej	9/51 (18)	6/31 (19)	0,91 [0,36; 2,31]	-0,02 [-0,19; 0,16]	bd
Objawy grypopodobne	9/51 (18)	4/31 (13)	1,37 [0,46; 4,07]	0,05 [-0,11; 0,21]	bd
Wysypka	9/18 (18)	4/31 (13)	1,37 [0,46; 4,07]	0,05 [-0,11; 0,21]	bd
Ból nóg	9/18 (18)	2/31 (6)	2,74 [0,63; 11,85]	0,11 [-0,02; 0,25]	bd
Kwasica metaboliczna	8/51 (16)	5/31 (16)	0,97 [0,35; 2,71]	-0,004 [-0,17; 0,16]	bd
Nadciśnienie	8/51 (16)	3/31 (10)	1,62 [0,46; 5,66]	0,06 [-0,08; 0,20]	bd
Dyspepsja	8/51 (16)	2/31 (6)	2,43 [0,55; 10,72]	0,09 [-0,04; 0,22]	bd
Parestezje	8/51 (16)	1/31 (3)	4,86 [0,64; 37,04]	NNH = 8 [4; 142]	bd
Stłuczenia	8/51 (16)	0/31 (0)	10,46 [0,62; 175,16]	NNH = 6 [3; 21]	bd
Choroby skóry	7/51 (14)	0/31 (0)	9,23 [0,55; 156,21]	NNH = 7 [4; 30]	bd
Świąd	7/51 (14)	1/31 (3)	4,25 [0,55; 32,96]	0,10 [-0,01; 0,22]	bd
Ból stawów	6/51 (12)	5/31 (16)	0,73 [0,24; 2,19]	-0,04 [-0,20; 0,11]	bd
Hipoestezja	6/51 (12)	3/31 (10)	1,22 [0,33; 4,51]	0,02 [-0,12; 0,16]	bd
Bezsensacja	6/51 (12)	3/31 (10)	1,22 [0,33; 4,51]	0,02 [-0,12; 0,16]	bd
Tachykardia	6/51 (12)	2/31 (6)	1,82 [0,39; 8,48]	0,05 [-0,07; 0,18]	bd
Wzrost stężenia niebiałkowych zw. azotowych	6/51 (12)	2/31 (6)	1,82 [0,39; 8,48]	0,05 [-0,07; 0,18]	bd
Zmiana czucia temperatury	6/51 (12)	1/31 (3)	3,65 [0,46; 28,89]	0,09 [-0,02; 0,19]	bd
Omdlenie	6/51 (12)	1/31 (3)	3,65 [0,46; 28,89]	0,09 [-0,02; 0,19]	bd
Dzwonienie w uszach	6/51 (12)	1/31 (3)	3,65 [0,46; 28,89]	0,09 [-0,02; 0,19]	bd
Zranienia	6/51 (12)	1/31 (3)	3,65 [0,46; 28,89]	0,09 [-0,02; 0,19]	bd
Zaburzenia funkcjonowania nerek	6/51 (12)	0/31 (0)	8,00 [0,47; 137,27]	NNH = 8 [4; 55]	bd
Niepokój	5/51 (10)	3/31 (10)	1,01 [0,26; 3,95]	0,001 [-0,13; 0,13]	bd
Choroby zębów	5/51 (10)	2/31 (6)	1,52 [0,31; 7,36]	0,03 [-0,09; 0,15]	bd
Pogorszenie słuchu	5/51 (10)	2/31 (6)	1,52 [0,31; 7,36]	0,03 [-0,09; 0,15]	bd
Zapalenie oskrzeli	5/51 (10)	2/31 (6)	1,52 [0,31; 7,36]	0,03 [-0,09; 0,15]	bd

AE szczegółowe	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Skurcze w nogach	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Arytmia	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Zakażenia wirusowe	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Duszność	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Wypieki na twarzy (flushing)	5/51 (10)	1/31 (3)	3,04 [0,37; 24,82]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Plamica	5/51 (10)	0/31 (0)	6,77 [0,39; 118,36]	NNH = 10 [5; 246]	bd
Ból pooperacyjny	5/51 (10)	0/31 (0)	6,77 [0,39; 118,36]	NNH = 10 [5; 246]	bd

OKRES OBSERWACJI: Do 35 mies.

Tabela 104.
SAE szczegółowe występujące u ≥4% pacjentów w którejkolwiek z grup w badaniu Banikazemi 2007

SAE szczegółowe	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Migotanie przedsionków	1/51 (2)	2/31 (6)	0,30 [0,03; 3,21]	-0,04 [-0,14; 0,05]	bd
Ból klatki piersiowej	2/51 (4)	0/31 (0)	3,08 [0,15; 62,07]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
Gorączka	2/51 (4)	0/31 (0)	3,08 [0,15; 62,07]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe	0/51 (0)	2/31 (6)	0,12 [0,01; 2,48]	-0,06 [-0,16; 0,03]	bd
Pozytywny wynik testu skórniego	2/51 (4)	0/31 (0)	3,08 [0,15; 62,07]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd

a) Pozostałe niewymienione w tabeli SAE obserwowano u najwyżej jednego pacjenta z każdej z grup. Szczegółowe dane znajdują się w raporcie na stronie clinicaltrials.gov (NCT00074984).

Tabela 105.
AE szczegółowe związane z leczeniem występujące u ≥10% pacjentów w grupie AGL-B w badaniu Eng 2001

AE szczegółowe	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Dreszcze (<i>rigors</i>)	14/29 (48)	0/29 (0)	29,0 [1,81; 464,38]	NNH = 2 [1; 3]	0,004
Gorączka	7/29 (24)	1/29 (3)	7,0 [0,92; 53,36]	NNH = 4 [2; 26]	0,024
Ból głowy	5/29 (17)	2/29 (7)	2,5 [0,53; 11,86]	0,10 [-0,06; 0,27]	NS
Dreszcze (<i>chills</i>)	4/29 (14)	0/29 (0)	9,0 [0,51; 159,94]	NNH = 7 [3; 455]	NS
Ból zw. z chorobą Fabry'ego	3/29 (10)	1/29 (3)	3,0 [0,33; 27,18]	0,07 [-0,06; 0,20]	NS
Nadciśnienie	3/29 (10)	0/29 (3)	7,0 [0,38; 129,74]	0,10 [-0,02; 0,23]	NS

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 106.
AE szczegółowe niezwiązane z leczeniem w badaniu Eng 2001

AE szczegółowe	AGL-B	BSC	AGL-B vs BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ból szkieletowy	bd	bd	bd	bd	0,02

C.2. Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa z faz przedłużonych

Tabela 107.

SAE szczegółowe raportowane z częstością $\geq 3\%$ w fazie przedłużonej badania Banikazemi 2007

SAE szczegółowe	AGL-B
	n/N (%)
SAE ogółem	31/67 (46)
Ból w klatce piersiowej	4/67 (6)
Gorączka	2/67 (3)
Kamica żółciowa	3/67 (4)
Migotanie przedsionków	2/67 (3)
Przewlekła niewydolność nerek	2/67 (3)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	2/67 (3)
TIA	2/67 (3)
Wymioty	2/67 (3)
Zaburzenia funkcji nerek	2/67 (3)

OKRES OBSERWACJI: 18 mies.

Tabela 108.

AE szczegółowe inne niż SAE raportowane z częstością $\geq 10\%$ w fazie przedłużonej badania Banikazemi 2007

AE szczegółowe (inne niż SAE)	AGL-B
	n/N (%)
AE ogółem	66/67 (99)
Dreszcze	32/67 (48)
Kaszel	28/67 (42)
Obrzęk obwodowy	28/67 (42)
Gorączka	27/67 (40)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	27/67 (40)
Ból głowy	26/67 (39)
Mdłości	24/67 (36)
Wymioty	26/67 (39)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	23/67 (34)
Parestezje	22/67 (33)
Ból w kończynach	21/67 (31)
Zawroty głowy	21/67 (31)
Biegunka	18/67 (27)
Ból pleców	18/67 (27)
Zmęczenie	18/67 (27)
Ból gardłowo-krtaniowy	17/67 (25)
Ból	16/67 (24)

AE szczegółowe (inne niż SAE)	AGL-B n/N (%)
Hipoestezja	16/67 (24)
Ból brzucha	15/67 (22)
Ból stawów	15/67 (22)
Zatkany nos	14/67 (21)
Wzrost ciśnienia krwi	13/67 (19)
Ból związany z zabiegiem	12/67 (18)
Grypa	12/67 (18)
Anemia	10/67 (15)
Drżenia mięśni	10/67 (15)
Świąd	10/67 (15)
Katar	9/67 (14)
Ból górnej części brzucha	9/67 (13)
Ból klatki piersiowej	9/67 (13)
Ból mięśni	9/67 (13)
Ból ucha	9/67 (13)
Odarcia naskórka	9/67 (13)
Stłuczenie	9/67 (13)
Uczucie zimna	9/67 (13)
Zaburzenia nerek	9/67 (13)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	9/67 (13)
Zapalenie oskrzeli	9/67 (13)
Astenia	8/67 (12)
Bezsennaść	8/67 (12)
Niedrożność zatok	8/67 (12)
Wysypka	8/67 (12)
Ból zęba	7/67 (10)
Dyskomfort w żołądku	7/67 (10)
Nadciśnienie	7/67 (10)
Pokrzywka	7/67 (10)
Wzrost stężenia kreatyniny	7/67 (10)
Zapalenie zatok	7/67 (10)
Niedrożność dróg oddechowych	7/67 (10)

OKRES OBSERWACJI: 18 mies.

Tabela 109.

AE szczegółowe związane z leczeniem raportowane z częstością $\geq 10\%$ w 54-mies. fazie przedłużonej badania Eng 2001

AE szczegółowe	AGL-B
	n/N (%)
Dreszcze	34/58 (59)
Uczucie zmiany temperatury	22/58 (38)
Gorączka	21/58 (36)
Ból głowy	17/58 (29)
Mdłości	16/58 (28)
Ból klatki piersiowej	12/58 (21)
Ból zw. z chorobą Fabry'ego / akroparestezje	12/58 (21)
Wymioty	12/58 (21)
Wypieki twarzy	11/58 (19)
Ból brzucha	10/58 (17)
Duszność	10/58 (17)
Katar	10/58 (17)
Świąd	10/58 (17)
Ból mięśni	8/58 (14)
Drżenie	8/58 (14)
Senność	8/58 (14)
Nadciśnienie	7/58 (12)

OKRES OBSERWACJI: 54 mies.

ANEKS D. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

Tabela 110.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Zdarzenia związane z narządami		
Złożony punkt końcowy	Arends 2018	Złożony punkt końcowy definiowany jako zdarzenie nerkowe (stadium 5 przewlekłej choroby nerek, eGFR < 15 ml/min/1,73 m ² , przeszczep nerki lub dializowanie), zdarzenie kardiologiczne (wszczepienie ICD lub rozrusznika serca), zdarzenie mózgowo-naczyniowe (udar lub TIA zdiagnozowany przez neurologa) lub zgon (z jakiegokolwiek przyczyny).
	Ban kazemi 2007	Złożony punkt końcowy definiowany jako odsetek pacjentów z istotnym klinicznie zdarzeniem sercowym, nerkowym, mózgowo-naczyniowym lub zgonem.
	Sirrs 2014	Złożony punkt końcowy definiowany jako rozwój końcowego stadium choroby nerek lub spadek GFR o ≥50% utrzymujący się >30 dni bez wyraźnej przyczyny lub zdarzenia sercowo-naczyniowe (wszczepienie rozrusznika lub innego dosercowego urządzenia, pomostowanie aortalno-wieńcowe, wymiana zastawek, angioplastyka wieńcowa lub założenie stentów, kardiowersja, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu niestabilnej dławicy piersiowej/ostrego zespołu wieńcowego, zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, tachy- lub bradyarytmia, bloku serca, zatrzymania akcji serca), zdarzenia naczyniowo-mózgowego (TIA lub udar udokumentowane przez neurologa lub nagła utrata słuchu) lub śmierć.
	Weidemann 2014	Złożony punkt końcowy definiowany jako zgon, objawowa arytmia wymagająca implantacji ICD rozrusznika serca, zawał mięśnia sercowego, pomostowanie aortalno-wieńcowe lub przeszczepienie śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa, progresja CKD do stadium 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ² z ≥30% spadkiem eGFR) wymagająca przeszczepu nerek lub dializowania, udar lub epizod przejściowego niedokrwienia mózgu.
Zdarzenie nerkowe	Ban kazemi 2007	Zdarzenie nerkowe definiowane jako 33% wzrost kreatyniny w surowicy krwi względem wartości wyjściowej w dwóch konsekwentnych pomiarach lub wystąpienie krańcowego stadium przewlekłej choroby nerek, wymagające przewlekłego dializowania lub przeszczepu.
Zdarzenie sercowe	Ban kazemi 2007	Zdarzenie sercowe definiowane jako zawał mięśnia sercowego, nowe przypadki objawowej arytmii wymagające leczenia przeciwaritmicznego, wszczepienie rozrusznika, kardiowersja prądem stałym lub wszczepienie defibrylatora, niestabilna dławica piersiowa zdefiniowana zgodnie z wytycznymi krajowymi, z towarzyszącymi zmianami elektrokardiograficznymi skutkującymi hospitalizacją, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca wymagające hospitalizacji.
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe	Ban kazemi 2007	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe zdefiniowane jako udar lub epizod przemijającego niedokrwienia mózgu udokumentowany przez lekarza.
Zgon	Ban kazemi 2007	Zgon zdefiniowany jako zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
Udar/TIA	Wyatt 2012	Nie zdefiniowano.
	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Dializowanie	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Przeszczep nerek	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Przeszczep serca	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Wszczepienie rozrusznika/ICD	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Duszność	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Ocena neurologiczna		
Uszkodzenia istoty białej	Ban kazemi 2007	Uszkodzenia istoty białej (WML, <i>white matter lesions</i>). zdefiniowane jako ogniska hiperintensywnego sygnału otaczające komory mózgu oraz położone w głębokich strukturach istoty białej w obrazowaniu MRI w sekwencji FLAIR lub T2-zależnej bez hipointensywnego centrum.
Udary niedokrwienne	Ban kazemi 2007	Obecność udaru niedokrwiennego oceniano na podstawie obrazowania MR.
Sygnal z poduszki (<i>pulvinar sign</i>)	Ban kazemi 2007	Wzmocniony sygnał w MRI z poduszki w tylnobocznym wzgórzu mózgowia w sekwencji T1-zależnej
Potencjał czynnościowy nerwu czuciowego (SNAP)	Weidemann 2014	Mierzony na prawym nerwie łydkowym przy użyciu powierzchniowych elektrod.
Szybkość przewodnictwa nerwowego (CNV)	Weidemann 2014	Mierzona na prawym nerwie łydkowym przy użyciu powierzchniowych elektrod.
Próg detekcji zimna	Weidemann 2014	Mierzony na grzbiecie lewej stopy przy użyciu termody (Somedic).
Ocena nerek		
Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)	Arends 2018	eGFR obliczany na podstawie wzoru CKD-EPI u dorosłych oraz wzoru Schwartz u dzieci do 18 roku życia
	Ban kazemi 2007	eGFR obliczany na podstawie równania MDRD (<i>Modification of Diet in Renal Disease Study</i>).
	Eng 2001	eGFR obliczany na podstawie równania MDRD (<i>Modification of Diet in Renal Disease Study</i>).
	Wyatt 2012	Nie zdefiniowano.
	Sirrs 2014	Nie zdefiniowano.
	Weidemann 2014	eGFR obliczany na podstawie wzoru CKD-EPI (eGFR CKD-EPI) na podstawie poziomów kreatyniny (eGFR _{creat}) lub cystatyny c (eGFR _{cys}) lub kreatyniny i cystatyny (eGFR _{creat-cys})
Wskaźnik albumina/kreatynina (ACR)	Weidemann 2014	ACR w zakresie 30–300 mg albuminy na g kreatyniny definiowany jako mikroalbuminuria.
Odwrotność stężenia kreatyniny	Ban kazemi 2007	Nie zdefiniowano.
Białkomocz	Arends 2018	Nie zdefiniowano.
	Ban kazemi 2007	Białkomocz zdefiniowany jako stosunek białka do kreatyniny w moczu.
	Wyatt 2012	Nie zdefiniowano.
	Sirrs 2014	Nie zdefiniowano.
Poszerzenie matriks mezangialnego	Eng 2001	Poszerzenie matriks mezangialnego oceniano w trzypunktowej skali: 0 – normalna szerokość matriks mezangialnego; 1 – łagodne poszerzenie matriks mezangialnego; 2 – umiarkowane poszerzenie matriks mezangialnego.
Stężenie cystatyny c w osoczu	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Stężenie kreatyniny w osoczu	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Hemoglobina	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Ocena serca		
Nachylenie linii regresji dla masy lewej komory (LVM)	Germain 2013	Nachylenie linii regresji oceniane w czterech kwartylach: Q1–Q4. Im większe nachylenie linii regresji (większy nr kwartyła), tym większy przyrost masy lewej komory (LVM) w danym punkcie czasowym (bardziej niekorzystne).
Wychylenie skurczowe pierścienia trójdzielnego (TAPSE)	Niemann 2010	Mierzony jednowymiarowo (M-mode) w szczytowej projekcji 4-komorowej. Patologiczne TAPSE definiowane jako <19 mm.
Grubość ściany prawej komory (RVWT)	Niemann 2010	Mierzona w końcowym rozkurczu w jednowymiarowej (M-mode) projekcji podmostkowej w osi długiej. RVWT > 5mm definiowane jako hipertrofia prawej komory.
Wymiar końcowo-rozkurczowy prawej komory (RVEDD)	Niemann 2010	Mierzony w projekcji podmostkowej zgodnie z wytycznymi <i>American Society of Echocardiography</i> .
Ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (sPAP)	Niemann 2010	Definiowany jako gradient pomiędzy ciśnieniem skurczowym w prawej komorze oraz prawym przedsionku zsumowany z szacowanym ciśnieniem w prawym przedsionku.
Ośrodkowe ciśnienie żyłne (CVP)	Niemann 2010	Nie zdefiniowano.
Tempo szczytowego skurczowego odkształcenia podłużnego prawej komory (S_{sysRV})	Niemann 2010	Nie zdefiniowano.
Szczytowe skurczowe odkształcenie podłużne prawej komory (S_{sysRV})	Niemann 2010	Nie zdefiniowano.
Wskaźnik sprawności mięśnia sercowego (<i>Tei Index</i>)	Niemann 2011	Obliczany na podstawie przepływu krwi przez zastawkę dwudzielną oraz napływ krwi do aorty.
Frakcja wyrzutowa (EF)	Niemann 2011	Obliczana na podstawie zmodyfikowanej metody dwupłaszczyznowej Simpsona.
	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Frakcja skracania wymiaru lewej komory (FS)	Niemann 2011	Nie zdefiniowano
Grubość ściany lewej komory (LVWT)	Niemann 2011	Mierzona na podstawie pomiaru w końcowym rozkurczu przy użyciu jednowymiarowej (<i>M-mode</i>) echokardiografii w przymostkowej projekcji osi długiej.
Ciśnienie krwi tętnicy ramiennej	Collin 2012	Ciśnienie krwi monitorowane metodą oscylometryczną przy użyciu aparatu Dinamap model 845.
Prędkość fali tętna	Collin 2012	Mierzona wzdłuż aorty zstępującej (część piersiowa i brzuszna) przy użyciu aparatu pomiarowego Complior®.
Ciśnienie tętnicy szyjnej / promieniowej	Collin 2012	Mierzone metodą tonometrii aplanacyjnej przy użyciu urządzenia Sphygmocor®.
Grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej	Collin 2012	Mierzona na prawej tętnicy szyjnej wspólnej, 2 cm poniżej rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej przy użyciu systemu 7,5-MHz pulsacyjnych ultradźwięków echo-trackingu (<i>Wall Track System</i>).
Grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy promieniowej	Collin 2012	Mierzona na prawym ramieniu przy użyciu 10-Mhz systemu ultradźwięków analizujących częstotliwość radiową sygnału (NIUS 02).

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Średnica zewnętrzna tętnicy szyjnej w rozkurczu	Collin 2012	Mierzona na prawej tętnicy szyjnej wspólnej, 2 cm poniżej rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej przy użyciu systemu 7,5-MHz pulsacyjnych ultradźwięków echo-trackingu (<i>Wall Track System</i>).
Średnica zewnętrzna tętnicy promieniowej w rozkurczu	Collin 2012	Mierzona na prawym ramieniu przy użyciu 10-MHz systemu ultradźwięków analizujących częstotliwość radiową sygnału (NIUS 02).
Średnica wewnętrzna tętnicy szyjnej w rozkurczu	Collin 2012	Mierzona na prawej tętnicy szyjnej wspólnej, 2 cm poniżej rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej przy użyciu systemu 7,5-MHz pulsacyjnych ultradźwięków echo-trackingu (<i>Wall Track System</i>).
Średnica wewnętrzna tętnicy promieniowej w rozkurczu	Collin 2012	Mierzona na prawym ramieniu przy użyciu 10-MHz systemu ultradźwięków analizujących częstotliwość radiową sygnału (NIUS 02).
Powierzchnia przekroju ściany tętnicy szyjnej / promieniowej	Collin 2012	Obliczana na podstawie wzoru równego $\pi/4 \times (D_s^2 - D_d^2)$, gdzie D_s jest średnicą krańcowo-skurczową, a D_d jest średnicą krańcowo-rozkurczową.
Przekrojowa rozciągliwość tętnicy szyjnej / promieniowej	Collin 2012	Obliczana na podstawie wzoru równego $\Delta A/(A \times PP)$, gdzie A jest powierzchnią światła naczynia w rozkurczu, ΔA zmianą światła naczynia podczas niedokrwienia.
Napężenie obwodowe tętnicy szyjnej / promieniowej	Collin 2012	Obliczane na podstawie równania Lamé'a równego $MBP/2 \text{ IMT}$, gdzie MBP to średnie ciśnienie krwi w tętnicy ramiennej, IMT grubością kompleksu błony wewnętrznej i zewnętrznej.
Indeks zmiany masy lewej komory (LVMI)	Arends 2018	Obliczony na podstawie wzoru Devereux skorygowanego o wysokość
	Wyatt 2012	Nie zdefiniowano.
	Sirrs 2014	Nie zdefiniowano.
Grubość przegrody międzykomorowej (LVSD)	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Średnica lewej komory w rozkurczu	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Średnica lewej komory w skurczu	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Średnica przegrody międzykomorowej	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Grubość tylnej ściany	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Masa mięśnia sercowego	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Zaburzenia EKG	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Późne wzmocnienie w MRI	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Ból		
Ból	Ban kazemi 2007	Ból neuropatyczny oceniany na podstawie pytania 12 w kwestionariuszu BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>) w skali 0–10, w którym 0: brak bólu; 10: najgorszy wyobrażalny ból.
	Eng 2001	Ból oceniany na podstawie kwestionariusza bólu McGilla (<i>McGill Pain Questionnaire</i>), w którym można uzyskać 0–45 punktów. Im wyższy wynik, tym większe nasilenie dolegliwości bólowych.
	Ghali 2012	Ból oceniany za pomocą kwestionariusza BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>), w którym zawarto pytanie o ocenę najgorszego bólu w ciągu ostatnich 24 h oraz za pomocą kwestionariusza SF-36 dla oceny przeciętnego bólu.
	Wyatt 2012	Ból oceniany na podstawie kwestionariusza BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>) w odniesieniu do nasilenia oraz jego wpływu na wykonywanie czynności.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Politei 2016	Ból oceniany na podstawie kwestionariusza BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>) w odniesieniu do nasilenia.
	Weidemann 2014	Nasilenie maksymalnego bólu oceniane za pomocą 2 pytania kwestionariusza <i>Graded Chronic Pain Scale</i> , natomiast nasilenie niepełnosprawności spowodowane bólem za pomocą 5 pytań z okresu ostatnich 4 tygodni. Nasilenie bólu neuropatycznego w ciągu ostatnich 24 h oceniane za pomocą kwestionariusza (<i>Neuropathic Pain Symptom Inventory</i>) w skali 0–1 (0 – brak bólu, 1 – maksymalny ból)
Zaprzestanie / zmniejszenie dawki analgetyków	Politei 2016	Nie zdefiniowano.
Przełomy Fabry'ego	Weidemann 2014	Okresowo nawracające napady ekstremalnie silnego bólu, wywołane gorączką, wysiłkiem fizycznym lub stresem, zwykle promieniujący od dłoni lub stóp do całego ciała.
Przewlekły ból	Weidemann 2014	Ból utrzymujący się przez cały czas.
Ból żołądkowo-jelitowy	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Parestezje	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Atak bólu	Weidemann 2014	Epizod ciężkiego bólu, zazwyczaj w obrębie kończyn, wywołany czynnikami takimi jak gorączka, wysiłek fizyczny lub ciepło.
Jakość życia		
Jakość życia (wg kwestionariusza SF-36)	Eng 2001 Żuraw 2011	SF-36 to kwestionariusz oceniający jakość życia w skali 0–100 punktów (gdzie 0 to najgorsza jakość życia; 100 najlepsza) w 8 wyszczególnionych domenach związanych ze zdrowiem.
Jakość życia (wg kwestionariusza EQ-5D)	Żuraw 2011	EQ-5D to kwestionariusz oceniający jakość życia w 5 wyszczególnionych domenach, z których każda może być oceniana w opisowej trzypoziomowej skali: brak problemów, jakiegokolwiek problemy, poważne problemy. Stan zdrowia pacjenta jest oceniany na podstawie każdego poziomu ze wszystkich domen. Opisowa ocena EQ-5D może być przekonwertowana na wartość liczbową (indeks EQ-5D) na podstawie przypisania wag do każdego z poziomów odpowiednich domen.
Jakość życia (wg kwestionariusza EQ-VAS)	Żuraw 2011	EQ-VAS oceniany jest w punktowej skali 0–100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, natomiast 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.
Próba wysiłkowa		
Pułap tlenowy (max V_{O_2})	Bierer 2006	Maksymalny pobór tlenu mierzony podczas maksymalnego wysiłku fizycznego.
Szacowany pułap tlenowy	Bierer 2006	Obliczony na podstawie równania Jonesa.
Próg beztlenowy	Bierer 2006	Nie zdefiniowano.
Rezerwa tętna	Bierer 2006	Nie zdefiniowano.
Zmiana pulsu tlenowego (V_{O_2}/HR)	Bierer 2006	Nie zdefiniowano.
Objętość wyrzutowa	Bierer 2006	Nie zdefiniowano.
Spadek ciśnienia rozkurczowego krwi	Bierer 2006	Nie zdefiniowano.
Równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla (V_e/V_{CO_2}) w progu beztlenowym	Bierer 2006	Nie zdefiniowano.
Liczba oddechów przy maksymalnym wysiłku	Bierer 2006	Nie zdefiniowano.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Rezerwa oddechowa	Bierer 2006	Nie zdefiniowano.
Stężenie i akumulacja Gb3		
Komórkach śródbłonna naczyń	Eng 2001	Depozyty Gb3 oceniano w czteropunktowej skali ICS (<i>individual and composite score</i>): 0 – brak lub śladowe ilości depozytów Gb3 w komórkach; 1 – pojedyncze inkluzje komórek, wywołane akumulacją złogów Gb3 w większości naczyń; 2 – pojedyncze lub wielokrotne inkluzje wywołane akumulacją złogów Gb3 w wielu miejscach wielu naczyń; 3 – wiele dużych inkluzji, wywołanych akumulacją złogów Gb3 w okolicach jąder komórkowych i granic cytoplazmatycznych, prowadzących do wybrzuszenia naczyń.
Depozyty Gb3 w:	Komórkach nerek	Eng 2001 Depozyty Gb3 oceniano w czteropunktowej skali ICS (<i>individual and composite score</i>): 0 – brak inkluzji wywołanych akumulacją złogów Gb3; 1 – wiele nieznacznie widocznych ziaren wypełnionych złogami Gb3; 2 – pojedyncze lub wielokrotne agregaty ziaren ze złogami Gb3; 3 – agregaty ziaren wypełnionych Gb3, prowadzące do zniekształcenia powierzchni komórek śródbłonna
		Tøndel 2013 Depozyty Gb3 oceniane w skali 0–1 (obecność / brak obecności) na podstawie m krografii elektronowych.
	Komórkach skóry	Eng 2001 Depozyty Gb3 oceniano w czteropunktowej skali: 0 – brak śladów złogów Gb3; 1 – łagodna akumulacja złogów Gb3; 2 – umiarkowana akumulacja złogów Gb3; 3 – nasilona akumulacja złogów Gb3
Stężenie Gb3 w osoczu	Eng 2001	Stężenie Gb3 oceniane na podstawie testu immunoenzymatycznego (ELISA). Jako granicę wykrycia przyjęto 1,2 ng/μl.
	Ghali 2012	Nie zdefiniowano.
	Vedder 2008	Nie zdefiniowano.
Stężenie lyso-Gb3 w osoczu	Arends 2018	Stężenie lysoGb3 w osoczu analizowano za pomocą tandemowej spektrometrii mas używając glicyny lub znakowanego izotopem lyso-Gb3 jako wzorca wewnętrznego
	Ghali 2012	Stężenie Gb3 oceniano na podstawie metody immunofluorescencyjnej w zakresie 0–1 mM. Jako granicę wykrycia przyjęto 3 nM.
	Nowak 2018	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu analizowano metodą chromatografii cieczowej i spektrometrii mas z wykorzystaniem jonizacji przez elektrorozpylanie (ESI LC-MS/MS)
	Vedder 2008	Nie zdefiniowano.
Nasilenie objawów		
Nasilenie objawów w skali MSSI	Ghali 2012	Nasilenie objawów choroby uzyskiwane na podstawie wyniku punktowego, ocenianego w 4 domenach: ogólnej, neurologicznej, sercowo-naczyniowej oraz nerkowej. Punkty przyznawane są na podstawie obecności charakterystycznych dla choroby Fabry'ego objawów. Maksymalna łączna ocena wynosi 76 punktów. Wynik <20 punktów świadczy o łagodnym, 20–40 o umiarkowanym, natomiast >40 o dużym nasileniu choroby Fabry'ego.
	Weidemann 2014	
Nasilenie objawów w skali DS3	Ghali 2012	Nasilenie objawów choroby uzyskiwane na podstawie wyniku punktowego, ocenianego w 5 domenach: obwodowego układu nerwowego, nerkowej, sercowej, centralnego układu nerwowego i samooceny samopoczucia.
	Weidemann 2014	Punkty przyznawane są na podstawie obecności charakterystycznych dla choroby Fabry'ego objawów. Maksymalna łączna ocena wynosi 32. Im wyższy wynik, tym większe nasilenie objawów choroby.
	Tøndel 2013	Nasilenie objawów choroby uzyskiwane na podstawie wyniku punktowego, ocenianego w 4 domenach: obwodowego układu nerwowego, nerkowej, sercowej, centralnego układu nerwowego oraz sumy wyników powyższych domen.
Poziom energii	Ghali 2012	Poziom energii oceniano w 10-punktowej skali, w której im wyższy wynik, tym większy poziom energii.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Biegunka	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Angiokeratoma	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Obrzęk	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Zmniejszone pocenie	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Rogówka wirowata	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Szumy uszne	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Niedosłuch	Weidemann 2014	Nie zdefiniowano.
Zmęczenie	Weidemann 2014	Definicja zmęczenia zgodna z kryteriami Fukuda.
Depresja	Weidemann 2014	Depresja oceniana na podstawie skali CES-D (<i>Center for Epidemiologic Studies Depression</i>).
Ocena słuchu		
Ocena słuchu	Wyatt 2012	W badaniu ocenie podlegał wiek, w którym pacjenci po raz pierwszy musieli skorzystać ze wspomagania słuchu.
Przeciwciała anti-AGL		
Przeciwciała anti-AGL	Arends 2018	Obecność przeciwciał anti-AGL oceniana na podstawie testu immunoenzymatycznego (ELISA).
	Ban kazemi 2007	Obecność przeciwciał anti-AGL oceniana na podstawie pomiaru miana przeciwciał IgG anti-AGL.
	Eng 2001	Obecność przeciwciał anti-AGL oceniana na podstawie testu immunoenzymatycznego (ELISA) i potwierdzone radioimmunoprecypitacją.
	Linthorst 2004	Obecność przeciwciał anti-AGL oceniana na podstawie testu immunoenzymatycznego (ELISA).
	Vedder 2008	Obecność przeciwciał anti-AGL oceniana na podstawie testu immunoenzymatycznego (ELISA) oraz wskaźnika IC50, będącego miarą hamowania aktywności o 50% przez przeciwciała anti-AGL znajdujące się w osoczu.

ANEKS E. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ

Tabela 111.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
1.	Auray-Blais 2008	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Urinary globotriaosylceramide excretion correlates with the genotype in children and adults with Fabry disease. Mol Genet Metab. 2008 Mar;93(3):331-40. Epub 2007 Nov 26.
2.	Auray-Blais 2010	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? Clin Chim Acta. 2010 Dec 14;411(23-24):1906-14. doi: 10.1016/j.cca.2010.07.038. Epub 2010 Aug 14
3.	Benjamin 2012	Populacja	Badanie prowadzone na zwierzętach oraz in vitro	Co-administration with the pharmacological chaperone AT1001 increases recombinant human <U+03B1>-galactosidase a tissue uptake and improves substrate reduction in fabry mice. Molecular Therapy. 2012;20:717-726
4.	Boutin 2014	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Multiplex tandem mass spectrometry analysis of novel plasma lyso-Gb(3)-related analogues in Fabry disease. Anal Chem. 2014 Apr 1;86(7):3476-83. doi: 10.1021/ac404000d. Epub 2014 Mar 17.
5.	Boutin 2017	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Separation and Analysis of Lactosylceramide, Galabiosylceramide and Globotriaosylceramide by LC-MS/MS in Urine of Fabry Disease Patients. Anal. Chemistry (2017) 9;89(24):13382-13390
6.	Bruin 2012	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Tei index, a useful indicator for right ventricular involvement in fabry disease. European Heart Journal. 2012;33:861
7.	Buechner 2008	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Nov;79(11):1249-54. doi: 10.1136/jnnp.2008.143693. Epub 2008 Jun 5.
8.	Cartwright 2004	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Raised HDL cholesterol in Fabry disease: response to enzyme replacement therapy. J Inheret Metab Dis. 2004;27(6):791-3.
9.	Chen 2016	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Evaluation of Proinflammatory Prognostic Biomarkers for Fabry Cardiomyopathy With Enzyme Replacement Therapy. Can J Cardiol. 2016 Oct;32(10):1221.e1-1221.e9. doi: 10.1016/j.cjca.2015.10.033. Epub 2015 Nov 10.
10.	Deegan 2006	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. J Med Genet. 2006 Apr;43(4):347-52. Epub 2005 Oct 14.
11.	Dehout 2003	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Effects of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa on glomerular filtration rate in patients with Fabry disease: preliminary data. Acta Paediatr Suppl. 2003 Dec;92(443):14-5; discussion 5.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
12.	Dhoat 2009	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Patients with Fabry disease with cutaneous vascular lesions have higher disease severity scores and more multisystem involvement: Data from 1354 patients registered on FOS, the Fabry Outcome Survey. British Journal of Dermatology. 2009;161:45
13.	Fledelius 2015	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. Acta Ophthalmol. 2015 May;93(3):258-64. doi: 10.1111/aos.12588. Epub 2014 Dec 9.
14.	Franzen 2017	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Long-term follow-up of pulmonary function in Fabry disease: A bi-center observational study. PLoS One. 2017 Jul 25;12(7):e0180437. doi: 10.1371/journal.pone.0180437. eCollection 2017.
15.	Franzen 2018	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania względem komparatorów)	Pulmonary involvement in Fabry disease: effect of plasma globotriaosylsphingosine and time to initiation of enzyme replacement therapy. BMJ Open Respir Res. 2018 Apr 21;5(1):e000277
16.	Hongo 2018	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania względem komparatorów)	The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients Molecular Genetics and Metabolism (2018).
17.	Hsu 2015	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Taiwanese patients with the Chinese IVS4 + 919G > A mutation who underwent endomyocardial biopsy: Data from the Fabry Outcome Survey (FOS). Molecular Genetics and Metabolism. 2015;114:S56
18.	Hsu 2017	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	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 Jan 9;18(1). pii: E119. doi: 10.3390/ijms18010119.
19.	Kozor 2016	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR: An Australian cohort. Twin Research and Human Genetics. 2016;19:579
20.	Laney 2017	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Sudden, pronounced height increase for adolescent and young adult males with Fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism. 2017;120:S80
21.	Lavalle 2018	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. PLoS ONE (2018) 13:4
22.	Lenders 2015	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Thromboembolic events in Fabry disease and the impact of factor V Leiden. Neurology. 2015 Mar 10;84(10):1009-16. doi: 10.1212/WNL.0000000000001333. Epub 2015 Feb 6.
23.	Lenders 2016	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. J Am Soc Nephrol. 2016 Jan;27(1):256-64. doi: 10.1681/ASN.2014121226. Epub 2015 Apr 30.
24.	Lenders 2016	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2016 Jun 29;11(1):88. doi: 10.1186/s13023-016-0473-4.
25.	Lenders 2016	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Renal function predicts long-term outcome on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. Nephrol Dial Transplant. 2017 Dec 1;32(12):2090-2097

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
26.	Lin 2013	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	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 Jul 16;3(7). pii: e003146. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003146. Print 2013.
27.	Lobo 2008	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Cardiovascular testing in Fabry disease: exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. <i>Intern Med J</i> . 2008 Jun;38(6):407-14. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01669.x.
28.	Machann 2011	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	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 Mar;13(3):278-83. doi: 10.1093/eurjhf/hfq211. Epub 2010 Dec 12.
29.	Madsen 2017	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	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 Aug;51(4):207-216. doi: 10.1080/14017431.2017.1332383. Epub 2017 May 25.
30.	Martins 2017	Populacja	Pacjenci nieleczeni ERT	Natural history data from 182 female patients with Fabry disease in Latin America: A Fabry Registry analysis of disease burden. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2017;120:S91-S92
31.	Mehta 2004	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. <i>Eur J Clin Invest</i> . 2004 Mar;34(3):236-42.
32.	Mignani 2008	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2008 May;23(5):1628-35. Epub 2007 Dec 5.
33.	Moura 2018	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Investigation of correlation of urinary globotriaosylceramide (Gb3) levels with markers of renal function in patients with Fabry disease. <i>Clin Chim Acta</i> . 2018 Mar;478:62-67
34.	Nowak 2017	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	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 Blood Press Res</i> . 2017;42(1):1-15. doi: 10.1159/000464312. Epub 2017 Feb 28.
35.	Ohashi 2009	Populacja	Badanie prowadzone na myszach	Impact of antibody formation for enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases and immune tolerance induction for infused enzyme. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2009;98:1
36.	Oliveira 2013	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Quality of life of Brazilian patients with Gaucher disease and Fabry disease. <i>JIMD Rep</i> . 2013;7:31-7. doi: 10.1007/8904_2012_136. Epub 2012 Apr 18.
37.	Ortiz 2010	Populacja	Pacjenci nieleczeni ERT	Natural history of end-stage renal disease in patients enrolled in the Fabry Registry. <i>Clinical Therapeutics</i> . 2010;32:S104
38.	Ortiz 2010	Populacja	Pacjenci nieleczeni ERT	End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2010 Mar;25(3):769-75. doi: 10.1093/ndt/gfp554. Epub 2009 Oct 21.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
39.	Patel 2010	Populacja	Pacjenci nieleczeni ERT	Cardiovascular events in patients with fabry disease: Natural history data from the fabry registry. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55:A30.E291
40.	Pichette 2015	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Left atrial function by speckle-tracking echocardiography in fabry disease. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28:B58-B59
41.	Pintos-Morell 2014	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Microalbuminuria in children and adolescents with Fabry disease in the Fabry Outcome Survey: Occurrence and association with other Fabry features. Journal of Inherited Metabolic . 2014;37:S152
42.	Ries 2007	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. Brain. 2007 Jan;130(Pt 1):143-50. Epub 2006 Nov 14.
43.	Rodrigues 2018	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Inner ear involvement in Fabry disease: Clinical and audiometric evaluation of a large cohort of patients followed in a reference centre. Eur J Med Genet. 2018 Jun;61(6):341-347
44.	Rombach 2013	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. Orphanet J Rare Dis. 2013 Mar 25;8:47. doi: 10.1186/1750-1172-8-47.
45.	Siegenthatler 2017	Populacja	Ty ko jeden pacjent leczony wyłącznie AGL-B w trakcie trwania badania (u reszty pacjentów leczonych AGL-B zamiana leczenia na AGL-A)	Impact of cardio-renal syndrome on adverse outcomes in patients with Fabry disease in a long-term follow-up. International Journal of Cardiology (2018) 15;249:261-267
46.	Skrunes 2017	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Sep 7;12(9):1470-1479. doi: 10.2215/CJN.01820217. Epub 2017 Jun 16.
47.	Suntjens 2014	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. Journal of Inherited Metabolic. 2014
48.	Tavakoli 2009	Populacja	Nieporównywalne ryzyko wyjściowe pomiędzy porównywanymi grupami (grupą kontrolną kobiety nieleczone o mniejszym nasileniu choroby)	Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. Muscle Nerve. 2009 Dec;40(6):976-84. doi: 10.1002/mus.21383.
49.	Trimarchi 2016	Populacja	Nieporównywalne ryzyko wyjściowe pomiędzy porównywanymi grupami (AGL-B: obecność białkomoczu, BSC: brak białkomoczu)	Increased urinary CD80 excretion and podocyturia in Fabry disease. J Transl Med. 2016 Oct 13;14(1):289
50.	Trimarchi 2016	Populacja	Nieporównywalne ryzyko wyjściowe pomiędzy porównywanymi grupami (grupą kontrolną pacjenci młodszy i kobiety o mniejszym nasileniu choroby)	Podocyturia is significantly elevated in untreated vs treated Fabry adult patients. J Nephrol. 2016 Dec;29(6):791-797. Epub 2016 Feb 3.
51.	Trimarchi 2017	Populacja	Nieporównywalne ryzyko wyjściowe pomiędzy porównywanymi podgrupami (grupą kontrolną	Expression of uPAR in Urinary Podocytes of Patients with Fabry Disease. Int J Nephrol. 2017;2017:1287289. doi: 10.1155/2017/1287289. Epub 2017 Apr 24.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
			pacjenci młodszy i kobiety o mniejszym nasileniu choroby)	
52.	Uceyler 2011	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem AGL-A)	Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. J Peripher Nerv Syst. 2011 Dec;16(4):304-14. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00365.x.
53.	Uceyler 2012	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Pain-related evoked potentials in Fabry disease. Journal of Neurology. 2012;259:S121
54.	Uceyler 2016	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości porównania AGL-B względem komparatorów)	Skin Globotriaosylceramide 3 Load Is Increased in Men with Advanced Fabry Disease. PLoS One. 2016 Nov 16;11(11):e0166484. doi: 10.1371/journal.pone.0166484. eCollection 2016.
55.	Yano 2017	Populacja	Mieszana populacja (pacjenci leczeni i nieleczeni)	Detection of early end-organ damage by endothelial dysfunction with reactive hyperemia-digital peripheral arterial tonometry in patients with Fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism. 2017;120:S143
56.	Aguiar 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Prognostic model for hearing loss in Fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism. 2016;117:S15-S16
57.	Anderson 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. J Inherit Metab Dis. 2014 Nov;37(6):969-78. doi: 10.1007/s10545-014-9717-4. Epub 2014 May 15.
58.	Arends 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study Journal of Inherited Metabolic Disease (2018) 41:1 (141-149).
59.	Baehner 2003	Interwencja	Interwencją AGL-A	Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. J Inherit Metab Dis. 2003;26(7):617-27.
60.	Barba-Romero 2016	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Gender Differences in the Application of Spanish Criteria for Initiation of Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease in the Fabry Outcome Survey. Int J Mol Sci. 2016 Nov 24;17(12). pii: E1965.
61.	Barbey 2006	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Safety of enzyme replacement therapy
62.	Beck 2004	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. Eur J Clin Invest. 2004 Dec;34(12):838-44.
63.	Beck 2014	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	The long-term effectiveness of agalsidase alfa in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. Journal of Inherited Metabolic . 2014;37:S162
64.	Beck 2015	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. Molecular Genetics and Metabolism. 2015;114:S19-S20

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
65.	Beck 2015	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. Mol Genet Metab Rep. 2015 Mar 5;3:21-7. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.02.002. eCollection 2015 Jun.
66.	Beck 2016	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. Molecular Genetics and Metabolism. 2016;117:S25
67.	Biegstraaten 2010	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Autonomic neuropathy in Fabry disease: a prospective study using the Autonomic Symptom Profile and cardiovascular autonomic function tests. BMC Neurol. 2010 Jun 7;10:38. doi: 10.1186/1471-2377-10-38.
68.	Bierer 2005	Interwencja	Brak informacji o leczeniu pacjentów ERT	Improvement in cardiopulmonary exercise testing during enzyme replacement therapy in Fabry disease. American thoracic society international conference;2005 may 20-25; san diego, california.. 2005;:A493
69.	Bugescu 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	The neurocognitive impact of Fabry disease on pediatric patients. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2015 Apr;168B(3):204-10. doi: 10.1002/ajmg.b.32297. Epub 2015 Mar 4.
70.	Cabrera 2012	Interwencja	Brak informacji o leczeniu pacjentów ERT	Peripheral vasculature involvement in fabry patients: Is there any difference between genders? Clinical Therapeutics. 2012;34:e20
71.	Churton 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	An audit of serial spirometry in a cohort of fabry's disease patients with or without enzyme replacement therapy. Respiriology. 2014;19:83
72.	Costanzo 2012	Interwencja	Brak informacji o leczeniu pacjentów ERT	Early cardiovascular remodelling in Fabry disease. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2012;13:i84
73.	Cybull 2009	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Kidney transplantation in patients with Fabry disease. Transpl Int. 2009 Apr;22(4):475-81. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00824.x. Epub 2009 Jan 22.
74.	Cybull 2013	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Effectiveness and safety of enzyme replacement therapy (ERT) in a cohort of kidney transplant recipients with fabry disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;28:i287
75.	Cybull 2014	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Efficacy and safety of enzyme replacement therapy (ERT) in a cohort of kidney transplant recipients with Fabry disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014;29:iii349
76.	Da Silva 2011	Interwencja	Interwencją AGL-A	Baseline clinical findings and short-term enzyme replacement therapy outcomes in 15 Brazilian patients with Fabry disease due to V269M mutation. Molecular Genetics and Metabolism. 2011;102:S14
77.	Desnick 2002	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Fabry disease: unrecognized ESRD patients and effectiveness of enzyme replacement on renal pathology and function. Journal of inherited metabolic disease. 2002;25:116
78.	Desnick 2002	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Fabry disease: unrecognized ERSD patients and effectiveness of enzyme replacement on renal pathology and function. Nephrology, dialysis, transplantation. 2002;:4

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
79.	Feriozzi 2012	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Jan;7(1):60-9. doi: 10.2215/CJN.03130411.
80.	Golan 2015	Interwencja	Interwencją AGL-A	Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. Drug Des Devel Ther. 2015 Jul 8;9:3435-44. doi: 10.2147/DDDT.S80928. eCollection 2015.
81.	Hajioff 2003	Interwencja	Abstrakt do wykluczonego badania Schiffmann 2001	Hearing loss in Fabry's disease: the effect of alpha-galactosidase A replacement therapy. Annals of neurology. 2003;54:S26
82.	Hajioff 2003	Interwencja	Publikacja dodatkowa do wykluczonego Schiffmann 2001	Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. J Inherit Metab Dis. 2003;26(8):787-94.
83.	Hajioff 2003	Interwencja	Publikacja dodatkowa do wykluczonego Schiffmann 2001	Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. Acta Paediatr Suppl. 2003 Dec;92(443):28-30; discussion 27.
84.	Hajioff 2006	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest. 2006 Sep;36(9):663-7.
85.	Hoffmann 2005	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	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 Mar;42(3):247-52.
86.	Hoffmann 2006	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Effects of enzyme replacement therapy on pain and overall quality of life
87.	Hoffmann 2007	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment. Acta Paediatr. 2007 Apr;96(455):84-6.
88.	Hoffmann 2007	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	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 Jul-Aug;23(6):535-42.
89.	Hughes 2008	Interwencja	Interwencją AGL-A	Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart. 2008 Feb;94(2):153-8. Epub 2007 May 4.
90.	Hughes 2009	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Responses of females with Fabry disease to ERT: Comparison with males, using data from FOS - The Fabry outcome survey. Molecular Genetics and Metabolism. 2009;98:81
91.	Hughes 2011	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	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 Jul;103(3):207-14. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.03.022. Epub 2011 Mar 31.
92.	Hughes 2015	Interwencja	Niezgodna interwencja (migalastat)	Long-term efficacy and safety of migalastat compared to enzyme replacement therapy in Fabry disease: Phase 3 study results. Molecular genetics and metabolism. 2015;114:S57

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
93.	Hughes 2016	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Prompt agalsidase alfa therapy initiation is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in the Fabry Outcome Survey. <i>Journal of Inherited Metabolic</i> . 2016;39:S214
94.	Imbraico 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Cardiac sympathetic neuronal damage precedes myocardial fibrosis in patients with anderson-fabry disease. <i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> (2017) 44:13 (2266-2273)
95.	Jardim 2006	Interwencja	Interwencją AGL-A	Improvement of sympathetic skin responses under enzyme replacement therapy in Fabry disease. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2006 Oct;29(5):653-9. Epub 2006 Jul 27.
96.	Kalkum 2012	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Ophthalmological manifestations in children with fabry disease in the fabry outcome survey. <i>Journal of Inherited Metabolic</i> . 2012;35:S94
97.	Kalkum 2016	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. <i>BMC Ophthalmol</i> . 2016 Nov 16;16(1):202.
98.	Kampmann 2009	Interwencja	Interwencją AGL-A	Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. <i>Clin Ther</i> . 2009 Sep;31(9):1966-76. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.09.008.
99.	Karabul 2015	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Ophthalmological manifestations in Fabry disease children in the Fabry Outcome Survey. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2015;114:S60
100.	Keilmann 2009	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2009 Dec;32(6):739-44. doi: 10.1007/s10545-009-1290-x. Epub 2009 Oct 27.
101.	Kleinert 2005	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. <i>Kidney Int</i> . 2005 May;67(5):1955-60.
102.	Kleinert 2006	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. <i>Am J Hypertens</i> . 2006 Aug;19(8):782-7.
103.	Kozor 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. <i>Heart</i> . 2016 Feb 15;102(4):298-302. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308494. Epub 2016 Jan 4.
104.	Kramer 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. <i>Am J Cardiol</i> . 2014 Sep 15;114(6):895-900. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.06.019. Epub 2014 Jul 2.
105.	Larroque 2013	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Design of an analysis of long-term effectiveness of agalsidase alfa in the Fabry outcome survey. <i>Journal of Inherited Metabolic</i> . 2013;36:S293
106.	Lenders 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Thromboembolic events in Fabry disease and the impact of factor V Leiden. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2015;114:S71-S72

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
107.	Lenders 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Treatment and clinical survey of females with Fabry disease in Germany. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2017;120:S82
108.	Lidove 2016	Interwencja	Interwencją AGL-A	Clinical characteristics and demographics in patients 50 years and older in the Fabry Outcome Survey (FOS). <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2016;117:S73-S74
109.	Linhardt 2007	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. <i>Eur Heart J</i> . 2007 May;28(10):1228-35. Epub 2007 May 5.
110.	Linhardt 2017	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Prompt agalsidase alfa therapy initiation after symptom onset is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in the Fabry Outcome Survey. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2017;120:S85
111.	Lipinski 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	The multi-national experience on long-term enzyme replacement therapy in children with Fabry disease. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2014;111:S68
112.	McKechnie 2014	Interwencja	Abstrakt do wykluczonego badania Schiffmann 2001	Long term clinical outcomes in patients with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy. <i>Journal of Inherited Metabolic</i> . 2014;37:S158
113.	McKechnie 2015	Interwencja	Abstrakt do wykluczonego badania Schiffmann 2001	Long term clinical outcomes in patients with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2015;114:S78-S79
114.	Mehta 2009	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. <i>Lancet</i> . 2009 Dec 12;374(9706):1986-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61493-8.
115.	Moore 2001	Interwencja	Publikacja dodatkowa do wykluczonego Schiffmann 2001	Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. <i>Circulation</i> . 2001 Sep 25;104(13):1506-12.
116.	Moore 2002	Interwencja	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Schiffmann 2001	Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease. <i>BMC Neurology</i> . 2002;2:
117.	Moore 2002	Interwencja	Publikacja dodatkowa do wykluczonego Schiffmann 2001	Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. <i>Stroke</i> . 2002 Feb;33(2):525-31.
118.	Moore 2004	Interwencja	Publikacja dodatkowa do wykluczonego Schiffmann 2001	Ascorbate decreases Fabry cerebral hyperperfusion suggesting a reactive oxygen species abnormality: an arterial spin tagging study. <i>J Magn Reson Imaging</i> . 2004 Oct;20(4):674-83.
119.	Motwani 2012	Interwencja	Interwencją AGL-A	Cardiac features and severity of fabry disease improve with enzyme replacement therapy. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2012;105:S47
120.	NA 2007	Interwencja	Interwencją AGL-A	Agalsidase alfa (Replagal<U+FFFD>) (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> . 2007;:
121.	Nowak 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Fabry disease progression with and without enzyme replacement therapy. <i>Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics</i> . 2015;42:S12-S13

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
122.	Odler 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Effect of enzyme replacement therapy (ERT) on lung involvement and changes of different peripheral blood T-cell subsets in Fabry disease patients. <i>European Respiratory Journal</i> . 2013;42:
123.	Odler 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Long time enzyme replacement therapy stabilizes obstructive lung disease and alters peripheral immune cell subsets in Fabry patients. <i>The Clinical Respiratory Journal</i> (2017) 11(6):942-950.
124.	Pano 2014	Interwencja	Interwencją AGL-A	Safety and effect of open-label agalsidase alfa in treatment-naive children with Fabry disease. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2014;111:S84
125.	Parini 2009	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Prevalence of gastrointestinal symptoms and effectiveness of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children - Data from FOS - Fabry outcome survey. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2009;98:82
126.	Pensabene 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Gastrointestinal symptoms and fabry disease. <i>Digestive and Liver</i> . 2012;44:S268-S269
127.	Pichette 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Impaired Left Atrial Function in Fabry Disease: A Longitudinal Speckle-Tracking Echocardiography Study. <i>J Am Soc Echocardiogr</i> . 2017 Feb;30(2):170-179.e2. doi: 10.1016/j.echo.2016.10.014. Epub 2016 Dec 6.
128.	Pintos-Morell 2011	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Growth and renal manifestations in children and adolescents with Fabry disease included in the Fabry outcome survey (FOS). <i>Pediatric Nephrology</i> . 2011;26:1675
129.	Pintos-Morell 2012	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Renal manifestations and growth in children and adolescents with fabry disease included in the Fabry Outcome Survey (FOS). <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> . 2012;27:ii540
130.	Putko 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Normal left-atrial structure and function despite concentric left-ventricular remodelling in a cohort of patients with Anderson-Fabry disease. <i>Eur Heart J Cardiovasc Imaging</i> . 2015 Oct;16(10):1129-36. doi: 10.1093/ehjci/jev057. Epub 2015 Mar 6.
131.	Ramaswami 2006	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. <i>Acta Paediatr</i> . 2006 Jan;95(1):86-92.
132.	Ramaswami 2009	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	The fabry outcome survey (FOS): 2-Year data showing effectiveness of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2009;98:1
133.	Ramaswami 2010	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Two-year longitudinal follow-up showing safety and effectiveness of enzyme replacement therapy using agalsidase alfa in children: Data from the Fabry outcome survey. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2010;99:S32
134.	Ramaswami 2012	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. <i>Clin Genet</i> . 2012 May;81(5):485-90. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01671.x. Epub 2011 Apr 25.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
135.	Ramaswami 2015	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	First assessment of Fabry-specific Paediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ) scoring in children in the Fabry Outcome Survey. Journal of Inherited Metabolic . 2015;38:S273
136.	Ramaswami 2016	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Cardio-renal outcomes with long-term agalsidase alfa enzyme replacement therapy: A 10-year Fabry Outcome Survey analysis.Molecular Genetics and Metabolism. 2016;117:S98
137.	Ramaswami 2017	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania AGL-B (zmniejszona dawka AGL-B u pacjentów uprzednio nieleczonych)	A randomized, phase 3B, open-label, parallel-group study of agalsidase beta in treatment-naive male pediatric patients with Fabry disease without severe symptoms (FIELD study): gL-3 clearance from kidney cells.Molecular genetics and metabolism. Conference: 13th annual worldsymposium 2017. United states. 2017;120:S114
138.	Ramaswami 2017	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania AGL-B (zmniejszona dawka AGL-B u pacjentów uprzednio nieleczonych)	A randomized, phase 3B, open-label, parallel-group study of agalsidase beta in treatment-naive male pediatric patients with Fabry disease without severe symptoms (FIELD study): gL-3 clearance from superficial skin capillary endothelium. Molecular genetics and metabolism. Conference: 13th annual worldsymposium 2017. United states. 2017;120:S113
139.	Reid 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Comprehensive cardiovascular magnetic resonance assessment of anderson-fabry cardiomyopathy-natural history and assessment of treatment effect. Heart. 2017;103:A17
140.	Sandes-Freitas 2014	Interwencja	Brak informacji o leczeniu pacjentów ERT	Clinical outcomes in renal transplant recipients with fabry disease. Transplantation. 2014;98:505-506
141.	Schiffman 2001	Interwencja	Abstrakt do wykluczonego badania Schiffmann 2001	Clinical effect of enzyme replacement in Fabry disease. Journal of inherited metabolic disease. 2001;24:775
142.	Schiffmann 2000	Interwencja	Brak informacji o rodzaju agalzydazy	Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jan 4;97(1):365-70.
143.	Schiffmann 2001	Interwencja	Badanie dla porównania AGL-A vs PLC	Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2001 Jun 6;285(21):2743-9.
144.	Schiffmann 2003	Interwencja	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Schiffmann 2001	Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. Muscle Nerve. 2003 Dec;28(6):703-10.
145.	Schiffmann 2006	Interwencja	Publikacja dodatkowa do wykluczonego Schiffmann 2001	Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. Nephrol Dial Transplant. 2006 Feb;21(2):345-54. Epub 2005 Oct 4.
146.	Schiffmann 2006	Interwencja	Publikacja dodatkowa do wykluczonego Schiffmann 2001	Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. Muscle Nerve. 2006 Jul;34(1):53-6.
147.	Schiffmann 2010	Interwencja	Interwencją AGL-A	Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. J Pediatr. 2010 May;156(5):832-7, 837.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.007. Epub 2010 Jan 25.
148.	Schiffmann 2013	Interwencja	Interwencją AGL-A	Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: A 7-year open-label study. Molecular Genetics and Metabolism. 2013;108:S81-S82

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
149.	Schiffmann 2013	Interwencja	Interwencją AGL-A	Agalsidase alfa in paediatric patients with Fabry disease: A 7-year open-label study. Journal of Inherited Metabolic . 2013;36:S300-S301
150.	Schiffmann 2013	Interwencja	Interwencją AGL-A	Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa. Genet Med. 2013 Dec;15(12):983-9. doi: 10.1038/gim.2013.56.
151.	Schwartz 2006	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Effect of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa on renal function in patients with Fabry disease: data from FOS - the Fabry Outcome Survey
152.	Serra 2009	Interwencja	Abstrakt do badania porównawczego dla AGL-A vs BSC	Enzyme replacement therapy delays the onset of cardiac involvement in Fabry disease. European Heart Journal. 2009;30:23-24
153.	Shi 2014	Interwencja	Brak informacji o leczeniu pacjentów ERT	Prevalence of Fabry disease in stroke patients--a systematic review and meta-analysis. Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 May-Jun;23(5):985-92. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.010. Epub 2013 Oct 11.
154.	Shimizu 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Enzyme replacement therapy reverses endothelial dysfunction in Fabry disease. European Heart Journal. 2013;34:999
155.	Sillence 2010	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	The NSW Fabry Disease management centre. Internal Medicine Journal. 2010;40:50
156.	Skrunes 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Beneficial effects on podocyte globotriaosylceramide deposits in serial kidney biopsies of fabry children and adults after up to 13 years of enzyme replacement. Nephrology Dialysis Transplantation. 2016;31:i356
157.	Sodi 2007	Interwencja	Interwencją AGL-A (FOS)	Ocular manifestations of Fabry's disease: Data from the Fabry Outcome Survey. British Journal of Ophthalmology. 2007;91:210-214
158.	Tondel 2010	Interwencja	Agalzydaza w różnych dawkach	5 Years follow-up renal biopsies in paediatric and adult fabry patients on enzyme replacement therapy. NDT Plus. 2010;3:iii25
159.	Tsuboi 2017	Interwencja	Interwencją AGL-A	Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naive Fabry disease patients. BMC Pharmacol Toxicol. 2017 Jun 7;18(1):43. doi: 10.1186/s40360-017-0152-7.
160.	Tsukimura 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	From diagnosis to follow-up of Fabry patients receiving enzyme replacement therapy in Japan. Molecular Genetics and Metabolism. 2017;120:S132
161.	Uceyler 2014	Interwencja	Brak informacji o leczeniu pacjentów ERT	A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. Pain. 2014 Nov;155(11):2301-5. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.024. Epub 2014 Aug 26.
162.	Vedder 2007	Interwencja	Agalzydaza beta w niezgodnej dawce (0,2 mg/kg)	Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. PLoS One. 2007 Jul 11;2(7):e598.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
163.	Vujasinovic 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Exocrine pancreatic insufficiency is not a cause of abdominal complaints in patients with fabry disease. <i>Pancreatolgy</i> . 2014;14:S119
164.	Vujasinovic 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Exocrine pancreatic insufficiency is not a cause of abdominal complaints in patients with Fabry disease. <i>Wien Klin Wochenschr</i> . 2015 Dec;127(23-24):931-4. doi: 10.1007/s00508-015-0731-9. Epub 2015 Apr 3.
165.	West 2009	Interwencja	Interwencją AGL-A	Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2009 May;20(5):1132-9. doi: 10.1681/ASN.2008080870. Epub 2009 Apr 8.
166.	Wijburg 2013	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania AGL-B (zmniejszona dawka AGL-B u pacjentów uprzednio nieleczonych)	A randomized, multicenter, multinational, phase 3B, open-label, parallel-group study of agalsidase beta in treatment-naive male pediatric patients with Fabry disease without severe symptoms: Baseline demographics and clinical data. <i>Molecular genetics and metabolism</i> . 2013;108:S99
167.	Wijburg 2015	Interwencja	Niezgodny schemat dawkowania AGL-B (zmniejszona dawka AGL-B u pacjentów uprzednio nieleczonych)	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 May 8;10(5):e0124987. doi: 10.1371/journal.pone.0124987. eCollection 2015.
168.	Yogasundaram 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej agalzydazy	Plasma biomarker analysis in patients with cardiomyopathy secondary to fabry disease : Insight into the pathophysiology of fabry cardiomyopathy. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> . 2014;30:S207-S208
169.	Banikazemi 2005	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B	Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. <i>Mol Genet Metab</i> . 2005 Aug;85(4):255-9.
170.	Boutin 2012	Metodyka	Opis przypadku	LC-MS/MS analysis of plasma lyso-Gb3 in Fabry disease. <i>Clinica Chimica Acta</i> 414 (2012) 273–280
171.	Charwat 2010	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Two-dimensional speckle-tracking strain imaging for monitoring enzyme replacement therapy in patients with Anderson Fabry disease. <i>European Heart Journal</i> . 2010;31:38
172.	Eng 2001	Metodyka	Badanie farmakokinetyki i farmakodynamiki	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 Mar;68(3):711-22. Epub 2001 Feb 1.
173.	Eto 2005	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B	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):575-83.
174.	Feldt-Rasmussen 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Agalsidase beta treatment is associated with improvement in quality of life in patients with fabry disease: Findings from the fabry registry. <i>Clinical Therapeutics</i> . 2012;34:e26
175.	Goker-Alpan 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B	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. Epub 2015 Aug 25.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
176.	Gupta 2008	Metodyka	Badanie porównawcze dla AGL-A vs BSC	Skin-impedance in Fabry Disease: a prospective, controlled, non-randomized clinical study. BMC Neurol. 2008 Nov 6;8:41. doi: 10.1186/1471-2377-8-41
177.	Havranek 2013	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-A	Early cardiac changes in children with anderson-fabry disease. JIMD Rep. 2013;11:53-64. doi: 10.1007/8904_2013_222. Epub 2013 Apr 2.
178.	He 2009	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Small nerve fiber involvement in patients with Fabry's disease. Journal of the Peripheral Nervous System. 2009;14:63
179.	Heguilén 2012	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Fabry disease 9 year follow up. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27:ii323
180.	Hopkin 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Fabry registry data indicate that early initiation of agalsidase beta treatment is associated with fewer clinical events. Molecular Genetics and Metabolism. 2012;105:S36
181.	Hopkin 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Risk factors for severe clinical events and the incidence of these events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta. Molecular Genetics and Metabolism. 2015;114:S55
182.	Hopkin 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Improvement of Fabry disease related gastrointestinal symptoms in a significant proportion of female patients treated with agalsidase beta .Molecular Genetics and Metabolism. 2016;117:S57-S58
183.	Hopkin 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	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 Sep;119(1-2):151-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.06.007. Epub 2016 Jun 13..
184.	Hopkin 2017	Metodyka	Charakterystyka wyjściowa pacjentów zakwalifikowanych do Fabry Registry	Burden of Fabry disease in young patients (=30 years of age) who were initiated on enzyme replacement therapy with agalsidase beta: A Fabry Registry analysis. Molecular Genetics and Metabolism. 2017;120:S65-S66
185.	Hopkin R. 2013	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Early initiation of agalsidase beta treatment is associated with fewer clinical events in women with Fabry disease: Data from the Fabry Registry. Molecular Genetics and Metabolism. 2013;108:S49
186.	Hsu 2014	Metodyka	Badanie porównawcze dla AGL-A vs BSC	Endomyocardial biopsies in patients with left ventricular hypertrophy and a common Chinese later-onset Fabry mutation (IVS4 + 919G > A). Orphanet J Rare Dis. 2014 Jul 1;9:96. doi: 10.1186/1750-1172-9-96.
187.	Kampmann 2016	Metodyka	Erratum do badania jednoramiennego dla AGL-A	Erratum to: Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. Orphanet J Rare Dis. 2016 Jul 12;11(1):95.
188.	Kantola 2010	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Pulse wave velocity in patients with fabry disease is not exceptionally high. Clinical Therapeutics. 2010;32:S108
189.	Koh 2017	Metodyka	Opis przypadku	Prominent regression of corneal deposits in Fabry disease 16 years after initiation of enzyme replacement therapy. Acta Ophthalmologica 2017 96(2) e255-e256

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
190.	Leon 2012	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Clinical progression of patients with fabry disease in Utah. Molecular Genetics and Metabolism. 2012;105:333
191.	Linthorst 2011	Metodyka	Opis przypadku	Letter concerning "Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE ant bodies against agalsidase beta but not agalsidase alpha", by Tanaka et al. J Inherit Metab Dis. 2011 Feb;34(1):237-8. doi: 10.1007/s10545-010-9219-y. Epub 2010 Oct 12.
192.	Marshall 2011	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Corneal confocal microscopy: A novel non-invasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. Clinical Neurophysiology. 2011;122:S7
193.	Martin-Suarez 2010	Metodyka	Opis przypadku	Beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy in a child with Fabry disease. Int J Clin Pract. 2010 Jun;64(7):995. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02323.x.
194.	Moore 2008	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-A	Apoptotic abnormalities in differential gene expression in peripheral blood mononuclear cells from children with Fabry disease. Acta Paediatr. 2008 Apr;97(457):48-52. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00654.x.
195.	Motwani 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B	Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. Mol Genet Metab. 2012 Sep;107(1-2):197-202. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.05.011. Epub 2012 May 29.
196.	NA 2016	Metodyka	Erratum do badania jednoramiennego dla AGL-A	Erratum: Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: Cardiac outcomes after 10 years' treatment (Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10 (125)). Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016;11:
197.	Niemann 2010	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	The right ventricle in Fabry disease - Natural history and impact of enzyme replacement therapy. European Journal of Echocardiography. 2010;11:ii27
198.	Oliver 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Enzyme replacement therapy and its effects on progression of fabry disease, a single centre experience. Journal of Inherited Metabolic . 2012;35:S147
199.	Ortiz 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Occurrence of severe clinical events by time on agalsidase beta among patients with Fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism. 2015;114:S89-S90
200.	Ortiz 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β: Data from the Fabry Registry. Journal of Medical Genetics. 2016;53:495-502
201.	Ortiz 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry. J Med Genet. 2016 Jul;53(7):495-502. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103486. Epub 2016 Mar 18.
202.	Pierre 2017	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-A	Ascending aortic remodelling in Fabry disease after long-term enzyme replacement therapy Swiss Medical Weekly (2017) 147:41-42 Article Number: w14517. Date of Publication: 22 Oct 2017"
203.	Pazarín-Villasenor 2012	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Ophthalmologic manifestations of fabry disease in Mexico. Clinical Therapeutics. 2012;34:e24

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
204.	Schiffmann 2011	Metodyka	Analiza zbiorcza	Are globotriaosylceramide concentrations useful as surrogate markers to evaluate therapy for fabry disease? Journal of Inherited Metabolic . 2011;34:S189
205.	Schiffmann 2014	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-A	Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study. Orphanet J Rare Dis. 2014 Nov 26;9:169. doi: 10.1186/s13023-014-0169-6.
206.	Sively 2017	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B	Conjunctival lymphangiectasia associated with classic Fabry disease. The British Journal of Ophthalmology 2018 Jan;102(1):54-58.
207.	Smaldone 2011	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	High exercise-induced platelet reactivity in patients with Anderson-Fabry disease. European Heart Journal. 2011;32:275
208.	Stepien 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B	The effect of enzyme replacement therapy on lipid profile in patients with fabry disease. Journal of Inherited Metabolic . 2016;39:S268-S269
209.	Stepien 2017	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B	Lipid profile in adult patients with Fabry disease - Ten-year follow up. Mol Genet Metab Rep 2017 Dec; 13: 3–6.
210.	Svarstad 2017	Metodyka	Opis serii przypadków (n=3)	Bedside Stereomicroscopy of Fabry Kidney Biopsies: An Easily Available Method for Diagnosis and Assessment of Sphingolipid Deposits. Nephron. 2017 Aug 26. doi: 10.1159/000479751.
211.	Tania 2011	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Ophthalmologic manifestations of fabry disease in Mexico. HUGO Journal. 2011;5:217
212.	Üceyler 2011	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Small fibers in fabry disease: Baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. Journal of the Peripheral Nervous System. 2011;16:S137
213.	Waldek 2003	Metodyka	Opis przypadku	PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. N Engl J Med. 2003 Mar 20;348(12):1186-7.
214.	Waldek 2009	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Cardiac arrhythmias due to fabry disease do not respond to enzyme replacement therapy. Molecular Genetics and Metabolism. 2009;98:75
215.	Waldek 2009	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. Genetics in Medicine. 2009;11:790-796
216.	Warnock 2011	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Progression of chronic kidney disease (CKD) in adult male Fabry patients treated with enzyme replacement therapy (ERT). American Journal of Kidney Diseases. 2011;57:A103
217.	Warnock 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27:1042-1049
218.	Warnock 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant. 2012 Mar;27(3):1042-9. doi: 10.1093/ndt/gfr420. Epub 2011 Jul 29.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
219.	Warnock 2015	Metodyka	Analiza zbiorcza	Male fabry patients treated with enzyme replacement therapy: Renal progression rates reflect averaged urine protein to creatinine ratios. Nephrology Dialysis Transplantation. Conference: 52nd ERA-EDTA Congress London United Kingdom. Conference Start: 20150528 Conference End: 20150531. Conference Publication: (var.pagings). 2015;30:iii386
220.	Warnock 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza	Male patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy: Renal progression rates reflect averaged urine protein to creatinine ratios. Molecular Genetics and Metabolism. 2016;117:S119-S120
221.	Watt 2010	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genet Med. 2010 Nov;12(11):703-12. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f13a4a.
222.	Weidemann 2003	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B	Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. Circulation. 2003 Sep 16;108(11):1299-301. Epub 2003 Sep 2.
223.	Weidemann 2013	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B	Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. J Intern Med. 2013 Oct;274(4):331-41. doi: 10.1111/joim.12077. Epub 2013 May 6.
224.	West 2011	Metodyka	Analiza zbiorcza	Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa (replagal) stabilizes renal function in male patients with Fabry disease: Results of an integrated analysis. Molecular genetics and metabolism. 2011;102:320
225.	Wilcox 2011	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Few females develop anti-a-galactosidase A IgG antibodies in response to agalsidase beta treatment: Data from the Fabry Registry. Molecular Genetics and Metabolism. 2011;102:S46-S47
226.	Wilcox 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Anti-α-galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: Data from the Fabry Registry. Molecular Genetics and Metabolism. 2012;105:443-449
227.	Wilcox 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Anti-alpha-galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry. Mol Genet Metab. 2012 Mar;105(3):443-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.12.006. Epub 2011 Dec 14.
228.	Wilcox 2014	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Female Fabry disease: Significant improvement of Fabry disease-related gastrointestinal symptoms in a large cohort of female patients treated with agalsidase beta: Data from the Fabry Registry. Molecular Genetics and Metabolism. 2014;111:S114-S115
229.	Wilcox 2017	Metodyka	Badanie jednoramienne dla AGL-B (Fabry Registry)	Improvement of Fabry Disease-Related Gastrointestinal Symptoms in a Significant Proportion of Female Patients Treated with Agalsidase Beta: Data from the Fabry Registry. JIMD Rep. 2017 May 17. doi: 10.1007/8904_2017_28.
230.	Young 2012	Metodyka	Brak porównania ERT vs BSC	Assessment of urinary globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3), globotriaosylceramide (Gb3) by LC-MS/MS in patients with fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism. 2012;105:364-365

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
231.	Zamorano 2011	Metodyka	Badanie porównawcze dla AGL-A vs BSC	Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. Eur J Echocardiogr. 2011 Sep;12(9):671-7. doi: 10.1093/ejehocard/jer109. Epub 2011 Aug 2.
232.	Clarke 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Impact of measures to enhance the value of observational surveys in rare diseases: the Fabry Outcome Survey (FOS). Value Health. 2011 Sep-Oct;14(6):862-6. doi: 10.1016/j.jval.2011.05.002. Epub 2011 Jun 23.
233.	Deegan 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Pregnancy-related outcomes in females with fabry disease: Fabry outcome survey and other postmarketing safety data. Journal of Inherited Metabolic . 2012;35:S91
234.	Embrett 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Qualitative evaluation of the Canadian Fabry Disease Initiative. Can Pharm J (Ott). 2012 May;145(3):136-141.e3. doi: 10.3821/145.3.cpj136.
235.	García-Pavía 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Prompt diagnosis and early treatment of patients with Fabry disease is still a clinical challenge. Journal of Inherited Metabolic . 2014;37:S157
236.	Goto 2013	Punkty końcowe	Brak wyników liczbowych dla ocenianych punktów końcowych	Cardiac manifestations and enzyme replacement therapy of Fabry disease. Journal of Inherited Metabolic . 2013;36:S261
237.	Johnson 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie farmakokinetyczne)	Comparison of integrated white blood cell alpha-galactosidase a activity exposure between every-other-day orally administered migalastat and biweekly infusions of agalsidase beta or agalsidase alfa. Molecular Genetics and Metabolism. 2016;117:S63
238.	Kistler 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	A distinct urinary biomarker pattern characteristic of female Fabry patients that mirrors response to enzyme replacement therapy. PLoS One. 2011;6(6):e20534. doi: 10.1371/journal.pone.0020534. Epub 2011 Jun 15.
239.	Linthorst 2006	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. Nephrol Dial Transplant. 2006 Feb;21(2):355-60. Epub 2005 Oct 25.
240.	Linthorst 2010	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Characterization of fabry registry patients by geographic region and treatment status. Clinical Therapeutics. 2010;32:S104-S105
241.	Long 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Lymphedema and Fabry disease: A report from the Fabry registry. Molecular Genetics and Metabolism. 2011;102:S26
242.	Lorenzen 2012	Punkty końcowe	Abstrakt do wykluczonego badania Lorenzen 2013	Endothelial function and circulating angiogenic cells in Fabry disease. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2012;3:54
243.	Lorenzen 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Pathologic endothelial response and impaired function of circulating angiogenic cells in patients with Fabry disease. Basic Res Cardiol. 2013 Jan;108(1):311. doi: 10.1007/s00395-012-0311-3. Epub 2012 Nov 20.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
244.	Mohrenschlager 2008	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	A study on serum IgE and clinical symptomatology of atopy in patients suffering from the lysosomal storage disorder Fabry disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Jun;22(6):692-5. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.02638.x. Epub 2008 Apr 1.
245.	Moore 2007	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Proteomics of specific treatment-related alterations in Fabry disease: a strategy to identify biological abnormalities. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Feb 20;104(8):2873-8. Epub 2007 Feb 14.
246.	Ramaswami 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Measuring patient experiences in fabry disease: Validation of the fabry outcome survey (FOS) paediatric health and pain questionnaire. Journal of Inherited Metabolic . 2011;34:S188
247.	Tondel 2014	Punkty końcowe	Brak wyników liczbowych dla ocenianych punktów końcowych	Five children with fabry disease and significant tissue damage in renal biopsies despite normal clinical renal parameters. Nephron - Clinical Practice. 2014;126:195
248.	Tsuboi 2014	Punkty końcowe	Brak wyników liczbowych dla ocenianych punktów końcowych	Evaluation of the efficacy of enzyme replacement therapy for cardiac hypertrophy in Fabry disease [abstract]. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2014;37 Suppl 1:S154, Abstract np: P-425
249.	Tsuboi 2016	Punkty końcowe	Brak wyników liczbowych dla ocenianych punktów końcowych	Clinical observation of 53 treatment naive Fabry patients. Journal of Inherited Metabolic . 2016;39:S273-S274
250.	Uceyler 2012	Punkty końcowe	Brak wyników liczbowych dla porównania AGL-B vs BSC	Cerebral blood flow in patients with Fabry disease as measured by Doppler sonography is not different from that in healthy individuals and is unaffected by treatment. J Ultrasound Med. 2012 Mar;31(3):463-8.
251.	Verrecchia 2016	Punkty końcowe	Brak wyników liczbowych dla ocenianych punktów końcowych	Globotriaosylsphingosine (lyso-GB3) as useful marker for monitoring initial therapeutic outcomes of enzyme replacement therapy for patients with Fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism. 2016;117:S118
252.	Anastasakis 2011	Typ publikacji	Praca poglądowa	Anderson-Fabry disease: A cardiomyopathy that can be cured. Hellenic Journal of Cardiology. 2011;52:316-326
253.	Biegstraaten 2015	Typ publikacji	Abstrakt do wytycznych	Consensus recommendations on initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism. 2015;114:S23
254.	Biegstraaten 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015 Mar 27;10:36. doi: 10.1186/s13023-015-0253-6.
255.	Brady 2001	Typ publikacji	Praca poglądowa	Enzyme replacement therapy in Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2001;24 Suppl 2:18-24; discussion 11-2.
256.	Breunig 2003	Typ publikacji	Praca poglądowa	Enzyme replacement therapy for Fabry disease: proving the clinical benefit. Nephrol Dial Transplant. 2003 Jan;18(1):7-9.
257.	Burlina 2010	Typ publikacji	Praca poglądowa	Neurological manifestations and psychological aspects of fabry disease. Clinical Therapeutics. 2010;32:S88-S89

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
258.	Burlina 2011	Typ publikacji	Praca pogładowa	Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. BMC Neurol. 2011 May 27;11:61. doi: 10.1186/1471-2377-11-61.
259.	Concolino 2014	Typ publikacji	Praca pogładowa	Delphi consensus on the current clinical and therapeutic knowledge on Anderson-Fabry disease. Eur J Intern Med. 2014 Oct;25(8):751-6. doi: 10.1016/j.ejim.2014.07.009. Epub 2014 Aug 12.
260.	Desnick 2002	Typ publikacji	Abstrakt – brak publikacji pełnotekstowej	Fabry disease: unrecognized ESRD patients and effectiveness of enzyme replacement on renal pathology and function. American journal of human genetics. 2002;71:417
261.	Eng 2006	Typ publikacji	Praca pogładowa	Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genetics in Medicine. 2006;8:539-548
262.	Hilz 2010	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego	Enzyme replacement therapy for fabry disease: A systematic review of available evidence. Clinical Therapeutics. 2010;32:S113-S114
263.	Hoffmann 2009	Typ publikacji	Praca pogładowa	Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. Orphanet J Rare Dis. 2009 Oct 11;4:21. doi: 10.1186/1750-1172-4-21.
264.	Hopkin 2003	Typ publikacji	Praca pogładowa	Comparative evaluation of alpha-galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease. Genet Med. 2003 May-Jun;5(3):144-53.
265.	Linthorst 2012	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego	Ant bodies to enzyme replacement therapy in fabry disease: Urgent need to study clinical impact. Journal of Inherited Metabolic . 2012;35:S94
266.	Linthorst 2013	Typ publikacji	Praca pogładowa	Recommendations on reintroduction of agalsidase Beta for patients with fabry disease in europe, following a period of shortage. JIMD Rep. 2013;8:51-6. doi: 10.1007/8904_2012_160. Epub 2012 Jul 14.
267.	Martins 2009	Typ publikacji	Praca pogładowa	Guidelines to Diagnosis and Monitoring of Fabry Disease and Review of Treatment Experiences. Journal of Pediatrics. 2009;155:S19-S31
268.	Melnikova 2012	Typ publikacji	Praca pogładowa	From the analyst's couch: Rare diseases and orphan drugs. Nature Reviews Drug Discovery. 2012;11:267-268
269.	Morel 2009	Typ publikacji	Praca pogładowa	The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease. Expert Opin Biol Ther. 2009 May;9(5):631-9. doi: 10.1517/14712590902902296 .
270.	Nowak 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Siegenthaler 2017	Reply: Impact of cardio-renal syndrome on adverse outcomes in patients with Fabry disease in a long-term follow-up. International Journal of Cardiology 258 (2018) 206
271.	NA 2017	Typ publikacji	Erratum do wykluczonego badania Nowak 2017	Erratum: Disease progression modeling to evaluate the effects of enzyme replacement therapy on kidney function in adult patients with the classic phenotype of fabry disease (Kidney and Blood Pressure Research (2017) 42 (1-15) DOI: 10.1159/000464312). Kidney and Blood Pressure Research. 2017;42:389

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
272.	Parini 2015	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego	A systematic review of the humanistic burden of disease in patients with fabry disease. Value in Health. 2015;18:A762
273.	Pisani 2012	Typ publikacji	Praca pogładowa	Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. Mol Genet Metab. 2012 Nov;107(3):267-75. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.08.003. Epub 2012 Aug 11.
274.	Politei 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. CNS Neurosci Ther. 2016 Jul;22(7):568-76. doi: 10.1111/cns.12542. Epub 2016 Mar 28.
275.	Schiffmann 2007	Typ publikacji	Praca pogładowa	Enzyme replacement in Fabry disease: the essence is in the kidney. Ann Intern Med. 2007 Jan 16;146(2):142-4. Epub 2006 Dec 18.
276.	Terryn 2013	Typ publikacji	Praca pogładowa	Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant. 2013 Mar;28(3):505-17. doi: 10.1093/ndt/gfs526. Epub 2012 Dec 12.
277.	Thadhani 2006	Typ publikacji	Praca pogładowa	Formal trials versus observational studies
278.	Wanner 2007	Typ publikacji	List do wykluczonego przeglądu Lidove 2007	Fabry disease: clinical outcomes of agalsidase enzyme replacement therapies. Int J Clin Pract. 2007 Jul;61(7):1234-5; author reply 1235.
279.	Wanner 2010	Typ publikacji	Abstrakt do badania jednoramiennego dla AGL-B (Fabry Registry)	Recent and future analyses from the fabry registry. Clinical Therapeutics. 2010;32:S100
280.	Wanner 2018	Typ publikacji	Komentarz	Therapeutic goals in Fabry disease: recommendations of European expert panel based on current clinical evidence with enzyme replacement therapy. Molecular Genetics and Metabolism 2018
281.	Gensthaler 2001	Język	Język niemiecki	Fabrazyme® - The first enzyme replacement therapy for patients with Fabry's disease. Pharmazeutische Zeitung. 2001;146:28-29
282.	Lidove 2007	Język	Język francuski	Fabry disease: proposed guidelines for its diagnosis, treatment and follow-up. Presse Medicale. 2007;36:1084-1097
283.	NA 2001	Język	Język niemiecki	Agalsidase (Fabrazyme®) for the treatment of Fabry's disease. Deutsche Apotheker Zeitung. 2001;141:54
284.	Politei 2009	Język	Język hiszpański	Fabry's disease: New concepts about its natural history, evolution and treatment, in relation to the findings of the Fabry Registry. Revista de Nefrologia, Dialisis y Trasplante. 2009;29:145-152
285.	Connock 2006	Inne	Przegląd systematyczny sprzed 2007 r.	A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1 (Provisional abstract). Health Technology Assessment. 2006;10:1-130

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
286.	Connock 2006	Inne	Publikacja dodatkowa do wykluczonego przeglądu systematycznego Connock 2006	A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. Health Technol Assess. 2006 Jun;10(20):iii-iv, ix-113.
287.	Lidove 2007	Inne	Przegląd systematyczny sprzed 2007 (data przeszukania do czerwca 2006)	Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. Int J Clin Pract. 2007 Feb;61(2):293-302.
288.	Spada 2018	Inne	Przegląd systematyczny przeprowadzony na populacji dziecięcej na podstawie badań w zdecydowanej większości nie spełniających kryteriów włączenia do analizy	"The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab. 2018 Apr 26. pii: S1096-7192(18)30186-0

Tabela 112.
Publikacje niedostępne

Lp.	Badanie	Pełen tytuł
1.	NA 2011	Agalsidase beta in Fabry disease (Project record). Health Technology Assessment Database. 2011
2.	NA 2001	Enzyme replacement therapy for people with Fabry's disease - horizon scanning review (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2001;:5
3.	Pichon Riviere A 2004	Replacement enzyme therapy in Fabry's disease (Structured abstract) Health Technology Assessment Database. 2004;:
4.	Fischbacher C 2003	Enzyme replacement therapy for Fabry's disease (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2003;:15
5.	West M 2010	The Canadian Fabry Disease Initiative: A randomized controlled trial of agalsidase therapy in Fabry nephropathy. International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 2010;48:s51
6.	Kampmann C 2002	Influence of enzyme replacement therapy (ERT) on Anderson Fabry disease associated hypertrophic infiltrative cardiomyopathy (HIC) European journal of pediatrics. 2002;161:R5
7.	Schaefer R.M. Weidemann F. Breunig F. Sommer C. Wanner C. 2009	Recommendations for the management of adult Fabry patients. Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 2009;38:330-342

ANEKS F. BADANIA W TOKU

Tabela 113.
Badania w toku

Identyfikator / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia / data zakończenia (Sponsor)
Clinical Trials					
NCT01581424 / <i>Natural History and Structural Functional Relationships in Fabry Renal Disease Natural History, Structural Functional Relationships and Determinants of Renal Structural Responses (Changes) With Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease</i>	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego leczeni lub nieleczeni ERT, dla których dostępne są wyniki biopsji oraz oceny funkcji nerek	50	ERT, BSC	X 2010 / IX 2020 (University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute)
NCT02985710 / <i>Assessment of Small Fiber Neuropathy in Rare Diseases Using Sudoscan</i>	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci w wieku 8–70 lat z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego, leczeni lub nieleczeni ERT	100	ERT, BSC	VII 2016 / XII 2017 (Massachusetts General Hospital)
EU Clinical Trials Register					
–					
ISCRTN					
ISRCTN14072182 / <i>Relation between enzyme replacement therapy and progression of brain lesions in Fabry disease</i>	Typ: nRCT Etap: Zakończone (brak opublikowanych wyników)	Pacjenci ≥18 r. ż. z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego	100	ERT, BSC	II 2015 / XII 2016 (University of Manchester)

ANEKS G. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

G.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 114.

Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (*Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wsze kie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 115.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.	Którekolwiek z poniższych:

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów utraty.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania); • W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.
RAPORTOWANIE WYNIKÓW	
Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.	
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.	<ul style="list-style-type: none"> • Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole; • Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.	<ul style="list-style-type: none"> • Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych; • Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie; • Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów raportowania.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.
INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ	
Błędy nieuwzględnione powyżej.	
Kryteria określające niskie ryzyko błędów.	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.
	Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.	<ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań; • Potencjalne ryzyko sfałszowania badań; • Inne.
	Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów; • Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

G.2. Skala NOS – badania kohortowe

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
 - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności *
 - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
 - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
 - d. nie określono metody doboru kohorty
2. 2) Dobór kohorty bez narażenia
 - a. z tej samej społeczności co narażona kohorta *
 - b. z innego środowiska (z innej populacji)
 - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia
3. Stwierdzenie narażenia
 - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
 - d. nie określono
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
 - a. tak *
 - b. nie

Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
 - a. w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
 - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) *

Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego
 - a. niezależna ocena z zaślepieniem *
 - b. odwołanie do dokumentacji *
 - c. raportowane przez pacjenta
 - d. nie określono
7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
 - a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
 - b. nie
8. Poprawność obserwacji kohort
 - a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów *

- b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych *
- c. < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
- d. nie określono

G.3. Skala NICE

Tabela 116.
Formularz NICE do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Lp.	Pytanie	Badanie
9.	Czy badanie było wielośrodkowe?	
10.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
11.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
12.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
13.	Czy badanie było miało charakter prospektywny?	
14.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
15.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
16.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
Podsumowanie (TAK=1, NIE=0)		

G.4. Skala AMSTAR II

Tabela 117.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	

Pytanie	Odpowiedź
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

G.5. Formularze do ekstrakcji danych z badań

Tabela 118.
Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)		
Opis badania (metodyka) + cel		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1)		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1)		
POPULACJA	Schemat leczenia 1	Schemat leczenia 2
Liczebność grupy		
Odsetek mężczyzn (%)		
Wiek pacjentów w latach [średnia (SD)]		

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)	
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	
Poziom Gb3 w osoczu w µg/ml [średnia (SD)]	
GFR w ml/min [średnia (SD)]	
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	
Aktywność αGAL A	
Wcześniejsza terapii choroby Fabry'ego (100%)	
Rasa (%)	Kaukaska
	Inne
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	
Kointerwencje	
Okres leczenia	
Okres obserwacji	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	
Testowana hipoteza	
Kierunek badania	
Analiza wyników	
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> <u>Przerwanie terapii:</u> <u>Zaprzestanie leczenia:</u>
Ocena wiarygodności	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: Pozostałe pk: Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji:
KOMENTARZ	

Tabela 119.
Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	

Tabela 120.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p
		N	Średnia [SD]	N	Średnia [SD]	MD [95% CI] ^a	

ANEKS H. DANE UZUPEŁNIAJĄCE PORÓWNUJĄCE SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO MIG I ERT

H.1. Metodyka analizy klinicznej

W ramach analizy klinicznej dla agalzydazy beta (Fabrazyme®) dokonano jej uzupełnienia porównania AGL-B z migalastatem (MIG). Metodyka przeprowadzonego uzupełnienia oraz kryteria włączenia i wyłączenia były zgodne z metodyką głównego dokumentu analizy klinicznej dla agalzydazy beta (Fabrazyme®). W ramach analizy poszukiwano badań, w których dokonano porównania MIG w dawce 150 mg co drugi dzień względem AGL-B lub ERT, stosowanych zgodnie z ChPL.

H.2. Wyszukiwanie badań klinicznych

H.2.1. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł odnaleziono łącznie 357 pozycji bibliograficznych, które uwzględniono w dalszej analizie. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w związku z czym do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 10 pozycji.

Kryteria włączenia spełniło 1 badanie RCT (8 publikacji).

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 1) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 2). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (H.8).

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

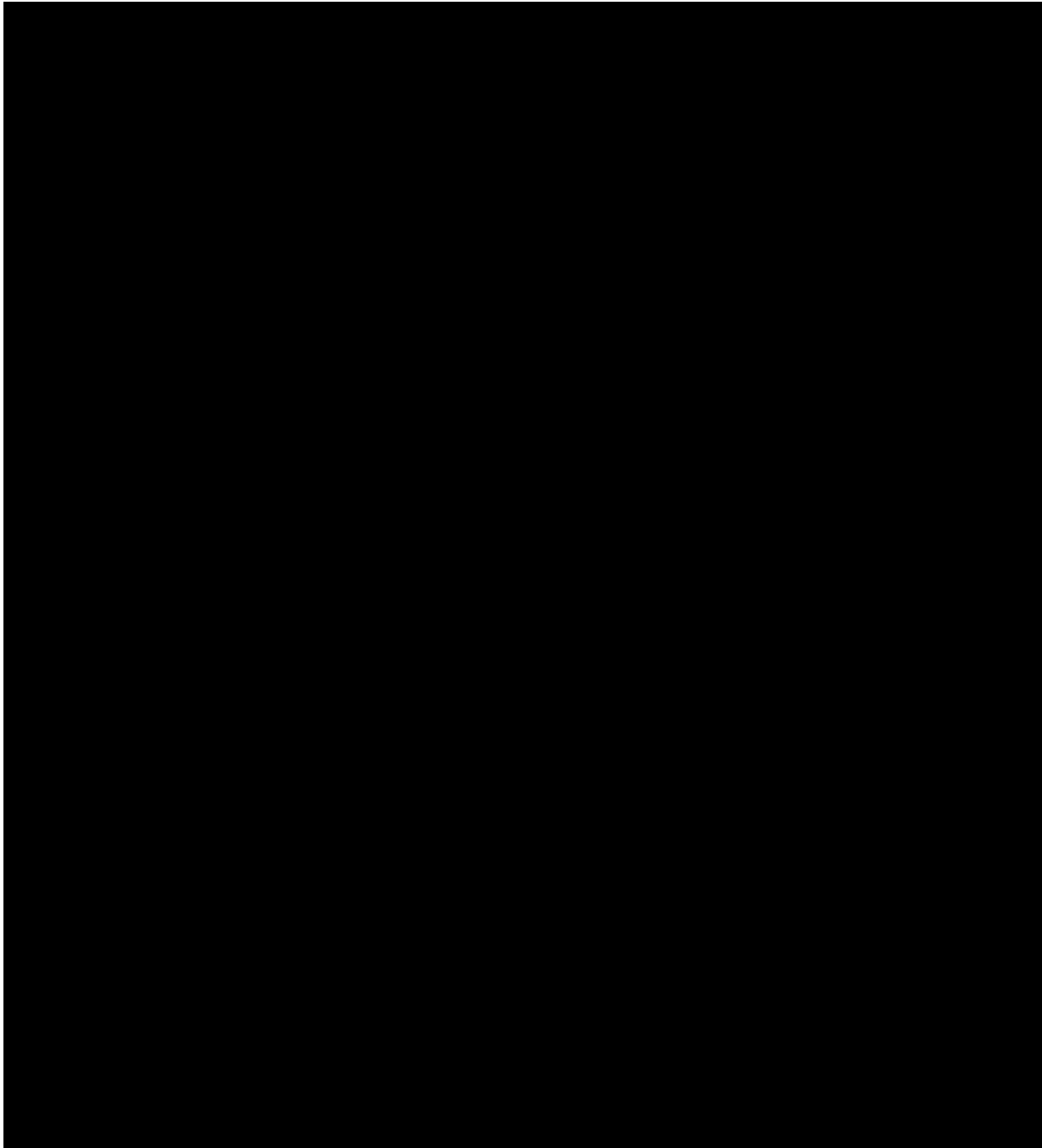


Tabela 121.
Zestawienie badań włączonych do analizy

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania RCT MIG vs ERT			
ATTRACT	Hughes 2017	Publikacja dodatkowa do badania ATTRACT	[109]
	Hughes 2016	Abstrakt do badania ATTRACT	[110]
	Hughes 2015	Abstrakt do badania ATTRACT	[111]
	Hamler 2015	Abstrakt do badania ATTRACT	[112]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Raport 2010-022636-37	Raport EU Clinical Trial Register do badania ATTRACT	[113]
	NCT01218659	Informacje z raportu clinicaltrials.gov do badania ATTRACT	[114]
	Feldt-Rasmussen 2017	Abstrakt do badania ATTRACT	[115]
	NA 2018	Korekta do badania ATTRACT	[116]

H.2.2. Charakterystyka badania ATTRACT

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (ATTRACT), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MIG względem ERT (AGL-B i AGL-A), u pacjentów z chorobą Fabry'ego uprzednio leczonych ERT.

Badanie ATTRACT zaprojektowano jako wielośrodkowe, niezaślepienie randomizowane badanie w układzie grup równoległych (podtyp IIA wg AOTMiT). W badaniu nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji pacjentów do grup, natomiast alokację pacjentów do grup ukryto przy użyciu sytemu IRS (*interactive response system*). Do oceny punktów końcowych w badaniu ATTRACT zastosowano analizę zgodną ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT, *modified intention-to-treat*), w której ocenie poddano wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których stwierdzono występowanie mutacji wrażliwych na MIG w badaniu genetycznym i którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia, i dla których dostępne były wyniki skuteczności względem wartości wyjściowych. W badaniu testowano hipotezę *non-inferiority*, której celem było wykazanie, iż MIG jest terapią o niegorszej skuteczności niż powszechnie stosowane ERT. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były roczne zmiany GFR szacowany na podstawie wzoru CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI}) oraz mierzonego na podstawie klirensu jonoheksolu (mGFR_{ionohexol}). Ponadto w badaniu oceniono złożony punkt końcowy, obejmujący wystąpienie zdarzenia nerkowego, sercowo-naczyniowego, mózgowo-naczyniowego lub zgonu (szczegóły w rozdz. H.6.1) jak również parametry nerkowe, echokardiograficzne, ból, jakość życia i bezpieczeństwo.

Populację badania ATTRACT stanowili pacjenci w wieku 16-74 lat z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem choroby Fabry'ego z obecnością mutacji w genie *GLA*, wrażliwych na działanie MIG. Z badania wykluczano pacjentów po przeszczepieniu nerki lub innego organu, pacjentów wymagających dializoterapii oraz pacjentów z niestabilną chorobą sercową. Stąd należy przyjąć, iż populacja badania jest nieco zawężona w stosunku do populacji docelowej, będącej przedmiotem analiz HTA dla produktu leczniczego Fabrazyme®. Do badania zakwalifikowano łącznie 60 pacjentów (MIG: 36, ERT: 24), większość zakwalifikowanych do badania pacjentów stanowiły kobiety. Średnia wieku pacjentów wynosiła zależnie od grupy 46–51 lat. Średni wyjściowy eGFR wynosił ok. 90 ml/min/1,73m². W charakterystyce badania nie ujęto wyjściowego stężenia Gb3 u pacjentów. Większość pacjentów była wcześniej leczona AGL-A (62–67%). Obecność wrażliwych na MIG mutacji zidentyfikowano u 90–94% zakwalifikowanych pacjentów. W badaniu nie stwierdzono różnic w charakterystykach pacjentów pomiędzy porównywanymi grupami.

W badaniu ATTRACT u pacjentów rozpoczynano terapię MIG w dawce 150 mg po co drugi dzień lub kontynuowano aktualną terapię enzymozastępczą (AGL-B: 1 mg/kg *iv* co 2 tyg. lub AGL-A: 0,2 mg/kg *iv* co 2 tyg.). W ramach kointerwencji u części pacjentów stosowano leki działające na układ RAAS (renina-angiotensyna-aldosteron). Okres leczenia w badaniu w fazie RCT wynosił 18 mies. Pacjenci po zakończeniu fazy RCT mogli przystąpić do przedłużonej fazy badania, trwającej 12 mies., w której niezależnie od wcześniejszego przydziału do grupy, stosowano MIG w dawce 150 mg po co drugi dzień.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane oraz skróconą charakterystykę metodyki badania i populacji przedstawiono poniżej (Tabela 122, Tabela 123, Tabela 124), natomiast szczegółowe informacje z zakresu charakterystyki badań oraz oceny wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Rozdz. H.6.1, Rozdz. H.7).

Tabela 122.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Obszar	ATTRACT	
Proces randomizacji	NJ	
Ukrycie kodu alokacji	N	
Zaślepienie pacjentów i personelu	N	W
Zaślepienie oceny wyników	N	W
Kompletność danych	W	
Selektywne raportowanie wyników	N	
Inne	N	

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, W – wysokie ryzyko

Tabela 123.
Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniu ATTRACT

Badanie	N	Średnia wieku	%M	Średnia GFR ^a	Średnia Gb3	Wcześniejsze leczenie	Obecność mutacji wrażliwych na MIG
ATTRACT	36 vs 24 ^b	50,5 vs 46,3	44 vs 43	89,6 vs 95,8	bd	AGL: B: 31 vs 38 AGL-A: 67 vs 62	94 vs 90

%M – odsetek mężczyzn w badaniu

a) W ml/min/1,73 m² (obliczane na podstawie wzoru CKD-EPI).

b) Do grupy ERT zrandomizowano 24 pacjentów, przy czym 3 pacjentów wycofało świadomą zgodę przed przyjęciem pierwszej dawki. Pozostałe dane odnoszą się do charakterystyki 21 pacjentów, którym podano ≥1 dawkę ERT

Tabela 124.
Metodyka badania ATTRACT

Badanie	Typ badania wg AOTMiT	OL [mies.]	Dawkowanie	Kointerwencje	Lokalizacja badania
ATTRACT	IIA	18	MIG: 150 mg po co 2 dni ERT: AGL-B: 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg. AGL-A: 0,2 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg.	blokery RAAS	Wieloośrodkowe (Europa, Ameryka Pn. i Pd., Azja)

RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*)

H.3. Wyniki analizy klinicznej

H.3.1. Zdarzenia związane z narządami

Wyniki w populacji ogólnej

W badaniu ATTRACT stwierdzono, że MIG jest nie gorszy od ERT w żadnym z ocenianych punktów końcowych, odnoszących się do zdarzeń związanych z narządami (Tabela 10).

Tabela 125.
Zdarzenia związane z narządami w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT

Badanie	Punkt końcowy	MIG	ERT	MIG vs ERT		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
ATTRACT	Złożony punkt końcowy ^b	10/34 (29)	8/18 (44)	0,66 [0,32; 1,38]	-0,15 [-0,43; 0,13]	0,36
	ogółem	8/34 (24)	6/18 (33)	0,71 [0,29; 1,72]	-0,10 [-0,36; 0,16]	bd
	Zd. nerkowe					
	wzrost proteinurii ^c	6/34 (18)	4/18 (22)	0,79 [0,26; 2,46]	-0,05 [-0,28; 0,19]	bd
	spadek eGFR ^d	2/34 (6)	2/18 (11)	0,53 [0,08; 3,45]	-0,05 [-0,22; 0,11]	bd
	Zd. sercowo-naczyniowe	2/34 (6)	3/18 (17)	0,35 [0,06; 1,92]	-0,11 [-0,30; 0,08]	bd
	Zd. mózgowo-naczyniowe	0/34 (0)	1/18 (6)	0,18 [0,01; 4,23]	-0,06 [-0,18; 0,07]	bd
Zgon	0/34 (0)	0/18 (0)	nd	nd	bd	

OKRES OBSERWACJI: 18 mies.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Zdefiniowano jako wystąpienia zdarzenia nerkowego, zdarzenia sercowego, zdarzenia mózgowo-naczyniowego lub zgonu.

c) Zdefiniowano jako wzrost 24-h stężenia białka w moczu o $\geq 33\%$ z podniesionym stężeniem białka ≥ 300 mg względem wartości wyjściowych.

d) Zdefiniowano jako spadek $eGFR_{CKD-EPI}$ o ≥ 15 ml/min/1,73 m² z obniżonym $eGFR < 90$ ml/min/1,73 m² względem wartości wyjściowych.

H.3.2. Ocena nerek

Wyniki w populacji ogólnej

W badaniu ATTRACT obserwowano podobny efekt wpływu ERT i MIG na oceniane pierwszorzędowe punkty końcowe: roczną zmianę względem wartości wyjściowych dla $eGFR_{CKD-EPI}$ i $mGFR_{iohexol}$. Średnie dla obydwu punktów końcowych były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami, spełniając ustalone przed rozpoczęciem badania predefiniowane kryteria, takie jak różnica między średnimi $< 2,2$ ml/min/1,73 m²/rok oraz $> 50\%$ zbieżność przedziałów ufności. Oceniany drugorzędowo $eGFR_{MDRD}$ w obydwu grupach był numerycznie podobny, natomiast 24 h zmiana białkomoczu względem wartości wyjściowych była numerycznie mniejsza w grupie MIG niż ERT (Tabela 126).

Tabela 126.
Ocena nerek – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT

Badanie	Punkt końcowy	MIG		ERT		MD [95% CI]	MIG vs ERT		p
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]		MD <2,2 ml/min/1,73m2/rok	>50% zbieżność 95% CI	
ATTRACT	Zmiana eGFR _{CKD-EPI} [ml/min/1,73m ² /rok]	34	-0,40 [-2,27; 1,48] ^a	18	-1,03 [-3,64; 1,58] ^a	0,63 [-2,32; 3,58]	TAK	TAK	bd
	Zmiana mGFR _{iohexol} [ml/min/1,73m ² /rok]	34	-4,35 [-7,65; -1,06] ^a	18	-3,24 [-7,81; 1,33] ^a	-1,11 [-6,29; 4,07]	TAK	TAK	bd
	Zmiana eGFR _{MDRD} [ml/min/1,73m ² /rok]	34	-1,51 [-3,43; 0,40] ^a	18	-1,53 [-4,20; 1,13] ^a	0,02 [-3,00; 3,04]	nd	nd	bd
	Zmiana 24 h białkomoczu względem wartości wyjściowych [mg]	bd	49,2 [bd]	bd	194,5 [bd]	nd	nd	nd	bd

eGFR_{CKD-EPI} – współczynnik filtracji kłębuszkowej szacowany na podstawie wzoru CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula*); eGFR_{MDRD} – współczynnik filtracji kłębuszkowej szacowany przy użyciu *Modification of Diet in Renal Disease*; mGFR_{iohexol} – współczynnik filtracji kłębuszkowej mierzony na podstawie klirensu jonoheksolu
OKRES OBSERWACJI: 18 mies.

a) Średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*)

Wyniki w podgrupach

W badaniu ATTRACT dokonano oceny eGFR u pacjentów z mutacją w genie *GLA* p.N215S, będąca jedną z najczęstszych postaci związanych z występowaniem nieklasycznego fenotypu choroby Fabry'ego i wrażliwą na MIG (Tabela 127). Zebrane wyniki wskazują na numerycznie mniejszy spadek eGFR i mGFR w grupie pacjentów stosujących MIG.

Tabela 127.

Ocena nerek – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT w podgrupie dla porównania MIG vs ERT

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	MIG		ERT		MIG vs ERT	p
			N	Średnia [95%CI] ^a	N	Średnia [95%CI] ^a	MD [95% CI]	
ATTRACT	Zmiana eGFR _{CKD-EPI} [ml/min/1,73m ²]	Pacjenci z mutacją p.N215S	8	0,50 [-2,05; 3,05]	3	-0,77 [-2,07; 0,53]	1,27 [-0,77; 3,31]	bd
	Zmiana mGFR _{iohexol} [ml/min/1,73m ²]		8	-1,03 [-4,67; 2,61]	3	-4,47 [-8,04; 0,9]	3,44 [0,16; 6,72]	bd

OKRES OBSERWACJI: 18 mies.

a) Raportowane jako ±95% CI. Obliczenia własne dla górnego i dolnego 95% CI.

H.3.3. Ocena serca

Wyniki w populacji ogólnej

W badaniu ATTRACT spadek indeksu masy lewej komory (LVMI) oraz spadek grubości tylnej ściany lewej (LVPWT) były numerycznie większe w grupie leczonej MIG niż w grupie leczonej ERT. Z kolei przyrost grubości przegrody międzykomorowej był numerycznie większy w grupie MIG niż w ERT. W grupie MIG obserwowano również numerycznie większy spadek frakcji wyrzutowej lewej komory w grupie leczonej ERT. W żadnym z ww. punktów końcowych nie była możliwa ocena istotności statystycznej różnic, ze względu na fakt, iż autorzy nie dokonywali porównania statystycznego pomiędzy grupami. (Tabela 128). W odniesieniu do frakcji wyrzutowej lewej komory oraz stopnia prawidłowości skurczu i rozkurczu, autorzy badania raportowali, iż u większości pacjentów funkcje te były prawidłowe i pozostały stabilne po 18 mies. badania (Tabela 128, Tabela 129).

Tabela 128.

Ocena serca – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT

Badanie	Punkt końcowy	MIG		ERT		MIG vs ERT	p
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	MD [95% CI]	
ATTRACT	Zmiana indeksu masy lewej komory (LVMI) względem wartości wyjściowych [g/m ²]	33	-6,6 [-11,0; -2,2]	16	-2,0 [-11,0; 7,0]	-4,60 [-14,76; 5,56]	bd
	Zmiana grubości tylnej ściany lewej komory (LVPWT) w rozkurczu względem wartości wyjściowych [cm]	33	-0,035 [-0,077; 0,007]	16	0,029 [-0,037; 0,094]	-0,06 [-0,13; 0,01]	bd
	Zmiana grubości przegrody międzykomorowej (IVSWT) względem wartości wyjściowych [cm]	33	0,058 [-0,200; 0,140]	16	0,037 [-0,051; 0,124]	0,02 [-0,016; 0,20]	bd
	Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory [%]	33	-1,07 (0,53) ^a	17	-0,49 (1,1) ^a	-0,58 [-2,97; 1,81]	bd

OKRES OBSERWACJI: 18 mies.

a) Błąd standardowy (SE).

Tabela 129.

Ocena serca – punkty dychotomiczne w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT

Badanie	Punkt końcowy	MIG	ERT	MIG vs ERT		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
ATTRACT	normalny (wskaźnik E/A 0,75-1,5)	20/31 (61)	10/15 (67)	0,97 [0,62; 1,51]	-0,02 [-0,31; 0,27]	bd
	Stopień rozkurczu					
	zaburzona relaksacja (wskaźnik E/A <0,75)	4/31 (13)	0/15 (0)	4,50 [0,26; 78,53]	0,13 [-0,02; 0,28]	bd
	ograniczone napełnianie (wskaźnik E/A >1,5)	7/31 (23)	5/15 (33)	0,68 [0,26; 1,78]	-0,11 [-0,39; 0,17]	bd
	normalny (EF ≥55%)	33/34 (97)	11/14 (79)	1,24 [0,93; 1,63]	0,18 [-0,04; 0,41]	bd
	Stopień skurczu					
lekko zaburzenia (EF = 45–54%)	1/34 (3)	2/14 (14)	0,21 [0,02; 2,09]	-0,11 [-0,31; 0,08]	bd	
umiarkowane zaburzenia (EF = 30–44%)	0/34 (0)	1/14 (7)	0,14 [0,01; 3,31]	-0,07 [-0,23; 0,09]	bd	

OKRES OBSERWACJI: 18 mies.

EF – frakcja wyrzutowa

Wyniki w podgrupach

W podgrupie pacjentów z wyjściową hipertrofią lewej komory u pacjentów leczonych MIG obserwowano numeryczny spadek LVMI, natomiast u pacjentów leczonych ERT wzrost. Analogiczne wyniki uzyskano w przypadku pacjentów z obecnością mutacji p.N215S. Określenie istotności statystycznej ww. różnic nie było możliwe (Tabela 130).

Tabela 130.

Ocena serca – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT podgrupach dla porównania MIG vs ERT

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	MIG		ERT		MIG vs ERT	p
			N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	MD [95% CI]	
ATTRACT	Zmiana indeksu masy lewej komory (LVMI) względem wartości wyjściowych [g/m ²]	Pacjenci z hipertrofią lewej komory ^a	13	-8,4 [-15,7; 2,6]	5	4,5 [-20,9; 30,0]	-12,90 [-30,81; 5,01]	bd
		Pacjenci z mutacją p.N215S	8	-4,80 [-8,90; -0,7] ^b	3	2,47 [-17,36; 22,30] ^b	-7,27 [-15,30; 0,76]	bd

OKRES OBSERWACJI: 18 mies.

a) Definiowane jako LVMI >95 g/m² u kobiet i >115 g/m² u mężczyzn.

b) Raportowane jako ±95% CI. Obliczenia własne dla górnego i dolnego 95% CI.

H.3.4. Stężenie i akumulacja Gb3

Wyniki w populacji ogólnej

W badaniu ATTRACT nie przedstawiono wyników odnośnie zmiany stężenia Gb3 w populacji ogólnej.

Wyniki w podgrupach

Jak raportują autorzy badania ATTRACT, stężenie lyso-Gb3 u pacjentów po zamianie leczenia z ERT na MIG pozostawało niskie i stabilne. Porównywalne wyniki uzyskiwano u pacjentów, zarówno leczonych AGL-B, jak i AGL-A oraz u mężczyzn i kobiet oraz u pacjentów z mutacją p.N215S (Tabela 131, Tabela 132, Tabela 133, Wykres 14).

Tabela 131.

Stężenie lyso-Gb3 w osoczu – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs AGL-B

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	MIG		AGL-B		MIG vs AGL-B	p
				N	Mediana (zakres)*	N	Mediana (zakres)*	MD [95% CI]	
ATTRACT	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu	Mężczyźni	6	3	15,7 (10,3–34,2)	1	19,8 (nd)	nd	bd
			12	4	23,5 (10,3–32,5)	1	21,0 (nd)	nd	bd
		Kobiety	18	4	20,6 (11,1–29,3)	bd	bd	nd	bd
			6	4	11,2 (7,7–12,8)	5	9,8 (0,9–10,0)	nd	bd
			12	4	10,2 (6,4–12,4)	5	4,2 (1,0–10,3)	nd	bd
			18	4	8,5 (7,4– 11,5)	4	2,9 (0,7– 4,9)	nd	bd

* – wartość odczytana z wykresu

Tabela 132.

Stężenie lyso-Gb3 w osoczu – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT MIG vs AGL-A

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	MIG		AGL-A		MIG vs AGL-A	p
				N	Mediana (zakres)*	N	Mediana (zakres)*	MD [95% CI]	
ATTRACT			6	6	5,7 (0; 88,4)	10	32,8 (10,2–68,5)	nd	bd

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OB [mies.]	MIG		AGL-A		MIG vs AGL-A	p
				N	Mediana (zakres)*	N	Mediana (zakres)*	MD [95% CI]	
Stężenie lyso-Gb3 w osoczu		Mężczyźni	12	6	5,7 (0–79,8)	10	35,5 (10,2–67,6)	nd	bd
			18	6	5,7 (0–89,8)	9	31,0 (11,17–64,0)	nd	bd
		Kobiety	6	14	6,7 (0,8–12,8)	5	6,2 (0,9–10,9)	nd	bd
			12	14	6,9 (0,9–13,7)	5	5,9 (1,1–11,3)	nd	bd
			18	14	6,7 (0,9–14,7)	5	6,1 (1,1–11,4)	nd	bd

* – wartość odczytana z wykresu

Wykres 14. Stężenie lyso-Gb3 w osoczu w zależności od płci i rodzaju terapii

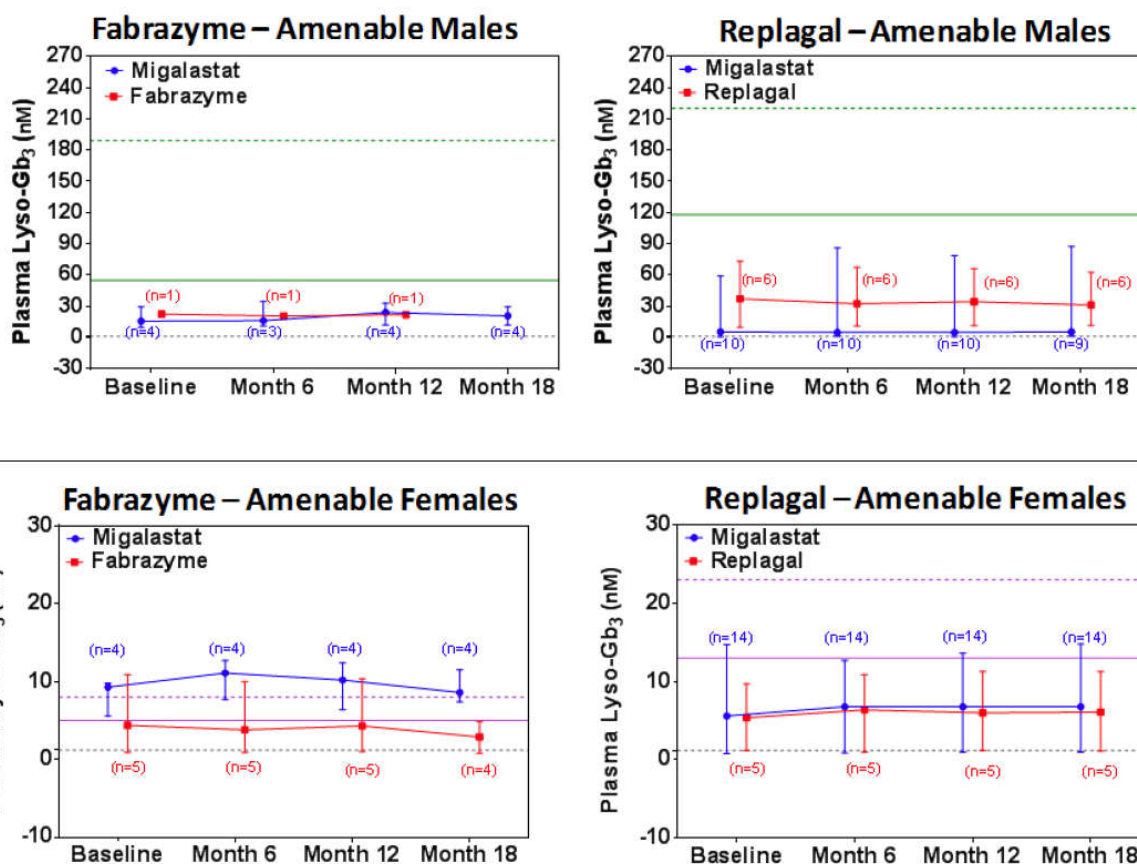


Tabela 133. Stężenie lyso-Gb3 w osoczu – punkty ciągłe w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	MIG		ERT		MIG vs ERT	p
			N	Średnia [95% CI] ^a	N	Średnia [95% CI] ^a	MD [95% CI]	
ATTRACT	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu	Pacjenci z mutacją p.N215S	8	0,05 [-0,74; 0,84]	3	0,63 [-0,71; 1,97]	-0,58 [-1,37; 0,21]	bd

OKRES OBSERWACJI: 18 mies.

a) Raportowane jako ±95% CI. Obliczenia własne dla górnego i dolnego 95% CI.

H.3.5. Ból i jakość życia

Jak raportują autorzy badania ATTRACT, jakość życia pacjentów, mierzona kwestionariuszem SF-36 oraz nasilenie bólu, mierzone kwestionariuszem BPI pozostawały stabilne podczas 18 mies. okresu obserwacji w obydwu grupach (Tabela 134).

Tabela 134.
Ból i jakość życia – punkty ciągle w badaniu ATTRACT dla porównania MIG vs ERT

Badanie	Punkt końcowy	MIG		ERT		MIG vs ERT	p	
		n	Średnia [95% CI]	n	Średnia [95% CI]	MD [95% CI]		
Jakość życia								
ATTRACT	Zmiana wyniku SF-36 w komponentach [pkt]:	fizycznej (<i>physical</i>)	31	0,96 [-1,0; 2,9]	16	-1,92 [-6,7; 2,8]	2,88 [-1,73; 7,49]	bd
		umysłowej (<i>mental</i>)	31	0,08 [-3,3; 3,4]	17	-0,41 [-4,3; 3,5]	0,49 [-4,23; 5,21]	bd
Ból								
ATTRACT	Zmiana nasilenia bólu w skali BPI [pkt]:	34	0,15 [-0,56; 0,88]	17	-0,19 [-0,98; 0,59]	0,34 [-0,64; 1,32]	bd	

OKRES OBSERWACJI: 18 mies.
BPI – *Brief Pain Inventory*

H.3.6. Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa MIG i ERT w badaniu ATTRACT był podobny. U prawie wszystkich pacjentów odnotowano przynajmniej jedno AE zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), a ich częstość w obydwu grupach była porównywalna. Najczęściej występującymi TEAE były zapalenie jamy nosowo-gardłowej (33%) oraz ból głowy (24–25%). Częstość występowania SAE ogółem nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami, przy czym była numerycznie większa w grupie leczonej ERT niż MIG (25% vs 6%). W badaniu nie odnotowano występowania SAE związanych z leczeniem, przypadków utraty z badania z powodu AE oraz zgonów (Tabela 67).

Tabela 135.
Bezpieczeństwo w badaniach nRCT dla porównania MIG vs ERT

Punkt końcowy	MIG	ERT	MIG vs ERT		p	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Bezpieczeństwo ogólne						
TEAE	ogółem	34/36 (94)	20/21 (95)	0,99 [0,88; 1,12]	-0,01 [-0,13; 0,11]	bd
	ogółem	7/36 (19)	7/21 (33)	0,58 [0,24; 1,43]	-0,14 [-0,38; 0,10]	bd
SAE	ogółem	0/36 (0)	0/21 (0)	nd	nd	bd
	związane z leczeniem	0/36 (0)	0/21 (0)	nd	nd	bd
Utrata z badania	ogółem	2/36 (6)	6/24 (25)	0,22 [0,05; 1,01]	NNT = 6 [3; 175]	bd
	z powodu AE	0/36 (0)	0/21 (0)	nd	nd	bd
Zgony	ogółem	0/36 (0)	0/21 (0)	nd	nd	bd

Punkt końcowy	MIG	ERT	MIG vs ERT		p	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Bezpieczeństwo szczegółowe						
TEAE związane z leczeniem:	zapalenie jamy nosowo-gardłowej	12/36 (33)	7/21 (33)	1,00 [0,47; 2,14]	0,00 [-0,25; 0,25]	bd
	ból głowy	9/36 (25)	5/21 (24)	1,05 [0,41; 2,72]	0,01 [-0,22; 0,24]	bd

OKRES OBSERWACJI: 18 mies.

H.3.7. Podsumowanie

Zgodnie z danymi raportowanymi przez autorów skuteczność oraz profil bezpieczeństwa MIG i ERT były porównywalne. Stąd należy uznać, iż MIG jest terapią nie gorszą od ERT u pacjentów z chorobą Fabry'ego z obecnością mutacji w genie *GLA* wrażliwymi na działanie MIG.

H.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów zawierających migalastat (Galafold®). W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń i środków ostrożności zawartych w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych. Ostatniego przeszukania dokonano 24 maja 2018 r.

H.4.1. Alerty bezpieczeństwa

Migalastat

Na stronach agencji URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania migalastat (Galafold®).

H.6. Charakterystyka badań randomizowanych

H.6.1. Porównanie MIG vs ERT

ATTRACT			
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa MIG względem ERT u pacjentów z chorobą Fabry'ego z obecnością wrażliwych na MIG mutacji			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
1) wiek 16–74 lat; 2) potwierdzone genetycznie rozpoznanie choroby Fabry'ego; 3) rozpoczęcie ERT ≥ 12 mies. przed kwalifikacją do badania; 4) stabilna dawka i rodzaj stosowanego ERT przez ≥ 3 mies. przed kwalifikacją do badania i przyjęcie co najmniej 80% planowanych dawek ERT w tym okresie; 5) obecność wrażliwej na MIG mutacji, potwierdzonej w badaniach <i>in vitro</i> ; 6) GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² 7) u pacjentów stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery angiotensyny II stabilna dawka ww. leków je w okresie ≥ 4 tyg. przed kwalifikacją do badania			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
<u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u>			
1) przebyty lub planowany przeszczep nerki lub innego narządu; 2) dializoterapia; 3) udokumentowany TIA, udar, niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca w okresie 3 mies. przed kwalifikacją do badania; 4) istotnie kliniczna niestabilna choroba sercowa w opinii badacza (np. objawowa arytmia, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca w skali NYHA stopnia III-IV); 5) ciężka choroba współtowarzysząca w ocenie badacza uniemożliwiająca wypełnienie założeń protokołu lub narażająca pacjenta na nieakceptowalne ryzyko			
POPULACJA	MIG	ERT	
Liczebność grupy	36	24 ^a	
Odsetek mężczyzn (%)	44	43	
Wiek pacjentów w latach [średnia (SE)]	50,5 (2,3)	46,3 (3,3)	
Waga pacjentów w kg [średnia (SD)]	bd	bd	
Wzrost pacjentów w cm [średnia (SD)]	bd	bd	
Poziom Gb3 w osoczu w $\mu\text{g/ml}$ [średnia (SD)]	bd	bd	
eGFR w ml/min/1,73 m ² [średnia (SE)] ^p	89,6 (3,7)	95,8 (4,1)	
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl [średnia (SD)]	bd	bd	
Aktywność alfa-GAL A w nmol/mg białka/h [średnia (SD)]	bd	bd	
Wcześniejsza terapia choroby Fabry'ego (%)	AGL-B	31	38
	AGL-A	67	62
Rasa (%)	Kaukaska	bd	bd
	Inne	bd	bd
Obecność wrażliwych na MIG mutacji (%)	94	90	
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	MIG (Galafold®): 150 mg <i>po</i> co drugi dzień		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	ERT:	AGL-B (Fabrazyme): 1 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg.	
		AGL-A (Replagal): 0,2 mg/kg <i>iv</i> co 2 tyg.	
Kointerwencje	inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego II lub inhibitory reniny (MIG: 44%, ERT: 52%)		
Okres leczenia	RCT: 18 mies. + EXT: 12 mies.		
Okres obserwacji			

ATTRACT	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority</i> ^c
Analiza wyników	mITT
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: MIG (0%), ERT (13%) Przerwanie terapii: bd Przerwanie badania: MIG (6%), ERT (25%)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w rozdz. H.7
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Ameryka Pn. i Pd., Azja)
Sponsor badania	Amicus Therapeutics

Parametry podlegające ocenie w badaniu

I-rzędowy pk: ocena nerek (roczna zmiana eGFR_{CKD-EPI} i mGFR_{iohexol})
Pozostałe:
złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako wystąpienie

- **zdarzenia nerkowego** (spadek eGFR_{CKD-EPI} o ≥ 15 ml/min/1,73 m² z obniżonym eGFR <90 ml/min/1,73 m² względem wartości wyjściowych lub wzrost 24-h stężenia białka w moczu o $\geq 33\%$ z podniesionym stężeniem białka ≥ 300 mg względem wartości wyjściowych),
- **zdarzenia sercowo-naczyniowego** (zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, zdefiniowana zgodnie z wytycznymi ACC/AHA, nowe przypadki objawowej arytmii, wymagającej leczenia przeciwartmicyjnego, kardiowersji prądem stałym, wszczepienia rozrusznika lub defibrylatora, zastoinowa niewydolność serca (NYHA III-IV),
- **zdarzenia mózgowo-naczyniowego** (udar, TIA) lub
- **zgon**;

ocena nerek (roczna zmiana eGFR_{MDRD}) ocena serca (parametry echokardiograficzne), jakość życia (SF-36), ból (BPI), stężenie lyso-Gb3 w osoczu, bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: bd

KOMENTARZ

-

ACC/AHA – American College of Cardiology / American Heart Association

a) Do grupy ERT zrandomizowano 24 pacjentów, przy czym 3 pacjentów wycofało świadomą zgodę przed przyjęciem pierwszej dawki. Poniższe dane odnoszące się do charakterystyki dotyczą 21 pacjentów, którym podano ≥ 1 dawkę ERT.

b) Obliczony na podstawie wzoru CKD-EPI.

c) W badaniu testowano hipotezę *non-inferiority*, przy założeniu spełnienia kryterium porównywalności grup w odniesieniu do średniej najmniejszych kwadratów dla rocznej zmiany eGFR, z różnicą pomiędzy MIG a ERT nie przekraczającą 2,2 ml/min/1,73 m²/rok i przedziałem ufności pokrywającym się w $>50\%$.

H.7. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tabela 142.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
Porównanie MIG vs ERT							
Ryzyko	NJ	N	N/W	N/W	W	N	N
ATTRACT Uzasadnienie	Brak opisu metody randomizacji	Centralne (IRS)	Badanie niezaślepienie – brak zaślepienia nie powinien wpływać na obiektywne PK (np. zdarzenia zw. z narządami) (N), natomiast może wpływać na subiektywne PK utratę pacjentów z badania oraz ocenę jakości życia (W).	Zaślepienie badaczy tylko dla oceny parametrów echokardiograficznych (N), brak zaślepienia dla pozostałych subiektywnych PK (np. jakości życia może) wpływać na ich ocenę (W).	Analiza mITT, utrata z badania niezbalansowana, opisana prawidłowo (MIG: 6%, ERT: 25%), brak informacji o implementacji brakujących danych	Dostępne wyniki dla wszystkich ocenianych PK	-

IRS – *interactive response system*

H.8. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 143.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł
1.	Germain 2015a	Komparator	Abstrakt do badania porównującego skuteczność MIG względem PLC (FACETS)	Subjects treated with migalastat continue to demonstrate stable renal function and reduced left ventricular mass index over 3 years in a long-term extension study of Fabry disease. Journal of Inherited Metabolic Disease 2015: 38 (Suppl 1): S56
2.	Germain 2014	Komparator	Abstrakt do badania porównującego skuteczność MIG względem PLC (FACETS)	Treatment with migalastat results in reduced levels of disease substrate and stable renal function in phase 3 study of Fabry disease. Journal of Inherited Metabolic Disease 2014: 37 (Suppl 1): S43

H.9. Definicje punktów końcowych

Tabela 144.
Definicje punktów końcowych w badaniu ATTRACT

Punkt końcowy	Definicja
Zdarzenia związane z narządami	
Złożony punkt końcowy	Złożony punkt końcowy definiowany jako odsetek pacjentów z istotnym klinicznie zdarzeniem sercowym, nerkowym, mózgowo-naczyniowym lub zgonem.
Zdarzenie nerkowe	Zdarzenie nerkowe definiowane jako spadek $eGFR_{CKD-EPI}$ o ≥ 15 ml/min/1,73 m ² z obniżonym $eGFR < 90$ ml/min/1,73 m ² względem wartości wyjściowych lub wzrost 24-h stężenia białka w moczu o $\geq 33\%$ z podniesionym stężeniem białka ≥ 300 mg względem wartości wyjściowych.
Zdarzenie sercowe	Zdarzenie sercowo-naczyniowe definiowane jako zawał serca; niestabilna dławica piersiowa (zgodnie z wytycznymi ACC/AHA); nowe przypadki objawowej arytmii, wymagającej leczenia przeciwaritmicznego, kardiowersji prądem stałym, wszczepienia rozrusznika lub defibrylatora; zastoinowa niewydolność serca (NYHA III-IV).
Zdarzenie naczyniowo-mózgowe	Zdarzenie mózgowo-naczyniowe zdefiniowane jako wystąpienie udaru lub TIA.
Zgon	Nie zdefiniowano.
Ocena nerek	
Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej ($eGFR_{CKD-EPI}$)	Współczynnik filtracji kłębuszkowej szacowany na podstawie wzoru CKD-EPI (<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula</i>).
Mierzony współczynnik filtracji kłębuszkowej ($mGFR_{iohexol}$)	Współczynnik filtracji kłębuszkowej mierzony na podstawie klirensu jonoheksolu
Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej ($eGFR_{MDRD}$)	Współczynnik filtracji kłębuszkowej szacowany przy użyciu <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> .
24 h stężenie białka w moczu	Nie zdefiniowano.
Ocena serca	
Indeks masy lewej komory (LVMI)	
Grubość tylnej ściany lewej komory (LVPWT) w rozkurczu	Parametry oceniane na podstawie przeprowadzonej echokardiografii.
Grubość przegrody międzykomorowej (IVSWT)	
Frakcja wyrzutowa lewej komory	
Stopień skurczu	Stopień skurczu oceniany na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory: $\geq 55\%$ normalny, 45–54% lekkie zaburzenia; 30–44% umiarkowane zaburzenia.
Stopień rozkurczu	Stopień rozkurczu oceniany na podstawie wskaźnika E/A: $< 0,75$ zaburzona relaksacja; 0,75–1,5 normalny; $> 1,5$ ograniczone napełnianie.
Ból i jakość życia	
Ból	Nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza BPI (<i>Brief Pain Inventory</i>) w skali 0–10, w którym 0: brak bólu, 10: najgorszy wyobraźalny ból.
Jakość życia (wg kwestionariusza SF-36)	Jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza SF-36v2 (<i>Short Form Health Survey with 36 questions version 2</i>) w skali 0–100 punktów, w którym 0 to najgorsza jakość życia a 100 najlepsza.
Stężenie i akumulacja Gb3	
Stężenie lyso-Gb3 w osoczu	Stężenie lyso-Gb3 w osoczu oznaczane metodą chromatografii cieczowej i spektrometrii mas (LC-MS) przy użyciu ¹³ C ₆ -lyso-Gb3 jako standardu z granicą wykrywania 0,20 µg/l

ACC/AHA – American College of Cardiology / American Heart Association

H.10. Badania w toku

W wyniku przeszukania baz ClinicalTrial.gov, EU Clinical Trials Register oraz ISCRTN nie odnaleziono żadnych badań w toku dla porównania MIG z AGL-B lub ERT.