



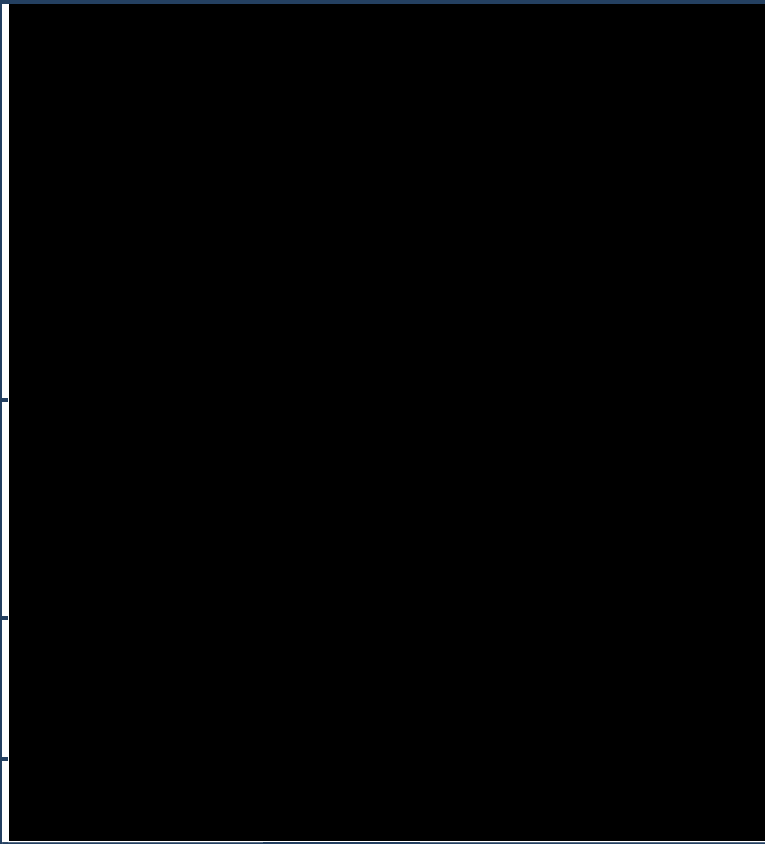
**LAMZEDE® (WELMANAZA ALFA)
W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNYMI DO UMIARKOWANYCH
POSTACIAMI ALFA-MANNOZYDOZY**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, luty 2020
Uzupełnienie: listopad 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez	Chiesi Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	8
STRESZCZENIE	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	16
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	16
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	16
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	17
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	18
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	19
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	20
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	22
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	22
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	25
2.9. SYNTEZA DANYCH	25
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	27
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	29
4.1. WSTĘP	29
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	29
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®), W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ	31
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W PORÓWNIANIU DO PLACEBO, W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ – NA PODSTAWIE BADANIA RCT	32
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ – NA PODSTAWIE BADANIA RCT.....	58
5.3. ANALIZA DŁUGOTERMINOWEJ EFEKTYWNOŚCI WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ – NA PODSTAWIE BADANIA NIERANDOMIZOWANEGO	63
6. POZOSTAŁE BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	95
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA POZOSTAŁYCH BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	95
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	95
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WELMANAZY ALFA.....	96
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO	97
7.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WELMANAZY ALFA.....	102
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	103
9. DYSKUSJA.....	104
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	111
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	114
12. BIBLIOGRAFIA.....	116
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW	123
14. ANEKS.....	128
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	128
14.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	135

14.3. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	136
14.4. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	153
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	155
14.6. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ <i>COCHRANE COLABORATION</i> - OCENA OPARTA NA KATEGORIACH	165
14.7. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS	166
14.8. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE.....	167
14.9. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	168
14.10. TABELY POMOCNICZE.....	171
14.11. ANKIETA ZGODNOŚCI ANALIZY KLINICZNEJ Z WYTYCZNYMI AOTMIT	174

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
3MSCT	ang. <i>3-minute stair climb test</i> ; Trzyminutowy test wchodzenia po schodach
6MWT	ang. <i>6-minute walk test</i> ; Sześciominutowy test marszu
ADA	ang. <i>Anti-drug antibodies</i> ; Przeciwciała skierowane przeciwko lekowi
AK	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
BOT-2	ang. <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i> ; Test służący ocenie funkcji motorycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> ; Najlepsze leczenie objawowe
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHAQ	ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> ; Dziecięcy kwestionariusz oceny jakości życia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
dbHL	Decybele progu słyszalności
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European public assessment report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D-5L	ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
ERT	ang. <i>enzyme replacement therapy</i> ; Enzymatyczna terapia zastępcza
FAS	ang. <i>full analysis set</i> ; Definicja populacji obejmująca wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV₁	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> ; Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> ; Natężona pojemność życiowa płuc
GFAp	ang. <i>glial fibrillary acidic protein</i> ; Kwaśne białko włóknikowe
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IgG	Immunoglobuliny G
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
IRR	ang. <i>infusion related reactions</i> ; Reakcje związane z wlewem/infuzją
ITT	ang. <i>Intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
m.c.	Masy ciała
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> ; Minimalna istotna klinicznie różnica
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
NFLp	Białko neurofilamentu
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny badań bez randomizacji z grupą kontrolną
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PP	ang. <i>per protocol analysis set</i> ; Definicja populacji obejmująca wszystkich pacjentów z populacji FAS bez poważnych zaburzeń protokołu
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
PTA	ang. <i>pure tone audiometry</i> ; Audiometria tonalna

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie z randomizacją
rhLAMAN	Cykl badań dotyczących oceny efektywności welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>visual analog scale</i> ; Wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [106]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologię medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) welmanazy alfa (produkt leczniczy Lamzede®) stosowanej wraz z najlepszym leczeniem objawowym (ang. *best supportive care*; BSC) względem placebo podawanym wraz z BSC, w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.
- II. W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono cykl badań o akronimie rhLAMAN, które miały na celu ocenę efektywności welmanazy alfa stosowanej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Dwa z tych badań były badaniami randomizowanymi (RCT): badanie o akronimie rhLAMAN-05 dotyczyło bezpośredniego porównania welmanazy alfa vs placebo, natomiast badanie o akronimie rhLAMAN-03 porównania dwóch dawek welmanazy alfa. Zidentyfikowano również 3 badania kliniczne o niższej wiarygodności, należące do cyklu rhLAMAN, w tym jednoramienne badanie o akronimie rhLAMAN-10, mające na celu długoterminową ocenę efektywności stosowanego leczenia welmanazą alfa.
- III. W randomizowanym badaniu o akronimie rhLAMAN-05, trwającym 12 miesięcy wykazano, że stosowanie welmanazy alfa prowadzi do istotnie statystycznie większego spadku stężenia oligosacharydów, wzrostu stężenia IgG w osoczu oraz większego prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, niż w przypadku podawania placebo. Pozostałe wyniki oceny skuteczności klinicznej również wskazują na przewagę aktywnego leczenia nad placebo, jednak nie uzyskały istotności statystycznej. Jest to najprawdopodobniej spowodowane niewielkimi liczebnościami pacjentów w grupach (odpowiednio 15 i 10 chorych), wynikającymi z faktu, że alfa-mannozydoza jest chorobą ultrarazadką. Zastosowane leczenie prowadziło do poprawy wydolności funkcjonalnej pacjentów [poprawa wyniku w trzuminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT - ang. *3-minute stair climb test*) oraz sześciominutowym teście marszu (6MWT - ang. *6-minute walk test*)], podczas gdy u chorych otrzymujących placebo nastąpiło pogorszenie wyników powyższych testów. W wyniku terapii welmanazą alfa raportowano również znaczną poprawę natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej (FVC% - ang. *forced vital capacity*) oraz pozostałych parametrów oceny funkcji płuc. Podobnie, wykazano poprawę funkcji motorycznych pacjentów, ocenianych przy użyciu testu *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency* (BOT-2), spadek stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz poprawę jakości życia. Należy zauważyć, że analizy post-hoc wskazują na lepsze efekty stosowanego leczenia w populacji pacjentów pediatrycznych (poniżej 18. roku życia) niż w grupie chorych dorosłych.
- IV. Wyniki badania o akronimie rhLAMAN-10, w którym oceniano długoterminową (do 48 miesięcy) efektywność kliniczną welmanazy alfa, w populacji 33 pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, potwierdzają liczne korzyści kliniczne płynące ze stosowanego leczenia. W momencie ostatniej obserwacji w badaniu, w populacji ogólnej obserwowano istotny statystycznie względem wartości początkowej: spadek stężenia oligosacharydów w osoczu, poprawę wyniku uzyskanego w teście 3MSCT (wynik dla testu 6MWT znalazł się na granicy istotności statystycznej), wzrost wartości FVC% oraz pozostałych parametrów oceny funkcji płuc (za wyjątkiem parametru FEV1% - ang. *forced expiratory volume in 1 second*; natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako % wartości należnej), względną poprawę wyniku w teście BOT-2, poprawę wyniku w teście Leiter-R oceniającym funkcje poznawcze (całkowita równowaga wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania), wzrost stężenia IgG i względną poprawę wyniku oceny jakości życia (wskaźnik EQ-5D-5L). Siedmiu z 10 chorych, w wyniku zastosowanego leczenia uzyskało samodzielność podczas chodzenia. Analiza wyników w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek pacjentów wykazała, że najkorzystniejsze wyniki leczenia welmanazą alfa raportowano w populacji chorych pediatrycznych (w wieku poniżej 18. roku życia), u których wykazano poprawę w zakresie licznych punktów oceny skuteczności. W populacji pacjentów dorosłych również wykazano korzyści kliniczne, przejawiające się m. in. spowolnieniem progresji choroby i zmniejszeniem nasilenia bólu.

- V. Profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii był korzystny i zbliżony do podawania placebo, jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie aktywnego leczenia względem placebo, jednocześnie stosowanie welmanazy alfa prowadziło do znamienego zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń ze strony ucha i błędnika oraz bólu głowy, w porównaniu z placebo. Długotrwałe (do 48 miesięcy) leczenie welmanazą alfa było bezpieczną formą terapii chorych z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, co potwierdziła dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.
- VI. Podsumowując, wyniki uwzględnionych badań wskazują, że leczenie welmanazą alfa pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą jest związane z klinicznie istotną poprawą w szerokim zakresie objawów choroby, szczególnie jeżeli leczenie zostanie rozpoczęte we wczesnym okresie dzieciństwa. Lek może być przewlekłe stosowany w populacji zarówno dorosłych jak i pediatrycznych chorych z alfa-mannozydozą. Uwzględniając fakt, że alfa-mannozydoza jest nieuleczalną chorobą genetyczną, wobec której dotychczas dostępne było jedynie leczenie objawowe, terapia welmanazą alfa stanowi przełomową formę terapii przyczynowej.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) welmanazy alfa (produkt leczniczy Lamzede®) stosowanej wraz z najlepszym leczeniem objawowym (ang. *best supportive care*; BSC) względem placebo wraz z BSC, w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Metody:

- opis problemu zdrowotnego (alfa-mannozydozy), aktualna praktyka kliniczna, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [108],
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [104], jak również w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [106],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne z randomizacją oraz bez randomizacji, oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, została określona za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne) i skali NICE (badania jednoramienne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: pakietu statystycznego StatsDirect®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 2 randomizowane badania kliniczne: o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6] oraz o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11],
- 9 badań o niższej wiarygodności:
 - 4 badania kliniczne o akronimach: rhLAMAN-10 [12]-[37], rhLAMAN-04 [38]-[40], rhLAMAN-02 [41]-[42], rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08 [43]-[44],
 - 5 opisów przypadków: [45]-[49],
- 3 badania nieopublikowane o akronimach: rhLAMAN-07 [53]-[54], rhLAMAN-09 [55]-[56] i NCT04959240 [57].
- 2 publikacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamzede® (ChPL) [51] oraz EPAR (ang. *European public assessment report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) [52].

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych dotyczących zastosowania welmanazy alfa we wnioskowanej populacji.

Wyniki:

Welmana alfa vs placebo – porównanie bezpośrednie

Zidentyfikowano 1 badanie RCT III fazy, dotyczące bezpośredniego porównania stosowania welmanazy alfa względem placebo, w analizowanej populacji chorych – badanie o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6]. Pacjenci (N=25) otrzymywali welmanazę alfa podawaną dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c. (dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Lamzede® [51]) lub placebo, przez okres 12 miesięcy.

Wyniki badania o akronimie rhLAMAN-05 wskazują, że leczenie welmanazą alfa pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, względem placebo, wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$):

- względnym i bezwzględnym spadkiem stężenia oligosacharydów w osoczu, względem wartości początkowej, zarówno po 26 jak i 52 tygodniach w populacji ogólnej oraz bezwzględnym spadkiem po 52 tygodniach w populacji w wieku < 18 lat i ≥ 18 lat,
- bezwzględnym wzrostem stężenia IgG po 52 tygodniach, względem wartości początkowej, w populacji ogólnej,
- większym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi w na leczenie (odpowiedź na leczenie w ≥ 2 domenach) oraz odpowiedzi na leczenie w domenie farmakodynamicznej, po 52 tygodniach, w populacji ogólnej (analiza *post-hoc*).

Uwzględniając niewielkie liczebności pacjentów zrandomizowanych do grup, utrudniające wykazanie znamienności różnic pomiędzy grupami, należy zauważyć, że leczenie welmanazą alfa pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, wiąże się z nieistotną statystycznie przewagą leku nad placebo ($p > 0,05$) w zakresie:

- względnej i bezwzględnej poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT, względem wartości początkowej, zarówno po 26 jak i 52 tygodniach w populacji ogólnej oraz bezwzględnej poprawy po 52 tygodniach w populacji w wieku < 18 lat (w przypadku populacji ≥ 18 lat, w obydwu ramionach badawczych raportowano pogorszenie wyniku, jednak w mniejszym stopniu w grupie leczonej aktywnie),
- względnej i bezwzględnej poprawy wyniku uzyskanego w teście 6MWT, względem wartości początkowej, po 52 tygodniach w populacji ogólnej oraz bezwzględnej i względnej poprawy po 52 tygodniach w populacji w wieku < 18 lat (w przypadku populacji ≥ 18 lat, w obydwu ramionach badawczych raportowano pogorszenie wyniku, jednak w mniejszym stopniu w grupie leczonej aktywnie),
- względnej i bezwzględnej poprawy parametru FVC%, względem wartości początkowej, po 52 tygodniach w populacji ogólnej oraz bezwzględnej i względnej poprawy po 52 tygodniach w populacji w wieku < 18 lat i ≥ 18 lat,
- bezwzględnej poprawy po 52 tygodniach, względem wartości początkowej, w populacji ogólnej pozostałych parametrów oceny funkcji płuc [natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), w tym wyrażonej również jako % wartości należnej (FEV₁%)] i szczytowego przepływu wydechowego (PEF)],
- bezwzględnej i względnej poprawy po 52 tygodniach, względem wartości początkowej, w populacji ogólnej wyniku testu BOT-2 oceniającego funkcje motoryczne.

Spośród 25 pacjentów zrandomizowanych do badania rhLAMAN-05 [1]-[6], dane z długofalowego okresu obserwacji w ramach badań rhLAMAN-07 [53]-[54] oraz rhLAMAN-09 [55]-[56] dostępne były dla 23 chorych leczonych welmanazą alfa [2]; w tym wyniki po 12-18 miesiącach dla osób otrzymujących wcześniej placebo i 24-36 miesiącach dla pacjentów stosujących welmanazę alfa od początku, w ramach badania rhLAMAN-05 [1]-[6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa prowadzi do istotnego/-ej statystycznie ($p < 0,05$):

- obniżenia stężenia oligosacharydów w osoczu, wyrażonego w postaci względnej zmiany w ostatnim okresie obserwacji w porównaniu do wartości początkowej, zarówno w populacji pacjentów leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy) jak również w populacji chorych przestawionych z leczenia placebo na terapię welmanazą alfa (okres leczenia 12-18 miesięcy),
- poprawy wartości FVC%, w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, wyrażonych w postaci bezwzględnej zmiany w stosunku do wartości początkowej, w populacji pacjentów, leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy),
- wzrostu stężenia IgG w osoczu, w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, wyrażonego w postaci względnej zmiany w stosunku do wartości początkowej, zarówno w populacji pacjentów leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy) jak również w populacji chorych przestawionych z leczenia placebo na terapię welmanazą alfa (okres leczenia 12-18 miesięcy).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem welmanazy alfa a placebo, za wyjątkiem znamienne zwiększonego ($p < 0,05$) ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie welmanazy alfa. Jednocześnie stosowanie welmanazy alfa prowadziło do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń ze strony ucha i błędnika oraz bólu głowy, w porównaniu z placebo.

Welmanaza alfa - porównanie dwóch różnych dawek

Zidentyfikowano 1 badanie RCT II fazy, dotyczące bezpośredniego porównania welmanazy alfa podawanej dożylnie raz na tydzień w dawkach: 25 j./kg (N=5) lub 50 j./kg (N=5), przez okres 12 miesięcy (badanie o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11]). Badanie miało na celu ustalenie minimalnej efektywnej dawki welmanazy alfa. Na podstawie uzyskanych wyników uznano, że dawka 25 j./kg (odpowiadająca 0,8 mg/kg), po zaokrągleniu do dawki 1,0 mg/kg będzie stanowić zalecany schemat dawkowania w dalszych badaniach. Dawka 50 j./kg odpowiada dawce 1,6 mg/kg (a więc nieco wyższej od zalecanej w ChPL Lamzede® [51]). Ponieważ w badaniu o akronimie rhLAMAN-03 nie wykazano różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie welmanazy alfa stosowanej w obydwu dawkach oraz ze względu na zidentyfikowanie tylko jednego innego badania RCT, zdecydowano o uwzględnieniu wyników tego badania w analizie klinicznej.

Wyniki badania o akronimie rhLAMAN-03 wskazują, że leczenie welmanazą alfa pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą prowadzi do istotnego/jej statystycznie ($p < 0,05$) po 52 tygodniach obserwacji, względem wartości początkowej:

- spadku stężenia oligosacharydów w osoczu i w moczu,
- poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT,
- spadku stężenia oligosacharydów, białka tau i kwaśnego białka włóknikowego (GFAP) w płynie mózgowo-rdzeniowym,
- poprawy wyniku w następujących podtestach testu BOT-2: mała motoryka – precyzja, sprawność manualna, koordynacja kończyny górnej, koordynacja bilateralna, szybkość biegu i zręczność.

Leczenie welmanazą alfa pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, prowadzi do nieistotnej statystycznie ($p > 0,05$) po 52 tygodniach, względem wartości początkowej:

- poprawy wyniku uzyskanego w teście 6MWT,
- poprawy parametru FVC%,
- poprawy wyniku uzyskanego w teście Leiter-R, skorygowanego względem wieku.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, u 20% leczonych chorych wystąpiły reakcje związane z infuzją, a u 30% ciężkie zdarzenia niepożądane.

Długoterminowa ocena efektywności klinicznej welmanazy alfa

Zidentyfikowano 1 nierandomizowane badanie RCT, o akronimie rhLAMAN-10, oceniające długoterminową (do 48 miesięcy) efektywność kliniczną welmanazy alfa, w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [12]-[37]. Do badania zakwalifikowano ogółem 33 pacjentów w wieku 6-35 lat, uczestniczących wcześniej w cyklu badań fazy I, II i III o akronimie rhLAMAN lub przyjmujących lek indywidualnie w ramach programu ang. „*compassionate use*”. Ponieważ analizowani chorzy, od momentu zakwalifikowania ich do poszczególnych badań o akronimie rhLAMAN leczeni byli w sposób ciągły welmanazą alfa, badanie o akronimie rhLAMAN-10 trwało tylko 1 tydzień i obejmowało podanie pojedynczej dawki welmanazy alfa (1 mg/kg m.c.), po której dokonywano oceny efektywności klinicznej. Wszyscy chorzy przed pojedynczym podaniem leku w ramach badania o akronimie rhLAMAN-10, byli leczeni welmanazą alfa przez okres od 12 do 48 miesięcy (średnia 29,3 miesiąca) w ramach wcześniejszych badań z cyklu rhLAMAN [12]-[35]. Dawkowanie welmanazy alfa było zgodne z zalecanym w ChPL Lamzede® [51].

Wyniki badania o akronimie rhLAMAN-10 wskazują, że leczenie welmanazą alfa pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, prowadzi do istotnego/ej statystycznie ($p < 0,05$):

- spadku stężenia oligosacharydów w osoczu, względem wartości początkowej, w całym okresie obserwacji od 6 do 48 miesiąca (jedynie dla wyniku raportowanego po 36 miesiącach nie wykazano istotności statystycznej – obserwacja dotyczyła jednak tylko 3 pacjentów), znaczący spadek stężenia oligosacharydów w osoczu obserwowano zarówno w populacji pacjentów pediatrycznych jak i dorosłych,
- poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT, względem wartości początkowej, w okresie obserwacji od 6 do 48 miesiąca (jedynie dla wyniku raportowanego po 24 i 36 miesiącach nie wykazano istotności statystycznej); u chorych pediatrycznych obserwowano znaczącą poprawę wydolności funkcjonalnej, podczas gdy u chorych dorosłych stosowane leczenie prowadziło raczej do stabilizacji choroby ocenianej wynikiem uzyskanym w teście 3MSCT,
- poprawy natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej (FVC%), względem wartości początkowej, zarówno po 12 miesiącach, jak również w momencie ostatniej obserwacji; większą poprawę analizowanego parametru w momencie ostatniej obserwacji obserwowano w populacji pediatrycznej,
- poprawy funkcji płuc mierzonej zmianą w momencie ostatniej obserwacji: natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) oraz szczytowego przepływu wydechowego (PEF), względem wartości początkowej; większą poprawę parametru FVC w momencie ostatniej obserwacji i po 12 miesiącach obserwowano w populacji pediatrycznej,
- poprawy funkcji motorycznych mierzonych bezwzględną i względną zmianą wyniku w teście BOT-2 po 12 miesiącach i względną zmianą w momencie ostatniej obserwacji, zmiany te dotyczyły populacji ogólnej, poprawa była też obserwowana w populacji pediatrycznej, podczas gdy w grupie chorych dorosłych nie raportowano większych zmian w wynikach testu BOT-2,
- poprawy funkcji poznawczych mierzonych zarówno względną jak i bezwzględną zmianą wyniku w teście Leiter-R w zakresie wizualizacji i rozumowania, w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej; u chorych pediatrycznych obserwowano większą poprawę funkcji poznawczych mierzonych zmianą wyniku w teście Leiter-R w zakresie wizualizacji i rozumowania, w porównaniu z dorosłymi chorymi,
- względnej zmiany stężenia kwaśnego białka włóknikowego (GFAP) w płynie mózgowo-rdzeniowym, w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej,
- bezwzględnej zmiany przewodnictwa powietrznego lewego ucha w momencie ostatniej obserwacji,
- zmiany stężenia IgG, w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej,
- względnej zmiany oceny jakości życia (wynik wskaźnika EQ-5D-5L), w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej.

Leczenie welmanazą alfa pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, prowadzi do nieistotnego/ej statystycznie ($p > 0,05$):

- poprawy wyniku uzyskanego w teście 6MWT, w analizowanym okresie obserwacji (do 48 miesięcy) - bezwzględna zmiana wyniku w teście 6MWT w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej, była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,05$),
- poprawy wartości FEV₁% (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako % wartości należnej), w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej,
- poprawy funkcji motorycznych mierzonych bezwzględną zmianą wyniku w teście BOT-2 w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej,
- poprawy funkcji poznawczych mierzonych zarówno względną jak i bezwzględną zmianą wyniku w teście Leiter-R w zakresie uwagi i pamięci, w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej,
- zmiany stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym, w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej: oligosacharydów, białka tau, białka neurofilamentu i bezwzględnej zmiany stężenia kwaśnego białka włóknikowego (GFAP),
- zmiany przewodnictwa powietrznego prawego ucha i przewodnictwa kostnego lepszego ucha oraz względnej zmiany przewodnictwa powietrznego lewego ucha, w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej,

- bezwzględnej zmiany oceny jakości życia (wynik wskaźnika EQ-5D-5L) oraz oceny jakości życia według kwestionariusza CHAQ, w momencie ostatniej obserwacji jak i po 12 miesiącach, względem wartości początkowej; należy zaznaczyć, że obserwowana różnica bezwzględna w oparciu o kwestionariusz CHAQ (wskaźnik niesprawności) po 12 miesiącach oraz w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej, osiągnęła jednak poziom minimalnej istotności klinicznej (ang. *minimal clinically important difference*; MCID).

Przed rozpoczęciem leczenia welmanazą alfa, 10 chorych wymagało pomocy osób trzecich lub przyrządów podczas chodzenia - 5 pacjentów pediatrycznych i 5 dorosłych. W momencie ostatniej obserwacji, 7 z tych chorych nie wymagało już żadnej pomocy podczas chodzenia, poprawa w tym zakresie nastąpiła u 4 chorych pediatrycznych i 3 chorych dorosłych. Trzech pacjentów (2 pediatrycznych i jeden dorosły) zaprzestało korzystania z wózka inwalidzkiego, co wskazuje na poprawę mobilności pacjentów wskutek zastosowanego leczenia welmanazą alfa.

Poprawa jakości życia obserwowana wśród pacjentów leczonych alfa-mannozydozą zauważona została także przez ich opiekunów, którzy raportowali poprawę poziomu samodzielności oraz poziomu zdolności społecznych i poznawczych swoich podopiecznych, jak również obniżenie częstości występowania infekcji i nasilenia bólu stawów.

Spośród pacjentów leczonych welmanazą alfa w badaniu rhLAMAN-10, 29/33 (88%) uzyskało ogólną odpowiedź na leczenie w ostatnim okresie obserwacji; w tym 30/33 (91%) w domenie farmakodynamicznej, 24/33 (73%) w domenie funkcjonalnej a 22/33 (67%) w domenie związanej z jakością życia [16], [3]. Po 12 miesiącach terapii, ogólną odpowiedź na leczenie odnotowano u 79% chorych; w tym odpowiedź na leczenie w domenie farmakodynamicznej u 30/31 (91%) osób; w domenie funkcjonalnej u 20/31 (65%) a w domenie związanej z jakością życia u 15/31 (48%) chorych [3].

Do najczęściej (u ponad 25% chorych) raportowanych podczas leczenia welmanazą alfa zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka, wymioty, biegunka i kaszel. Około połowa chorych (51,5%) doświadczyła działań niepożądanych (uznanych przez badacza jako związane z leczeniem), do których należały: wzrost masy ciała, gorączka, wymioty, biegunka, ból głowy, ból stawów, dreszcze, nadwrażliwość, wzrost apetytu i ból w kończynach (wszystkie te działania niepożądane raportowano u ponad jednego chorego).

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki badania o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[44] wskazują na wysoką skuteczność kliniczną welmanazy alfa, która manifestuje się znaczącą poprawą licznych, zarówno klinicznych jak biochemicznych parametrów oceny skuteczności terapii. Badanie I fazy potwierdziło korzystny profil bezpieczeństwa welmanazy alfa we wnioskowanej populacji w szerokim zakresie dawek (od 6,25 j./kg do 100 j./kg; dawka zalecana w ChPL Lamzedo® [51] odpowiada 31,25 j./kg [1]). W trakcie trwania badania nie raportowano ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, zgonów czy zakończenia leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych [42]. Podobnie, bardzo dobry profil bezpieczeństwa i skuteczność stosowania welmanazy alfa u chorych z alfa-mannozydozą potwierdzono w opisie przypadków [45]-[49]. Stosowanie welmanazy alfa prowadziło do poprawy objawów klinicznych alfa-mannozydozy oraz funkcjonowania w życiu codziennym. Największa poprawa widoczna była u pacjentów pediatrycznych, leczonych przez około 13 miesięcy [46].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

W badaniach, w których stosowano welmanazę alfa, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie masy ciała (18%), reakcje związane z infuzją (9%), biegunka (12%), ból głowy (9%), ból stawów (9%), zwiększenie łaknienia (6%) i ból kończyn (6%); wszystkie te działania niepożądane nie były ciężkie. Reakcje związane z infuzją obejmowały: reakcje alergiczne, nudności, wymioty, gorączkę, dreszcze, złe samopoczucie i świąd. Reakcje te nie były ciężkie, a ich nasilenie było lekkie do umiarkowanego. Powyższe dane wskazują, że leczenie pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą jest bezpieczną formą terapii, podczas której nie raportowano żadnych szczególnych działań niepożądanych [51], [52].

Wnioski z analizy klinicznej:

Wyniki skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa uzyskane na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy wskazują, że stosowanie welmanazy alfa stanowi przełomową formę leczenia pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Lek prowadzi do znamienego spadku stężenia oligosacharydów w osoczu, poprawia wydolność funkcjonalną pacjentów i wydolność płuc chorych. Zastosowane leczenie powoduje również poprawę dużej i małej motoryki oraz mobilności pacjentów, poprawę niektórych funkcji poznawczych oraz jakości życia, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Uwzględniając fakt, że alfa-mannozydoza jest nieuleczalną chorobą genetyczną, wobec której dotychczas dostępne było jedynie leczenie objawowe, terapia welmanazą alfa stanowi nową, obiecującą formę terapii przyczynowej. Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskiwane są w przypadku rozpoczęcia leczenia we wczesnym okresie dzieciństwa, jednak u chorych dorosłych terapia również przynosi liczne korzyści, przejawiające się m. in. spowolnieniem progresji choroby.

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej (AK)
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej (AK)
- 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej (AK)



1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) welmanazy alfa (Lamzedo®; 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji), stosowanej wraz z najlepszym leczeniem objawowym (ang. *best supportive care*; BSC) względem placebo wraz z BSC, w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” które zostały opublikowane na stronie internetowej AOTMiT w dniu 14 września 2016 roku i zostały przyjęte Zarządzeniem Prezesa Agencji nr. 40/2016 [104], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [105] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [106].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [104] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

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

Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 26.10.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

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

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

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

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

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 26.10.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (welmanaza alfa, produkt leczniczy Lamzede®) stanowili pacjenci z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą,

- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi stosowanie welmanazy alfa (produktu leczniczego Lamzede®), podawanej zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Lamzede® [51], dodanej do najlepszego leczenia objawowego (BSC),
- (C) komparator (ang. *comparison*) - stanowi placebo (dodane do BSC),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna [ocena wydolności funkcjonalnej pacjentów, mierzona za pomocą: testu 6MWT (ang. *6-minute walk test*; sześciominutowy test marszu) i testu wspinania się po schodach (3MSCT – ang. *3-minute stair climb test*; trzyminutowy test wchodzenia po schodach), ocena poziomu oligosacharydów w moczu/osoczu, ocena poziomu osoczowych immunoglobulin IgG, ocena poziomu biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym (białka tau i kwaśnego białka włóknikowego - ang. *glial fibrillary acidic protein*; GFAP), ocena funkcji płuc mierzona za pomocą parametrów: FVC (ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc) i FEV₁ (ang. *forced expiratory volume in 1 second*; natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa), ocena funkcji motorycznych mierzona za pomocą testu sprawności motorycznej BOT-2 (ang. *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency*), ocena zaburzeń poznawczych mierzona testem Leiter-R, ocena słuchu w badaniach audiometrycznych, ocena jakości życia (ang. *quality of life*; QoL)] oraz profil bezpieczeństwa [ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem],
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą,
- badania, w których welmanaza alfa stosowana była w dawce zgodnej z ChPL,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań, również badania o niższej wiarygodności.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań/zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o

przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań/zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

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

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

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

W ramach analizy bezpieczeństwa, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [104] uwzględniono podział na zdarzenia niepożądane i działania niepożądane. Jako zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) klasyfikowano każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem.

Natomiast za działanie niepożądane (ang. *adverse drug reaction*) przyjmowano każde zdarzenie natury medycznej, występujące po zastosowaniu u pacjenta produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki; w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

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

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

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

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGDNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

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

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [104].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, zgodnie z wytycznymi AOTMiT opublikowanymi we wrześniu 2016 [104]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach). Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej poszczególnych pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [109].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [104]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej

wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [104], w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [110].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [104], w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [111], [112]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości [113].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 14.10. Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

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

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy – badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

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

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*;

liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p . Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [107].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p .

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności [95% CI]. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

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

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Alfa-mannozydoza to rzadka, dziedziczna choroba metaboliczna, związana z brakiem lub niedoborem aktywności enzymu alfa-mannozydazy. Niedobory tego enzymu powodują zaburzenia degradacji łańcuchów oligosacharydowych w glikozylowanych białkach i doprowadzają do wewnątrzkomórkowego spichrzania bogatych w mannozę oligosacharydów, co prowadzi do postępującego uszkodzenia komórek kości, chrząstki, skóry, ścięgien i wielu innych tkanek ciała. Choroba charakteryzuje się niedoborem odporności, nieprawidłowościami twarzy i szkieletu, upośledzeniem słuchu i niepełnosprawnością intelektualną wraz z opóźnionym rozwojem ruchowym [131], [132], [133].

Aktualnie rozgranicza się 3 typy alfa-mannozydozy, na podstawie momentu wystąpienia objawów i przebiegu klinicznego choroby [131], [134]. Typ 1. jest najłagodniejszą formą choroby o powolnym przebiegu i rozpoznawany jest u dzieci po 10. roku życia, typ 2. ma charakter pośredni i rozpoznawany jest przed ukończeniem 10. roku życia, natomiast typ 3. charakteryzuje się ciężkim przebiegiem klinicznym, ujawniającym się wkrótce po urodzeniu [131], [134], [135].

Na podstawie danych z portalu Orphanet, alfa-mannozydoza występuje z częstością około 1 na 500 000 żywych urodzeń, a chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób [136], a więc spełnia kryteria choroby ultrazadkiej [104].

Leczenie pacjentów z alfa-mannozydozą jest wielokierunkowe z uwagi na wielonarządowe uszkodzenia powodowane przez chorobę i obejmuje opiekę pediatryczną, ortopedyczną, neurologiczną, immunologiczną, metaboliczną i oftalmologiczną [20]. Dotychczas stosowane metody terapii miały charakter leczenia objawowego lub wymagały obciążonego dużym ryzykiem powikłań i dostępnego w wybranych przypadkach przeszczepu szpiku kostnego. **Przełomem w terapii alfa-mannozydozy stanowi enzymatyczna terapia zastępcza, stanowiąca formę leczenia przyczynowego** [131], [133].

Uwzględniając polską i międzynarodową praktykę kliniczną oraz wykaz leków refundowanych w Polsce, jako odpowiedni komparator dla produktu leczniczego Lamzede® (welmanaza alfa), stosowanego w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą wraz z BSC, wybrano **placebo dodane do BSC, z uwagi na brak alternatywnych terapii farmakologicznych stosowanych lub refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.**

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i wyboru alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [108].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (welmanaza alfa, produkt leczniczy Lamzede®) stanowią pacjenci z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą,

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie welmanazy alfa (produkt leczniczy Lamzede®) zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Lamzede® [51], dodane do najlepszego leczenia objawowego (BSC),

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi placebo (dodane do najlepszego leczenia objawowego; BSC),

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - ocena wydolności funkcjonalnej pacjentów, mierzona za pomocą:
 - ✓ testu 6MWT (ang. *6-minute walk test*; sześciominutowy test marszu),
 - ✓ testu wspinania się po schodach (3MSCT – ang. *3-minute stair climb test*; trzyminutowy test wchodzenia po schodach),
 - ocena poziomu oligosacharydów w moczu/ osoczu,
 - ocena poziomu osoczowych immunoglobulin IgG,
 - ocena poziomu biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym: białka tau i kwaśnego białka włóknikowego (ang. *glial fibrillary acidic protein*; GFAP),
 - ocena funkcji płuc mierzona za pomocą parametrów:
 - ✓ FVC (ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc),
 - ✓ FEV₁ (ang. *forced expiratory volume in 1 second*; natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa),
 - ocena funkcji motorycznych mierzona za pomocą testu sprawności motorycznej BOT-2 (ang. *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency*),
 - ocena zaburzeń poznawczych mierzona testem Leiter-R,
 - ocena słuchu w badaniach audiometrycznych,
 - ocena jakości życia (ang. *quality of life*; QoL),
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),

- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
- zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej opcji terapeutycznej.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności. Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDACTED].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej, dotyczących stosowania analizowanej interwencji (welmanazy alfa), w leczeniu chorych z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Randomizowane badania kliniczne				
Chorzy z alfa-mannozydozą*	welmanaza alfa vs placebo	Bezpośrednie	-	Badanie o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6]
	welmanaza alfa vs welmanaza alfa (różne dawki)	Bezpośrednie	-	Badanie o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji		Analizowana interwencja	Referencja
Badania o niższej wiarygodności				

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Chorzy z alfa-mannozydozą*	Badanie prospektywne, jednoramiennie		welmanaza alfa	Badanie o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37]
	Badanie prospektywne, jednoramiennie			Badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40]
	Badanie prospektywne, pięcioramiennie			Badanie o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42]
	Badanie prospektywne, jednoramiennie			Badanie o akronimie rhLAMAN-08 [43]-[44]
	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]
	Opis dwóch przypadków			[45]
	Opis 4 przypadków			[46]
	Opis 2 przypadków			[47]
	Opis przypadku			[48]
	Opis przypadku		[49]	
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)				
Chorzy z alfa-mannozydozą*	Badania nieopublikowane		welmanaza alfa	rhLAMAN-07 [53]-[54], rhLAMAN-09 [55]-[56]
				NCT04959240 [57]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Chorzy z alfa-mannozydozą*	EMA		welmanaza alfa	ChPL [51]
				EPAR [52]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego. EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające.* Uwzględniając fakt, że do wszystkich zidentyfikowanych badań włączano pacjentów w wieku co najmniej 5 lat, którzy byli w wystarczająco dobrym stanie fizycznym i intelektualnym aby uczestniczyć w testach np. badających wydolność, można przyjąć, że w tej populacji znajdowali się jedynie chorzy z łagodną do umiarkowanej postacią alfa-mannozydozy.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®), W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej welmanazy alfa, stosowanej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Badanie o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6] dotyczyło bezpośredniego porównania welmanazy alfa vs placebo, natomiast badanie o akronimie rhLAMAN-03 porównania dwóch dawek welmanazy alfa (25 j./kg vs 50 j./kg) [7]-[11]. Dawka 25 j./kg odpowiada dawce 0,8 mg/kg i na podstawie wyników badania o akronimie rhLAMAN-03 dawka 25 j./kg została uznana jako najmniejsza skuteczna dawka welmanazy alfa (dla ułatwienia zaokrąglono ją do dawki 1,0 mg/kg) [7]-[11]. Ponieważ w badaniu o akronimie rhLAMAN-03 nie wykazano różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie welmanazy alfa stosowanej w obydwu dawkach, zdecydowano u uwzględnieniu wyników tego badania w analizie klinicznej. Podyktowane jest to również faktem zidentyfikowania niewielkiej liczby badań i niewielkich liczebności analizowanych pacjentów z alfa-mannozydozą.

Odnaleziono również 4 prospektywne badania nierandomizowane dotyczące stosowania welmanazy alfa we wnioskowanej populacji:

- jednoramienne badanie o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37], mające na celu długoterminową ocenę efektywności stosowanego leczenia welmanazą alfa,
- jednoramienne badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40], będące przedłużoną fazą badania RCT o akronimie rhLAMAN-03,
- pięcioramienne badanie o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42], mające na celu ocenę efektywności różnych dawek leku (od 6,25 j./kg do 100 j./kg).
- jednoramienne badanie o akronimie rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08 [43]-[44].

Należy podkreślić, że wszystkie powyższe badania (zarówno RCT jak i non-RCT) prowadzone były w ramach cyklu badań rhLAMAN, mających na celu pełną i długoterminową ocenę efektywności klinicznej welmanazy alfa, w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Zidentyfikowane opisy przypadków [45], [47], [48], również dotyczyły lub najprawdopodobniej dotyczyły pacjentów leczonych w ramach programu rhLAMAN, natomiast publikacja [46] poświęcona była opisowi 4 pacjentów leczonych welmanazą alfa we Francji, w ramach programu wczesnego dostępu do leku, podczas kiedy w referencji [49] opisano przypadek pacjenta leczonego welmanazą alfa w oczekiwaniu na przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W PORÓWNANIU DO PLACEBO, W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOŻĄ – NA PODSTAWIE BADANIA RCT

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, randomizowane badanie kliniczne o akronimie rhLAMAN-05, oceniające efektywność kliniczną welmanazy alfa w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [1]-[6]. Do badania zakwalifikowano 25 pacjentów w wieku od ≥ 5 do ≤ 35 lat, którzy zrandomizowani zostali w stosunku 3:2 do grup przyjmujących: welmanazę alfa podawaną dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c. (N=15) lub placebo (N=10), przez okres 12 miesięcy. Wyniki próby klinicznej o akronimie rhLAMAN-05 opisano na podstawie raportu z badania klinicznego dostarczonego przez Zamawiającego [1], publikacji pełnotekstowych [2], [3] oraz na podstawie wyników przedstawionych na stronie rejestru badań klinicznych [6].

W badaniu o akronimie rhLAMAN-05 wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego nie byli wcześniej leczeni welmanazą alfa. Dawkowanie welmanazy alfa było zgodne z zalecanym w ChPL Lamzedo® [51].

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki badania o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6] oraz charakterystykę populacji docelowej zamieszczono w aneksie, w rozdziale 14.3, natomiast punkty końcowe oceniane w badaniu wraz z ich definicjami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6].

Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie rhLAMAN-05
Skuteczność kliniczna
Główny punkt końcowy badania Zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu w 52 tygodniu, względem wartości początkowej.
Główny punkt końcowy badania Zmiana wyniku trzyminutowego testu wchodzenia po schodach (3MSCT - ang. <i>3-minute stair climb test</i>) w 52 tygodniu, względem wartości początkowej.
Priorytetowy drugorzędowy punkt końcowy badania Zmiana wyniku sześciominutowego testu marszu (6MWT - ang. <i>6-minute walk test</i>) w 52 tygodniu, względem wartości początkowej.
Priorytetowy drugorzędowy punkt końcowy badania Zmiana parametru FVC (ang. <i>forced vital capacity</i> ; natężona pojemność życiowa płuc) wyrażonego jako % wartości należnej (FVC%) w 52 tygodniu, względem wartości początkowej.
Zmiana wyniku testu sprawności motorycznej BOT-2 (ang. <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>) podczas kolejnych wizyt, względem wartości początkowej.
Zmiana wyniku testu Leiter-R służącego ocenie funkcji poznawczych podczas kolejnych wizyt, względem wartości początkowej.
Zmiana stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym podczas kolejnych wizyt, względem wartości początkowej.
Zmiana parametrów oceny funkcji płuc [FVC, FEV ₁ (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> ; natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa)] wyrażona również jako % wartości należnej (FEV ₁ %) oraz PEF (ang. <i>peak expiratory flow</i> ; szczytowy przepływ wydechowy)] podczas kolejnych wizyt, względem wartości początkowej.
Zmiana wyników badań słuchu z zastosowaniem metody audiometrii tonalnej (ang. <i>pure tone audiometry</i> ; PTA) podczas kolejnych wizyt, względem wartości początkowej.

Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie rhLAMAN-05
Zmiana oceny jakości życia interpretowana na podstawie kwestionariusza CHAQ (ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>) i EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>).
Bezpieczeństwo
Zdarzenia/działania niepożądane (zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA).
Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane (zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA).
Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko leкови.

Pacjenci stosujący welmanazę alfa w badaniu rhLAMAN-05 [1]-[6], po jego zakończeniu mieli możliwość kontynuowania terapii w fazie przedłużonej, w badaniach charytatywnego dostępu o akronimach rhLAMAN-07 [53]-[54] oraz rhLAMAN-09 [55]-[56]; natomiast chorzy zrandomizowani do grupy leczonej placebo mogli zostać przestawieni na terapię welmanazą alfa w ramach ww. badań. Długofalowe wyniki dla pacjentów uczestniczących w badaniu rhLAMAN-05 [1]-[6] i otrzymujących analizowaną interwencję w ramach charytatywnego dostępu (N=23) przedstawiono z uwzględnieniem danych z ostatniego dostępnego okresu obserwacji (ang. *last observation; LO*) w referencji [2].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W PORÓWNANIU DO PLACEBO, W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ – NA PODSTAWIE BADANIA RCT

Podczas projektowania badania o akronimie rhLAMAN-05 założono, że w przypadku wykazania istotnej statystycznie przewagi welmanazy alfa nad placebo w 26 tygodniu terapii w zakresie głównych punktów końcowych, pacjenci z grupy placebo rozpoczną przyjmowanie welmanazy alfa, a dalsza część badania będzie służyła jedynie ocenie bezpieczeństwa analizowanego leku. Z uwagi na brak wykazania znamiennej statystycznie przewagi welmanazy alfa nad placebo w 26 tygodniu terapii, w zakresie głównych punktów końcowych (za wyjątkiem zmiany stężenia oligosacharydów w osoczu), pacjenci byli leczeni zgodnie z pierwotnym przydziałem do grup przez cały okres trwania badania (12 miesięcy – 52 tygodnie). W związku z powyższym, w niniejszej analizie zaprezentowano wyniki dla głównych punktów końcowych raportowane w 26. i 52. tygodniu leczenia, dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono wyniki raportowane dla całego okresu terapii wynoszącego 52 tygodnie [1]-[6].

W badaniu o akronimie rhLAMAN-05 zdefiniowano następujące populacje:

- RCT – wszyscy zrandomizowani pacjenci,
- populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem,
- populacja PP (ang. *per protocol analysis set*) - definiowana jako wszyscy pacjenci z populacji FAS bez poważnych zaburzeń protokołu,

- populacja bezpieczeństwa definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i byli analizowani zgodnie z aktualnie przyjmowanym leczeniem.

W każdej z powyższych populacji liczba pacjentów w grupie badanej wynosiła N=15 (100%), a w grupie kontrolnej N=10 (100%). Wszyscy chorzy ukończyli badanie, nie raportowano poważnych zaburzeń protokołu. Stopień przestrzegania zaleceń związanych z zastosowanym leczeniem (ang. *compliance*) wynosił >90% dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (N=25) [1], [2].

Stężenie oligosacharydów w osoczu – główny punkt końcowy

U chorych z alfa-mannozydozą występuje brak lub niedobór aktywności alfa-mannozydazy, prowadzący do gromadzenia się oligosacharydów w komórkach ciała. W celu oceny skuteczności stosowanego leczenia enzymatyczną terapią zastępczą, przeprowadza się pomiary poziomu oligosacharydów w moczu lub osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Spadek poziomu oligosacharydów pozwala wnioskować o efektywności terapii [1], [114], [115]. W naturalnym przebiegu alfa-mannozydozy, obniżenie poziomu oligosacharydów w moczu korespondowało z lepszym wynikiem uzyskiwanym w teście 6MWT i teście 3MSCT [116].

Tabela 3. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu – populacja FAS [1], [2], [6].

Punkt końcowy	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa N=15; średnia±SD	Grupa kontrolna placebo N=10; średnia±SD	MD* [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu, względem wartości początkowej	bezwzględna zmiana po 26 tygodniach [µmol/l]	[1]	-4,3±1,4	-0,4±2,2	-3,83 [-5,01; -2,65]	<0,001
	bezwzględna zmiana po 52 tygodniach [µmol/l]	[1], [6]	-5,1±1,2	-1,6±1,7	-3,50 [-4,37; -2,62]	<0,001
	względna zmiana po 26 tygodniach [%]	[1]	-63,6±14,5	-1,6±32,2	-62,93 [-73,03; -49,06]	<0,001
	względna zmiana po 52 tygodniach [%]	[1] [2]	-75,8±11,2 -77,6 [95% CI: -81,6; -72,8]	-20,3±24,0 -24,1 [95% CI: -40,3; -3,6]	-70,47 [-78,35; -59,72]	<0,001

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Różnica średnich skorygowana względem wartości początkowej i wieku, obliczona z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa zarówno przez 26 jak i przez 52 tygodnie prowadzi do istotnego statystycznie ($p<0,05$) w porównaniu do placebo, spadku stężenia

oligosacharydów w osoczu, wyrażonego zarówno w postaci bezwzględnej jak i względnej zmiany w stosunku do wartości początkowej [1], [2], [6].

Tabela 4. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu w zależności od wieku pacjentów – analiza post-hoc [1].

Punkt końcowy	Grupa wiekowa	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa średnia±SD	Grupa kontrolna placebo; średnia±SD	WMD [95% CI]#	Wartość p#
Bezwzględna zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [μmol/l]	<18 lat	[1]	-5,2±1,5 N=7	-0,8±1,7 N=5	-4,4 [-6,22; -2,58]	p<0,05
	≥18 lat	[1]	-5,1±1,0 N=8	-2,4±1,4 N=5	-2,7 [-4,00; -1,40]	p<0,05

#Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Leczenie welmanazą alfa przez 52 tygodnie prowadziło do istotnego statystycznie ($p<0,05$) w porównaniu do placebo, spadku stężenia oligosacharydów w osoczu, wyrażonego jako bezwzględna zmiana stężenia w stosunku do wartości początkowej. Obserwowany efekt był istotny statystycznie zarówno w grupie pacjentów w wieku <18 jak również ≥18 lat [1].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie redukcji stężenia oligosacharydów w osoczu [1].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana welmanaza alfa n (%); N=15	Grupa kontrolna placebo n (%); N=10	Peto OR [95% CI]#	Wartość p#	NNT [95% CI]#
Redukcja stężenia oligosacharydów w osoczu po 52 tygodniach, względem wartości początkowej	≥70%	[1]	13 (86,7)	0 (0)	28,03 [5,84; 134,63]	<0,05 <0,001 [^]	2 [2; 2]
	≥85%		1 (6,7)	0 (0)	5,29 [0,10; 289,29]	>0,05 1,0 [^]	-
	≥90%		2 (13,3)	0 (0)	5,69 [0,32; 102, 41]	>0,05 1,0 [^]	-

#Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Zastosowanie welmanazy alfa prowadziło do redukcji stężenia oligosacharydów w osoczu o co najmniej 70% u istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższego odsetka pacjentów, w porównaniu z placebo. Żaden pacjent otrzymujący placebo nie uzyskał co najmniej 70% redukcji stężenia oligosacharydów w osoczu, podczas gdy w grupie leczonej welmanazą alfa powyższą redukcję obserwowano u 86,7% chorych [1].

Parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, że stosowanie welmanazy alfa zamiast placebo spowoduje, że u 1 pacjenta na 2 chorych wystąpi co najmniej 70% spadek stężenia oligosacharydów w osoczu, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (52 tygodnie).

Ocena wydolności funkcjonalnej – test 3MSCT - główny punkt końcowy

Trzyminutowy test wchodzenia po schodach (3MSCT - ang. *3-minute stair climb test*) jest testem wydolnościowym, który ocenia ile schodów może pokonać pacjent w czasie 3 minut. Zwiększenie liczby schodów pokonanych przez pacjenta oznacza polepszenie wydolności chorego [1], [115], [117].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w trzyminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT) – populacja FAS [1], [6].

Punkt końcowy	Parametr/ Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaz a alfa N=15; średnia±S D	Grupa kontrolna placebo N=10; średnia±SD	MD* [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana wyniku uzyskanego w teście 3MSCT, względem wartości początkowej	bezwzględna zmiana po 26 tygodniach [stopnie/min.]	[1]	0,0±5,3	-1,7±5,3	1,97 [-2,64; 6,59]	0,384
	bezwzględna zmiana po 52 tygodniach [stopnie/min.]	[1], [6]	0,6±8,6	-2,4±5,5	2,62 [-3,81; 9,05]	0,406
	względna zmiana po 26 tygodniach [%]	[1]	-0,5 (9,7)	-2,9±12,9	2,96 [-7,12; 14,14]	0,562
	względna zmiana po 52 tygodniach [%]	[1]	0,5 (16,1)	-3,6±13,1	3,01 [-9,86; 17,72]	0,648
	[2]	-1,1 [95% CI: -9,0; 7,6]	-0 [95% CI: -13,4; 6,5]			

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Różnica średnich skorygowana względem wartości początkowej i wieku, obliczona z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA. 3MSCT - ang. *3-minute stair climb test*; trzyminutowy test wchodzenia po schodach. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa zarówno przez 26 jak i przez 52 tygodnie, prowadzi do braku istotnych statystycznie ($p > 0,05$) w porównaniu do placebo, zmian wyniku uzyskanego w teście 3MSCT, wyrażonych zarówno w postaci bezwzględnej jak i względnej zmiany w stosunku do wartości początkowej. Należy jednak podkreślić, że podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo nastąpiło pogorszenie wyniku uzyskanego w teście 3MSCT po 12 miesiącach od rozpoczęcia badania, u chorych leczonych welmanazą alfa wynik ten uległ niewielkiej poprawie względem wartości początkowej [1]-[6].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w trzyminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT) – analiza post-hoc [1].

Punkt końcowy	Grupa wiekowa	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa średnia±SD	Grupa kontrolna placebo; średnia±SD	WMD [95% CI]#	Wartość p#
Bezwzględna zmiana wyniku uzyskanego w teście 3MSCT po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [stopnie/min.]	<18 lat	[1]	3,5±10,0 N=7	-2,3±5,4 N=5	5,8 [-3,92; 15,52]	>0,05
	≥18 lat	[1]	-1,9±6,7 N=8	-2,5±6,2 N=5	0,6 [-6,69; 7,89]	>0,05

#Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. 3MSCT - ang. *3-minute stair climb test*; trzyminutowy test wchodzenia po schodach.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic, pomiędzy leczeniem przez 52 tygodnie welmanazą alfa a stosowaniem placebo, w zakresie bezwzględnej zmiany wyniku uzyskanego w teście 3MSCT w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie pacjentów w wieku <18 jak również ≥18 lat. Wyniki liczbowe wskazują jednak wyraźnie, że stosowanie welmanazy alfa w grupie młodszych pacjentów (<18 lat) prowadzi do poprawy wyników testu 3MSCT oceniającego wydolność funkcjonalną pacjentów. W grupie starszych chorych (≥18 lat) lek prowadzi do spowolnienia pogorszenia wydolności funkcjonalnej pacjentów [1].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT [1].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana welmanaza alfa n (%); N=15	Grupa kontrolna placebo n (%); N=10	RR [95% CI]#	Wartość p#	NNT [95% CI]#
Poprawa wyniku uzyskanego w teście 3MSCT po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [%]	≥0%	[1]	8 (53,3)	3 (30,0)	1,78 [0,70; 5,34]	>0,05 0,414 [^]	-
	≥10%		4 (26,7)	1 (10,0)	2,67 [0,49; 16,75]	>0,05 0,615 [^]	-
	≥15%		2 (13,3)	1 (10,0)	1,33 [0,20; 9,61]	>0,05 1,0 [^]	-

#Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej. 3MSCT - ang. *3-minute stair climb test*; trzyminutowy test wchodzenia po schodach.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy grupami, w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących poprawę o co najmniej: 0%; 10% lub 15%, w wyniku uzyskanym w teście 3MSCT po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [1].

Ocena wydolności funkcjonalnej – test 6MWT - priorytetowy drugorzędowy punkt końcowy badania

Sześciominutowy test marszu (6MWT - ang. *6-minute walk test*) polega na pomiarze dystansu marszu z nawrotami na długim, prostym korytarzu (≥ 30 m), w swobodnym i dogodnym dla pacjenta tempie. Test ten pozwala ocenić submaksymalną wydolność wysiłkową odpowiadającą możliwości wykonania codziennych czynności. Wynik testu u zdrowych osób zależy od wieku i wynosi około 600 m u mężczyzn i 500 m u kobiet [118], [119]. Wydłużenie przebytego przez pacjenta dystansu wskazuje na poprawę wydolności wysiłkowej [1].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w sześciominutowym teście marszu (6MWT) – populacja FAS [1], [2], [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa N=15; średnia \pm SD	Grupa kontrolna placebo N=10; średnia \pm SD	MD* [95% CI]^	Wartość p^	
Zmiana wyniku uzyskanego w teście 6MWT po 52 tygodniach, względem wartości początkowej	bezwzględna [m]	[1], [6]	4,40 \pm 46,12	-4,60 \pm 40,79	7,35 [-30,76; 45,46]	0,692
		[2]	3,7 [95% CI: -20,3; 27,8]^	-3,6 [-33,1; 25,9]^	-	-
	względna [%]	[1]	1,17 \pm 9,78	-0,82 \pm 10,80	1,86 [-6,63; 11,12]	0,664
		[2]	0,6 [95% CI: -4,74; 6,32]^	-1,2 [95% CI: -7,63; 5,68]^	1,9 [-6,6; 11,1]	0,66

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Różnica średnich skorygowana względem wartości początkowej i wieku, obliczona z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA. 6MWT - ang. *6-minute walk test*; sześciominutowy test marszu. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa przez 52 tygodnie prowadzi do braku istotnych statystycznie ($p > 0,05$) w porównaniu do placebo, zmian wyniku uzyskanego w teście 6MWT, wyrażonych zarówno w postaci bezwzględnej jak i względnej zmiany w stosunku do wartości początkowej. Należy jednak podkreślić, że podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo nastąpiło pogorszenie wyniku uzyskanego w teście 6MWT po 12 miesiącach od rozpoczęcia badania, u chorych leczonych welmanazą alfa wynik ten uległ niewielkiej poprawie względem wartości początkowej [1]-[6].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w sześciominutowym teście marszu (6MWT) – analiza post-hoc [1], [2].

Punkt końcowy	Grupa wiekowa	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa średnia \pm SD	Grupa kontrolna placebo; średnia \pm SD	WMD [95% CI]^#	Wartość p#
Bezwzględna zmiana wyniku uzyskanego w teście 6MWT	<18 lat	[1], [2]	12,3 \pm 43,2 N=7	3,6 \pm 43,0 N=5	8,7 [-40,79; 58,19]	>0,05

Punkt końcowy	Grupa wiekowa	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa średnia±SD	Grupa kontrolna placebo; średnia±SD	WMD [95% CI]#	Wartość p#
po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [m]	≥18 lat	[1], [2]	-2,5±50,4 N=8	-12,8±41,6 N=5	10,3 [-42,65; 63,25]	>0,05
Względna zmiana wyniku uzyskanego w teście 6MWT po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [%]	<18 lat	[2]	2,0±7,8 N=7	1,2±9,4 N=5	0,8 [-8,93; 10,53]	>0,05
	≥18 lat	[2]	0,4±11,7 N=8	-2,8±12,8 N=5	3,2 [-10,33; 16,73]	>0,05

#Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. 6MWT - ang. *6-minute walk test*; sześciominutowy test marszu.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic, pomiędzy leczeniem przez 52 tygodnie welmanazą alfa a stosowaniem placebo, w zakresie bezwzględnej jak i względnej zmiany wyniku uzyskanego w teście 6MWT w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie pacjentów w wieku <18 jak również ≥18 lat. Wyniki liczbowe wskazują jednak, że stosowanie welmanazy alfa w grupie młodszych pacjentów (<18 lat) prowadzi do poprawy wyników testu 6MWT oceniającego wydolność funkcjonalną pacjentów. W grupie starszych chorych (≥18 lat) lek prowadzi do spowolnienia pogorszenia wydolności funkcjonalnej pacjentów [1], [2].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie poprawy wyniku uzyskanego w teście 6MWT [1].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana welmanaza alfa n (%); N=15	Grupa kontrolna placebo n (%); N=10	RR [95% CI]#	Wartość p#	NNT [95% CI]#
Poprawa wyniku uzyskanego w teście 6MWT po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [%]	≥0%	[1]	9 (60,0)	5 (50,0)	1,20 [0,60; 2,74]	>0,05 0,697^	-
	≥10%		2 (13,3)	1 (10,0)	1,33 [0,20; 9,61]	>0,05 1,0^	-
	≥15%		2 (13,3)	1 (10,0)	1,33 [0,20; 9,61]	>0,05 1,0^	-

#Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej. 6MWT - ang. *6-minute walk test*; sześciominutowy test marszu.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy grupami, w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących poprawę o co najmniej: 0%; 10% lub 15%, w wyniku uzyskanym w teście 6MWT po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [1].

Ocena funkcji płuc – parametr FVC% - priorytetowy drugorzędowy punkt końcowy badania

W celu oceny wpływu stosowanego leczenia na funkcje płuc prowadzi się analizę parametrów FVC (ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc) oraz FEV₁ (ang. *forced expiratory volume in 1 second*; natężona objętość wydechu pierwszosekundowa). Natężona pojemność życiowa płuc to największa objętość powietrza, jaką można wydmuchać z płuc podczas maksymalnego, szybkiego

wydechu, natomiast natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa to ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu. Wzrost skorygowanej względem wieku i wzrostu wartości FVC i FEV₁ oznacza poprawę funkcji płuc [115]. Wartość FVC% oraz FEV₁% oznaczają procent szacowanej prawidłowej wartości FVC i FEV₁. Szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*, PEF) określa maksymalne natężenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe podczas maksymalnie nasilonego wydechu. Wzrost wartości wymienionych powyżej parametrów oznacza poprawę funkcji płuc u pacjentów [1].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC% – populacja FAS [1], [2], [6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana welmanaza alfa N=12 [1], N=15 [2], N=14 [6]; średnia±SD	Grupa kontrolna placebo N=9 [1], [6]; N=15 [2], średnia±SD	MD* [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana wartości FVC% po 52 tygodniach, względem wartości początkowej	bezwzględna [% wartości należnej]	[1], [6]	8,17±9,85	2,00±12,61	5,91 [-4,78; 16,60]	0,278
		[2]	8,2 [95% CI: 1,8; 14,6]^	2,3 [95% CI: -6,2; 10,8]^	-	-
	względna [%]	[1]	11,37±13,13	1,92±15,40	8,40 [-6,06; 25,08]	0,269
		[2]	10,1 [95% CI: 1,32; 19,7]^	1,6 [95% CI: -9,5; 14,0]^	-	-

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Różnica średnich skorygowana względem wartości początkowej i wieku, obliczona z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA. FVC% - ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości należnej. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa przez 52 tygodnie prowadzi do braku istotnych statystycznie ($p > 0,05$) w porównaniu do placebo, zmian wartości FVC%, wyrażonych zarówno w postaci bezwzględnej jak i względnej zmiany w stosunku do wartości początkowej. Wartości liczbowe wskazują jednak na poprawę funkcji płuc mierzoną wartością natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej, wskutek leczenia welmanazą alfa [1]-[6].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC% – analiza post-hoc [1], [2].

Punkt końcowy	Grupa wiekowa	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa średnia±SD	Grupa kontrolna placebo; średnia±SD	WMD [95% CI]^	Wartość p#
Bezwzględna zmiana wartości FVC% po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [% wartości należnej]	<18 lat	[1]	14,2±8,7 N=6	8,0±4,2 N=4	6,2 [-3,09; 15,49]	>0,05
	≥18 lat	[1]	2,2±7,2 N=6	-2,8±15,5 N=5	5 [-8,82; 18,82]	>0,05

Punkt końcowy	Grupa wiekowa	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa średnia±SD	Grupa kontrolna placebo; średnia±SD	WMD [95% CI]#	Wartość p#
Względna zmiana wartości FVC% po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [%]	<18 lat	[2]	20,5±11,2 N=6	9,5±5,6 N=4	11,00 [-1,01; 23,01]	>0,05
	≥18 lat	[2]	2,3±7,5 N=6	-4,1±18,7 N=5	6,4 [-9,82; 22,62]	>0,05

#Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. FVC% - ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości należnej.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic, pomiędzy leczeniem przez 52 tygodnie welmanazą alfa a stosowaniem placebo, w zakresie bezwzględnej jak i względnej zmiany wartości FVC% w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie pacjentów w wieku <18 jak również ≥18 lat. Wyniki liczbowe wskazują jednak, że stosowanie welmanazy alfa w grupie młodszych pacjentów (<18 lat) prowadzi do większej poprawy wartości FVC% niż w grupie starszych chorych (≥18 lat) [1], [2].

Tabela 14. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie poprawy parametru FVC% [1].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa n (%); N=12	Grupa kontrolna placebo n (%); N=9	RR [95% CI]#	Wartość p#	NNT [95% CI]#	
Poprawa parametru FVC% po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [%]	[1]	≥0%	11 (91,7)	8 (88,9)	0,92 [0,57; 1,58]	>0,05 1,0 [^]	-
		≥10%	6 (50,0)	2 (22,2)	2,00 [0,60; 7,80]	>0,05 0,367 [^]	-
		≥15%	4 (33,3)	1 (11,1)	2,67 [0,49; 16,75]	>0,05 0,338 [^]	-

#Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej. FVC% - ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości należnej.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy grupami, w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących poprawę parametru FVC% o co najmniej: 0%; 10% lub 15%, po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [1].

Ocena funkcji płuc – pozostałe analizowane parametry

Tabela 15. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC, FEV₁, FEV₁% i PEF – populacja FAS [1], [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa N=12; średnia±SD	Grupa kontrolna placebo N=9; średnia±SD	MD* [95% CI]^	Wartość p^	
Bezwzględna zmiana parametru po 52 tygodniach, względem wartości początkowej	FVC [l]	[1], [6]	0,40±0,41	0,11±0,5	0,27 [-0,14; 0,68]	0,202
	FEV₁ [l]	[1], [6]	0,32±0,34	0,2±0,12	0,06 [-0,18; 0,31]	0,608
	FEV₁% [%]	[1], [6]	6,50±8,66	4,44±4,69	1,77 [-5,20; 8,74]	0,618
	PEF [l/s]	[1], [6]	1,00±0,9	0,68±0,87	0,09 [-0,73; 0,90]	0,837

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Różnica średnich skorygowana względem wartości początkowej i wieku, obliczona z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA. FVC - ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc. FEV₁ - ang. *forced expiratory volume in 1 second*; natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. FEV₁% - FEV₁ wyrażona jako % wartości należnej. PEF - ang. *peak expiratory flow*; szczytowy przepływ wydechowy. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic, pomiędzy leczeniem przez 52 tygodnie welmanazą alfa a stosowaniem placebo, w zakresie bezwzględnej zmiany wartości: natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), w tym wyrażonej również jako % wartości należnej (FEV₁%) i szczytowego przepływu wydechowego (PEF), w stosunku do wartości początkowej [1], [6]. Względne zmiany w stosunku do wartości początkowej analizowanych parametrów funkcji płuc po 52 tygodniach terapii welmanazą alfa w porównaniu z placebo, również nie wykazały istotności statystycznej [1].

Ocena funkcji motorycznych

Test *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency* (BOT-2) pozwala na ocenę poziomu koordynacji motorycznej. W czterech domenach ocenia się małą motorykę oraz dużą motorykę (koordynację manualną i koordynację ciała oraz siłę i zręczność). Wyniki uzyskane w poszczególnych podtestach są sumowane i podawane jako wynik dla poszczególnych domen. Wyższy wynik testu skorygowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji motorycznych [120].

Tabela 16. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji motorycznych mierzona zmianą wyniku w teście BOT-2 – populacja FAS [1], [2], [6].

Punkt końcowy	Podtest w teście BOT-2	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa N=15; średnia±SD	Grupa kontrolna placebo N=9; średnia±SD	MD* [95% CI]^	Wartość p^
Bezwzględna zmiana wyniku w teście BOT-2 po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [punkty]	ogółem	[1], [2], [6]	6,4±13,38	-0,33±9,59	4,54 [-4,86; 13,94]	0,344
	szybkość biegu i zręczność	[1], [6]	-0,07±3,03	-0,78±1,48	0,0 [-2,17; 2,16]	0,998
	koordynacja ciała	[1]	0,93±5,18	-3,0±5,24	2,59 [-2,04; 7,22]	0,272
		[6]	0,93±5,18	0,80±5,24		
	mała motoryka	[1], [6]	2,73±6,39	1,33±5,59	2,31 [-2,86; 7,48]	0,381
	koordynacja manualna	[1]	2,8±6,46	2,11±4,34	-0,65 [-5,33; 4,04]	0,787
[6]		2,8±6,46	-0,1±3,38			
Względna zmiana wyniku w teście BOT-2 po 52 tygodniach [%]	ogółem	[2]	12,2±20,6	3,5±14,2	8,7 [-5,99; 23,99]**	>0,05**

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Różnica średnich skorygowana względem wartości początkowej i wieku, obliczona z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA. **wartości obliczone przez Autorów Analizy. BOT-2 - test *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency*. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic, pomiędzy leczeniem przez 52 tygodnie welmanazą alfa a stosowaniem placebo, w zakresie bezwzględnej zmiany zarówno ogólnego wyniku testu BOT-2 jak również wyników poszczególnych podtestów BOT-2, w stosunku do wartości początkowej [1]-[6]. Względne zmiany w stosunku do wartości początkowej wyników uzyskanych w poszczególnych podtestach testu BOT-2, jak również ogólnego wyniku testu BOT-2 po 52 tygodniach terapii welmanazą alfa w porównaniu z placebo, również nie wykazały istotności statystycznej [1], [2].

Ocena funkcji poznawczych

Do oceny funkcji poznawczych w alfa-mannozydozie stosowany jest test Leiter-R. Stosowany w grupie wiekowej dzieci/młodzieży od 3 do 15 lat [121] lub według innych źródeł w wieku 2-21 lat [1]. Jest to niewerbalny test inteligencji, stosowany w praktyce psychologicznej do diagnozy intelektu. Skala ta jest szczególnie przydatna do badania dzieci, z którymi kontakt werbalny jest utrudniony lub niemożliwy, nie wymaga bowiem od nich ani używania, ani rozumienia mowy. Test Leiter-R jest wykorzystywany do oceny zdolności intelektualnych, pamięci i uwagi i dzieli się na dwie główne części: ocena uwagi i pamięci (ang. *attention and memory*) służąca oszacowaniu całkowitego ilorazu inteligencji oraz ocena wizualizacji i rozumowania (ang. *visualization and reasoning*) służąca oszacowaniu całkowitej inteligencji [1]. Skala Leitera (polska wersja z 1993 roku – P-93) składa się z 52 zadań uporządkowanych według

stopnia trudności ustalonego w badaniach standaryzacyjnych. Zadania pogrupowane są po cztery, tworząc serie od A do M. Badany ma odtworzyć, przy pomocy klocków, układ określony przez informacje zawarte we wzorze narysowanym na pasku kartonu. Wyższy wynik testu skorygowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji poznawczych [121].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji poznawczych mierzona zmianą wyniku w teście Leiter-R – populacja FAS [1], [2], [6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana welmanaz a alfa N=15; średnia±SD	Grupa kontroln a placebo N=10; średnia±SD	MD*/WMD [95% CI]	Wartość p
Bezwzględna zmiana wyniku w teście Leiter-R po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [lata]	całkowita równoważność wieku w zakresie uwagi i pamięci (ang. <i>total equivalence age attention and memory</i>)	[1], [2], [6]	0,02±1,41	0,11±1,02	-0,18 [-1,09; 0,73]^	0,681^
	całkowita równoważność wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania (ang. <i>total equivalence age visualization and reasoning</i>)	[1], [2], [6]	0,17±0,71	0,16±0,65	-0,04 [-0,57; 0,48]^	0,864^
Względna zmiana wyniku w teście Leiter-R po 52 tygodniach, [%]	całkowita równoważność wieku w zakresie uwagi i pamięci (ang. <i>total equivalence age attention and memory</i>)	[2]	5,6±23,0	3,8±14,6	1,8 [-14,31; 17,91]**	>0,05**
	całkowita równoważność wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania (ang. <i>total equivalence age visualization and reasoning</i>)	[2]	5,6±13,7	3,3±8,2	2,3 [-7,19; 11,79]**	>0,05**

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Różnica średnich skorygowana względem wartości początkowej i wieku, obliczona z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA. **wartości obliczone przez Autorów Analizy. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic, pomiędzy leczeniem przez 52 tygodnie welmanazą alfa a stosowaniem placebo, w zakresie bezwzględnej zmiany wyników uzyskanych w teście Leiter-R, w stosunku do wartości początkowej [1]-[6]. Względne zmiany w stosunku do wartości początkowej wyników uzyskanych w teście Leiter-R po 52 tygodniach terapii welmanazą alfa w porównaniu z placebo, również nie były istotne statystycznie [1], [2].

Ocena stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym

W celu oceny patologicznych zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu alfa-mannozydozy, analizowane jest stężenie specyficznych biomarkerów do których należą: białko tau, białko neurofilamentu (ang. *neurofilament protein*; NFLp) oraz kwaśne białko włókienkowe (ang. *glial*

fibrillary acidic protein; GFAP). Redukcja poziomu powyższych białek w płynie mózgowo-rdzeniowym, będących markerami zmian patologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i/lub neurodegeneracji, oznacza poprawę [123]-[125].

Tabela 18. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym – populacja FAS [1], [2], [6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana welmanaza alfa N=15; średnia±SD	Grupa kontrolna placebo N=10; średnia±SD	MD* [95% CI]^	Wartość p^
Bezwzględna zmiana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym po 52 tygodniach, względem wartości początkowej	oligosacharydów [μmol/l]	[1], [2], [6]	-0,4±1,2	-0,5±0,9	0,06 [-0,82; 0,93]	0,897
	białka tau [ng/l]	[1], [2], [6]	-61±117,5	-60,1±70,2	32,48 [-39,01; 103,96]	0,356
	białka neurofilamentu (NFLp) [ng/l]	[1], [2], [6]	-15,3±87,2	-112±598	-35,09 [-188,3; 118,09]	0,639
	kwaśnego białka włókiennkowego (GFAP) [ng/l]	[1], [2], [6]	107,3±187,6	141±231,9	-46,85 [-218,1; 124,38]	0,575

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Różnica średnich skorygowana względem wartości początkowej i wieku, obliczona z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic, pomiędzy leczeniem przez 52 tygodnie welmanazą alfa a stosowaniem placebo, w zakresie bezwzględnej zmiany stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym: oligosacharydów, białka tau, białka neurofilamentu (NFLp) i kwaśnego białka włókiennkowego (GFAP), w stosunku do wartości początkowej [1]-[6]. Względne zmiany w stosunku do wartości początkowej powyższych markerów po 52 tygodniach terapii welmanazą alfa w porównaniu z placebo, również nie wykazały istotności statystycznej [1], [2].

Ocena słuchu

Ocena słuchu dokonywana była z zastosowaniem metody audiometrii tonalnej (ang. *pure tone audiometry*; PTA), w której bada się przewodnictwo powietrzne i kostne prawego i lewego ucha. Zmniejszenie wartości ocenianych parametrów oznacza poprawę [115].

Tabela 19. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena słuchu mierzona zmianą wartości przewodnictwa kostnego i powietrznego – populacja FAS [1], [2], [6].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana welmanaza alfa N=15; średnia±SD	Grupa kontrolna placebo N=10; średnia±SD	MD* [95% CI]^	Wartość p^
Bezwzględna zmiana wyniku po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [dBHL]	przewodnictwo powietrzne lewego ucha	[1], [2], [6]	0,95±8,03	0,76±7,83	1,44 [-4,62; 7,50]	0,626
	przewodnictwo powietrzne prawego ucha	[1], [2], [6]	1,94±11,34	-1,89±8,99	4,58 [-4,64; 13,81]	0,313
	przewodnictwo kostne lepszego ucha	[1], [2], [6]	2,36±5,21 N=14	0,13±5,89 N=10	2,87 [-1,68; 7,42]	0,217

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; *Różnica średnich skorygowana względem wartości początkowej i wieku, obliczona z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA. dBHL – decybele progu słyszalności (ang. *hearing level*). Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy leczeniem przez 52 tygodnie welmanazą alfa a stosowaniem placebo, w zakresie bezwzględnej zmiany wyników audiometrii tonalnej (przewodnictwo powietrzne prawego i lewego ucha oraz przewodnictwo kostne lepszego ucha) w stosunku do wartości początkowej [1]-[6]. Względne zmiany w stosunku do wartości początkowej powyższych parametrów po 52 tygodniach terapii welmanazą alfa w porównaniu z placebo również nie wykazały istotności statystycznej [1], [2].

Ocena jakości życia

W ocenie jakości życia wykorzystano kwestionariusze CHAQ i EQ-5D-5L. Kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *EuroQol five dimensions questionnaire*) obejmuje ocenę 5 domen: zdolności poruszania się, sprawności w dbaniu o siebie, codziennej aktywności, odczuwania bólu/ dyskomfortu i odczuwania lęku/ depresji. Każda z domen jest określana jako: brak problemów, pewne problemy, duże/ bardzo nasilone problemy. Wyższy wynik uzyskany przez pacjenta oznacza poprawę jakości życia [127]. Kwestionariusz EQ-5D-5L był już wykorzystywany w ocenie jakości życia pacjentów z lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi oraz stosowanej w nich enzymatycznej terapii zastępczej [129]. Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka CHAQ (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*) zawiera dwa wskaźniki: dyskomfortu i niepełnosprawności. Wskaźnik niepełnosprawności składa się z 30 pytań zgrupowanych w 8 domen, w których przynajmniej jedno pytanie odnosi się wyłącznie do dzieci. Niepełnosprawność oceniana jest w dziedzinach: ubieranie, chodzenie, jedzenie, higiena, aktywność, chwytanie, zasięg i łapanie. Na każde pytanie są cztery warianty odpowiedzi punktowane od 0 do 3, gdzie 0 oznacza wykonanie czynności bez problemu, 3 – niezdolność do wykonania czynności. Wskaźnik jest wyliczany jako średnia z 8 najwyższych ocen z każdej kategorii. Dyskomfort ocenia się na podstawie nasilenia bólu, mierzonego na 100-milimetrowej skali VAS (ang. *visual analogue scale*; wizualna skala analogowa). Zmniejszenie wyniku wskaźnika niesprawności oraz oceny w skali VAS oznacza poprawę. Kwestionariusz może być zastosowany u dzieci w każdym wieku. W przypadku dzieci poniżej 8. roku życia kwestionariusz powinien

wypełnić opiekun [128]. Kwestionariusz CHAQ był już wykorzystywany w ocenie jakości życia pacjentów z lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi [126].

Tabela 20. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia mierzona zmianą wyniku EQ-5D-5L i CHAQ – populacja FAS [1], [2], [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa N=15; średnia±SD	Grupa kontrolna placebo N=10; średnia±SD	WMD [95% CI]#	Wartość p#	
Ocena według kwestionariusza CHAQ						
Bezwzględna zmiana wyniku po 52 tygodniach, względem wartości początkowej	wskaźnik niesprawności	[1], [2], [6]	-0,01 ± 0,32 N=15	0,18 ± 0,36 N=10	-0,19 [-0,46; 0,08]	>0,05
	ocena bólu w skali VAS	[1], [2], [6]	0,19 ± 0,69 N=14	0,15 ± 0,71 N=9	0,04 [-0,54; 0,62]	>0,05
	ocena ogólna w skali VAS	[1], [6]	0,51 ± 0,93 N=14	0,44 ± 0,62 N=10	0,07 [-0,59; 0,73]	>0,05
Ocena według kwestionariusza EQ-5D-5L						
Bezwzględna zmiana wyniku po 52 tygodniach, względem wartości początkowej	ocena w skali VAS	[1], [6]	2,0 ± 17,95 N=14	3,7 ± 15,71 N=10	-1,7 [-15,55; 12,15]	>0,05
	wskaźnik EQ-5D-5L	[1], [2], [6]	0,04 ± 0,09 N=14	0,03 ± 0,16 N=8	0,01 [-0,09; 0,11]	>0,05

#Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. EQ-5D-5L - ang. *EuroQol five dimensions questionnaire*; kwestionariusz oceny jakości życia. CHAQ - ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*; kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy leczeniem przez 52 tygodnie welmanazą alfa a stosowaniem placebo, w zakresie zmiany oceny jakości życia przeprowadzonej w oparciu o kwestionariusz CHAQ i EQ-5D-5L, w stosunku do wartości początkowej [1]-[6].

Zmiana stężenia IgG

Oznaczenie poziomu IgG w surowicy pacjentów z alfa-mannozydozą ma na celu ocenę niedoborów odporności i jest uznany za zastępczym punktem końcowym w chorobach przebiegających z niedoborem przeciwciał [130].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia IgG – populacja FAS [1], [2].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa N=15; średnia* [95% CI]	Grupa kontrolna placebo N=10; średnia* [95% CI]^	MD* [95% CI]^	Wartość p^
Bezwzględna zmiana stężenia IgG po 52 tygodniach, względem wartości początkowej [g/l]	[1], [2]	3,59 [2,75; 4,43]	0,12 [-0,91; 1,16]	3,47 [2,12; 4,81]	<0,0001

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej; * Różnica średnich/średnia skorygowana względem wartości początkowej i wieku, obliczona z zastosowaniem analizy kowariancji ANCOVA. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa przez 52 tygodnie prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do placebo, wzrostu stężenia IgG w osoczu, wyrażonego w postaci bezwzględnej zmiany w stosunku do wartości początkowej [1], [2].

Odpowiedź na leczenie welmanazą alfa (analiza *post-hoc*)

W ramach badania rhLAMAN-5 przeprowadzono również analizę odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, z zastosowaniem nowoopracowanego modelu [3]. Uwzględniając dane literaturowe dla chorób spichrzeniowych oraz dotychczasowe wyniki badań z zastosowaniem welmanazy alfa, wyróżniono 3 domeny wraz z kryteriami odpowiedzi na leczenie, dla których jako minimalną, istotną klinicznie różnicę dla pacjentów z alfa-mannozydozą przyjęto:

- dla domeny farmakodynamicznej - stężenie oligosacharydów $\leq 4 \mu\text{mol/l}$;
- dla domeny funkcjonalnej: zwiększenie o co najmniej 7 liczby pokonanych schodów w teście 3MSCT lub wydłużenie o co najmniej 30 metrów dystansu w teście 6MWT lub wzrost o 10% wartości %FVC;
- dla domeny związanej z jakością życia: obniżenie o 0,13 wartości w kwestionariuszu CHAQ (dla wskaźnika niesprawności) lub obniżenie o 8,2% nasilenia bólu w skali w kwestionariuszu CHAQ.

Odpowiedź na leczenie w jednej domenie była definiowana jako uzyskanie minimalnej istotnej klinicznie poprawy w co najmniej jednym parametrze danej domeny; za pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie uznawano chorych w odpowiedzią w co najmniej dwóch domenach [3].

Tabela 22. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odpowiedź na leczenie – populacja FAS [3].

Punkt końcowy	Grupa badana welmanaza alfa N=15	Grupa kontrolna placebo N=10	RR [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie w domenie farmakodynamicznej, n (%)	15 (100)	2 (20)	5,00 [1,88; 17,11]	<0,05	2 [2; 3]
Odpowiedź na leczenie w domenie funkcjonalnej, n (%)	9 (60)	3 (30)	2,00 [0,82; 5,9]	>0,05	-
Odpowiedź na leczenie w domenie jakości życia, n (%)	6 (40)	4 (40)	1,00 [0,52; 2,08]	>0,05	-
Ogólna odpowiedź na leczenie, n (%)	13 (87)	3 (30)	2,89 [1,34; 8,15]	<0,05	2 [2; 6]
Odpowiedź na leczenie w 3 domenach, n (%)**	2 (13)	0 (0)	Peto OR=5,69 [0,32; 102,41]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; **domenie farmakodynamicznej, funkcjonalnej i jakości życia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy welmanazy alfa, w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi w domenie farmakodynamicznej oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie (odpowiedzi w ≥ 2 domenach), w okresie obserwacji wynoszącym 12

miesiący [3]. Parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, że stosowanie welmanazy alfa zamiast placebo spowoduje, że 1 pacjent na 2 chorych uzyska:

- odpowiedź na leczenie w domenie farmakodynamicznej,
 - ogólną odpowiedź na leczenie,
- w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (52 tygodnie).

Przeprowadzone obliczenia nie wykazały istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w domenie funkcjonalnej, jakości życia oraz wszystkich trzech domenach jednocześnie [3].

Dodatkowo, w abstrakcie konferencyjnym Hendriksz i wsp. 2020 [4] przedstawiono analizę odpowiedzi na leczenie welmanazą alfa wśród pacjentów uczestniczących w badaniu rhLAMAN-05 z zastosowaniem odmiennych od badania głównego metod oceny i definicji jej występowania.

Jako odpowiadających na leczenie w publikacji Hendriksz i wsp. 2020 [4] sklasyfikowano również pacjentów osiągających stabilizację choroby definiowaną jako poprawa danego parametru w zakresie funkcjonalności i jakości życia powyżej wartości wyjściowej, niezależnie od osiągnięcia minimalnej klinicznie istotnej różnicy.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odpowiedź na leczenie [4].

Punkt końcowy	Grupa badana welmanaza alfa	Grupa kontrolna placebo
Odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach terapii (faza główna badania), [%]	93	0

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy welmanazy alfa, w porównaniu z placebo, wiąże się z wyższym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie definiowanej jako poprawa danego parametru w zakresie funkcjonalności i jakości życia powyżej wartości wyjściowej, niezależnie od osiągnięcia minimalnej klinicznie istotnej różnicy.

W fazie przedłużonej, po medianie obserwacji 29,3, badania odsetki odpowiedzi na leczenie wynosiły:

- pacjenci wcześniej leczeni i kontynuujący terapię welmanazą alfa: 92%,
- pacjenci otrzymujący placebo w fazie głównej badania, którzy przeszli na leczenie welmanazą alfa (N = 9): 100%.

Uzyskane wyniki wskazują, iż welmanaza alfa pozwala na poprawę stanu zdrowia pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy, także w zakresie stabilizacji choroby (poprawa

danego parametru w zakresie funkcjonalności i jakości życia powyżej wartości wyjściowej, niezależnie od osiągnięcia minimalnej klinicznie istotnej różnicy).

ANALIZA SKUTECZNOŚCI WELMANAZY ALFA W LECZENIU PACJENTÓW Z ALFA-MANNOZYDOZĄ. UCZESTNICZĄCYCH W FAZACH PRZEDŁUŻONYCH BADANIA rhLAMAN-05 [1]-[6]

Spośród 25 pacjentów zrandomizowanych do badania rhLAMAN-05 [1]-[6], dane z długofalowego okresu obserwacji w ramach badań rhLAMAN-07 [53]-[54] oraz rhLAMAN-09 [55]-[56] dostępne były dla 23 chorych leczonych welmanazą alfa [2]; w tym wyniki po 12-18 miesiącach dla osób otrzymujących wcześniej placebo i 24-36 miesiącach dla pacjentów stosujących welmanazę alfa od początku, w ramach badania rhLAMAN-05 [1]-[6].

Tabela 24. Długofalowa skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy, uczestniczącymi w badaniu rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych [2].

Punkt końcowy	Parametr/Okres obserwacji	Grupa badana I welmana alfa średnia±SD lub [95% CI]	Grupa badana II welmana alfa po uprzednim stosowaniu placebo średnia±SD lub [95% CI]
Zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji (LO), względem wartości początkowej	względna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji [%]	-62,9 [-85,9; -40,0] N=13 p<0,05*	-55,7 [-76,4; -34,9] N=9 p<0,05*
Zmiana wyniku uzyskanego w teście 3MSCT w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, względem wartości początkowej	względna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji [%]	3,9 [-5,5; 13,2] N=13 p>0,05*	9,0 [-10,3; 28,3] N=9 p>0,05*
Zmiana wyniku uzyskanego w teście 6MWT w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, względem wartości początkowej	bezwzględna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji w populacji ogólnej [m]	2,8 [-28,3; 34,0] N=13 p>0,05*	3,2 [-36,0; 42,5] N=9 p>0,05*
	względna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji w populacji ogólnej [%]	0,7 [-5,9; 7,3] N=13 p>0,05*	2,2 [-7,8; 12,3] N=9 p>0,05*
	bezwzględna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji w populacji <18 lat [m]	24,6±35,4 N=7	4,2±41,9 N=5
	względna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji w populacji <18 lat [%]	5,3±7,3 N=7	0,9±8,6 N=5
	bezwzględna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji w populacji ≥18 lat [m]	-22,5±58,7 N=6	2,0±67,8 N=4

Punkt końcowy	Parametr/Okres obserwacji	Grupa badana I welmanaza alfa średnia±SD lub [95% CI]	Grupa badana II welmanaza alfa po uprzednim stosowaniu placebo średnia±SD lub [95% CI]
	względna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji w populacji ≥18 lat [%]	-4,7±12,5 N=6	3,9±18,7 N=4
Zmiana wartości FVC% w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, względem wartości początkowej	bezwzględna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji w populacji ogólnej [% wartości należnej]	12,4 [2,3; 22,5] N=10 p<0,05*	4,0 [-13,7; 21,7] N=8 p>0,05*
	bezwzględna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji w populacji <18 lat [% wartości należnej]	23,8±10,1 N=5	10,0±8,6 N=4
	bezwzględna zmiana w czasie ostatniego okresu obserwacji w populacji ≥18 lat [% wartości należnej]	1,0±4,74 N=5	-2,0±29,5 N=4
	Względna zmiana stężenia IgG w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, względem wartości początkowej [%]	47,2 [30,2; 64,3] N=14 p<0,05*	37,3 [24,9; 49,7] N=9 p<0,05*

#pacjenci z grupy otrzymującej placebo w ramach badania rhLAMAN-05, przestawieni na leczenie welmanazą alfa w fazach przedłużonych (badaniach o akronimie rhLAMAN-07 lub rhLAMAN-09); *wartość p dla porównania względem wartości początkowych, na podstawie wartości 95% CI podanych w publikacji referencyjnej. FVC% - ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości należnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa prowadzi do istotnego statystycznie (p<0,05):

- obniżenia stężenia oligosacharydów w osoczu, wyrażonego w postaci względnej zmiany w ostatnim okresie obserwacji w porównaniu do wartości początkowej, zarówno w populacji pacjentów, leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy) jak również w populacji chorych przestawionych z leczenia placebo na terapię welmanazą alfa (okres leczenia 12-18 miesięcy),
- poprawy wartości FVC%, w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, wyrażonych w postaci bezwzględnej zmiany w stosunku do wartości początkowej, w populacji pacjentów, leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy),
- wzrostu stężenia IgG w osoczu, w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, wyrażonego w postaci względnej zmiany w stosunku do wartości początkowej, zarówno w populacji pacjentów, leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy) jak również w populacji chorych przestawionych z leczenia placebo na terapię welmanazą alfa (okres leczenia 12-18 miesięcy) [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:

- zmiany wyniku uzyskanego w teście 3MSCT w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, w postaci względnej zmiany w porównaniu do wartości początkowej, zarówno w populacji pacjentów leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy) jak również w populacji chorych przestawionych z leczenia placebo na terapię welmanazą alfa (okres leczenia 12-18 miesięcy),
- zmiany wyniku uzyskanego w teście 6MWT w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, w postaci względnej jak i bezwzględnej zmiany w porównaniu do wartości początkowej, zarówno w populacji pacjentów leczonych analizowaną interwencją w ramach badania rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych (okres leczenia 24-36 miesięcy) jak również w populacji chorych przestawionych z leczenia placebo na terapię welmanazą alfa (okres leczenia 12-18 miesięcy),
- zmiany wartości FVC%, w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, wyrażonych w postaci bezwzględnej zmiany w stosunku do wartości początkowej, w populacji chorych przestawionych z leczenia placebo na terapię welmanazą alfa (okres leczenia 12-18 miesięcy) [2].

Porównanie długofalowych danych uzyskanych dla pacjentów leczonych welmanazą alfa, wskazuje na liczbowo lepsze wyniki w populacji pediatrycznej w porównaniu do dorosłych chorych w teście 6MWT oraz %FVC, co może wskazywać, że wcześniejsze rozpoczęcie stosowania leku wiąże się z większą poprawą ocenianych parametrów [2].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W PORÓWNANIU DO PLACEBO, W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ – NA PODSTAWIE BADANIA RCT

W analizie profilu bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i byli analizowani zgodnie z aktualnie przyjmowanym leczeniem. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy (52 tygodnie), w tym czasie chorzy otrzymali od 48 do 55 infuzji welmanazy alfa w dawce 1 mg/kg m.c. Stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*), definiowane jako liczba przyjętych infuzji leku wynosiła >90% u wszystkich pacjentów [1], [2].

Tabela 25. Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ogólny profil bezpieczeństwa [1], [2].

Punkt końcowy	Grupa badana welmanaza alfa N=15; n (%)	Grupa kontrolna placebo N=10; n (%)	RR [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane ogółem	15 (100)	9 (90)	1,11 [0,82; 1,63]	>0,05	-
Działania niepożądane ogółem (ang. <i>treatment-related</i>)	7 (46,7)	5 (50)	0,93 [0,42; 2,24]	>0,05	-
Zgony	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Zgony związane z leczeniem	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	5 (33,3)	0 (0)	Peto OR = 7,389 [1,041; 52,455]	<0,05	3 [1; 102]
Ciężkie działania niepożądane	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR = 5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Poważne zdarzenia niepożądane	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR = 5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0)	0 (0)	-	-	-

*Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy welmanazy alfa, w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy [1], [2]. Parametr NNH wyniósł 3, co oznacza, że stosowanie welmanazy alfa zamiast placebo spowoduje, że u 1 pacjenta na 3 chorych wystąpi ciężkie zdarzenie niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (52 tygodnie).

Przeprowadzone obliczenia nie wykazały istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń lub działań niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych [1], [2]. Podczas trwania badania nie raportowano zgonów, jak również zdarzeń/działania niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia [1], [2].

Podczas terapii welmanazą alfa zanotowano 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych do których należały: sepsa, obrzęk stawu, zniekształcenie stawu kolanowego i zespół Sjogrena uznane za niezwiązane ze stosowanym lekiem oraz ostra niewydolność nerek o umiarkowanym nasileniu, która została uznana jako działanie niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem [1], [2], [6]. Raportowany przypadek sepsy stanowił jedyne poważne zdarzenie niepożądane w badaniu [1].

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy - poszczególne zdarzenia/działania niepożądane raportowane w trakcie leczenia u ≥ 2 pacjentów [1].

Punkt końcowy	Grupa badana welmanaza alfa N=15; n (%)	Grupa kontrolna placebo N=10; n (%)	RR [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Infekcje i zarażenia pasożytnicze					
Ogółem	13 (86,7)	7 (70,0)	1,24 [0,81; 2,23]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	10 (66,7)	7 (70,0)	0,95 [0,55; 1,80]	>0,05	-
Zakażenie dróg moczowych	1 (6,7)	1 (10,0)	0,67 [0,08; 6,04]	>0,05	-
Zapalenie ucha	2 (13,3)	1 (10)	1,33 [0,20; 9,61]	>0,05	-
Ostre zapalenie migdałków	2 (13,3)	0 (0)	Peto OR=5,69 [0,32; 102,41]	>0,05	-
Grypa	2 (13,3)	0 (0)	Peto OR=5,69 [0,32; 102,41]	>0,05	-
Zapalenie żołądka i jelit	2 (13,3)	0 (0)	Peto OR=5,69 [0,32; 102,41]	>0,05	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Ogółem	9 (60,0)	8 (80 ,0)	0,75 [0,43; 1,34]	>0,05	-
Wymioty	3 (20,0)	4 (40,0)	0,50 [0,15; 1,68]	>0,05	-
Biegunka	2 (13,3)	3 (30,0)	0,44 [0,10; 1,94]	>0,05	-
Ból zębów	2 (13,3)	0 (0)	Peto OR=5,69 [0,32; 102,41]	>0,05	-
Zaparcia	1 (6,7)	1 (10,0)	0,67 [0,08; 6,04]	>0,05	-
Próchnica zębów	1 (6,7)	1 (10,0)	0,67 [0,08; 6,04]	>0,05	-
Nudności	1 (6,7)	1 (10,0)	0,67 [0,08; 6,04]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Ogółem	6 (40,0)	7 (70,0)	0,57 [0,26; 1,22]	>0,05	-
Gorączka	6 (40,0)	5 (50,0)	0,80 [0,34; 1,99]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	1 (6,7)	1 (10,0)	0,67 [0,08; 6,04]	>0,05	-
Zmęczenie	1 (6,7)	1 (10,0)	0,67 [0,08; 6,04]	>0,05	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Ogółem	7 (46,7)	5 (50,0)	0,93 [0,42; 2,24]	>0,05	-
Ból stawów	3 (20,0)	1 (10,0)	2,00 [0,34; 13,18]	>0,05	-
Ból kończyn	1 (6,7)	1 (10,0)	0,67 [0,08; 6,04]	>0,05	-
Ból pleców	2 (13,3)	1 (10,0)	1,33 [0,20; 9,61]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego					

Punkt końcowy	Grupa badana welmanaza alfa N=15; n (%)	Grupa kontrolna placebo N=10; n (%)	RR [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Ogółem	6 (40,0)	5 (50,0)	0,80 [0,34; 1,99]	>0,05	-
Ból głowy	5 (33,3)	3 (30,0)	1,11 [0,37; 3,64]	>0,05	-
Zawroty głowy	1 (6,7)	2 (20,0)	0,33 [0,05; 2,31]	>0,05	-
Omdlenia	2 (13,3)	0 (0)	Peto OR=5,69 [0,32; 102,41]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Ogółem	4 (26,7)	2 (20,0)	1,33 [0,35; 5,61]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	1 (6,7)	1 (10,0)	0,67 [0,08; 6,04]	>0,05	-
Zaburzenia układu immunologicznego					
Ogółem	2 (13,3)	2 (20,0)	0,67 [0,13; 3,42]	>0,05	-
Nadwrażliwość	2 (13,3)	0 (0)	Peto OR=5,69 [0,32; 102,41]	>0,05	-
Zaburzenia ucha i błędnika					
Ogółem	0 (0)	3 (30,0)	0,065 [0,006; 0,730]	<0,05	4 [2; 20]
Dolegliwości uszne	0 (0)	2 (20,0)	0,074 [0,004; 1,325]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy, w porównaniu z placebo, prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń ze strony ucha i błędnika ogółem, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że stosowanie welmanazy alfa zamiast placebo spowoduje, że u 1 pacjenta na 4 chorych nie wystąpią zaburzenia ucha i błędnika, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (52 tygodnie). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek innych poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych [1].

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy - poszczególne działania niepożądane (ang. *treatment-related*) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana welmanaza alfa N=15; n (%)	Grupa kontrolna placebo N=10; n (%)	RR [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Ogółem	2 (13,3)	3 (30,0)	0,44 [0,10; 1,94]	>0,05	-
Biegunka	1 (6,7)	1 (10,0)	0,67 [0,08; 6,04]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana welmanaza alfa N=15; n (%)	Grupa kontrolna placebo N=10; n (%)	RR [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Wymioty	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Krwotok odbytniczy	0 (0)	1 (10,0)	Peto OR=0,082 [0,002; 4,485]	>0,05	-
Nudności	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Pęcherze w jamie ustnej	0 (0)	1 (10,0)	Peto OR=0,082 [0,002; 4,485]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Ogółem	1 (6,7)	2 (20,0)	0,33 [0,05; 2,31]	>0,05	-
Dreszcze	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Gorączka	1 (6,7)	2 (20,0)	0,33 [0,05; 2,31]	>0,05	-
Zaburzenia oka					
Ogółem	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Obrzęk powiek	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Podrażnienie oka	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Przekrwienie oka	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego					
Ogółem	1 (6,7)	3 (30,0)	0,22 [0,03; 1,36]	>0,05	-
Ból głowy	0 (0)	3 (30,0)	Peto OR=0,065 [0,006; 0,730]	<0,05	4 [2; 20]
Omdlenia	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Ogółem	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Ogółem	2 (13,3)	0 (0)	Peto OR=5,69 [0,32; 102,41]	>0,05	-
Nadmierna potliwość	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Pokrzywka	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Zaburzenia psychiczne					
Ogółem	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Zaburzenia psychiatryczne	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Zaburzenia serca					
Ogółem	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana welmanaza alfa N=15; n (%)	Grupa kontrolna placebo N=10; n (%)	RR [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Bradykardia	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Zaburzenia układu immunologicznego					
Ogółem	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Nadwrażliwość	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Ogółem	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-
Ostra niewydolność nerek	1 (6,7)	0 (0)	Peto OR=5,29 [0,10; 289,29]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Raportowane w badaniu działania niepożądane występowały w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy, w porównaniu z placebo prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia ryzyka wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że stosowanie welmanazy alfa zamiast placebo spowoduje, że u 1 pacjenta na 4 chorych nie wystąpi ból głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (52 tygodnie). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek innych poszczególnych działań niepożądanych [1].

W czasie badania nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie zmian w:

- parametrach hematologicznych,
- parametrach ocenianych w płynie mózgowo-rdzeniowym,
- parametrach biochemicznych krwi,
- parametrach moczu,
- parametrach życiowych,
- elektrokardiografii (za wyjątkiem zaburzeń u jednego pacjenta w grupie kontrolnej),
- parametrach związanych z wymiarami ciała,

w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie [1].

Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko leкови (ang. *anti-drug antibodies*; ADA)

Przed rozpoczęciem terapii u 3 pacjentów zrandomizowanych do grupy badanej i 5 do grupy kontrolnej stwierdzono obecność ADA. Po rozpoczęciu leczenia, u 3 chorych z grupy otrzymującej welmanazę alfa i 2 stosujących placebo potwierdzono jednokrotnie występowanie ADA. U wszystkich pacjentów poziom

ADA był w granicach punktu odcięcia; jedynie u jednej osoby leczonej welmanazą alfa poziom ADA był >80 U/ml i wystąpiła reakcja związana z infuzją [2].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOŻĄ – NA PODSTAWIE BADANIA RCT

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 otwarte, randomizowane badanie kliniczne II fazy o akronimie rhLAMAN-03, oceniające efektywność kliniczną welmanazy alfa, w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [7]-[11]. W badaniu o akronimie rhLAMAN-03 dziesięciu pacjentów w wieku od 7 do 17 lat zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących welmanazę alfa podawaną dożylnie raz na tydzień w dawkach: 25 j./kg (N=5) lub 50 j./kg (N=5), przez okres 12 miesięcy. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy. Badanie miało na celu ustalenie minimalnej efektywnej dawki welmanazy alfa. Na podstawie uzyskanych wyników uznano, że dawka 25 j./kg (odpowiadająca 0,8 mg/kg), po zaokrągleniu do dawki 1,0 mg/kg będzie stanowić zalecany schemat dawkowania w dalszych badaniach. Dawka 50 j./kg odpowiada dawce 1,6 mg/kg (a więc nieco wyższej od zalecanej w ChPL Lamzede® [51]). Ponieważ w badaniu o akronimie rhLAMAN-03 nie wykazano różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie welmanazy alfa stosowanej w obydwu dawkach oraz ze względu na zidentyfikowanie tylko jednego innego badania RCT, zdecydowano u uwzględnieniu wyników tego badania w analizie klinicznej.

Badanie opisano w postaci 5 referencji – jednej publikacji pełnotekstowej [7], 2 abstraktów konferencyjnych [8]-[9] oraz opisu podanego na stronach rejestrów badań klinicznych [10]-[11].

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki badania o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11] oraz charakterystykę włączonej do badania populacji zamieszczono w aneksie w rozdziale 14.3, natomiast punkty końcowe oceniane w badaniu wraz z ich definicjami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie rhLAMAN-03 [7].

Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie rhLAMAN-03
Skuteczność kliniczna
Główny punkt końcowy badania
Zmiana stężenia oligosacharydów w moczu w 52 tygodniu, względem wartości początkowej.
Zmiana parametru FVC (nateżona pojemność życiowa płuc) wyrażonego jako % wartości należnej (FVC%) w 52 tygodniu, względem wartości początkowej.
Zmiana wyniku sześciominutowego testu marszu (6MWT) oraz trzuminutowego testu wchodzenia po schodach (3MSCT) w 52 tygodniu, względem wartości początkowej.
Zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu w 52 tygodniu, względem wartości początkowej.
Zmiana wyniku testu Leiter-R służącego ocenie funkcji poznawczych w 52 tygodniu, względem wartości początkowej.
Zmiana stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym w 52 tygodniu, względem wartości początkowej.
Zmiana wyniku testu sprawności motorycznej BOT-2 (ang. <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>) podczas kolejnych wizyt, względem wartości początkowej.

Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie rhLAMAN-03	
Ocena słuchu z zastosowaniem metody audiometrii tonalnej (ang. <i>pure tone audiometry</i> ; PTA).	
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia/działania niepożądane.	
Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane.	
Reakcje związane z infuzją i obecność przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi.	

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ – NA PODSTAWIE BADANIA RCT

Dane z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono w oparciu o publikację pełnotekstową [7], dla 12-miesięcznego okresu obserwacji (52 tygodnie). W abstraktach konferencyjnych [8], [9] oraz na stronie rejestru badań klinicznych [11] przedstawiono wstępne wyniki badania. Na drugiej ze stron rejestrów badań klinicznych [10] nie podano wyników badania.

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie lub klinicznie różnic w ocenie skuteczności pomiędzy welmanazą alfa stosowaną w dawce 25 j./kg lub 50 j./kg, autorzy badania przedstawili wyniki spulwane dla obydwu grup.

Ocena wydolności funkcjonalnej

Tabela 29. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w trzyminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT) i sześciominutowym teście marszu (6MWT) [7].

Punkt końcowy	Welmanaza alfa*; średnia		Zmiana po 52 tygodniach względem wartości początkowej	Wartość p [^]
	Wartość początkowa; N=10	Po 52 tygodniach; N=9	MD [95% CI] [^]	
Wynik uzyskany w teście 3MSCT [liczba schodów]	156,7	187,9	30 [11,4; 48,6]	0,006
Wynik uzyskany w teście 6MWT [m]	444,5	513	60,4 [-11,7; 132,5]	0,09

*z uwagi na brak znamienych różnic pomiędzy stosowaniem welmanazy alfa w dawce 25 j./kg a 50 j./kg autorzy badania podali spulwane wyniki dla obydwu dawek. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

U 8 z 9 pacjentów uzyskano poprawę wyniku testu 3MSCT i 6MWT. Leczenie welmanazą alfa prowadziło do poprawy wydolności funkcjonalnej pacjentów, ocenianej w trzyminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT) i sześciominutowym teście marszu (6MWT). Istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę po 52 tygodniach terapii względem wartości początkowej, wykazano jednak tylko dla wyniku uzyskanego w teście 3MSCT [7].

Ocena funkcji płuc

Tabela 30. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC% [7].

Punkt końcowy	Welmanaza alfa*; średnia [95% CI]		Zmiana po 52 tygodniach względem wartości początkowej	Wartość p [^]
	Wartość początkowa; N=10	Po 52 tygodniach; N=9	MD [95% CI] [^]	
FVC% [%]	79,0 [61; 99]	87,9 [45; 120]	8,1 [-11; 27,1]	0,36

*z uwagi na brak znamienych różnic pomiędzy stosowaniem welmanazy alfa w dawce 25 j./kg a 50 j./kg autorzy badania podali spulwane wyniki dla obydwu dawek. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej. FVC% - ang. *forced vital capacity* (natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości należnej).

U 7 z 9 pacjentów obserwowano wzrost wartości natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej, natomiast u 2 chorych spadek wartości FVC%. Leczenie welmanazą alfa prowadziło do poprawy wydolności płuc, jednak efekt ten nie był istotny statystycznie ($p > 0,05$). Należy podkreślić, że wobec 8 pacjentów dokonane pomiary nie były optymalne z powodu braku współpracy przy ocenie analizowanego parametru [7].

Ocena stężenia oligosacharydów

Tabela 31. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów [7].

Punkt końcowy	Welmanaza alfa*; średnia		Zmiana po 52 tygodniach względem wartości początkowej	Wartość p [^]
	Wartość początkowa; N=10	Po 52 tygodniach; N=9	MD% [95% CI] [^]	
Stężenie oligosacharydów w osoczu [μmol/l]	9,5	0,72	-91,9% [-94,6%; -89,1%]	<0,001
Stężenie oligosacharydów w moczu [μmol/l]	726,8	299,7	-54,1% [-69,5%; -38,7%]	<0,001

*z uwagi na brak znamienych różnic pomiędzy stosowaniem welmanazy alfa w dawce 25 j./kg a 50 j./kg autorzy badania podali spulwane wyniki dla obydwu dawek. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Stosowanie welmanazy alfa przez 52 tygodnie prowadziło do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) spadku stężenia oligosacharydów w moczu i osoczu u pacjentów z alfa-mannozydozą. Spadek stężenia oligosacharydów następował wkrótce po rozpoczęciu leczenia i utrzymywał się podczas terapii [7].

Ocena funkcji poznawczych

Tabela 32. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji poznawczych mierzona zmianą wyniku w teście Leiter-R [7].

Punkt końcowy	Welmanaza alfa*; średnia [95% CI]		Zmiana po 52 tygodniach względem wartości początkowej	Wartość p [^]
	Wartość początkowa; N=10	Po 52 tygodniach; N=9	MD [95% CI] [^]	
Wynik uzyskany w teście Leiter-R skorygowany względem wieku [lata]	5,63 [3,0; 7,83]	6,04 [3,58; 8,25]	0,34 [-0,2; 0,8]	0,15

*z uwagi na brak znamienych różnic pomiędzy stosowaniem welmanazy alfa w dawce 25 j./kg a 50 j./kg autorzy badania podali spulowane wyniki dla obydwu dawek. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Uwzględniając definicję ICD-10, u 4 i 5 pacjentów występowała początkowo odpowiednio łagodna i umiarkowana niepełnosprawność umysłowa, a iloraz inteligencji mieścił się w zakresie 36-69. Podczas 12-miesięcznego leczenia welmanazą alfa obserwowano wzrost ogólnego wyniku w teście Leiter-R, będącego odpowiednikiem poprawy o 4 miesiące (wynik nieistotny statystycznie – $p > 0,05$). Obserwowano również podobny, nieistotny statystycznie wzrost wyniku we wszystkich poszczególnych podtestach skali Leiter-R [7].

Ocena stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym

Tabela 33. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym [7].

Punkt końcowy	Welmanaza alfa*; Średnia		Zmiana po 52 tygodniach względem wartości początkowej	Wartość p [^]
	Wartość początkowa; N=10	Po 52 tygodniach; N=9	MD% [95% CI] [^]	
Stężenie oligosacharydów w płynie mózgowo-rdzeniowym [$\mu\text{mol/l}$]	10,7	7,2	-25,7% [-44,3%; - 7,1%]	0,013
Białko tau w płynie mózgowo- rdzeniowym [ng/l]	711	556	-14,8% [-24,8; -4,9%]	0,009
Kwaśne białko włóknkowe (GFAp) w płynie mózgowo- rdzeniowym [ng/l]	846	571	32,5%	<0,001
Białko neurofilamentu (NFLp) [ng/l]	629	580	7%	<0,081

*z uwagi na brak znamienych różnic pomiędzy stosowaniem welmanazy alfa w dawce 25 j./kg a 50 j./kg autorzy badania podali spulowane wyniki dla obydwu dawek. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Stosowanie welmanazy alfa przez 12 miesięcy prowadziło do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) spadku stężenia oligosacharydów, białka tau i kwaśnego białka włóknkowego (GFAp) w płynie mózgowo-

rdzeniowym. Nie wykazano znamiennego statystycznie ($p > 0,05$) spadku stężenia białka neurofilamentu w płynie mózgowo-rdzeniowym [7].

Ocena słuchu

Przed rozpoczęciem badania, u wszystkich pacjentów raportowano utratę słuchu (w stopniu łagodnym do całkowitego). Nie podano dokładnych wyników oceny słuchu po zastosowanej terapii, za wyjątkiem informacji, że przy częstotliwości 500 Hz maksymalny próg przewodnictwa kostnego uległ poprawie, natomiast przy częstotliwości 2000 Hz uległ pogorszeniu [7].

Ocena funkcji motorycznych

W teście *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency* (BOT-2), w wyniku zastosowanego leczenia obserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku w następujących podtestach: mała motoryka – precyzja [(95% CI: -0,2; 6,2); $p = 0,04$]; sprawność manualna [(95% CI: 0,2; 3,4); $p < 0,03$]; koordynacja kończyny górnej [(95% CI: 0,4; 10,7); $p < 0,04$]; koordynacja bilateralna [(95% CI: 0,3; 4,3); $p < 0,03$]; szybkość biegu i zręczność [(95% CI: 1,7; 5,4); $p < 0,002$] [7].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ – NA PODSTAWIE BADANIA RCT

Spośród 10 pacjentów, dziewięciu ukończyło 12 miesięcy (52 tygodnie) leczenia; ostatecznie podano 508 z 512 możliwych infuzji leku [7].

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy [7].

Punkt końcowy	Welmanaza alfa; n (%) N=10
Reakcje związane z infuzją	2 (20*)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	3 (30*)

*Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Reakcje związane z infuzją obejmowały: dreszcze, wzrost temperatury ciała i ból głowy. Nie-ciężkie zdarzenia niepożądane charakteryzowały się łagodnym do umiarkowanego nasileniem i nie były związane z zastosowanym leczeniem. Obejmowały: łagodne infekcje, ból mięśni i stawów, ból głowy i planowane operacje. Cztery ciężkie zdarzenia niepożądane (3 niezwiązane z podawaniem leku) wystąpiły u 3 chorych, żadne z nich nie wystąpiło podczas podawania leku lub w godzinę po jego zakończeniu. Jedynym ciężkim działaniem niepożądanym potencjalnie związanym z podawaniem leku

był 1-2 minutowy epizod utraty przytomności z następującymi drgawkami, w 7 dni po ostatniej infuzji [7].

5.3. ANALIZA DŁUGOTERMINOWEJ EFEKTYWNOŚCI WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ – NA PODSTAWIE BADANIA NIERANDOMIZOWANEGO

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne o akronimie rhLAMAN-10, oceniające efektywność kliniczną welmanazy alfa, w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [12]-[37]. Pomimo niższej wiarygodności badania (non-RCT) zdecydowano o uwzględnieniu jego wyników w głównej części analizy klinicznej, ponieważ badanie o akronimie rhLAMAN-10 dostarcza danych dotyczących długoterminowej (do 48 miesięcy) oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania welmanazy alfa we wnioskowanej populacji. Dodatkowo, w ramach badania o akronimie rhLAMAN-10 dokonano zbiorczej oceny chorych uczestniczących wcześniej w badaniach o akronimach: rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05 i będących ich kontynuacją badań o akronimie rhLAMAN-07/ rhLAMAN-09, uwzględniając również chorych stosujących lek indywidualnie w ramach programu ang. „*compassionate use*”. Tym samym badanie o akronimie rhLAMAN-10 pozwala na zintegrowaną ocenę stosowania welmanazy alfa we wnioskowanej populacji, w grupie pacjentów uczestniczących w całym cyklu badań rhLAMAN [14], [24].

Do badania zakwalifikowano ogółem 33 pacjentów w wieku 6-35 lat, uczestniczących wcześniej w cyklu badań fazy I, II i III o akronimie rhLAMAN lub przyjmujących lek indywidualnie w ramach programu ang. „*compassionate use*”. Ponieważ analizowani chorzy, od momentu zakwalifikowania ich do poszczególnych badań o akronimie rhLAMAN leczeni byli w sposób ciągły welmanazą alfa, badanie o akronimie rhLAMAN-10 trwało tylko 1 tydzień i obejmowało podanie pojedynczej dawki welmanazy alfa (1 mg/kg m.c.), po której dokonywano oceny efektywności klinicznej. Wszyscy chorzy przed pojedynczym podaniem leku w ramach badania o akronimie rhLAMAN-10 byli leczeni welmanazą alfa przez okres od 12 do 48 miesięcy (średnia 29,3 miesiąca) w ramach wcześniejszych badań z cyklu rhLAMAN [12]-[37]. Dawkowanie welmanazy alfa było zgodne z zalecanym w ChPL Lamzede® [51] – wszyscy chorzy przez co najmniej 12 miesięcy otrzymywali lek w dawce 1 mg/kg; a ponad połowa (N=19; 57,6%) przez co najmniej 24 miesiące [14], [15]. Niektórzy z pacjentów uczestniczących w badaniu I i II fazy otrzymywali początkowo lek w dawce innej od zalecanej [w badaniu o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11] pięciu chorych otrzymywało lek w dawce 50 j./kg (1,6 mg/kg) przez 12 miesięcy – jednak efektywność tej dawki nie różniła się od zalecanej; w badaniu o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42], które było badaniem zwiększania dawki, przez 5 tygodni chorzy otrzymywali lek w dawkach od 6,25 j./kg do 100 j./kg]. Po zakończeniu tych badań chorzy otrzymywali przez długi okres czasu welmanazę alfa w zalecanej dawce 1 mg/kg.

Większość pacjentów uwzględnionych w badaniu rhLAMAN-10 miało zaburzenia wieloukładowe, związane z przebiegiem alfa-mannozydozy; w tym układu nerwowego (84,8%), słuchu (81,8%), mowy (78,8%), wzroku (54,5%) oraz układu pokarmowego (30,3%). U 81,8% chorych odnotowano ponadto zaburzenia psychiatryczne, u 60,6% zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej a u 24,2% ataksję [14]. U 11 (33% pacjentów) rozpoznano łagodny typ alfa-mannozydozy (typ 1) a u 7 (21,2%) umiarkowane nasilenie choroby (typ 2); u pozostałych 15 chorych (45,5%) nie było możliwe formalne rozpoznanie 1 lub 2 typu alfa-mannozydozy, z uwagi na obecność ataksji bez zaburzeń kostnych lub na odwrót. Zaznaczono jednakże, że u żadnego z pacjentów nie rozpoznano ciężkiej postaci choroby (typ 3) [34].

Wyniki próby klinicznej o akronimie rhLAMAN-10 zostały jak dotąd opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych [14], [15], [35] abstraktów i posterów konferencyjnych [16]-[34], [36]-[37] oraz na stronie rejestru badań klinicznych [13]. Na innej stronie internetowej pozwalającej na dostęp do rejestrów badań klinicznych nie przedstawiono wyników badania [12].

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki badania o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37] oraz charakterystykę populacji docelowej zamieszczono w aneksie, w rozdziale 14.3, natomiast punkty końcowe oceniane w badaniu wraz z ich definicjami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37].

Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie rhLAMAN-10
Skuteczność kliniczna
Główny punkt końcowy badania
Zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia, względem wartości początkowej.
Główny punkt końcowy badania
Zmiana wyniku trzuminutowego testu wchodzenia po schodach (3MSCT) po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia, względem wartości początkowej.
Zmiana wyniku sześciominutowego testu marszu (6MWT) po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia, względem wartości początkowej.
Zmiana parametru FVC (natężona pojemność życiowa płuc) po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia względem wartości początkowej.
Zmiana parametru FEV ₁ (natężona objętość wydechowowa pierwszosekundowa) po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia względem wartości początkowej.
Zmiana parametru PEF (szczytowy przepływ wydechowy) po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia względem wartości początkowej.
Zmiana wyniku testu sprawności motorycznej BOT-2 (ang. <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>) po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia, względem wartości początkowej.
Zmiana wyników badań słuchu z zastosowaniem metody audiometrii tonalnej (PTA) po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia, względem wartości początkowej.
Zmiana wyniku testu Leiter-R służącego ocenie funkcji poznawczych, po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia, względem wartości początkowej.
Zmiana stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym, po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia, względem wartości początkowej.
Ocena stężenia oligosacharydów w moczu.
Zmiana oceny jakości życia interpretowana na podstawie kwestionariusza CHAQ (ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>) i EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>), po 1., 2, 3 lub 4 latach leczenia, względem wartości początkowej.
Bezpieczeństwo
Zdarzenia/działania niepożądane.

Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie rhLAMAN-10
Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane.
Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko leкови.

5.3.1. ANALIZA DŁUGOTERMINOWEJ SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®), W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ – NA PODSTAWIE BADANIA NIERANDOMIZOWANEGO

Wszyscy pacjenci analizowani w ramach badania o akronimie rhLAMAN-10 otrzymywali welmanazę alfa przez okres od 12 do 48 miesięcy. Pacjenci uczestniczący wcześniej w badaniach fazy I i II (badania o akronimie rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04; N=9) leczeni byli welmanazą alfa przez okres do 48 miesięcy, natomiast chorzy uczestniczący w badaniu III fazy o akronimie rhLAMAN-05 leczeni byli przez okres od 12 do 36 miesięcy (N=24) [26]. Średni+SD czas ekspozycji na lek wynosił w populacji ogólnej $890,5 \pm 461,5$ dni, średni czas ekspozycji pacjentów w wieku poniżej 18 lat był dłuższy i wynosił 1085,9 dnia w porównaniu do chorych w wieku ≥ 18 lat (625,4 dnia) [15], [19].

W badaniu uwzględniano wyniki z ostatniej obserwacji pacjenta (ang. *last observation*) lub z 12 miesięcy terapii.

W badaniu o akronimie rhLAMAN-10 zdefiniowano następujące populacje:

- populacja FAS (ang. *full analysis set*) – definiowana jako wszyscy pacjenci otrzymujący lek, u których dokonano oceny skuteczności w trakcie leczenia (dla tej populacji ostatnia ocena była raportowana jako zmiana w momencie ostatniej obserwacji względem wartości początkowej),
- populacja bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*) definiowana jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku,
- populacja analizowana w ramach ostatniej obserwacji (ang. *last observation*) – ostatnia obserwacja definiowana była jako ostatnia ocena pacjenta w ramach ostatniego z badań rhLAMAN, w którym uczestniczył.

Stężenie oligosacharydów w osoczu – główny punkt końcowy

Tabela 36. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu [13], [17], [15], [25], [26].

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanazy alfa; średnia±SD [^]	Wartość p [^]
Zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu, względem wartości początkowej	ogólna	względna po 6 miesiącach [%]	[13], [15], [25]	-64,1±14,86 N=24	<0,001
		względna po 12 miesiącach [%]	[13], [25], [26]	-72,7±23,53 N=31 [95% CI: -81,4; -64,1]	<0,001
		względna po 18 miesiącach [%]	[13], [25]	-76,0±31,21 N=11	<0,001
		względna po 24 miesiącach [%]	[13], [25]	-77,7±9,29 N=10	<0,001
		względna po 36 miesiącach [%]	[13]	-13,6±59,19 N=3	0,729
		względna po 48 miesiącach [%]	[13], [25]	-81,8±11,65 N=9	<0,001
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[13], [15], [26]	-62,8±33,61 N=33 [95% CI: -74,7; -50,8]	<0,001
		bezwzględna po 12 miesiącach [μmol/l]	[15]	-5,41	-
	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [μmol/l]	[13], [15]	-4,59±3,23 N=33	<0,001	
	wiek <18 lat	względna po 12 miesiącach [%]	[15], [26]	-76,1 N=18	bd
		bezwzględna po 12 miesiącach [μmol/l]	[15]	-6,21	bd
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[15], [26]	-66,6 N=19	bd
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [μmol/l]	[15]	-5,26	bd
	wiek ≥18 lat	względna po 12 miesiącach [%]	[15], [26]	-68,0 N=13	bd
		bezwzględna po 12 miesiącach [μmol/l]	[15]	-4,31	bd
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[15], [17], [26]	-57,6±30,5 N=14	<0,05 [17]
bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [μmol/l]		[15]	-3,68	bd	

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa prowadzi do istotnego statystycznie ($p<0,05$) spadku stężenia oligosacharydów w osoczu względem wartości początkowej, w całym okresie

obserwacji od 6 do 48 miesiąca (jedynie dla wyniku raportowanego po 36 miesiącach nie wykazano istotności statystycznej – obserwacja dotyczyła jednak tylko 3 pacjentów). Znaczący spadek stężenia oligosacharydów w osoczu obserwowano zarówno w populacji pacjentów pediatrycznych jak i dorosłych. Zarówno względna jak i bezwzględna zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu w momencie ostatniej obserwacji była istotna statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości początkowej w populacji ogólnej pacjentów [13], [15], [17], [25], [26].

Ocena wydolności funkcjonalnej – test 3MSCT - główny punkt końcowy

Tabela 37. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w trzyminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT) [13], [15], [18], [19], [25], [26].

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia \pm SD [^]	Wartość p [^]
Zmiana wyniku uzyskanego w teście 3MSCT, względem wartości początkowej	ogólna	względna po 6 miesiącach [%]	[13], [25]	8,3 \pm 18,32 N=24	0,036
		względna po 12 miesiącach [%]	[13], [15], [25], [26]	9,3 \pm 19,57 N=31 [95% CI: 2,14; 16,5]	0,013
		względna po 18 miesiącach [%]	[13], [25]	24,5 \pm 18,76 N=11	0,001
		względna po 24 miesiącach [%]	[13]	2,5 \pm 16,84 N=10	0,651
		względna po 36 miesiącach [%]	[13], [25]	30,9 \pm 32,72 N=6	0,069
		względna po 48 miesiącach [%]	[13], [25]	39,1 \pm 31,31 N=9	0,006
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[13], [15], [18], [19], [26]	13,77 \pm 25,83 N=33 [95% CI: 4,61; 22,92]	0,004
		bezwzględna po 12 miesiącach [stopnie/min.]	[15]	4,25	bd
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [stopnie/min.]	[13], [18], [19], [26]	6,38 \pm 10,54 N=33	0,001
	wiek <18 lat	względna po 12 miesiącach [%]	[15]	15,3	bd
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[18], [26]	23,1 N=19	bd
		bezwzględna po 12 miesiącach [stopnie/min.]	[15]	6,96	bd
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [stopnie/min.]	[18], [19], [26]	10,65 \pm 10,32 N=19	bd
wiek \geq 18 lat	względna po 12 miesiącach [%]	[15]	1,03	bd	

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]	Wartość p [^]
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[19], [15], [26]	1,1 N=14	bd
		bezwzględna po 12 miesiącach [stopnie/min.]	[15]	0,49	bd
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [stopnie/min.]	[15]	0,60	bd
	<12 lat	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [stopnie/min.]	[18]	10,6	bd
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[18]	28,5	bd
	12-17 lat	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [stopnie/min.]	[18]	10,7	bd
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[18]	18,3	bd

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy. 3MSCT - ang. *3-minute stair climb test*; trzyminutowy test wchodzenia po schodach.

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT względem wartości początkowej, w okresie obserwacji od 6 do 48 miesięcy (jedynie dla wyniku raportowanego po 24 i 36 miesiącach nie wykazano istotności statystycznej). Zarówno względna jak i bezwzględna zmiana wyniku w teście 3MSCT w momencie ostatniej obserwacji była istotna statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości początkowej [13], [15], [18], [19], [25], [26]. U chorych pediatrycznych obserwowano znaczącą poprawę wydolności funkcjonalnej mierzonej wynikiem testu 3MSCT, podczas gdy u chorych dorosłych stosowane leczenie prowadziło raczej do stabilizacji choroby ocenianej wynikiem uzyskanym w teście 3MSCT [18], [15], [19], [26].

Największą poprawę wyniku testu 3MSCT obserwowano w grupie pacjentów poniżej 18. roku życia, leczonych welmanazą alfa w długim (do 4 lat) okresie obserwacji – w tej grupie chorych (N=9) średnia bezwzględna zmiana wyniku testu 3MSCT wynosiła $39,11 \pm 31,31$ stopni/min. (wzrost o 69,7%), w momencie ostatniej obserwacji [19], [26].

Ocena wydolności funkcjonalnej – test 6MWT

Tabela 38. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w sześciominutowym teście marszu (6MWT) [13], [15], [18], [19], [25], [26].

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]	Wartość p [^]
Zmiana wyniku uzyskanego w teście 6MWT, względem wartości początkowej	ogólna	względna po 6 miesiącach [%]	[13], [25], [26]	6,1±21,1 N=24	0,169
		względna po 12 miesiącach [%]	[13], [15], [25], [26]	7,3±23,3 N=31 [95% CI: -1,2; 15,9]	0,090
		względna po 18 miesiącach [%]	[13], [25], [26]	16,4±25,7 N=11	0,061
		względna po 24 miesiącach [%]	[13]	1,2±12,3 N=10	0,766
		względna po 36 miesiącach [%]	[13], [25], [26]	24,4±46,1 N=6	0,252
		względna po 48 miesiącach [%]	[13], [25], [26]	22,5±35,8 N=9	0,096
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[13], [15], [26]	7,1±22,0 N=33 [95% CI: -0,7; 14,9]	0,071 [13], [15] 0,05 [26]
		bezwzględna po 12 miesiącach [m]	[15]	21,9±65,2 N=31 [95% CI: -2,0; 45,8]	0,071
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [m]	[13], [15], [19]	22,4±63,2 [95% CI: 0,0; 44,8]	0,05
	wiek <18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach [m]	[15]	35,0±75,7	bd
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [m]	[18], [15], [19], [25], [26]	39,1±67,6	bd
		względna po 12 miesiącach [%]	[15]	11,4±29,1	bd
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[18], [15]	11,9±26,6	bd
	wiek ≥18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach [m]	[15]	3,8±43,4	bd
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [m]	[15], [25], [26]	0,3±50,5	bd
		względna po 12 miesiącach [%]	[15]	1,7±9,8	bd
względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		[15]	0,7±11,6	bd	

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy. 6MWT - ang. *6-minute walk test*; sześciominutowy test marszu.

Leczenie welmanazą alfa prowadzi do poprawy wyniku uzyskanego w teście 6MWT, jednak obserwowane względne różnice nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$) względem wartości początkowych, w analizowanym okresie obserwacji (do 48 miesięcy) [13], [25], [26]. Bezwzględna zmiana wyniku w teście 6MWT w momencie ostatniej obserwacji względem wartości początkowej była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,05$) [13], [19]. Podczas gdy u chorych pediatrycznych obserwowano poprawę wydolności funkcjonalnej mierzonej wynikiem testu 6MWT, u chorych dorosłych stosowane leczenie prowadziło raczej do stabilizacji choroby, ocenianej zmianą wyniku uzyskanego w teście 6MWT [18], [15], [19], [25], [26].

Konieczność korzystania z pomocy lub przyrządów podczas chodzenia

Tabela 39. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – konieczność stosowania wsparcia przy poruszaniu się – populacja ogólna [14].

Początkowy wiek [lata]	Wyjściowa mobilność – konieczność stosowania wsparcia przy poruszaniu się				Ostatni okres obserwacji - konieczność stosowania wsparcia przy poruszaniu się				Zmiana względem stanu wyjściowego
	Pomoc drugiej osoby	Przyrządy wspomagające*	Wózek inwalidzki	Ogólne	Pomoc drugiej osoby	Przyrządy wspomagające*	Wózek inwalidzki	Ogólne	
Pacjenci pediatryczni									
7	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Poprawa
7	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Pogorszenie
9	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Poprawa
10	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Pogorszenie
15	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Poprawa
15	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Poprawa
17	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Brak zmian
Pacjenci dorośli									
22	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Poprawa
22	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Pogorszenie
25	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Poprawa
30	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Brak zmian
30	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Brak zmian
30	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Poprawa

*przyrządy wspomagające poruszanie się – laski, chodziki, kule.

Początkowo 30,3% pacjentów (10/33) wymagało w czasie chodzenia pomocy innej osoby, zastosowania przyrządów podpierających czy konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego (26,3% pacjentów pediatrycznych [5/19] i 35,7% dorosłych [5/14]). W ostatnim okresie obserwacji zaledwie 18,3% (6/33) chorych wymagało pomocy innej osoby lub korzystało z przyrządów wspomagających podczas chodzenia (15,8% pacjentów pediatrycznych [3/19] i 21,4% [3/14] dorosłych). Z początkowo 5

pacjentów pediatrycznych wymagających wspomaganie przy poruszaniu się, u 4 nastąpiła poprawa a u 1 nie odnotowano zmian. Z kolei u 2 pacjentów pediatrycznych, którzy nie wymagali wcześniej wsparcia przy chodzeniu, w momencie ostatniej obserwacji taka pomoc była konieczna, jednakże obydwaj chorzy uzyskali poprawę w zakresie ogólnego funkcjonowania, przejawiającą się redukcją wskaźnika niesprawności w kwestionariuszu CHAQ. Ponadto 3 pacjentów (2 dzieci i 1 dorosły), korzystających wyjściowo z wózka inwalidzkiego do pokonywania długich dystansów, w czasie ostatniej obserwacji zaprzestało jego stosowania, co wskazuje na poprawę mobilności pacjentów wskutek zastosowanego leczenia welmanazą alfa. Z kolei 2 dorosłych chorych, wyjściowo nieużywających wózka inwalidzkiego, w czasie ostatniej obserwacji raportowało korzystanie z tego rodzaju pomocy w przemieszczaniu się. Obydwaj pacjenci mieli poważne zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i wcześniej przeszli operacje ortopedyczne. Jeden z chorych przeszedł amputację kończyny dolnej, przez co wymagał wsparcia podczas chodzenia po zabiegu chirurgicznym z zastosowaniem chodzika oraz wózka inwalidzkiego, a drugi pacjent z uwagi na zwyrodnienie stawów korzystał wyjściowo z chodzika, a w ostatnim okresie obserwacji również z wózka inwalidzkiego [14], [15], [17], [18], [19].

Ocena funkcji płuc

Parametr FVC%

Tabela 40. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC% [13], [15], [20], [21], [26].

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]	Wartość p [^]
Zmiana wartości FVC%, względem wartości początkowej	ogólna	bezwzględna po 12 miesiącach [% wartości należnej]	[13], [15], [26]	6,6±12,8 N=28 [95% CI: 1,6; 12,5]	0,011
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [% wartości należnej]	[13], [15], [20], [21], [26]	8,1±14,8 N=29 [95% CI: 2,4; 13,7]	0,007
		względna po 12 miesiącach [%]	[15]	8,5±16,5 [95% CI: 2,1; 14,9]	0,011
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[13], [15], [20], [21]	10,5±20,9 N=29 [95% CI: 2,6; 18,5]	0,011
	wiek <18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach [% wartości należnej]	[26], [15]	6,9±14,6	bd
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [% wartości należnej]	[20], [15]	11,6±15,7	bd

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]	Wartość p [^]
			[21], [26]		
		względna po 12 miesiącach [%]	[15]	9,7±19,3	bd
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[15]	16,4±22	bd
	wiek ≥18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach [% wartości należnej]	[15]	6,0±9,9	bd
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [% wartości należnej]	[21], [15]	3,0±12,4	bd
		względna po 12 miesiącach [%]	[15]	6,6±11,7	bd
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[15]	2,1±16,7	bd

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy. FVC% - ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako % wartości należnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) poprawy natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej (FVC%) względem wartości początkowej, zarówno po 12 miesiącach, jak również w momencie ostatniej obserwacji [13], [15], [20], [21], [26]. Większą poprawę analizowanego parametru w momencie ostatniej obserwacji obserwowano w populacji pediatrycznej [20], [15], [21], [26].

Pozostałe parametry oceny funkcji płuc

Tabela 41. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC, FEV₁, FEV₁% i PEF [13], [15].

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]	Wartość p [^]
Zmiana wartości FVC, względem wartości początkowej	ogólna	bezwzględna po 12 miesiącach [l]	[15]	0,4±0,4 [95% CI: 0,27; 0,55]	<0,001
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [l]	[13], [15]	0,58±0,70 N=29 [95% CI: 0,3; 0,9]	<0,001
		względna po 12 miesiącach [%]	[15]	16,3±19,6 [95% CI: 8,7; 23,9]	<0,001
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[13], [15]	28,38±37,79 N=29 [95% CI: 14,0; 42,8]	<0,001
Zmiana wartości FEV ₁ , względem wartości początkowej	ogólna	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [l]	[13]	0,40±0,62 N=29	0,002
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[13]	21,31±35,71 N=29	0,003

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]	Wartość p [^]	
Zmiana wartości FEV ₁ %, względem wartości początkowej		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [% wartości należnej]	[13]	3,7±16,2 N=29	0,226	
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[13]	5,1±22,9 N=29	0,241	
Zmiana wartości PEF, względem wartości początkowej		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [l/s]	[13]	1,16±1,73 N=29	0,001	
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[13]	32,24±56,08 N=29	0,004	
Zmiana wartości FVC, względem wartości początkowej		wiek <18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach [l]	[15]	0,5±0,5	bd
			bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [l]	[15]	0,9±0,7	bd
			względna po 12 miesiącach [%]	[15]	21,1±21,9	bd
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[15]	45,9±39,1	bd
	wiek ≥18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach [l]	[15]	0,2±0,3	bd	
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [l]	[15]	0,2±0,4	bd	
		względna po 12 miesiącach [%]	[15]	7,4±11,1	bd	
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[15]	3,5±16,3	bd	

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy. FVC - ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc. FEV₁ - ang. *forced expiratory volume in 1 second*; natężona objętość wydechu pierwszosekundowa. FEV₁% - FEV₁ wyrażona jako % wartości należnej. PEF - ang. *peak expiratory flow*; szczytowy przepływ wydechowy.

Wykazano, że leczenie welmanazą alfa w populacji ogólnej pacjentów z alfa-mannozydozą prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) poprawy funkcji płuc mierzonej:

- względną jak i bezwzględną zmianą natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) po 12 miesiącach oraz w momencie ostatniej obserwacji,
- względną jak i bezwzględną zmianą natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) oraz szczytowego przepływu wydechowego (PEF), w momencie ostatniej obserwacji; względem wartości początkowej [13], [15].

Większą poprawę względnej zmiany natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) po 12 miesiącach terapii oraz w momencie ostatniej obserwacji odnotowano w populacji pediatrycznej [15].

Zmiany wartości FEV₁% (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako % wartości należnej) względem wartości początkowej, nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$) [13], [15].

Ocena funkcji motorycznych

Tabela 42. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji motorycznych mierzona zmianą wyniku w teście BOT-2 [13], [15], [22], [23].

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [95% Ci]^	Wartość p [^]
Zmiana wyniku w teście BOT-2 (wynik ogólny), względem wartości początkowej	ogólna	bezwzględna po 12 miesiącach [punkty]	[13], [15], [22], [23]	7,5±16,5 N=31 [95% CI: 1,4; 13,5]	0,017
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [punkty]	[13], [15], [22], [23]	5,1±23,9 N=33 [95% CI: -3,4; 13,6]	0,230
		względna po 12 miesiącach [%]	[13], [15], [22], [23]	10,6±19,3 N=31 [95% CI: 3,5; 17,7]	0,005
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[13], [22], [15], [23]	13,0±33,9 N=33 [95% CI: 1,0; 25,0]	0,035
	wiek <18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach [punkty]	[15]	13,6±17,5	bd
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [punkty]	[15]	10,7±29,5	bd
		względna po 12 miesiącach [%]	[15]	17,1±20,6	bd
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[15]	23,0±40,1	bd
	wiek ≥18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach [punkty]	[15]	-0,9±10,6	bd
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [punkty]	[15]	-2,5±9,9	bd
		względna po 12 miesiącach [%]	[15]	-1,6±13,3	bd
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[15]	-0,7±15,9	bd

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy. BOT-2 - test *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency*.

W populacji ogólnej wykazano, że leczenie welmanazą alfa prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) poprawy funkcji motorycznych mierzonych zarówno względną jak i bezwzględną zmianą wyniku w teście BOT-2 po 12 miesiącach oraz względną zmianą w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej. Bezwzględna zmiana wyniku w teście BOT-2 w momencie ostatniej obserwacji również wskazywała na poprawę funkcji motorycznych, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej ($p > 0,05$) [13], [15], [22], [23].

Podczas gdy u chorych pediatrycznych obserwowano poprawę funkcji motorycznych mierzoną wynikiem testu BOT-2, u chorych dorosłych stosowane leczenie prowadziło raczej do stabilizacji/nieznacznego pogorszenia funkcji motorycznych, ocenianych zmianą wyniku uzyskanego w teście BOT-2 [15].

W populacji pediatrycznej obserwowano wzrost wyniku w skali (ang. *scale scores*; SS) oraz równoważnego dla wieku (ang. *age equivalent*; AE) wyniku w następujących podtestach testu BOT-2: mała motoryka-precyzja (SS: 10,2%; AE: 12,9%), mała motoryka-integracja (AE: 9,2%), zręczność manualna (SS: 27,4%; AE: 9,3%), koordynacja kończyny górnej (SS: 34,2%; AE: 10,7%) i koordynacja bilateralna (SS: 15,9%; AE: 8,5%), podczas gdy wyniki dla podtestów szybkości biegu i zręczności oraz równowagi nie uległy zmianie [22], [23]. W grupie chorych dorosłych nie raportowano większych zmian w wynikach testu BOT-2 [25], [26].

Ocena funkcji poznawczych

Tabela 43. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji poznawczych mierzona zmianą wyniku w teście Leiter-R [13], [15].

Punkt końcowy		Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]	Wartość p [^]
Zmiana wyniku w teście Leiter-R, względem wartości początkowej	całkowita równoważność wieku w zakresie uwagi i pamięci	ogólna	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [lata]	[13], [15]	0,16±1,5 N=24	0,619
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		9,35±32,48 N=24	0,172
	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [lata]		0,27±0,64 N=33		0,023	
	względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		5,34±10,45 N=33		0,006	
	całkowita równoważność wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania	wiek <18 lat	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [lata]	[15]	0,32±0,52 N=19	bd
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[15]	6,75±9,82 N=19	bd
		wiek ≥18 lat	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [lata]	[15]	0,20±0,79 N=14	bd
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[15]	3,42±11,3 N=14	bd

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy.

W populacji ogólnej wykazano, że leczenie welmanazą alfa prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) poprawy funkcji poznawczych mierzonych zarówno względną jak i bezwzględną zmianą wyniku w teście Leiter-R w zakresie wizualizacji i rozumowania, w momencie ostatniej obserwacji względem wartości początkowej. Wynik uzyskany w domenie uwagi i pamięci również wskazuje na poprawę, jednak nie osiągnął istotności statystycznej (prawdopodobnie ze względu na niewielką liczebność analizowanych pacjentów) [13].

U chorych pediatrycznych obserwowano liczbowo większą poprawę funkcji poznawczych mierzoną względną zmianą wyniku w teście Leiter-R w zakresie wizualizacji i rozumowania, w porównaniu z dorosłymi chorymi [15].

Ocena stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym

Tabela 44. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym [13], [15].

Punkt końcowy		Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia \pm SD [^]	Wartość p [^]
Zmiana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym, względem wartości początkowej	oligosacharydów	ogólna	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [μ mol/l]	[13], [15]	-0,59 \pm 1,97 N=33	0,094
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-3,54 \pm 20,82 N=33	0,336
	białka tau		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [ng/l]		20,8 \pm 162,6 N=33	0,468
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		7,7 \pm 26,7 N=33	0,106
	białka neurofilamentu (NFLp)		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [ng/l]		-26,2 \pm 209,4 N=33	0,477
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-11,6 \pm 46,1 N=33	0,158
	kwaśnego białka włóknikowego (GFAP)		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [ng/l]		174,8 \pm 498,8 N=33	0,053
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		101,9 \pm 147,6 N=33	<0,001

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie welmanazą alfa prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) względnej zmiany stężenia kwaśnego białka włóknikowego (GFAP) w płynie mózgowo-rdzeniowym w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej. Nie notowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian stężenia pozostałych biomarkerów zmian patologicznych w układzie

nerwowym/ neurodegeneracji (białka tau, białka neurofilamentu) jak również stężenia oligosacharydów w płynie mózgowo-rdzeniowym, względem wartości początkowej [13].

Ocena słuchu

Tabela 45. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena słuchu mierzona zmianą wartości przewodnictwa kostnego i powietrznego [13].

Punkt końcowy		Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]	Wartość p [^]
Zmiana wyniku względem wartości początkowej	przewodnictwo powietrzne lewego ucha	ogólna	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]	[13], [15]	-2,83±7,14 N=33	0,03
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-3,79±10,7 N=33	0,05
	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]		-1,41±10,31 N=33		0,44	
	względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-0,54±20,19 N=33		0,88	
	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]		-0,49±6,58 N=32		0,674	
	względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-0,72±14,54 N=32		0,782	
	przewodnictwo powietrzne lewego ucha	wiek <18 lat	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]	[15]	-4,15±8,52 N=19	bd
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-5,68±12,4 N=19	bd
	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]		-0,43±10,6 N=19		bd	
	względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		3,32±24,6 N=19		bd	
	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]		-2,04±7,39 N=18		bd	
	względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-4,03±17,1 N=18		bd	
	przewodnictwo powietrzne lewego ucha	wiek ≥18 lat	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]	[15]	-1,03±4,37 N=14	bd
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-1,23±7,56 N=14	bd
	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]		-2,74±10,1 N=14		bd	
	względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-3,23±11,9 N=14		bd	
	przewodnictwo powietrzne prawego ucha	wiek <18 lat	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]	[15]	-0,43±10,6 N=19	bd
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		3,32±24,6 N=19	bd
przewodnictwo powietrzne prawego ucha	wiek ≥18 lat	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]	[15]	-1,03±4,37 N=14	bd	
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-1,23±7,56 N=14	bd	

Punkt końcowy		Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]	Wartość p [^]
	przewodnictwo kostne lepszego ucha		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [dBHL]		1,49±4,92 N=14	bd
			względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		3,54±9,27 N=14	bd

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy. dBHL – decybele progu słyszalności (ang. *hearing level*).

Wykazano, że leczenie welmanazą alfa prowadzi do braku istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian wyników audiometrii tonalnej (przewodnictwo powietrzne prawego ucha oraz przewodnictwo kostne lepszego ucha), w momencie ostatniej obserwacji względem wartości początkowej. W przypadku oceny przewodnictwa powietrznego prawego ucha, wykazano znamienne statystycznie ($p < 0,05$) bezwzględną zmianę wyniku w momencie ostatniej obserwacji względem wartości początkowej, natomiast wartość względnej zmiany była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,05$) [13].

Zmiana stężenia IgG

Tabela 46. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia IgG [13], [15], [21], [25], [26].

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [95% CI] [^]	Wartość p [^]
Zmiana stężenia IgG, względem wartości początkowej	ogólna	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [g/l]	[13], [21], [25]	3,1±1,6 N=24	<0,001
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	[13], [15], [21], [25], [26]	44,1±27,2 N=24 [95% CI: 32,6; 55,6]	<0,001

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy.

Leczenie welmanazą alfa prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) zarówno względnej jak i bezwzględnej zmiany (wzrostu) stężenia IgG, w momencie ostatniej obserwacji względem wartości początkowej [13], [15], [21], [25], [26].

Po 12 miesiącach terapii welmanazą alfa obserwowano istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie średniego stężenia IgG w surowicy względem wartości początkowej: średnia procentowa zmiana wynosiła odpowiednio: 47,0% [95% CI: 34,9; 59,1], $p < 0,001$ (dane dla 22 pacjentów wstępnie zakwalifikowanych do badania III fazy), powodując zniesienie klinicznie istotnej hipogammaglobulinemii u pacjentów, u których występowała ona wyjściowo [15].

Poniżej przedstawiono klasyfikację pacjentów w oparciu o powszechnie przyjętą kategoryzację niedoborów odporności (Cassidy i wsp. 1974 [122]) uwzględniającą chorych z ciężkim, umiarkowanym i łagodnym upośledzeniem odporności, zależnym od stężenia przeciwciał IgG.

Tabela 47. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiany klasyfikacji stopnia upośledzenia odporności chorych w momencie ostatniej obserwacji względem stanu początkowego [15], [20], [21].

Stopień upośledzenia odporności	Grupa badana welmanaza alfa; n (%)		RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
	Przed pierwszym podaniem leku; N=24	Ostatnia obserwacja; N=24		
Brak/łagodny	15 (62,5)	21 (87,5)	0,71 [0,48; 0,99]	<0,05
Umiarkowany	7 (29,2)	3 (12,5)	2,33 [0,75; 7,64]	>0,05
Ciężki	2 (8,3)	0 (0)	Peto OR=7,72 [0,47; 127,14]	>0,05

*Wyniki obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy.

Tabela 48. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiany klasyfikacji stopnia upośledzenia odporności chorych po 12 miesiącach terapii względem stanu początkowego [15].

Stopień upośledzenia odporności	Grupa badana welmanaza alfa; n (%)		RR [95% CI]*	Wartość p*
	Przed pierwszym podaniem leku; N=24	Po 12 miesiącach; N=22		
Brak/łagodny	15 (62,5)	19 (86,4)	0,72 [0,48; 1,02]	>0,05
Umiarkowany	7 (29,2)	3 (13,6)	2,14 [0,69; 6,99]	>0,05
Ciężki	2 (8,3)	0 (0)	Peto OR=7,10 [0,43; 117,45]	>0,05

*Wyniki obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że stosowanie welmanazy alfa prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenia odsetka pacjentów z brakiem lub łagodnym upośledzeniem odporności ocenianym na podstawie stężenia przeciwciał IgG w ostatnim okresie obserwacji; wynik nie uzyskał jednakże poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$) po 12 miesiącach terapii. W badaniu raportowano również nieistotny statystycznie spadek liczby pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem odporności zarówno po 12 miesiącach jak i w ostatnim okresie obserwacji. Żaden z chorych po 12 miesiącach terapii jak i w momencie ostatniej obserwacji nie został sklasyfikowany jako chory z ciężkim upośledzeniem odporności [15], [20], [21].

Ocena jakości życia

Tabela 49. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia mierzona zmianą wyniku CHAQ i EQ-5D-5L – populacja ogólna [13], [14].

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD^	Wartość p i [95% CI]^		
Ocena według kwestionariusza CHAQ							
Zmiana wyniku (wskaźnik niesprawności) względem wartości początkowej	ogólna	bezwzględna po 12 miesiącach obserwacji [wynik]	[13], [14]	-0,10±0,36 N=31 Mediana [zakres]: -0,13 [-0,8; 0,8]**	0,132 [-0,23; 0,03]		
		względna po 12 miesiącach obserwacji [%]		-7,76±50,68 Mediana [zakres]: -7,14 [-100; 200,0]	0,417 [-27,0; 11,52]		
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]		-0,13**±0,44 N=33 Mediana [zakres]: 0,00 [-1,1; 0,6]	0,095 [-0,29; 0,02]		
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-2,41±45,03 N=31 Mediana [zakres]: -2,41 [-80,0; 133,33]	0,768 [-18,9; 14,11]		
Zmiana wyniku (ocena bólu w skali VAS) względem wartości początkowej		bezwzględna po 12 miesiącach obserwacji [wynik]		0,148±0,723 N=30 Mediana [zakres]: 0,030 [-1,44; 1,80]	0,271 [-0,122; 0,418]		
		względna po 12 miesiącach obserwacji [%]		3,697±107,3 N=20 Mediana [zakres]: -4,167 [-100,0; 320,0]	0,879 [-46,5; 53,91]		
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]		-0,173±0,647 N=32 Mediana [zakres]: 0,015 [-1,83; 1,59]	0,139 [-0,407; 0,060]		
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-17,0**±109,8 N=21 Mediana [zakres]: -44,2** [-100; 400,0]	0,485 [-67,0; 32,94]		
Zmiana wyniku (ocena ogólna w skali VAS) względem wartości początkowej		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]		-0,068±0,621 N=32	0,543		
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-10,36±73,63 N=27	0,471		
Ocena według kwestionariusza EQ-5D-5L							
Zmiana wyniku (wskaźnik EQ-5D-5L) względem wartości początkowej		ogólna		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]	[13], [14]	0,0346±0,1044 N=21 Mediana [zakres]: 0,000 [0,137; 0,264]	0,145 [-0,0130; 0,082]
	względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		6,932±19,098 N=21 Mediana [zakres]: 0,000 [-21,373; 63,20]	0,112 [-1,761; 15,625]			
	bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]		0,05±0,135 N=24	0,08 [0,0066; 0,1075]			

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]	Wartość p i [95% CI] [^]
				Mediana [zakres]: 0,022 [-0,260; 0,302]	
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		11,23±24,72 N=24 Mediana [zakres]: 5,242 [31,4; 67,87]	0,0036 [0,790; 1,668]

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej, wartość p obliczona z zastosowaniem ang. *paired 2-sided T test* [13]. Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy. ** minimalna klinicznie istotna różnica $\geq 0,13$ dla wskaźnika niesprawności kwestionariusza CHAQ, minimalna klinicznie istotna różnica $\geq 8,0\%$ dla oceny bólu w skali VAS kwestionariusza CHAQ; EQ-5D - ang. *EuroQol five dimensions questionnaire*; kwestionariusz oceny jakości życia. CHAQ - ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*; kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka.

W populacji ogólnej nie raportowano istotności statystycznej ($p > 0,05$) dla względnych i bezwzględnych zmian oceny jakości życia przeprowadzanej w oparciu o kwestionariusz CHAQ oraz bezwzględnej zmiany oceny jakości życia przeprowadzanej w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L, po 12 miesiącach obserwacji oraz w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej [13], [14]. Obserwowana różnica bezwzględna w oparciu o kwestionariusz CHAQ (wskaźnik niesprawności) po 12 miesiącach obserwacji oraz w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej, osiągnęła jednak poziom minimalnej istotności klinicznej (ang. *minimal clinically important difference*; MCID), podobnie jak względna różnica w zakresie nasilenia bólu w skali VAS kwestionariusza CHAQ w ostatnim okresie obserwacji [14]. Względna zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L (wskaźnik EQ-5D-5L) w momencie ostatniej obserwacji względem wartości początkowej **była istotna statystycznie ($p = 0,0036$)** [13], [14], [29], [30].

Tabela 50. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia mierzona zmianą wyniku CHAQ i EQ-5D-5L w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek [14], [29], [30].

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]
Zmiana wyniku (wskaźnik niesprawności) względem wartości początkowej	<18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach obserwacji [wynik]	[14], [29], [30]	-0,10±0,37 Mediana [zakres]: -0,13** [-0,6; 0,8]
		względna po 12 miesiącach obserwacji [%]		-9,74±66,33 N=16 Mediana [zakres]: -14,1 [-100; 200,0]
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]		-0,24**±0,48 Mediana [zakres]: -0,38** [-1,1; 0,5]
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-6,82±57,09 N=17 Mediana [zakres]: -17,6 [-80,0; 133,3]
	≥ 18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach obserwacji [wynik]		-0,10±0,37 Mediana [zakres]: 0,00 [-0,8; 0,4]
		względna po 12 miesiącach obserwacji [%]		-5,31±21,93 Mediana [zakres]: 0,00 [-42,9; 27,3]

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Ref.	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]
Zmiana wyniku (ocena bólu w skali VAS) względem wartości początkowej		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]		-0,02±0,6 Mediana [zakres]: 0,13** [-0,8; 0,6]
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-2,94±24,73 Mediana [zakres]: 6,70 [-24,9; 45,5]
	<18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach obserwacji [wynik]	[14]	0,221±0,705 N=17 Mediana [zakres]: 0,030 [-1,02; 1,80]
		względna po 12 miesiącach obserwacji [%]		-13,7±82,59 N=10 Mediana [zakres]: -34,0 [-100; 116,2]
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]		-0,065±0,603 N=18 Mediana [zakres]: 0,015 [-1,14; 1,59]
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-0,399±144,3 N=17 Mediana [zakres]: -68,0** [-100; 400,0]
	≥18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach obserwacji [wynik]	[14]	0,053±0,763 N=13 Mediana [zakres]: 0,030 [-1,44; 1,44]
		względna po 12 miesiącach obserwacji [%]		21,07±129,6 N=10 Mediana [zakres]: -3,57 [-100; 320,0]
bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]		-0,313±0,696 N=14 Mediana [zakres]: -0,015 [-1,83; 0,42]		
względna w momencie ostatniej obserwacji [%]		-35,3**±54,27 N=10 Mediana [zakres]: -38,7** [-100; 38,10]		

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [14]; ** minimalna klinicznie istotna różnica $\geq 0,13$ dla wskaźnika niesprawności kwestionariusza CHAQ, minimalna klinicznie istotna różnica $\geq 8,0\%$ dla oceny bólu w skali VAS kwestionariusza CHAQ; Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy. CHAQ - ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*; kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka.

Zarówno w populacji pediatrycznej (<18 lat) jak i dorosłych chorych (≥ 18 lat) nie raportowano istotności statystycznej ($p > 0,05$) dla względnych i bezwzględnych zmian oceny jakości życia przeprowadzanej w oparciu o kwestionariusz CHAQ (dla wskaźnika niesprawności oraz nasilenia bólu w skali VAS), w po 12 miesiącach obserwacji oraz w momencie ostatniej obserwacji, względem wartości początkowej [14]. Obserwowana poprawa bezwzględnej jakości życia przeprowadzanej w oparciu o kwestionariusz CHAQ osiągnęła jednak poziom minimalnej istotności klinicznej (MCID) w momencie ostatniej obserwacji, w subpopulacji pacjentów pediatrycznych. W przypadku nasilenia bólu w skali VAS kwestionariusza CHAQ zaobserwowano poprawę, przekraczającą minimalnie istotną klinicznej różnicę, w odniesieniu do wartości względnych, w ostatnim okresie obserwacji, względem wartości początkowej [14].

Również w referencjach [17], [19], [30] podano, że względna (%) zmiana wyniku w skali CHAQ (wskaźnik niesprawności) w momencie ostatniej obserwacji względem wartości początkowej w grupie pacjentów w wieku ≥ 18 lat wyniosła -35,3% i przekroczyła ustalony poziom minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID).

Tabela 51. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia (analiza odpowiedzi na leczenie) mierzona zmianą wyniku CHAQ* w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek [14].

Analiza odpowiedzi na leczenie - zmiana wyniku w kwestionariuszu CHAQ (wskaźnik niesprawności) względem wartości początkowych	Pacjenci <18 lat N=19, n (%)	Pacjenci ≥ 18 lat N=14, n (%)	Populacja ogólna (wszyscy pacjenci) N=33, n (%)
Po 12 miesiącach terapii	n=18	n=13	n=31
>-0,1	7 (38,9)	8 (61,5)	15 (48,4)
$\leq -0,1$	11 (61,1)	5 (38,5)	16 (51,6)
$\leq -0,13$	8 (44,4)	4 (30,8)	12 (38,7)
$\leq -0,15$	8 (44,4)	4 (30,8)	12 (38,7)
W ostatnim okresie obserwacji	n=19	n=14	n=33
>-0,1	8 (42,1)	9 (64,3)	17 (51,5)
$\leq -0,1$	11 (57,9)	5 (57,7)	16 (48,5)
$\leq -0,13$	11 (57,9)	3 (21,4)	14 (42,4)
$\leq -0,15$	11 (57,9)	3 (21,4)	14 (42,4)

* minimalna klinicznie istotna różnica $\geq 0,13$ dla wskaźnika niesprawności kwestionariusza CHAQ

Wskaźnik niesprawności oceniany w kwestionariuszu CHAQ poprawił się (czyli obniżył się) o co najmniej 0,1 względem wartości początkowej u 16/31 pacjentów (51,6%) po 12 miesiącach terapii, a w ostatnim okresie obserwacji u 17/33 chorych (51,5%) i jednocześnie 14/33 pacjentów uzyskało poprawę o co najmniej 0,15 (MCID $\geq 0,13$). Ogólnie więcej pacjentów pediatrycznych uzyskało poprawę wskaźnika niesprawności kwestionariusza CHAQ, w porównaniu do dorosłych pacjentów [14].

Stan sprawności pacjentów klasyfikowano z zastosowaniem oceny nasilenie bólu w skali VAS, kwestionariusza CHAQ na 3 kategorie: łagodne zaburzenie (0-<1); umiarkowane zaburzenie (1-<2) oraz poważne zaburzenie (2-3).

Tabela 52. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia (status nasilenia bólu w skali VAS) mierzona zmianą wyniku CHAQ [14].

Punkt czasowy	n	Stan pacjenta – n (%)		
		Łagodne zaburzenie 0-1	Umiarkowanie zaburzenie >1-2	Poważne zaburzenie >2-3
Stan wyjściowy	32	24 (75,0)	5 (15,6)	3 (9,4)
Po 12 miesiącach leczenia	29	18 (62,1)	7 (24,1)	4 (13,8)
W ostatnim okresie obserwacji	33	28 (84,8)	4 (12,1)	1 (3,0)

Obserwowano spadek liczby poważnie upośledzonych pacjentów zgodnie z definicją wskaźnika niesprawności kwestionariusza CHAQ (o 66,6%; z początkowych 3 chorych do jednego chorego w momencie ostatniej obserwacji) oraz wzrost liczby pacjentów bez upośledzeń lub z łagodnym upośledzeniem niesprawności według kwestionariusza CHAQ [z początkowych 24 chorych (75%) do 28 (84,8%) podczas ostatniej obserwacji]. Powyższe zmiany nie były istotne statystycznie, jednak średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia CHAQ (zarówno w domenie niesprawności jak i bólu) w populacji pediatrycznej przekroczyła ustalony poziom minimalnej istotnej klinicznie różnicy (ang. *minimal clinically important difference*; MCID) [14], [29].

Tabela 53. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia mierzona zmianą wyniku EQ-5D-5L w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek [14].

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]
Zmiana wyniku (wskaźnik EQ-5D-5L) względem wartości początkowej	<18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach obserwacji [wynik]	-0,005±0,065 N=8 Mediana [zakres]: -0,005 [0,111; 0,128]
		względna po 12 miesiącach obserwacji [%]	-0,513±8,538 N=8 Mediana [zakres]: -1,01 [12,3; 18,08]
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]	0,083±0,136 N=10 Mediana [zakres]: 0,045 [-0,111; 0,302]
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	17,49±28,27 N=10 Mediana [zakres]: 6,182 [12,3; 67,87]
	≥18 lat	bezwzględna po 12 miesiącach obserwacji [wynik]	0,059±0,118 N=13 Mediana [zakres]: 0,029 [-0,137; 0,264]
		względna po 12 miesiącach obserwacji [%]	11,51±22,49 N=13

Punkt końcowy	Populacja	Parametr/Okres obserwacji	Grupa badana welmanaza alfa; średnia±SD [^]
			Mediana [zakres]: 4,739 [-21,4; 63,20]
		bezwzględna w momencie ostatniej obserwacji [wynik]	0,027±0,134 N=14 Mediana [zakres]: 0,022 [-0,260; 0,264]
		względna w momencie ostatniej obserwacji [%]	6,754±21,82 N=14 Mediana [zakres]: 5,242 [-31,4; 48,00]

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [14]; Okres leczenia i obserwacji – od 12 do 48 miesięcy; EQ-5D-5L - ang. *EuroQol five dimensions questionnaire*; kwestionariusz oceny jakości życia.

Bezwzględne jak i względne zmiany wskaźnika EQ-5D-5L względem wartości początkowych, po 12 miesiącach oraz w ostatnim okresie obserwacji nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej zarówno w subpopulacji pediatrycznej (<18 lat) jak i subpopulacji dorosłych (≥18 lat). Wykazano natomiast, że bezwzględna zmiana (poprawa) wskaźnika EQ-5D-5L w ostatnim okresie obserwacji przekroczyła poziom minimalnej klinicznie istotnej różnicy w populacji pediatrycznej [14].

Tabela 54. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L [14].

Domena EQ-5D-5L	Poprawa, redukcja problemów w obrębie domeny w ostatnim okresie obserwacji względem stanu początkowego – n (%)		Stabilizacja, brak zmian w obrębie domeny w ostatnim okresie obserwacji względem stanu początkowego – n (%)		Pogorszenie, nasilenie problemów w obrębie domeny w ostatnim okresie obserwacji względem stanu początkowego – n (%)	
	Populacja pediatryczna N=10	Populacja dorosłych N=14	Populacja pediatryczna N=10	Populacja dorosłych N=14	Populacja pediatryczna N=10	Populacja dorosłych N=14
Mobilność	1 (10)	3 (21,4)	9 (90)	6 (42,9)	0 (0)	5 (35,7)
Sprawność w dbaniu o siebie	3 (30)	1 (7,1)	7 (70)	9 (64,3)	0 (0)	4 (28,6)
Codzienna aktywność	1 (10)	7 (50%)	7 (70)	5 (35,7)	2 (20)	2 (14,3)
Odczuwanie bólu/dyskomfortu	5 (50)	4 (28,6)	30 (30)	8 (57,1)	2 (20)	2 (14,3)
Lęk/depresja	4 (40)	5 (35,7)	6 (60)	5 (35,7)	0 (0)	4 (28,6)

Wyjściowo 50% dorosłych pacjentów (N=7) i 20% (N=2) pediatrycznych miało umiarkowane problemy z chodzeniem. U pacjentów pediatrycznych leczonych welmanazą alfa obserwowano w czasie ostatniego okresu obserwacji względną stabilizację choroby, a żaden z chorych nie doświadczył pogorszenia funkcji motorycznych, względem stanu początkowego. Spośród dorosłych pacjentów, u 3 (21,4%) zaobserwowano poprawę mobilności, u 6 (42,9%) stabilizację stanu natomiast u 5 (35,7%) zwiększenie trudności w poruszaniu się [14].

Początkowo odpowiednio 6 i 7 dorosłych pacjentów odczuwało umiarkowany i poważny ból. W porównaniu do stanu wyjściowego, w ostatnim okresie obserwacji obniżenie nasilenia bólu odnotowano u 4 dorosłych (28,6%), brak zmian u 8 (57,1%) natomiast zwiększenie nasilenia dolegliwości bólowych u 2 (14,3%) chorych. W subpopulacji pediatrycznej, wyjściowo 4 (40%) osoby w ogóle nie odczuwały bólu, 5 (50%) – ból o łagodnym nasileniu a 1 (10%) – o umiarkowanym nasileniu, a więc mniej w porównaniu z subpopulacją dorosłych. W czasie ostatniej obserwacji 8 (80%) chorych pediatrycznych nie odczuwało dolegliwości bólowych [14].

W przypadku problemów z wykonywaniem codziennych czynności, dorośli pacjenci doświadczali wyjściowo większych trudności w porównaniu z pacjentami pediatrycznymi; wyjściowo 9 na 12 chorych z umiarkowanymi lub poważnymi trudnościami w tym zakresie było w wieku dorosłym. W wyniku terapii welmanazą alfa, w ostatnim okresie obserwacji odnotowano redukcję ogólnej liczby pacjentów z poważnymi trudnościami w wykonywaniu codziennych czynności z 4 (16,7%) do 1 (4,2%). Poprawa w wykonywaniu codziennych aktywności była najbardziej zauważalna u dorosłych pacjentów: u 7 (50%) nastąpiła poprawa, u 5 (35,7%) stabilizacja stanu a u 2 (14,3%) – pogorszenie. W przypadku subpopulacji pediatrycznej u 1 (10%) osoby zaobserwowano poprawę, u 7 (70%) – stabilizację a u 2 (20%) – zwiększenie trudności w wykonywaniu codziennych czynności [14].

Początkowo więcej pacjentów dorosłych niż pediatrycznych doświadczało lęku lub depresji: wyjściowo 6 (42,9%) dorosłych miało łagodny lęk lub wcześniejszą depresję, a 3 (21,4%) – tego typu zaburzenia o umiarkowanym nasileniu. Z kolei 4 (40%) chorych pediatrycznych odczuwało łagodny lęk lub depresję a 1 (10%) – zaburzenia o umiarkowanym nasileniu. W ostatnim okresie obserwacji u 5 (35,7%) dorosłych chorych leczonych welmanazą alfa nastąpiła redukcja lęku, u 5 (35,7%) – stabilizacja stanu a u 4 (28,6%) – zwiększenia nasilenia zaburzeń lękowych. W przypadku pacjentów pediatrycznych u 4 (40%) odnotowano obniżenie nasilenia lęku, u 6 (60%) stabilizację stanu, a żadnego z chorych nie nastąpiło zwiększenie nasilenia lęku [14].

Analizując wyniki w domenie związanej ze sprawnością w dbaniu o siebie, wyjściowo 1 dorosły pacjent nie był zdolny do samodzielnego ubrania i umycia się, a stan ten utrzymywał się przez cały okres udziału w badaniu; natomiast u 1 pacjenta pediatrycznego, który początkowo miał poważne problemy z samodzielnym ubraniem się, w wyniku terapii welmanazą alfa, nasilenie trudności obniżyło się do umiarkowanego stopnia, w ostatnim okresie obserwacji. Ogólnie poziom samodzielności w dbaniu o siebie był stabilny w czasie terapii welmanazą alfa zarówno w subpopulacji dorosłych jak i pediatrycznych pacjentów; u 7 (70%) dzieci i 9 (63,4%) dorosłych chorych nie odnotowano w zmian w ostatnim okresie obserwacji, w porównaniu do stanu wyjściowego [14].

Wyjściowo, średnia (SD) wartość w skali VAS dla najlepszego stanu zdrowia w kwestionariuszu EQ-5D-5L wynosiła 67,9 (18,2). W czasie terapii welmanazą alfa wykazano wzrost średniej wartości (poprawę) tego parametru, jednakże różnica w ostatnim okresie obserwacji wynosząca 3,3 (18,1) nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej [14].

Odpowiedź na leczenie welmanazą alfa

W ramach badania rhLAMAN-10 przeprowadzono również analizę odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie [16], [32]. Uwzględniając dane literaturowe dla chorób spichrzeniowych, jako minimalną, istotną klinicznie różnicę dla pacjentów z alfa-mannozydozą przyjęto: stężenie oligosacharydów <4 $\mu\text{mol/l}$ (domena farmakodynamiczna), zwiększenie o co najmniej 7 liczby pokonanych schodów w teście 3MSCT, wydłużenie o 30 metrów dystansu w teście 6MWT, wzrost o 10 % wartości FVC (określanych jako domena funkcjonalna), obniżenie o 0,13 wartości w kwestionariuszu CHAQ (dla wskaźnika niesprawności) oraz obniżenie o 8,2% nasilenia bólu w skali w kwestionariuszu CHAQ (określanych mianem domen jakości życia). Odpowiedź na leczenie w jednej domenie była definiowana jako uzyskanie minimalnej istotnej klinicznie poprawy w co najmniej jednym parametrze domeny; za pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie uznawano chorych w odpowiedzią w co najmniej dwóch domenach [16], [32], [3].

W analizie uwzględniono 33 pacjentów z badania rhLAMAN-10; 10 spośród nich było leczonych wcześniej placebo, przed przestawieniem na terapię welmanazą alfa.

Spośród pacjentów leczonych welmanazą alfa w badaniu rhLAMAN-10, 29/33 (88%) uzyskało ogólną odpowiedź na leczenie w ostatnim okresie obserwacji; w tym 30/33 (91%) w domenie farmakodynamicznej, 24/33 (73%) w domenie funkcjonalnej a 22/33 (67%) w domenie związanej z jakością życia [16], [3]. Po 12 miesiącach terapii, ogólną odpowiedź na leczenie odnotowano u 79% chorych; w tym odpowiedź na leczenie w domenie farmakodynamicznej u 30/31 (91%) osób; w domenie funkcjonalnej u 20/31 (65%) a w domenie związanej z jakością życia u 15/31 (48%) chorych. Z kolei odpowiedź na leczenie we wszystkich 3 ocenianych domenach po 12 miesiącach uzyskało 8/31 (24%) pacjentów a w ostatnim okresie obserwacji 15/33 (46%). Analiza wyników w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek wykazała, że w ostatnim okresie obserwacji w populacji pediatrycznej u 19/19 (100%) chorych uzyskano ogólną odpowiedź na leczenie a w populacji dorosłych u 10/14 (71%) [3].

W przypadku chorych, którzy byli leczeni wcześniej placebo, ogólną odpowiedź uzyskano u 3/10 pacjentów (33%). Odpowiedź na leczenie w 3 domenach (farmakokinetycznej, funkcjonalnej, jakości życia) wykazano u 45% leczonych pacjentów w porównaniu z 0% leczonych placebo [16].

Wyjściowo, 12 pacjentów charakteryzowało się łagodną niesprawnością (wynik w zakresie 0-1 w kwestionariuszu CHAQ dla wskaźnika niesprawności), 13 umiarkowaną niesprawnością (wynik w zakresie 1-2) a 8 poważną niesprawnością (wynik w zakresie 2-3). Odpowiedź na leczenie welmanazą alfa uzyskano u 91,6% chorych z wyjściową łagodną niesprawnością, 84,6% z umiarkowaną oraz 87,5% z poważną niesprawnością (wg. CHAQ dla wskaźnika niesprawności); a odpowiedź na leczenie we wszystkich 3 domenach (farmakodynamicznej, funkcjonalnej, jakości życia) odnotowano u odpowiednio 58,3%, 30,8 oraz 50,0% chorych [32].

Pacjenci przestawieni z przyjmowania placebo na leczenie welmanazą alfa [37], [31]

W referencji [37] i [31] podano wyniki dla 9 pacjentów, którzy po zakończeniu 12-miesięcznego udziału w badaniu o akronimie rhLAMAN-03, w którym otrzymywali placebo, rozpoczęli przyjmowanie welmanazy alfa i zostali włączeni do analizy w ramach badania o akronimie rhLAMAN-10.

Ocena wydolności funkcjonalnej

Podczas przyjmowania placebo przez 12 miesięcy w badaniu o akronimie rhLAMAN-03, średnia±SD względna zmiana wyniku w teście 3MSCT uległa zmniejszeniu o $3,6\% \pm 13,5$, podczas gdy średnia±SD względna zmiana wyniku w teście 6MWT uległa zmniejszeniu o $0,8\% \pm 10,8$. Pacjenci otrzymujący placebo i przestawieni na leczenie welmanazą alfa, w momencie ostatniej obserwacji w ramach badania o akronimie rhLAMAN-10 uzyskali $9\% \pm 25,1$ poprawę wyniku testu 3MSCT oraz $2,2\% \pm 13,1$ poprawę wyniku testu 6MWT. Obserwowana poprawa była raportowana zarówno w populacji pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych [37], [31].

Ocena poziomu IgG

Podczas przyjmowania placebo przez 12 miesięcy w badaniu o akronimie rhLAMAN-03, średnia±SD zmiana poziomu IgG wskazywała na stabilizację ich stężenia ($1,0\% \pm 16,9$). W momencie ostatniej obserwacji w ramach badania o akronimie rhLAMAN-10 pacjenci uzyskali wzrost stężenia IgG w osoczu o $37,3\% \pm 16,1$, względem wartości początkowej [37], [31].

Hipogammaglobulinemia

Uwzględniając standaryzację według wieku i płci pacjentów, w momencie rozpoczęcia badania 4/10 chorych spełniało kryteria hipogammaglobulinemii. W czasie podawania placebo nie raportowano zmian tego parametru. Po rozpoczęciu leczenia welmanazą alfa, w momencie ostatniej obserwacji, u 3 pacjentów obserwowano ustąpienie hipogammaglobulinemii, podczas gdy u 4 chorego raportowano znaczący wzrost wartości IgG w osoczu [37].

Ocena jakości życia

Podczas przyjmowania placebo przez 12 miesięcy w badaniu o akronimie rhLAMAN-03, nastąpiło pogorszenie jakości życia ocenianej przy zastosowaniu wskaźnika niesprawności w kwestionariuszu CHAQ (średnia±SD: $1,71 \pm 0,5$). W momencie ostatniej obserwacji badania o akronimie rhLAMAN-10 raportowano poprawę tego parametru (do $1,43 \pm 0,50$). Podobnie, ocena bólu w skali VAS w kwestionariuszu CHAQ uległa pogorszeniu podczas przyjmowania placebo (z początkowych $0,42 \pm 0,59$ do $0,52 \pm 0,66$ po 12 miesiącach) jednak leczenie welmanazą alfa prowadziło do poprawy tego parametru w momencie ostatniej obserwacji (do $0,36 \pm 0,51$) [37], [31].

Pacjenci przyjmujący welmanazę alfa – dodatkowe analizy

W abstrakcie konferencyjnym Lund i wsp., 2021 [36] opisano wyniki odnoszące się do jakości życia pacjentów z alfa-mannozydozą, leczonych welmanazą alfa, uczestniczących w badaniu rhLAMAN-10 z perspektywy ich opiekunów.

Informacje uzyskane od opiekunów wykorzystane zostały do oceny obciążenia chorobą poprzez ocenę aspektów jakości życia związanej z funkcjonowaniem społecznym oraz spędzaniem wolnego czasu przed i po podjęciu terapii welmanazą alfa.

Trzydziestu trzech pacjentów było leczonych welmanazą alfa w badaniach klinicznych obejmujących długotrwałe leczenie (średnio 29,3 miesiąca) analizowaną substancją.

Tabela 55. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – jakość życia w ocenie opiekunów [36].

Aspekt wpływający na jakość życia chorych	Przed leczeniem welmanazą alfa[^]	Po leczeniu welmanazą alfa[*]
Infekcje, % (n/N)	75,8 (25/33)	88,0 (22/25)
Ból stawów, % (n/N)	51,5 (17/33)	58,8 (10/17)
Trudności w chodzeniu, % (n/N)	72,7 (24/33)	66,7 (16/24)
Upośledzenie zwinności/ sprawności, % (n/N)	60,6 (20/33)	55,0 (11/20)
Obniżenie zdolności poznawczych/ intelektualnych, % (n/N)	90,9 (30/33)	66,7 (20/30)

[^]Odsetek opiekunów pacjentów z alfa-mannozydozą zgłaszających dany problem; ^{*}Odsetek opiekunów pacjentów z alfa-mannozydozą, którzy wcześniej zgłaszali dany problem u swoich podopiecznych, a zaobserwowali poprawę w zakresie danego aspektu po leczeniu welmanazą alfa.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie welmanazy alfa w leczeniu alfa-mannozydozy, w ocenie opiekunów pacjentów z tym schorzeniem, wiąże się z:

- zmniejszeniem liczby infekcji,
- poprawą samodzielności mierzoną polepszeniem sprawności/ zwinności,
- zmniejszeniem bólu stawów,
- poprawą umiejętności chodzenia,
- poprawą zakresie zdolności poznawczych/ intelektualnych manifestującą się zwiększoną empatią, polepszeniem zdolności rozumienia otoczenia i słownictwa lub poprawa zasobu słownictwa.

Podsumowując, informacje zwrotne od opiekunów ujawniły różnice w stanie pacjenta między okresem przed i po leczeniu welmanazą alfa, których nie uwzględniono w standardowych punktach końcowych badania. Wskazują one, iż terapia analizowanym produktem może dawać dodatkowe, zauważalne także

dla opiekunów, korzyści w zakresie jakości życia pacjentów, w tym infekcji, dolegliwości bólowych, samodzielności oraz aspektów społecznych i poznawczych.

W publikacji Philips i wsp., 2020 [35] przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii welmanazą alfa uzyskane w oparciu o zastosowanie zintegrowanego testu sprawności ruchowej Bruininksa-Oseretsky'ego (BOT-2) i innych prób funkcjonalnych u 33 pacjentów pediatrycznych i dorosłych z alfa-mannozydozą leczonych w ramach badania rhLAMAN-10.

Dane poszczególnych pacjentów z poprzednich badań fazy I, II lub III welmanazy alfa oraz faz rozszerzonych zostały zintegrowane w jedną bazę danych do analiz na potrzeby opisywanej publikacji. Uwzględniono dane dotyczące pacjentów otrzymujących cotygodniowe wlewy dożylnie welmanazy alfa w dawce 1 mg/kg m.c. Analiza została przeprowadzona w populacji ogólnej, jak również w kohorcie dorosłych (≥ 18 lat) i pediatrycznej (< 18 lat).

Dla wszystkich pacjentów dostępne były dane z co najmniej 12 miesięcy leczenia, dla $n=19$ - co najmniej z 24 miesięcy, a dla subpopulacji pediatrycznej ($n = 9$) - z 48 miesięcy.

Wartości średnie i odchylenia standardowe wyników w poszczególnych domenach i testach funkcjonalnych dla całej populacji oraz dla grup pediatrycznej i osób dorosłych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zintegrowanego testu sprawności ruchowej Bruininksa-Oseretsky'ego (BOT-2) i innych prób funkcjonalnych [35].

Pacjenci (wyniki normowane względem odpowiedniej grupy wiekowej)	Wyjściowo, średnia (SD)	Ostatnia obserwacja, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD)	Zmiana procentowa względem wartości wyjściowej, średnia (SD)
Motoryka mała*				
Populacja ogólna, N=33	6,8 (2,0)	7,2 (2,4)	0,4 (1,6)	7,1 (21,0)
Osoby dorosłe (≥ 18 lat), N=14	7,8 (1,9)	7,7 (2,1)	-0,1 (1,1)	-0,7 (12,4)
Populacja pediatryczna (< 18 lat), N=19	6,0 (1,7)	6,7 (2,6)	0,8 (1,8)	12,9 (24,3)
Punktacja w skali	5,4 (2,3)	6,2 (4,1)	0,7 (3,2)	10,2 (45,9)
Integracja motoryki małej^				
Populacja ogólna, N=33	6,5 (2,4)	6,6 (2,6)	0,2 (2,0)	5,1 (26,9)
Osoby dorosłe (≥ 18 lat), N=14	7,5 (2,7)	7,2 (2,7)	-0,3 (2,2)	-0,5 (24,4)
Populacja pediatryczna (< 18 lat), N=19	5,7 (1,8)	6,2 (2,5)	0,5 (1,8)	9,2 (28,6)
Punktacja w skali	5,7 (3,6)	5,4 (3,8)	- 0,4 (2,4)	- 5,6 (41,4)

Pacjenci (wyniki normowane względem odpowiedniej grupy wiekowej)	Wyjściowo, średnia (SD)	Ostatnia obserwacja, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD)	Zmiana procentowa względem wartości wyjściowej, średnia (SD)
Sprawność manualna[#]				
Populacja ogólna, N=33	5,1 (1,1)	5,4 (1,2)	0,3 (0,8)	6,6 (16,6)
Osoby dorosłe (≥18 lat), N=14	5,0 (0,9)	5,1 (0,9)	0,1 (0,7)	3,1 (11,3)
Populacja pediatryczna (<18 lat), N=19	5,2 (1,2)	5,6 (1,4)	0,4 (0,9)	9,3 (19,5)
Punktacja w skali	3,8 (2,1)	4,4 (2,5)	0,6 (1,6)	27,4 (4,2)
Koordynacja kończyn górnych[§]				
Populacja ogólna, N=33	5,9 (1,6)	6,1 (1,8)	0,2 (1,3)	0,2 (1,3)
Osoby dorosłe (≥18 lat), N=14	5,9 (1,4)	5,8 (1,2)	-0,2 (0,8)	-0,7 (12,7)
Populacja pediatryczna (<18 lat), N=19	5,8 (1,7)	6,3 (2,1)	0,5 (1,6)	10,7 (30,1)
Punktacja w skali	4,8 (2,5)	5,1 (3,6)	0,3 (2,8)	34,2 (167,4)
Koordynacja bilateralna[§]				
Populacja ogólna, N=33	4,8 (1,0)	5,0 (1,0)	0,3 (0,7)	6,2 (13,1)
Osoby dorosłe (≥18 lat), N=14	4,8 (1,0)	4,9 (0,9)	0,1 (0,5)	3,2 (9,3)
Populacja pediatryczna (<18 lat), N=19	4,8 (1,0)	5,2 (1,0)	0,4 (0,8)	8,5 (15,2)
Punktacja w skali	4,8 (1,8)	5,2 (1,3)	0,4 (1,3)	15,9 (32,7)
Równowaga[~]				
Populacja ogólna, N=33	4,1 (0,2)	4,1 (0,4)	0,0 (0,4)	0,9 (9,4)
Osoby dorosłe (≥18 lat), N=14	4,0 (0)	4,0 (0)	0	0
Populacja pediatryczna (<18 lat), N=19	4,1 (0,3)	4,1 (0,5)	0,1 (0,5)	1,6 (12,5)
Punktacja w skali	2,8 (1,7)	2,7 (1,9)	-0,1 (1,7)	6,7 (51,7)
Szybkość i zwinność w zadaniach biegowych[§]				
Populacja ogólna, N=33	4,3 (0,5)	4,3 (0,7)	0,0 (0,5)	0,1 (9,3)
Osoby dorosłe (≥18 lat), N=14	4,1 (0,2)	4,1 (0,2)	- 0,0 (0,1)	-0,2 (2,3)
Populacja pediatryczna (<18 lat), N=19	4,5 (0,5)	4,5 (0,9)	0,0 (0,6)	0,4 (12,2)
Punktacja w skali	4,0 (2,3)	2,9 (2,1)	-1,1 (1,4)	-27,0 (28,6)

* Obejmuje czynności wymagające precyzyjnej kontroli ruchów palców i dłoni, takie jak kolorowanie kształtów, rysowanie w określonym obszarze, łączenie kropek, składanie papieru, wycinanie koła. Średnia normatywna wyniku skali: 15 (SD 5). ^Mierzy zdolność integracji bodźców wzrokowych z kontrolą motoryczną i wymaga od pacjentów odwzorowywania rysunków o różnych kształtach geometrycznych o różnym stopniu złożoności, od prostego koła po nakładające się ołówki. Średnia normatywna wyniku skali: 15 (SD 5). §Szybkość i dokładność przy użyciu zadań zaprojektowanych tak, aby odpowiadały czynnościom życia codziennego, takich jak trzymanie i jedzenie z zastosowaniem sztuczców, zapinanie guzików i sortowanie monet, a także układanie puzzli i kart. Średnia normatywna wyniku skali: 15 (SD 5). §Pomiar zdolności śledzenia wizualnego i skoordynowanego ruchu ramion i dłoni podczas gry w piłkę. Średnia normatywna wyniku skali: 15 (SD 5). §Zadania wymagające kontroli ciała oraz

sekwencyjnej i jednoczesnej koordynacji kończyn górnych i dolnych. Średnia normatywna wyniku skali: 15 (SD 5). ~Obejmuje trzy obszary, które wpływają na równowagę: stabilność tułowia, postawę statyczną i ruch oraz wykorzystanie bodźców wizualnych. Średnia normatywna wyniku skali: 15 (SD 5). *Pomiar zdolności do przyspieszania i zwalniania, podnoszenia przedmiotów, zmiany kierunku, koordynacji dystalnej i omijania przeszkód. Średnia normatywna wyniku skali 15 (SD 5).

Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie welmanazy alfa w ogólnej populacji pacjentów wiąże się z:

- statystycznie istotną poprawą łącznej liczby punktów BOT-2 w miesiącu 12 (zmiana bezwzględna: +7,5 p = 0,017 [95%CI:1,4; 13,5]; zmiana procentowa: 10,6% p = 0,005 [95%CI: 3,5; 17,7]),
- statystycznie istotną poprawą całkowitego wyniku punktowego BOT-2 (zmiana procentowa) od wartości początkowej do ostatniej obserwacji (zmiana procentowa: 13,0% p = 0,035 [95%CI: 1,0; 25,0]),
- brakiem statystycznie istotnych różnic w zakresie bezwzględnej zmiany całkowitego wyniku punktowego BOT-2 od wartości początkowej (+5,1 p = 0,23 [95%CI: -3,4; 13,6]) podczas ostatniej obserwacji.

Uwzględniając stratyfikację pacjentów w oparciu o grupę wiekową (subpopulacja pediatryczna i osoby dorosłe) odnotowano zmienność całkowitych wyników BOT-2 w czasie, ale konsekwentnie większe zmiany w stosunku do wartości wyjściowych obserwowano u chorych w wieku <18 lat, w porównaniu z dorosłymi.

Analiza poszczególnych domen BOT-2 wykazała trendy w kierunku poprawy poszczególnych zdolności motorycznych po zastosowaniu welmanazy alfa, głównie u pacjentów pediatrycznych.

Podczas ostatniej obserwacji odnotowano poprawę zarówno w populacji ogólnej, jak i wynikach w subpopulacji pediatrycznej w zakresie:

- motoryki małej,
- sprawności manualnej,
- koordynacji kończyn górnych,
- koordynacji bilateralnej.

Integracja motoryki małej wykazała poprawę w wyniku ogólnym, odpowiadającym wiekowi (wskazuje na ciągłe nabywanie umiejętności rozwojowych), ale pogorszenie dla grupy <18 lat (a zatem niższy wskaźnik lub liczba nabytych umiejętności w porównaniu z typowo rozwijającymi się dziećmi w tym samym wieku). Szybkość i zręczność w zadaniach biegowych oraz równowaga nie uległy zmianie w populacji ogólnej, odnotowano natomiast pogorszenie wyniku w tych domenach w subpopulacji <18 lat.

Podsumowując, możliwość oceny zmian w zakresie wyniku BOT-2 u dorosłych była ograniczona. Jednak pacjenci pediatryczni wykazywali stabilność lub poprawę w rezultatach testów, skorygowanych o standard dla grupy wiekowej, co wskazuje na ciągłe nabywanie nowych umiejętności motorycznych/

funkcjonalnych, których poprawa może zwiększyć niezależność i przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów z alfa-mannozydozą.

5.3.2. ANALIZA DŁUGOTERMINOWEGO PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WELMANAZY ALFA (PRODUKT LECZNICZY LAMZEDE®) W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁAGODNĄ DO UMIARKOWANEJ ALFA-MANNOZYDOZĄ – NA PODSTAWIE BADANIA NIERANDOMIZOWANEGO

Pacjenci uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa otrzymywali welmanazę alfa w dawce 1 mg/kg m.c. w postaci dożylnych infuzji przez okres co najmniej 12 miesięcy. Ponad połowa chorych (N=19; 57,6%) przyjmowała lek przez co najmniej 24 miesiące. Okres ekspozycji na lek był najdłuższy w przypadku pacjentów uczestniczących w badaniach fazy I/II i wynosił 48 miesięcy. Ponieważ wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach fazy I/II byli w wieku poniżej 18 lat podczas rozpoczęcia leczenia, profil bezpieczeństwa welmanazy alfa w populacji pediatrycznej był oceniany w dłuższym okresie obserwacji, w porównaniu do chorych dorosłych [15], [27], [28].

Tabela 57. Profil bezpieczeństwa długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy [13], [15], [24], [27], [28].

Punkt końcowy	Welmanaza alfa; n (%)		
	pacjenci w wieku <18 lat; N=19	pacjenci w wieku ≥18 lat; N=14	ogółem; N=33
Zdarzenia niepożądane ogółem	17 (89,5)	12 (85,7)	29 (87,9)
Działania niepożądane ogółem (ang. <i>adverse drug reaction</i>)	12 (63,2)	5 (35,7)	17 (51,5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	7 (36,8)	5 (35,7)	12 (36,4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem - ogółem (ang. <i>treatment-related</i>)	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)
Poważne zdarzenia niepożądane	2 (10,5)	1 (7,1)	3 (9,1)
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nieciężkie zdarzenia niepożądane	bd	bd	29 (87,9)

Bd – brak danych.

Do najczęściej (u ponad 25% chorych) raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia welmanazą alfa należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka, wymioty, biegunka i kaszel. Około połowa chorych (51,5%) doświadczyła działań niepożądanych (uznanych przez badacza jako związanych z leczeniem), do których należały: wzrost masy ciała, gorączka, wymioty, biegunka, ból głowy, ból stawów, dreszcze, nadwrażliwość, wzrost apetytu i ból w kończynach (wszystkie te działania niepożądane raportowano u ponad jednego chorego). Występujące działania niepożądane charakteryzowały się nasileniem łagodnym do umiarkowanego, za wyjątkiem przypadku gorączki i

drigawek (wystąpiły one u chorego, u którego rozwinęła się infekcja związana z cewnikiem centralnym) oraz utratą przytomności u drugiego (utrata przytomności nastąpiła wkrótce po ataku padaczki, niezwiązanym z leczeniem). Wszystkie raportowane działania niepożądane ustąpiły. Nie odnotowano zgonów, tylko jeden pacjent przerwał leczenie na początkowym etapie we wczesnej fazie badania II fazy, jednak został on ponownie zrekrutowany do badania III fazy i przyjmował welmanazę alfa przez 36 miesięcy bez dalszych komplikacji [15], [27], [28]. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: omdlenie, uraz czaszkowo-mózgowy, deformację kolana, zespół Sjogrena-Larssona, utratę przytomności, senność, złe wchłanianie z miejsca podania, ostrą niewydolność nerek, zapalenie stawów, obrzęk stawów, infekcje związane z urządzeniem (ang. *device related infection*), infekcje ucha, sepsę; każde z tych zdarzeń wystąpiło u 1. pacjenta [13].

Generalnie więcej działań niepożądanych raportowano u pacjentów pediatrycznych, dłużej leczonych [15].

Tabela 58. Profil bezpieczeństwa długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – występowanie reakcji związanych z wlewem (IRR) i przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (ADA) [15], [24], [27], [28].

Punkt końcowy	Welmanaza alfa; N=33; n (%)
Reakcje związane z wlewem	3 (9)
Obecność ADA w jakimkolwiek momencie leczenia	8 (24,2)
Potwierdzona obecność ADA w trakcie leczenia*	6 (18,1)
ADA > 80 j./ml	2 (6,1)
Potwierdzona obecność ADA i występowanie reakcji związanych z wlewem	2 (6,1)

*potwierdzenie obecności ADA oznaczała m. in. dodatni wynik na obecność ADA wykazany co najmniej 2 razy w trakcie leczenia. IRR - reakcje związane z wlewem (ang. *infusion related reactions*). ADA – przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibodies*).

Reakcje związane z wlewem (ang. *infusion related reactions*; IRR), definiowano jako działania niepożądane występujące w okresie infuzji lub w godzinę od jej zakończenia; raportowano je u 9% chorych [15], [18]. Należały do nich: reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość, dreszcze, nadmierna potliwość, nudności, wymioty, gorączka i uczucie gorąca. Wszystkie reakcje związane z wlewem występowały szybko, a ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego. Przerwanie infuzji, a następnie wznowienie ze zredukowaną szybkością wlewu zapobiegało wystąpieniu reakcji związanych z wlewem. Spośród 6 chorych z potwierdzoną obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibodies*) u 4 chorych miano przeciwciał było poniżej wartości 10 j./ml przez cały okres obserwacji [27], [28]. Pacjenci, u których wykazano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi, charakteryzowali się podobnymi zmianami stężenia oligosacharydów w osoczu i parametru FVC%, jak również podobnymi zmianami wyniku testu 6MWT, jak chorzy u których nie wykazano obecności przeciwciał (ADA) przez cały okres badania [24].

6. POZOSTAŁE BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA POZOSTAŁYCH BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 dodatkowe badania kliniczne o niższej wiarygodności oraz 5 opisów przypadków, dotyczące leczenia pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą:

- 1 jednoramienne badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40], będące przedłużoną fazą badania RCT o akronimie rhLAMAN-03,
- 1 pięcioramienne badanie o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42], mające na celu ocenę efektywności różnych dawek welmanazy alfa (od 6,25 j./kg do 100 j./kg),
- 1 jednoramienne badanie o akronimie rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08 [43]-[44],
- 3 opisy przypadków [45], [47], [48] pacjentów, którzy również uczestniczyli/najprawdopodobniej uczestniczyli w badaniach w ramach programu rhLAMAN,
- opis 4 przypadków pacjentów [46] leczonych welmanazą alfa w ramach programu wczesnego, czasowego dostępu do leku we Francji,
- opis przypadku pacjenta [49] leczonego welmanazą alfa podczas oczekiwania na przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.3 i 14.5). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki badania o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40] wskazują na wysoką skuteczność kliniczną welmanazy alfa, która manifestuje się znaczącą poprawą licznych, zarówno klinicznych jak biochemicznych parametrów oceny skuteczności terapii. W wyniku zastosowanego leczenia raportowano m. in. istotne statystycznie zmniejszenie stężenia oligosacharydów w osoczu, poprawę wyników testów 3MSCT i 6MWT oraz poprawę wyników parametrów oceny funkcji płuc (FVC i FEV₁). Badanie I fazy potwierdziło korzystny profil bezpieczeństwa welmanazy alfa we wnioskowanej populacji w szerokim zakresie dawek (od 6,25 j./kg do 100 j./kg; dawka zalecana w ChPL Lamzede® [51] odpowiada 31,25 j./kg [1]). W trakcie trwania badania nie raportowano ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, zgonów czy zakończenia leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych [42]. Także wyniki badania o

akronimie rhLAMAN-08 [43]-[44] wskazują, że 24-miesięczna terapia welmanazą alfa pozwala na uzyskanie poprawy stężenia oligosacharydów w surowicy krwi, poprawę stężenia IgM, jak również cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. [REDACTED]

[REDACTED] Podobnie, bardzo dobry profil bezpieczeństwa i skuteczność stosowania welmanazy alfa u chorych z alfa-mannozydozą potwierdzono w opisach przypadków [45]-[49]. Stosowanie welmanazy alfa prowadziło do poprawy objawów klinicznych alfa-mannozydozy oraz funkcjonowania w życiu codziennym. Największa poprawa widoczna była u pacjentów pediatrycznych, leczonych przez około 13 miesięcy [46]. Zastosowanie analizowanej interwencji przyczynia się także do poprawy upośledzenia słuchu, jak również umożliwia stabilizację alfa-mannozydozy w okresie 5 lat terapii. Co ważne, poprawa stanu pacjentów dotyczy wielu aspektów, w tym poprawy w zakresie nasilenia bólu mięśniowo-szkieletowego, czasu wstawania z pozycji siedzącej i leżącej, jak również funkcji poznawczych, pamięci i jakości życia [47], [48].

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WELMANAZY ALFA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania welmanazy alfa, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa welmanazy alfa w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

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

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamzedo® [51]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie masy ciała (18%), reakcje związane z infuzją - IRR (9%), biegunka (12%), ból głowy (9%), ból stawów (9%), zwiększenie łaknienia (6%) i ból kończyn (6%). Wszystkie te działania niepożądane nie miały ciężkiego przebiegu. Do IRR należy nadwrażliwość obserwowana u 3 pacjentów i reakcja rzekomoanafilaktyczna obserwowana u 1. pacjenta. Reakcje te nie były ciężkie, a ich nasilenie było lekkie do umiarkowanego. Zaobserwowano łącznie 2 ciężkie działania niepożądane (utrata przytomności u 1. pacjenta i ostra niewydolność nerek u 1. pacjenta). U obu pacjentów reakcje te ustąpiły bez powikłań.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące u 33 pacjentów narażonych na działanie welmanazy alfa, podawanej w badaniach klinicznych. Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanego terminu zgodnie z konwencją MedDRA dotyczącą częstości. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 59. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z alfa-mannozydozą leczonych welmanazą alfa [51].

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ⁽¹⁾	Często
	Reakcja rzekomoanafilaktyczna ⁽¹⁾	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone łaknienie	Często
Zaburzenia psychiczne	Zachowanie psychotyczne	Często
	Bezsensowność pierwotna	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Splątanie	Często
	Utrata przytomności ⁽²⁾	Często
	Omdlenie	Często
	Drżenie	Często
	Zawroty głowy	Często
	Ból głowy	Często
Zaburzenia dotyczące oczu	Podrażnienie oczu	Często
	Obrzęk powieki	Często
	Przekrwienie gałki ocznej	Często
Zaburzenia serca	Bradykardia	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Ból brzucha	Często
	Ból w nadbrzuszu	Często
	Nudności ⁽¹⁾	Często
	Wymioty ⁽¹⁾	Często
	Refluksowe zapalenie żołądka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka ⁽¹⁾	Często
	Nadmierne pocenie się ⁽¹⁾	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
	Ból pleców	Często
	Sztwność stawów	Często
	Ból mięśni	Często
	Ból kończyny	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek ⁽²⁾	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ⁽¹⁾	Bardzo często
	Ból w miejscu wprowadzenia cewnika	Często
	Dreszcze ⁽¹⁾	Często
	Uczucie gorąca ⁽¹⁾	Często
	Zmęczenie	Często
	Złe samopoczucie ⁽¹⁾	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból głowy po zabiegu	Często

⁽¹⁾ Preferowane terminy uznawane jako reakcje związane z infuzją (IRR) zgodnie z opisem poniżej.

⁽²⁾ Wybrane działanie niepożądane zgodnie z opisem poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja związana z infuzją

W badaniach klinicznych IRR (w tym nadwrażliwość, nudności, wymioty, gorączka, dreszcze, uczucie gorąca, złe samopoczucie, pokrzywka, reakcja rzekomoanafilaktyczna i nadmierne pocenie się) notowano u 9% pacjentów (3 na 33 pacjentów). Wszystkie te reakcje miały lekkie lub umiarkowane nasilenie i żadnej z nich nie zgłoszono jako ciężkie działanie niepożądane. Reakcje związane z infuzją ustąpiły u wszystkich pacjentów.

Ostra niewydolność nerek

W badaniach klinicznych, u jednego pacjenta wystąpiła ostra niewydolności nerek, którą uznano, że może być związana z badanym leczeniem. Ostra niewydolność nerek miała umiarkowane nasilenie, prowadząc do przerwania badanego leczenia na pewien czas, oraz ustąpiła całkowicie w ciągu 3 miesięcy. Jednoczesne długotrwałe leczenie dużymi dawkami ibuprofenu odnotowano jako czynnik mogący przyczynić się do wystąpienia tego zdarzenia.

Utrata przytomności

U jednego pacjenta zgłoszono utratę przytomności, która ustąpiła po kilku sekundach i uznano ją za związaną z badanym leczeniem. Pacjent otrzymał infuzję soli fizjologicznej w warunkach szpitalnych i

następnie został wypisany po 6 godzinach obserwacji. U pacjenta wystąpiły później napady padaczkowe, które uznano za niemające związku z tym zdarzeniem.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych. Ogółem, 58% pacjentów (19 z 33) z alfa-mannozydozą, otrzymujących welmanazę alfa w badaniach klinicznych, było w momencie rozpoczęcia badania w wieku od 6 do 17 lat.

Przedawkowanie

Brak doświadczenia z przedawkowaniem welmanazy alfa. Maksymalną dawką welmanazy alfa zastosowaną w badaniach klinicznych było jednorazowe podanie 100 jednostek/kg mc. (co odpowiada około 3,2 mg/kg m.c.). Podczas infuzji tej większej dawki u jednego pacjenta zaobserwowano krótkotrwałą (5 godzin) gorączkę o lekkim nasileniu. Nie zastosowano żadnego leczenia.

Przeciwwskazania

Ciężka reakcja alergiczna na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy okresowo przeprowadzać ocenę skutków leczenia welmanazą alfa, a w przypadkach, w których nie zaobserwowano jednoznacznych korzyści, należy rozważyć przerwanie leczenia.

W związku z następującą na koniec kumulacją postępujących z czasem uszkodzeń narządowych, trudno jest sprawić, by pod wpływem leczenia zmiany te ustąpiły całkowicie lub częściowo. Podobnie jak w przypadku innych enzymatycznych terapii zastępczych, welmanaza alfa nie przenika przez barierę krew-mózg. Lekarz prowadzący powinien wziąć pod uwagę, że podawanie welmanazy alfa nie wpływa na nieodwracalne powikłania (tj. deformacje szkieletu, *dysostosis multiplex*, objawy neurologiczne i osłabienie czynności poznawczych).

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych notowano występowanie u pacjentów reakcji nadwrażliwości. Podczas podawania welmanazy alfa należy zapewnić łatwy dostęp do właściwej pomocy medycznej. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje typu anafilaktycznego, zaleca się natychmiastowe przerwanie podawania welmanazy alfa i postępowanie zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi dotyczącymi leczenia w nagłych przypadkach.

Reakcja związana z infuzją

Podawanie welmanazy alfa może prowadzić do IRR, w tym do reakcji rzekomoanafilaktycznej. Reakcje związane z infuzją, obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem welmanazy alfa, charakteryzowały się szybkim wystąpieniem objawów i miały nasilenie lekkie do umiarkowanego.

W razie wystąpienia IRR należy postępować zależnie od ciężkości reakcji, w tym zmniejszyć szybkość infuzji, podawać takie produkty lecznicze, jak leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy, i (lub) przerwać, a następnie wznowić leczenie z dłuższym czasem infuzji. Premedykacja lekami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami może zapobiec kolejnym reakcjom wtedy, gdy konieczne było zastosowanie leczenia objawowego. Podczas badań klinicznych u pacjentów nie stosowano rutynowo premedykacji przed infuzją welmanazy alfa.

Jeśli w czasie podawania lub bezpośrednio po zakończeniu infuzji wystąpią takie objawy, jak obrzęk naczynioruchowy (obrzęk języka lub gardła), obturacja górnych dróg oddechowych lub niedociśnienie, należy podejrzewać wystąpienie anafilaksji lub reakcji rzekomoanafilaktycznej. Należy wówczas rozważyć możliwość zastosowania leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów. W najcięższych przypadkach należy postępować zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi dotyczącymi leczenia w nagłych przypadkach.

Przez co najmniej jedną godzinę po infuzji, w zależności od oceny lekarza prowadzącego, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje związane z infuzją.

Immunogenność

W rozwoju reakcji związanych z leczeniem, obserwowanych podczas stosowania welmanazy alfa, mogą odgrywać rolę przeciwciała. W celu dalszej oceny immunogenności w przypadkach rozwoju ciężkich IRR albo braku lub zaniku skuteczności leczenia, należy wykonać u pacjenta badania w celu wykrycia przeciwciał skierowanych przeciwko welmanazie alfa. Jeśli podczas stosowania enzymatycznej terapii zastępczej stan pacjenta się pogarsza, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Możliwe jest działanie immunogenne ocenianego produktu. W badaniach klinicznych u 8 z 33 pacjentów (24%) w dowolnym czasie podczas leczenia powstały przeciwciała klasy IgG przeciwko welmanazie alfa. Nie wykryto wyraźnego związku między mianami przeciwciał (stężeniem przeciwciał IgG przeciwko welmanazie alfa) a zmniejszeniem skuteczności lub wystąpieniem anafilaksji lub innych reakcji nadwrażliwości. Nie wykazano wpływu pojawienia się przeciwciał na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo stosowania.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania welmanazy alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy. Welmanaza alfa ma na celu wyrównanie stężenia alfa-mannozydazy u pacjentów z alfa-mannozydozą, dlatego produkt leczniczy Lamzede® należy stosować w okresie ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy welmanaza alfa lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Uważa się jednak, że wchłanianie welmanazy alfa zawartej w mleku spożywanym przez dziecko karmione piersią będzie minimalne i w związku z tym nie przewiduje się żadnego negatywnego wpływu. Produkt leczniczy Lamzede® można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu welmanazy alfa na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały zaburzeń płodności.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lamzede® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

EPAR

Do najczęstszych (które mogą dotyczyć 1 na 10 osób) zdarzeń niepożądanych towarzyszących stosowaniu welmanazy alfa należą: wzrost masy ciała, reakcje związane z infuzją (takie jak reakcje alergiczne, nudności, wymioty, gorączka, dreszcze, złe samopoczucie i świąd), biegunka, ból głowy, ból stawów, ból kończyn i wzrost apetytu [52].

FDA, Health Canada, URPLW MiPB, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych FDA, Health Canada, URPLW MiPB, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu welmanazy alfa (produkt leczniczy Lamzede®).

7.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WELMANAZY ALFA

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa stosowania welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą oparta jest na Charakterystyce Produktu Leczniczego Lamzede® [51] oraz Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR) [52]. W badaniach z zastosowaniem welmanazy alfa najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi było: zwiększenie masy ciała (18%), reakcje związane z infuzją (9%), biegunka (12%), ból głowy (9%), ból stawów (9%), zwiększenie łaknienia (6%) i ból kończyn (6%). Wszystkie te działania niepożądane nie były ciężkie. Reakcje związane z infuzją obejmowały: reakcje alergiczne, nudności, wymioty, gorączkę, dreszcze, złe samopoczucie i świąd. Reakcje te nie były ciężkie, a ich nasilenie było lekkie do umiarkowanego. Podczas badań wystąpiły łącznie 2 ciężkie działania niepożądane (utrata przytomności u 1. pacjenta i ostra niewydolność nerek u 1. pacjenta). U obu pacjentów reakcje te ustąpiły bez powikłań [51], [52]. Powyższe dane wskazują, że leczenie pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą - welmanazą alfa, jest bezpieczną formą terapii, podczas której nie raportowano żadnych szczególnych działań niepożądanych.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano opracowań wtórnych będących przeglądami systematycznymi, raportami HTA lub meta-analizami, które dotyczyłyby zastosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Brak opracowań wtórnych wynika z braku pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania welmanazy alfa we wnioskowanym wskazaniu, które zostałyby opublikowane w formie pełnotekstowej. Brak zidentyfikowania opracowań wtórnych jest również związany z faktem, że welmanaza alfa jest lekiem niedawno dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej (w marcu 2018 roku) [52].

9. DYSKUSJA

Alfa-mannozydoza jest rzadką, dziedziczną chorobą metaboliczną, wynikającą z braku lub niedoborów aktywności enzymu alfa-mannozydazy. Niedobory tego enzymu doprowadzają do wewnątrzkomórkowego spichrzania bogatych w mannozę oligosacharydów, co prowadzi do postępującego uszkodzenia komórek kości, chrząstki, skóry, ścięgien i wielu innych tkanek ciała. Choroba charakteryzuje się niedoborem odporności, nieprawidłowościami twarzy i szkieletu, upośledzeniem słuchu i niepełnosprawnością intelektualną wraz z opóźnionym rozwojem ruchowym [131], [132], [133].

Obecnie wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby [131], [134]. Typ 1. jest najłagodniejszą formą choroby o powolnym przebiegu i rozpoznawany jest u dzieci po 10. roku życia, typ 2. ma charakter pośredni i rozpoznawany jest przed ukończeniem 10. roku życia, natomiast typ 3. charakteryzuje się ciężkim przebiegiem klinicznym, ujawniającym się wkrótce po urodzeniu [131], [134], [135].

Zgodnie z danymi z portalu Orphanet, alfa-mannozydoza występuje w przypadku około 1 na 500 000 żywych urodzeń, a chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób [136]. Uwzględniając powyższe dane, alfa-mannozydoza spełnia kryteria choroby ultrazadkowej [104].

Dotychczas stosowane metody terapii alfa-mannozydoza miały charakter leczenia objawowego lub wymagały obciążonego dużym ryzykiem powikłań i dostępnego w wybranych przypadkach przeszczepu szpiku kostnego. Przełom w terapii tego schorzenia, jak również niektórych innych typów rzadkich chorób metabolicznych stanowi enzymatyczna terapia zastępcza, stanowiąca formę leczenia przyczynowego [131], [133]. Welmanaza alfa jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa-mannozydazy, która ma zastępować lub uzupełniać niedobory naturalnego enzymu, będące podłożem alfa-mannozydozy. Stosowanie welmanazy alfa stanowi więc leczenie modyfikujące przebieg choroby, które ma na celu poprawę lub stabilizację przebiegu alfa-mannozydozy i tym samym zmniejszenie obciążenia chorobą pacjentów i ich opiekunów [115]. Welmanaza alfa jest lekiem sierocym, i jak do tej pory jedynym preparatem zarejestrowanym w Unii Europejskiej w leczeniu alfa-mannozydozy [138], [139].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) welmanazy alfa (Lamzede®; 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji), stosowanej wraz z najlepszym leczeniem objawowym (ang. *best supportive care*; BSC) względem

placebo wraz z BSC, w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania RCT o akronimach rhLAMAN-05 [1]-[6] i rhLAMAN-03 [7]-[11]. Badanie o akronimie rhLAMAN-05 dotyczyło bezpośredniego porównania welmanazy alfa vs placebo, natomiast badanie o akronimie rhLAMAN-03 porównania dwóch dawek welmanazy alfa, w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Zidentyfikowano również 4 prospektywne badania nierandomizowane dotyczące stosowania welmanazy alfa we wnioskowanej populacji: badanie o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37], mające na celu długoterminową ocenę efektywności stosowanego leczenia welmanazą alfa, badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40] stanowiące przedłużoną fazę badania RCT, badanie I fazy o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42], mające na celu ocenę efektywności różnych dawek welmanazy alfa oraz jednoramienne badanie fazy II o akronimie rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08 [43]-[44], którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności powtórnego leczenia welmanazą alfa pacjentów z alfa-mannozydozą w wieku poniżej 6 lat. Zidentyfikowano także 5 opisów przypadków [45]-[49]. Badanie o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6] miało na celu wykazanie przewagi (ang. *superiority*) leku nad placebo, w drugim z badań RCT celem było określenie najbardziej efektywnej dawki leku [7]-[11].

Przeprowadzona ocena wiarygodności (w oparciu o ocenę opartą na kategoriach) wskazuje na niskie (niejasne jedynie w związku z zastosowaniem stratyfikacji przy randomizacji) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6] oraz niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11]. Badania jednoramienne opisane w referencjach [12]-[37], [38]-[40], [43]-[44] i [50] uzyskały po 6-7 punktów w skali NICE, badanie o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42] zostało ocenione wysoko w skali NOS. Wiarygodność zidentyfikowanych opisów przypadków [45]-[49] oceniono jako niską.

Obecnie nie istnieje jednoznaczna definicja łagodnej lub umiarkowanej alfa-mannozydozy, przyjmuje się jednak, że podstawowym kryterium podziału stopnia nasilenia choroby jest moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby. Podczas gdy łagodna i umiarkowana postać choroby są rozpoznawane odpowiednio po 10. lub przed 10. rokiem życia i charakteryzują się w miarę powolnym przebiegiem, typ 3. (ciężki) charakteryzuje się ciężkim przebiegiem klinicznym, ujawniającym się wkrótce po urodzeniu. Towarzyszy mu szybka progresja niepełnosprawności umysłowej oraz ataksji i ten typ choroby prowadzi do zgonu w okresie dziecięcym [131], [134]. Uwzględniając fakt, że do wszystkich zidentyfikowanych badań włączano pacjentów w wieku co najmniej 5 lat, którzy byli w wystarczająco dobrym stanie fizycznym i intelektualnym aby uczestniczyć w testach np. badających wydolność, można przyjąć, że w tej populacji znajdowali się jedynie chorzy z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, co zgodne jest z charakterystyką pacjentów objętą wskazaniem ChPL

Lamzede®. W badaniu o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37], w którym dokonano zbiorczej oceny chorych (N=33) uczestniczących wcześniej w badaniach o akronimach: rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05 i będących ich kontynuacją badań o akronimie rhLAMAN-07/ rhLAMAN-09, jak również chorych stosujących lek indywidualnie w ramach programu ang. „*compassionate use*”, zaznaczono, że u żadnego pacjenta nie rozpoznano ciężkiej postaci (typu 3) alfa-mannozydozy. U 11 (33% pacjentów) rozpoznano łagodną postać alfa-mannozydozy (typ 1) a u 7 (21,2%) umiarkowane nasilenie choroby (typ 2); u pozostałych 15 chorych (45,5%) nie było możliwe formalne rozpoznanie 1 lub 2 typu alfa-mannozydozy, z uwagi na obecność ataksji bez zaburzeń kostnych lub na odwrót [34]. Oznacza to, że reprezentatywność populacji, w której przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej leczenia z udziałem welmanazy alfa względem placebo, jak również reprezentatywność populacji we wszystkich pozostałych włączonych do analizy klinicznej badaniach należy ocenić bardzo wysoko. Pozwala to na odniesienie wyników uzyskanych w niniejszej analizie klinicznej na szerszą grupę chorych. Podsumowując, **analizowana w badaniach populacja odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania welmanazy alfa w leczeniu chorych z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.**

W badaniu III fazy o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6], w którym bezpośrednio porównywano welmanazę alfa względem placebo, jak również w badaniu oceniającym długoterminową efektywność welmanazy alfa [12]-[37] oraz badaniu będącym przedłużoną fazą badania RCT (badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40]), jak również w badaniu rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08 [43]-[44], lek stosowano w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Lamzede® (1 mg/kg m. c.). Badanie I fazy o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42], miało na celu ocenę efektywności różnych dawek leku (od 6,25 j./kg do 100 j./kg; dawka zalecana w ChPL Lamzede® [51] odpowiada 31,25 j./kg [1]), jednak nie oceniało skuteczności stosowanego leczenia, a jedynie profil bezpieczeństwa leku i jego profil farmakokinetyczny. Natomiast w badaniu II fazy rhLAMAN-03 [7]-[11] poszukiwano minimalnej efektywnej dawki welmanazy alfa, porównując dwa schematy leczenia (w przeliczeniu 0,8 i 1,6 mg/kg m.c.). W większości badań nie podano czy pacjenci stosowali terapie dodatkowe, jednak biorąc pod uwagę mnogość objawów i schorzeń jakie towarzyszą przebiegowi alfa-mannozydozy, można zakładać, że chorzy równocześnie przyjmowali najlepsze leczenie objawowe (BSC). **Na podstawie powyższych danych można uznać, że reprezentatywność interwencji w badaniach I i II fazy była umiarkowana, natomiast w badaniu RCT III fazy oraz w badaniach jednoramiennych była bardzo wysoka.**

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce, do obserwowanego w badaniu randomizowanym III fazy i badaniach jednoramiennych uwzględnionych w ocenie efektywności leczenia z udziałem welmanazy alfa jest bardzo duże, ze względu na bardzo wysoką reprezentatywność populacji i bardzo wysoką reprezentatywność interwencji. Reprezentatywność interwencji w badaniach I i II fazy była niższa.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej oceniano klinicznie istotne punkty końcowe, m. in. ocenę wydolności funkcjonalnej pacjentów, mierzoną za pomocą testu 6MWT (sześciominutowy test marszu) i trzypięciominutowego testu wspinania się po schodach (3MSCT), ocenę poziomu oligosacharydów w moczu/osoczu, ocenę poziomu osoczkowych immunoglobulin IgG, ocenę poziomu biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym, ocenę funkcji płuc mierzoną za pomocą parametrów FVC (natężona pojemność życiowa płuc) i FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa), ocenę funkcji motorycznych mierzoną za pomocą testu sprawności motorycznej BOT-2, ocenę zaburzeń poznawczych mierzoną testem Leiter-R, ocenę słuchu w badaniach audiometrycznych, ocenę jakości życia. Zarówno test 6MWT jak i 3MSCT są szeroko stosowane w ocenie wydolności pacjentów z innymi niż alfa-mannozydoza lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi [126], [140], a ich wyniki stanowiły istotne klinicznie punkty końcowe, na podstawie których produkty lecznicze stosowane w enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *enzyme replacement therapy*; ERT) uzyskały rejestracje w różnych typach mukopolisacharydozy [141]. Natomiast w naturalnym przebiegu alfa-mannozydozy, obniżenie poziomu oligosacharydów w moczu korespondowało z lepszym wynikiem uzyskiwanym w teście 6MWT i teście 3MSCT [116]. Oznaczenie poziomu IgG w surowicy pacjentów z alfa-mannozydozą ma na celu ocenę niedoborów odporności i jest uznanym zastępczym punktem końcowym w chorobach przebiegających z niedoborem przeciwciał [130]. Natomiast ocena parametrów FVC i FEV₁ jest standardem w monitorowaniu funkcji płuc [115]. Okres obserwacji w badaniach RCT był stosunkowo długi i wynosił 12 miesięcy, a wszyscy pacjenci uczestniczący w cyklu badań o akronimie rhLAMAN byli ostatecznie oceniani zbiorczo w ramach badania o akronimie rhLAMAN-10, w którym analizowano długoterminową (do 48 miesięcy) efektywność leczenia welmanazą alfa.

Wyniki badania RCT o akronimie rhLAMAN-05 wskazują na istotną statystycznie względem placebo redukcję stężenia oligosacharydów w osoczu w wyniku leczenia welmanazą alfa, u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią alfa-mannozydozy. W badaniu obserwowano również nieistotną statystycznie przewagę aktywnego leczenia nad placebo w zakresie wyników testów oceniających wydolność funkcjonalną (test 3MSCT i 6MWT) i poprawę funkcji płuc (ocena parametru FVC%). Raportowano także trend w zakresie poprawy wszystkich pozostałych parametrów oceny funkcji płuc [FVC (l), FEV₁ (% i l) oraz PEF]. Wyniki te sugerują, że leczenie welmanazą alfa może zapobiegać pogorszeniu funkcji płuc w przebiegu choroby [1], [6].

Należy podkreślić, że alfa-mannozydoza jest chorobą ultrazadką, stąd do badania o akronimie rhLAMAN-05 zrekrutowano ograniczoną liczbę chorych (25 pacjentów - 15 w grupie welmanazy alfa i 10 w grupie placebo). Tak niewielkie liczebności w grupach wymagają bardzo znaczących zmian w wynikach aby wykazać znamienne przewagę aktywnego leczenia nad placebo, stąd brak istotności statystycznej pomiędzy grupami należy oceniać mając na uwadze bardzo niewielkie liczebności analizowanych pacjentów. Ważnym podkreślenia jest też fakt, że obydwa testy oceny wydolności funkcjonalnej

wymagają znaczącej współpracy ze strony pacjentów, co może stanowić problem w przypadku chorych pediatrycznych lub z upośledzeniem zdolności poznawczych.

Wyniki testów 6MWT, BOT-2 oraz ocena parametru FEV₁ (% i l) wskazują na większą poprawę w grupie pacjentów pediatrycznych niż u chorych dorosłych, u których stosowane leczenie prowadzi raczej do stabilizacji choroby w zakresie powyższych punktów końcowych [1], [6]. Oznacza to, że należy położyć duży nacisk na jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia welmanazą alfa, w okresie wczesnego dzieciństwa.

Profil bezpieczeństwa leczenia welmanazą alfa w populacji pacjentów z alfa-mannozydozą był korzystny i porównywalny z placebo. Podczas 12 miesięcy leczenia nie wystąpiły żadne szczególne zdarzenia niepożądane. Dodatkowo lek nie wykazał immunogenności [1], [6].

Randomizowane badanie III fazy o akronimie rhLAMAN-05 było jednym z cyklu badań o akronimie rhLAMAN, którego zwieńczeniem jest jednoramienna próba kliniczna o akronimie rhLAMAN-10, w której analizowano zbiorczo wszystkich chorych uczestniczących w programie rhLAMAN w ramach różnych badań. Wyniki tego badania pozwoliły na długoterminową (do 48 miesięcy) ocenę efektywności welmanazy alfa, w populacji 33 pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Wyniki badania o akronimie rhLAMAN-10 wskazują, że cotygodniowe podania welmanazy alfa przyczyniają się do znaczącej poprawy funkcji płuc, co może być wynikiem synergistycznego wpływu stosowanego leku na zmniejszenie spichrzania oligosacharydów w tkankach oraz poprawę funkcjonowania układu odpornościowego, przejawiającego się wzrostem stężenia przeciwciał IgG w osoczu chorych. Co ciekawe, znaczącą poprawę wartości FVC% obserwowano głównie w populacji pediatrycznej, która charakteryzowała się większym stopniem upośledzenia funkcji płuc przed rozpoczęciem badania, niż w populacji chorych dorosłych [21].

Trzyminutowy test wchodzenia po schodach (3MSCT) pozwala na ocenę zaburzeń w zakresie współpracy układu mięśniowo-szkieletowego, neurologicznego i sercowo-naczyniowego [18]. W badaniu o akronimie rhLAMAN-10 obserwowano istotną statystycznie poprawę wydolności funkcjonalnej pacjentów w populacji ogólnej, ocenianą w teście 3MSCT do 48 miesiąca. Obserwowana poprawa była bardziej znacząca w populacji pediatrycznej, w grupie chorych dorosłych stosowane leczenie prowadziło raczej do stabilizacji choroby ocenianej wynikiem uzyskanym w teście 3MSCT [18], [26]. W populacji dziecięcej obserwowano również postępującą, znaczącą poprawę wyników uzyskiwanych w sześciominutowym teście marszu (6MWT), podczas gdy w grupie chorych dorosłych wyniki testu 6MWT wskazywały na stabilizację choroby [25].

Dane uzyskane w badaniu o akronimie rhLAMAN-10 dostarczają dowodów na pozytywny wpływ leczenia welmanazą alfa na poprawę sprawności chorych w zakresie małej i dużej motoryki, które są zaburzone

u chorych z alfa-mannozydozą. Umiejętności, które konieczne są do wykonania testu BOT-2 odpowiadają typowej aktywności ruchowej w życiu codziennym, szkolnym i zawodowym. Poprawa sprawności motorycznej chorych może się przyczynić do zwiększenia niezależności chorych oraz zmniejszenia stopnia opieki opiekunów nad chorymi [23]. Obserwowana poprawa wyników w teście BOT-2 była raportowana dla populacji ogólnej oraz pediatrycznej, podczas gdy w grupie chorych dorosłych nie obserwowano większych zmian w wynikach uzyskanych w teście BOT-2 [26], [35].

Leczenie welmanazą alfa pozwoliło w przypadku 7 z 10 pacjentów na zaprzestanie korzystania z pomocy osób trzecich i/lub konieczności korzystania z dodatkowych przyrządów podczas chodzenia, w momencie ostatniej obserwacji w badaniu o akronimie rhLAMAN-10. Poprawa w tym zakresie nastąpiła u 4 chorych pediatrycznych i 3 chorych dorosłych. Trzech pacjentów (2 pediatrycznych i jeden dorosły) zaprzestało korzystania z wózka inwalidzkiego, co wskazuje na poprawę mobilności pacjentów wskutek zastosowanego leczenia welmanazą alfa, szczególnie jeśli leczenie zostanie rozpoczęte wcześnie, w okresie dziecięcym [18].

Ocena jakości życia raportowana przez pacjentów lub ich opiekunów jest ważnym punktem końcowym w przewlekłych chorobach. Dane uzyskane w badaniu o akronimie rhLAMAN-10 wskazują na korzystny wpływ długotrwałego leczenia welmanazą alfa na poprawę jakości życia chorych. Obserwowano klinicznie istotne zmiany jakości życia w zakresie wskaźnika niesprawności kwestionariusza CHAQ w populacji pediatrycznej i skali bólu kwestionariusza CHAQ w populacji ogólnej i pediatrycznej, również ocena wskaźnika EQ-5D-5L przekroczyła ustalony poziom minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) podczas ostatniej obserwacji [29], [30]. Co więcej, poprawa jakości życia chorych była także wyraźnie zauważalna w ocenie ich opiekunów. Zaobserwowali oni m.in. poprawę poziomu samodzielności, jak również zdolności społecznych i poznawczych swoich podopiecznych, a także obniżenie częstości występowania infekcji i nasilenia bólu stawów [36].

Leczenie welmanazą alfa prowadziło również do istotnych statystycznie zmian względem wartości początkowej w ocenie funkcji poznawczych (mierzonych przy użyciu testu Leiter-R w zakresie wizualizacji i rozumowania) i ocenie słuchu (przewodnictwo powietrzne lewego ucha) [13].

Należy podkreślić, że największą poprawę stanu zdrowia w wyniku leczenia welmanazą alfa odnoszą chorzy, którzy rozpoczęli terapię w dzieciństwie, jednak u chorych dorosłych również obserwowane są korzyści kliniczne z zastosowanego leczenia. Oprócz znamiennego spadku stężenia oligosacharydów w osoczu, wnioskowana interwencja prowadzi do spowolnienia progresji choroby u dorosłych i znacznego zmniejszenia nasilenia bólu [13], [46].

Do najczęściej (u ponad 25% chorych) raportowanych podczas długoterminowego (do 4 lat) leczenia welmanazą alfa zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka,

wymioty, biegunka i kaszel. Około połowa chorych (51,5%) doświadczyła działań niepożądanych (uznanych przez badacza jako związanych z leczeniem), które charakteryzowały się nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane były u 36,4% pacjentów. W badaniu nie raportowano zgonów, jak również konieczności zakończenia leczenia. Podsumowując, profil bezpieczeństwa długoterminowego stosowania welmanazy alfa był korzystny, nie wykazano również znaczącej immunogenności analizowanego produktu. Oznacza to, że lek może być przewlekłe stosowany w populacji zarówno dorosłych jak i pediatrycznych chorych z łagodną do umiarkowanej postacią alfa-mannozydozy [28].

Informacje pochodzące z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa welmanazy alfa również potwierdzają dobrą tolerancję stosowanego leku. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach z zastosowaniem welmanazy alfa było: zwiększenie masy ciała (18%), reakcje związane z infuzją (9%), biegunka (12%), ból głowy (9%), ból stawów (9%), zwiększenie łaknienia (6%) i ból kończyn (6%). Wszystkie te działania niepożądane nie były ciężkie [51], [52].

Wyniki i wnioski uzyskane z pozostałych włączonych do niniejszego opracowania badań o niższej wiarygodności wskazują na wysoką skuteczność kliniczną welmanazy alfa, która manifestuje się znaczącą poprawą licznych, zarówno klinicznych jak biochemicznych parametrów oceny skuteczności terapii [38]-[44]. Badanie I fazy potwierdziło korzystny profil bezpieczeństwa welmanazy alfa we wnioskowanej populacji w szerokim zakresie dawek (od 6,25 j./kg do 100 j./kg.). W trakcie trwania badania nie raportowano ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, zgonów czy zakończenia leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych [42]. Podobnie, bardzo dobry profil bezpieczeństwa i skuteczność stosowania welmanazy alfa u chorych z alfa-mannozydozą potwierdzono w opisie przypadków [45]-[49] (przeprowadzonego prawdopodobnie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej).

Podsumowując wyniki skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa uzyskane na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy wskazują, że stosowanie welmanazy alfa stanowi przełomową formę leczenia pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Lek prowadzi do znamienego spadku stężenia oligosacharydów w osoczu, poprawia wydolność funkcjonalną pacjentów i wydolność płuc chorych. Zastosowane leczenie powoduje również poprawę dużej i małej motoryki, mobilności pacjentów, poprawę niektórych funkcji poznawczych oraz jakości życia, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Uwzględniając fakt, że alfa-mannozydoza jest nieuleczalną chorobą genetyczną, wobec której dotychczas dostępne było jedynie leczenie objawowe, terapia welmanazą alfa stanowi nową, obiecującą formę terapii, o charakterze leczenia przyczynowego. Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskiwane są w przypadku rozpoczęcia leczenia we wczesnym okresie dzieciństwa, jednak u chorych dorosłych terapia również przynosi liczne korzyści, przejawiające się m. in. spowolnieniem progresji choroby.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze poniższe ograniczenia, które zidentyfikowano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Najważniejsze ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków:

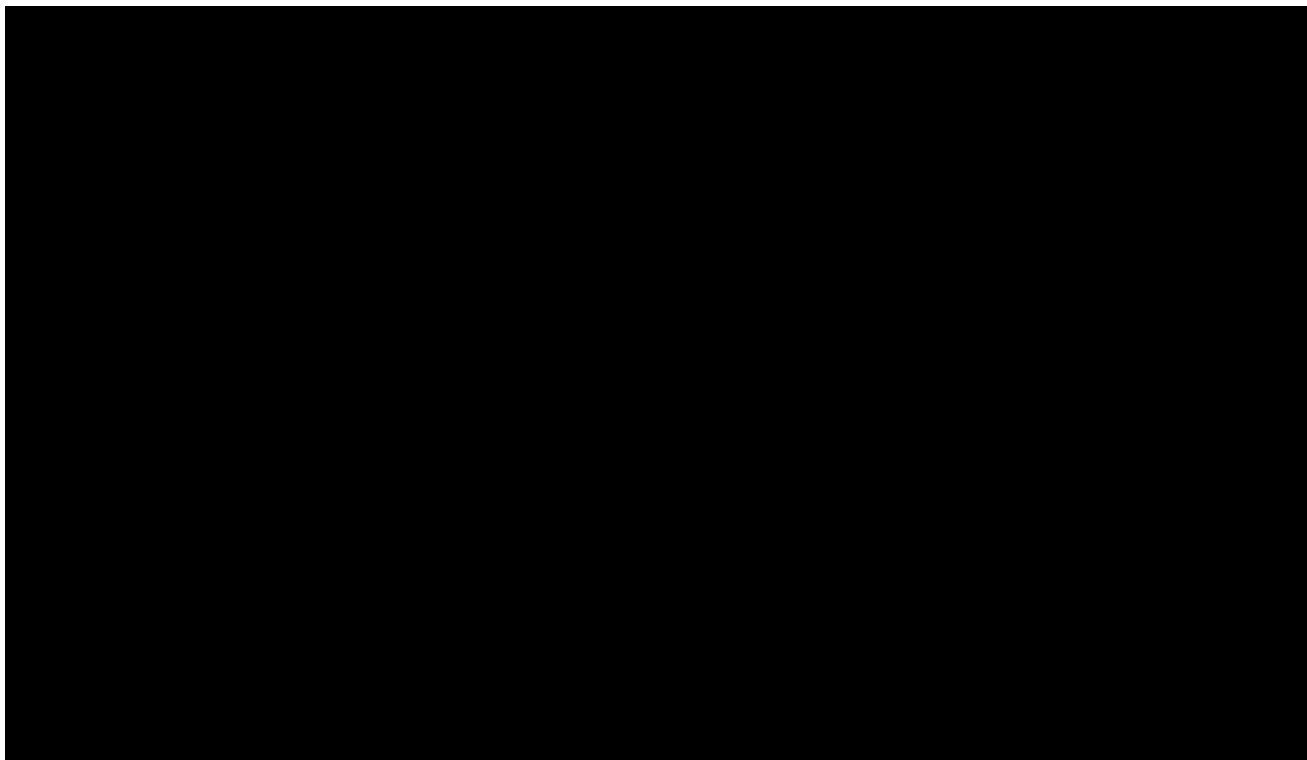
- niewielkie liczebności pacjentów włączonych do wszystkich zidentyfikowanych badań - wynika to jednak z faktu, że alfa-mannozydoza jest chorobą ultraradką i trudno jest zrekrutować większą liczbę chorych do badań,
- zidentyfikowanie tylko jednego randomizowanego badania klinicznego, w którym welmanazę alfa porównywano z placebo,
- brak badań (poza abstraktem z opisem 4 przypadków [46]) dotyczących ocenianej interwencji przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na wzmocnienie wnioskowania - wynika to jednak z faktu, że welmanaza alfa została niedawno zarejestrowana w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą (przez EMA w dniu 23 marca 2018 roku [52]),
- brak opublikowania wyników badań rh-LAMAN-04 oraz rh-LAMAN-02 w postaci publikacji pełnotekstowych (opisane jedynie na stronie rejestrów badań klinicznych oraz w postaci doniesień konferencyjnych),
- brak badań wtórnych dotyczących stosowania welmanazy alfa we wnioskowanej populacji,
- cały cykl badań rhLAMAN miał tego samego sponsora, a w części badań będących cyklem prób klinicznych uczestniczyli ci sami pacjenci,
- w badaniach rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05, rhLAMAN-07/ rhLAMAN-09 nie zdefiniowano jednoznacznie stopnia nasilenia alfa-mannozydozy u chorych, jednak uwzględniając fakt, że do wszystkich zidentyfikowanych badań włączano pacjentów w wieku co najmniej 5 lat, którzy byli w wystarczająco dobrym stanie fizycznym i intelektualnym aby uczestniczyć w testach np. badających wydolność, można przyjąć, że w tej populacji znajdowali się jedynie chorzy z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą (ciężka postać choroby charakteryzuje się ciężkim przebiegiem klinicznym i prowadzi do zgonu w okresie dziecięcym); za powyższą argumentacją przemawia również fakt, że w badaniu o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37], w którym dokonano zbiorczej oceny chorych (N=33) uczestniczących wcześniej w badaniach o akronimach: rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05 i będących ich kontynuacją badań o akronimie rhLAMAN-07/ rhLAMAN-09, jak również chorych stosujących lek indywidualnie

w ramach programu ang. „*compassionate use*”, zaznaczono, że u żadnego pacjenta nie rozpoznano ciężkiej postaci (typu 3) alfa-mannozydozy,

- niektóre z ocenianych punktów końcowych (np. stężenie oligosacharydów) były zastępczymi punktami końcowymi (surogatami), jednak ich związek z pierwszorzędownymi punktami końcowymi jest udowodniony,
- poszukiwano badań opublikowanych w języku angielskim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- randomizowane badanie o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6]:
 - randomizacja ze stratyfikacją,
- randomizowane badanie o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11]:
 - badanie mające na celu określenie najbardziej efektywnej dawki welmanazy alfa, porównywano dwie dawki leku, w tym jedną nieco wyższą od zalecanej w ChPL Lamzede[®],
 - badanie jednośrodkowe,
 - do badania włączano chorych w wieku ≥ 5 do ≤ 21 lat i uczestniczących wcześniej w badaniu o akronimie rhLAMAN-02 (a więc otrzymujących wcześniej wnioskowaną interwencję),
 - w publikacji pełnotekstowej połączono (spulowano) wyniki dla dwóch grup stosujących lek w różnych dawkach, z powodu braku wykazania istotnych statystycznie lub klinicznie różnic pomiędzy grupami, w skuteczności i bezpieczeństwie,
 - brak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji i jej utajnieniu, badanie otwarte,
- nierandomizowane badanie o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37]:
 - badanie jednośrodkowe,
 - pacjenci uczestniczący wcześniej w innych badaniach z cyklu rhLAMAN,
 - w ramach badania jednokrotne podanie leku u pacjentów leczonych w sposób ciągły welmanazą alfa,
- nierandomizowane badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40]:
 - badanie opisane w oparciu o dane z rejestrów badań klinicznych oraz abstrakt konferencyjny,
 - faza przedłużona badania RCT o akronimie rhLAMAN-03 - okres leczenia i obserwacji wynosił 6 miesięcy,
 - podano zbiorcze wyniki dla 18-miesięcznego okresu obserwacji obejmującego również fazę RCT,



Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników włączonych badań oceniono jako wysoką. Warto podkreślić, że szczególnie trudno przeprowadzić badania o wysokiej jakości metodologicznej dla leku sierocego, w przypadku ultraradkiej choroby, jaką jest alfa-mannozydoza. Przedstawione w niniejszej analizie badania stanowiły jedyne dostępne dowody naukowe będące podstawą do oceny efektywności klinicznej welmanazy alfa w analizowanym wskazaniu.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy interwencji wnioskowanej.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Welmanaza alfa jest pierwszym lekiem dedykowanym pacjentom z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, który stanowi terapię o charakterze leczenia przyczynowego i prowadzi do poprawy w szerokim zakresie objawów choroby.
2. Wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazują, że leczenie welmanazą alfa powoduje istotny statystycznie w porównaniu z placebo spadek stężenia oligosacharydów w osoczu, co wskazuje na uzupełnienie niedoborów aktywności endogennej alfa-mannozydazy i prowadzi do ograniczenia gromadzenia się oligosacharydów w komórkach ciała. Powoduje również wzrost stężenia IgG w osoczu, co oznacza zwiększenie odporności chorych.
3. Wyniki badania RCT wskazują również na poprawę wydolności funkcjonalnej pacjentów (oceniając w teście 3MSCT i 6MWT), poprawę funkcji płuc i poprawę funkcji motorycznych; zmiany tych parametrów nie uzyskały jednak istotności statystycznej w porównaniu z placebo. Przyczyną tego mogą być niewielkie liczebności pacjentów analizowanych w ramionach badawczych, wynikające z faktu, że alfa-mannozydozą jest chorobą ultraradką.
4. Wyniki długoterminowej (do 48 miesięcy) oceny efektywności klinicznej welmanazy alfa wskazują, że w analizowanej populacji lek prowadzi do znamiennej: poprawy wydolności funkcjonalnej mierzonej liczbą pokonanych schodów w teście 3MSCT, poprawy funkcji płuc i poprawy funkcji motorycznych mierzonych w teście BOT-2.
5. Długotrwałe leczenie welmanazą alfa powoduje również znamienne spadek stężenia oligosacharydów w osoczu, wzrost stężenia IgG, poprawę słuchu i funkcji poznawczych oraz poprawę jakości życia.
6. Terapia welmanazą alfa spowodowała również uzyskanie samodzielności w chodzeniu u dużego odsetka chorych (u 7 z 10 chorych możliwe było zaprzestanie korzystania z przyrządów lub pomocy osób trzecich podczas chodzenia).
7. Należy podkreślić, że analiza pacjentów z uwzględnieniem grup wiekowych wykazała poprawę w wyniku zastosowanej terapii w zakresie wielu punktów końcowych (między innymi oceniających funkcje motoryczne i wydolność funkcjonalną) w grupie pacjentów <18. roku życia. W grupie dorosłych chorych, leczenie welmanazą alfa prowadziło raczej do stabilizacji choroby w zakresie powyższych punktów oceny skuteczności, wskazując na konieczność jak najwcześniejszego (już w okresie wczesnego dzieciństwa) wdrożenia terapii welmanazą alfa we wnioskowanej populacji.

8. Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa jest korzystny – lek wykazywał porównywalny profil bezpieczeństwa jak placebo i był dobrze tolerowany zarówno przez chorych dorosłych jak i pediatrycznych w długim okresie leczenia i obserwacji.
9. Przyniesione wnioski z odnalezionych badań o niższej wiarygodności potwierdzają, że welmanaza alfa stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.
10. Podsumowując, wyniki uwzględnionych badań wskazują, że leczenie welmanazą alfa pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą jest związane z klinicznie istotną poprawą w szerokim zakresie objawów choroby, szczególnie jeżeli leczenie zostanie rozpoczęte we wczesnym okresie dzieciństwa. Lek może być przewlekłe stosowany w populacji zarówno dorosłych jak i pediatrycznych chorych z alfa-mannozydozą. **Uwzględniając fakt, że alfa-mannozydoza jest nieuleczalną chorobą genetyczną, wobec której dotychczas dostępne było jedynie leczenie objawowe, terapia welmanazą alfa stanowi przełomową formę terapii przyczynowej, odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby pacjentów.**

12. BIBLIOGRAFIA

A. Randomizowane badania kliniczne

rhLAMAN-05

- [2] Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y i wsp. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2018, 41(6): 1215-1223.
- [3] Harmatz P, Cattaneo F, Ardigo D i wsp. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab*. 2018;124(2):152-160.
- [4] Hendriks C, Geelissen S, Rastelletti I i wsp. Velmanase alfa enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis improves patient outcomes over standard of care both in terms of clinically relevant improvement and disease stabilization. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020; 129(2), S71-S72.
- [5] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01681953>, listopad 2021.
- [6] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000979-17/DE>, listopad 2021.

rhLAMAN-03

- [7] Borgwardt L, Dali CI, Fogh J i wsp. Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. *J Inherit Metab Dis*. 2013; 36(6):1015-1024.
- [8] Borgwardt L, Dali CI, Fogh J i wsp. Enzyme replacement therapy for patients with alpha – mannosidosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012; 105(2):S21.
- [9] Borgwardt L, Dali CI, Fogh J i wsp. Enzyme replacement therapy in children and adolescents with alpha – mannosidosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012; 35(1 SUPPL. 1):S10.
- [10] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285700>, listopad 2021.
- [11] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022085-26/DK>, listopad 2021.

B. Badania o niższej wiarygodności

rhLAMAN-10

- [12] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02478840>, listopad 2021.
- [13] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003950-15/DK>, listopad 2021.
- [14] Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y i wsp. Health Related Quality of Life, Disability, and Pain in Alpha Mannosidosis: Long-Term Data of Enzyme Replacement Therapy With Velmanase Alfa (Human Recombinant Alpha Mannosidase). *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2018; 6:1-12.
- [15] Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F i wsp. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):1225-1233.
- [16] Harmatz P, Cattaneo F, Ardigo D i wsp. Toward establishment of a minimal clinically important difference in the treatment of alpha-mannosidosis: First results from velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) development program. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2017; 5:362.
- [17] Borgwardt L, Lund AM, Amraoui Y i wsp. Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha- mannosidase) slows disease progression in adult patients suffering from alpha – mannosidosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017; 120(1-2):S30.
- [18] Lund AM, Borgwardt L, Amraoui Y i wsp. Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) improves mobility in alpha - mannosidosis patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017; 120(1-2):S88-S89.

- [19] Lund AM, Borgwardt L, Amraoui Y i wsp. Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) improves mobility in alpha-mannosidosis patients. Poster 208 presented at the 13th Annual WORLD Symposium San Diego, CA, USA, 13–17 February, 2017.
- [20] Borgwardt L, Lund AM, De Meirleir L i wsp. Improvement in pulmonary function and serum immunoglobulin G in long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) in alpha - mannosidosis patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017; 120(1-2):S29.
- [21] Borgwardt L, Lund AM, De Meirleir L i wsp. Improvement in pulmonary function and serum immunoglobulin G in long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) in alpha-mannosidosis patients. Poster 37 presented at the 13th Annual WORLD Symposium San Diego, CA, USA, 13–17 February, 2017.
- [22] Borgwardt L, Lund AM, Amraoui Y i wsp. Improvement in fine and gross motor proficiency after long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha mannosidase) in alpha - mannosidosis patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017; 120(1-2):S29-S30.
- [23] Borgwardt L, Lund AM, Amraoui Y i wsp. Improvement in fine and gross motor proficiency after long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) in alpha-mannosidosis patients. Poster 38 presented at the 13th Annual WORLD Symposium San Diego, CA, USA, 13–17 February, 2017.
- [24] Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y i wsp. Impact of Anti-Drug Antibodies (ADA) on Safety and Efficacy of Velmanase Alfa (Human Recombinant Alpha-Mannosidase) Long-Term Enzyme Replacement Therapy in Patients with Alpha-Mannosidosis. Poster 719 presented at ICIEM 2017, Rio de Janeiro, Brazil, 5–8, September 2017.
- [25] Borgwardt L, Cattaneo F, Dali CI i wsp. Long-term follow-up of patients treated with velmanase alfa (recombinant human alpha-mannosidase): a comprehensive evaluation of efficacy of enzyme replacement therapy in Alpha-Mannosidosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening*. 2016; 4:48-49.
- [26] Borgwardt L, Cattaneo F, Dali CI i wsp. Long-term follow-up of patients treated with velmanase alfa (recombinant human alpha-mannosidase): a comprehensive evaluation of efficacy of enzyme replacement therapy in Alpha-Mannosidosis. Poster.
- [27] Ardigo D, Borgwardt L, Dali CI i wsp. Enzyme replacement therapy for Alpha-Mannosidosis: long-term safety data in patients treated with velmanase alfa (recombinant human alpha-mannosidase). *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening*. 2016; 4:47-48.
- [28] Ardigo D, Borgwardt L, Dali CI i wsp. Enzyme replacement therapy for Alpha-Mannosidosis: long-term safety data in patients treated with velmanase alfa (recombinant human alpha-mannosidase). Poster.
- [29] Cattaneo F, Borgwardt L, Dali CI i wsp. Quality of Life and Activities of Daily Living in Alpha-Mannosidosis: long-term data of enzyme replacement therapy with velmanase alfa (recombinant human alpha-mannosidase). *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening*. 2016; 4:60-61.
- [30] Cattaneo F, Borgwardt L, Dali CI i wsp. Quality of Life and Activities of Daily Living in Alpha-Mannosidosis: long-term data of enzyme replacement therapy with velmanase alfa (recombinant human alpha-mannosidase). Poster.
- [31] Guffon N, Amraoui Y, Cattaneo F i wsp. Improvements in endurance, serum immunoglobulin g levels, and quality of life in alpha-mannosidosis patients switching from placebo to velmanase alfa long-term enzyme replacement therapy. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2017; 5:363.
- [32] Guffon N, Cattaneo F, Ardigo D i wsp. Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index (CHAQ-DI) in alpha-mannosidosis and velmanase alfa enzyme re-placement therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2018; 41(Supplement 1):S191-S192.
- [33] Borgwardt L, Guffon N, Cattaneo F i wsp. Baseline characteristics of alpha-mannosidosis patients in the velmanase alfa enzyme replacement therapy clinical development program. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2018; 41(Supplement 1): S190.
- [34] Borgwardt L, Lund AM, Cattaneo F i wsp. Applicability of alpha-mannosidosis classification by phenotype severity in a patient cohort participating to velmanase alfa clinical trials. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2018; 41(Supplement 1):S190-S191.

- [35] Phillips D, Hennermann JB, Tylki-Szymanska A i wsp. Use of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) to assess efficacy of velmanase alfa as enzyme therapy for alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;23:100586. Published 2020 Apr 8. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149402/>, listopad 2021.
- [36] Lund A., Guffon N., Gil-Campos M i wsp. Effect of velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) enzyme-replacement therapy on quality of life and disease burden of patients with alpha-mannosidosis: Results from caregiver feedback *Molecular Genetics and Metabolism.* 2021; 132:2 (S67-).
- [37] Guffon N, Amraoui Y, Cattaneo F i wsp. Improvements in Endurance, Serum Immunoglobulin G Levels and Quality of Life in Alpha-Mannosidosis Patients Switching from Placebo to Velmanase Alfa Long-Term Enzyme Replacement Therapy. Poster 757 presented at ICIEM 2017, Rio de Janeiro, Brazil, 5–8, September 2017.

rhLAMAN-04

- [38] Borgwardt L, Dali CI, Fogh J i wsp. Enzyme Replacement Therapy in Children and Adolescents With-Mannosidosis: An 18-Month Follow-Up. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening:* 93-94.
- [39] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01681940>, listopad 2021.
- [40] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004355-40/DK>, listopad 2021.

rhLAMAN-02

- [41] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01268358>, listopad 2021.
- [42] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022084-36/DK>, listopad 2021.

rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08

- [43] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998879>, listopad 2021.
- [44] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001988-36/DK>, listopad 2021.

Opisy przypadków

- [45] Lopez-Rodriguez M, Lacasa-Marzo J, Martin GP i wsp. Alpha - mannosidosis and compassionate use of alpha-mannosidase (Lamazym™): Two case reports. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2015; 114(2):S75.
- [46] Guffon NG, Azzi DA, Aubert FA i wsp. Early access to new treatments in France: The experience with velmanase alfa enzyme replacement therapy for alpha mannosidosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2018; 41(Supplement 1): S183.
- [47] Lund A, Borgwardt LG, Regal L i wsp. Evaluation of 2 patients with alpha-mannosidosis and history of conductive hearing impairment participating in a placebo-controlled, phase 3 program receiving velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase). *Molecular Genetics and Metabolism.* 2021;132(2), S67.
- [48] Cole D.S., Maw K.J. Clinical outcomes in an adult patient with alpha-mannosidosis treated with velmanase alfa for 5 years *Molecular Genetics and Metabolism.* 2021; 132:2 (S27-)
- [49] Santoro L, Zampini L, Padella L i wsp. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis. *JIMD Rep.* 2020;55(1):15-21. Published 2020 Jul 10. doi:10.1002/jmd2.12144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463052/>, listopad 2021.

Od Zamawiającego

C. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

EMA:

- [51] Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamzede®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lamzede-epar-product-information_pl.pdf

[52] EPAR Lamzede®

D. Badania nieopublikowane

rhLAMAN-07

[53] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01908712>, listopad 2021.

[54] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000336-97/DK>, listopad 2021.

rhLAMAN-09

[55] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01908725>, listopad 2021.

[56] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000321-31/DK>, listopad 2021.

Dostęp do leczenia welmanazą alfa dla pacjentów z alfa-mannozydozą, którzy nie mają innej opcji terapeutycznej, przed oficjalną akceptacją leku przez lokalne instytucje administracyjne

[57] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04959240?term=velmanase+alfa&draw=2&rank=4>, listopad 2021

E. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

Badania wtórne niestematyczne

[58] Paciotti S, Codini M, Tasegian A i wsp. Lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017; 22:157-167.

[59] Borgwardt L, Lund AM, Dali CI. Alpha-mannosidosis - a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014; 12(Suppl 1):185-191.

[60] Malm D, Nilssen O. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3:21.

[61] Michalski JC, Klein A. Glycoprotein lysosomal storage disorders: alpha- and beta-mannosidosis, fucosidosis and alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1455(2-3):69-84.

[62] Ceccarini MR, Codini M, Conte C i wsp. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2018 May 17;19(5). pii: E1500. doi: 10.3390/ijms19051500.

[63] Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: Lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2012; 13:307-335.

Badania wtórne – brak dostępu do pełnego tekstu

[64] NIHR HSC. Recombinant human alpha-mannosidase (Lamazym) for alpha mannosidosis. 2014. Accession Number: 32021000676.

Badania pierwotne - brak wnioskowanej interwencji

[65] Borgwardt L, Stensland HM, Olsen KJ i wsp. Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Jun 6;10:70.

[66] Borgwardt L, Danielsen ER, Thomsen C i wsp. Alpha-mannosidosis: characterization of CNS pathology and correlation between CNS pathology and cognitive function. *Clin Genet*. 2016; 89: 489-494.

[67] Borgwardt L, Thuesen AM, Olsen KJ i wsp. Cognitive profile and activities of daily living: 35 patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(6):1119-1127.

[68] Malm D, Riise Stensland HM, Edvardsen O i wsp. The natural course and complications of alpha-mannosidosis-a retrospective and descriptive study. *J Inherit Metab Dis*. 2014; 37(1):79-82.

[69] Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. *J Intellect Disabil Res*. 2005; 49(Pt 11): 865-871.

[70] Beck M, Olsen KJ, Wraith JE i wsp. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:88.

[71] Govender R, Mubaiwa L. Alpha-mannosidosis: a report of 2 siblings and review of the literature. *J Child Neurol*. 2014; 29(1):131-134.

[72] Courtney RJ, Pennesi ME. Retinal dystrophy in 2 brothers with α -Mannosidosis. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(6):799-802.

- [73] Desai AS, Dramis A, Board TN i wsp. Cemented total hip arthroplasty in a patient with alpha-mannosidosis: a case report. *Hip Int.* 2009; 19(2):151-154.
- [74] Lyons MJ, Wood T, Espinoza L i wsp. Early onset alpha-mannosidosis with slow progression in three Hispanic males. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49(11):854-857.
- [75] Hale SS, Bales JG, Rosenzweig S i wsp. Bilateral patellar dislocation associated with alpha-mannosidase deficiency. *J Pediatr Orthop B.* 2006; 15(3):215-219.
- [76] Springer C, Gutschalk A, Meinck HM i wsp. Late-onset retinal dystrophy in alpha-mannosidosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243(12):1277-1279.
- [77] Olmez A, Nilssen O, Coşkun T i wsp. Alpha-mannosidosis and mutational analysis in a Turkish patient. *Turk J Pediatr.* 2003; 45(1):46-50.
- [78] DeFriend DE, Brown AE, Hutton CW i wsp. Mannosidosis: an unusual cause of a deforming arthropathy. *Skeletal Radiol.* 2000; 29(6):358-361.
- [79] Ara JR, Mayayo E, Marzo ME i wsp. Neurological impairment in alpha-mannosidosis: a longitudinal clinical and MRI study of a brother and sister. *Childs Nerv Syst.* 1999; 15(8):369-371.
- [80] Wigby K, Barea J, Bird L i wsp. Diagnosis of alpha mannosidosis after incidental finding of foamy cells on surgical specimen. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017; 120(1-2): S140.
- [81] *Molecular Genetics and Metabolism.* 2017; 120(1-2):S140.
- [82] Kasapkara C, Kilic M, Ceylaner S. A case of alpha - mannosidosis with a novel mutation. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2016; 39 (Supplement 1):S265.
- [83] Bergin NÁ, Fletcher B, Franklin O i wsp. Unexpected resolution of cardiomyopathy in severe alpha – mannosidosis. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2016; 117(2):S27.
- [84] Canda E, Köse M, Kañnici M i wsp. A case of α -mannosidosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2015; 38(1 SUPPL. 1):S367-S368.
- [85] Spodenkiewicz M, Garnotel R, Venot P i wsp. A new case of an adolescent with alpha – mannosidosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2015; 38(1 SUPPL. 1):S257.
- [86] Ebbink JB, Aarsen FK, Oussoren E i wsp. Long-term neuropsychological follow-up in a patient with α -mannosidase. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2015; 114(2):S40.
- [87] Kasapkara CS, Tümer L, Biberoglu G i wsp. Alpha - mannosidosis: A report of 2 siblings. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2013; 36(2 SUPPL. 1):S279.
- [88] Ersözlü T, Yildirim YS. Early extrusion and infection of ventilation tubes of otitis media with effusion; Alpha - mannosidosis: A report of two siblings. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra.* 2013; 8(3):89-91.
- [89] Li H, James P. New clinical manifestations in 2 brothers with alpha – mannosidosis. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2013; 108(2):S61.
- [90] Fatih K, Pembe S, Mustafa K. Alpha - mannosidosis: Two sibling cases. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2012; 35(1 SUPPL. 1):S108.
- [91] Merkourea S, Papanakou-Tzanetaki S, Flamee S i wsp. Oral manifestation of alpha - mannosidosis in a 12-year-old boy. *Oral Diseases.* 2012; 18(SUPPL. 1):40.
- [92] Arash L, Amraoui Y, Keilmann A i wsp. Cross sectional-study of patients with alpha-mannosidase: Clinical presentation und course of disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2011; 34(SUPPL. 3):S203.
- [93] Zgorzalewicz M, Szulc A, Kochanowska I i wsp. Family-related occurrence of α -mannosidosis type II. *Przegląd Pediatryczny.* 2005; 35(4):244-249.
- [94] Gutschalk A, Harting I, Cantz M i wsp. Adult alpha-mannosidosis: clinical progression in the absence of demyelination. *Neurology.* 2004; 63(9):1744-1746.
- [95] Urushihara M, Kagami S, Yasutomo K i wsp. Sisters with alpha-mannosidosis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(4-5):192-195.

- [96] Gerards AH, Winia WP, Westerga J i wsp. Destructive joint disease in alpha-mannosidosis. A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2004; 23(1):40-42.
- [97] Kalsi JS, Auplish G, Johnson AR i wsp. Severe periodontal destruction in alpha-mannosidosis: a case series. *Pediatr Dent.* 2012; 34(5):140-143.
- [98] Ahmmed AU, O'Halloran SM, Roland NJ i wsp. Hearing loss due to mannosidosis and otitis media with effusion. A case report and review of audiological assessments in children with otitis media with effusion. *J Laryngol Otol.* 2003; 117(4):307-309.
- [99] Hendriksz CJ, Harmatz P, Giugliani R i wsp. Risks of long-term port use in enzyme replacement therapy for lysosomal storage disorders. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2018; 15: 71–73.
- [100] Milla PJ, Black IE, Patrick AD I wsp. Mannosidosis. Clinical and biochemical study. *Arch. Dis. Child.* 1997; 52(12): 937-942.
- [101] Semyachkina AN, Nikolaeva EA, Voskoboeva EY i wsp. Alpha-mannosidosis in children: Analysis of the observations and treatment options., Dantseva M.A., Zakharova E.Yu. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2020 65:4 (142-149).
- Publikacja opisująca badanie i metody jego przeprowadzenia – brak informacji dotyczących wyników*
- [102] Guffon N., Muschol N.M., Konstantopoulou V. i wsp. The first study in alpha-mannosidosis patients below six years of age receiving Velmanase alfa (human recombinant alpha mannosidase). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2019 42 Supplement 1 (369-)

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [103] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), wrzesień 2016; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>, listopad 2021.
- [104] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [105] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf.>, listopad 2021.
- [106] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna.* 2008.
- [107] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lamzede® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp.k.
- [108] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [109] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- [110] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 1013.
- [111] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007; 7: 10.
- [112] Biondi-Zoccai G., ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies.* Springer 2016.
- [113] Projekt programu lekowego. Leczenie chorych z alfa-mannozydozą.
- [114] Velmanase alfa (LAMZEDE®) for the treatment of alpha-mannosidosis. Global Value Dossier. 2018. Version 3.0.
- [115] Beck M, Olsen KJ, Wraith JE i wsp. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8:88.

- [116] Nightingale EJ, Pourkazemi F, Hiller CE. Systematic review of timed stair tests. *J Rehabil Res Dev*. 2014; 51(3):335-350.
- [117] Wolszakiewicz J. Sześciominutowy test marszowy – zastosowanie w praktyce klinicznej. *Kardiol Pol* 2010; 68: 237-240.
- [118] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.25.4.8.>, listopad 2021.
- [119] The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition (BOT-2).
- [120] LEITER - Międzynarodowa Wykonaniowa Skala Leitera. Polska standaryzacja 1993 (P-93) i podręcznik, II wydanie (2009): Aleksandra Jaworowska, Anna Matczak, Teresa Szustrowa.
- [121] Cassidy, James T, Nordby i wsp. Biologic variation of human serum immunoglobulin concentrations: Sex-age specific effects. *Journal of Chronic Diseases*. 1974; 27(11-12):507-516.
- [122] Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003; 2(10):605-613.
- [123] Andersen AD, Binzer M, Stenager E i wsp. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(1):34-56.
- [124] Malmestrom C, Haghighi S, Rosengren L i wsp. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology*. 2003; 61(12):1720-1725
- [125] Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R i wsp. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics*. 2005; 115(6): e681-689.
- [126] van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. April 2015.
- [127] Singh G, Athreya BH, Fries JF i wsp. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1761–1769.
- [128] Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10:77.
- [129] Sewell WA, Kerr J, Behr-Gross ME i wsp. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J Immunol*. 2014; 44(8): 2207-2214.
- [130] Orphanet. Alfa-mannozydoza. Grudzień 2016.
- [131] Sikorska-Wiśniewska G, Liberek A, Czartotyska B i wsp. Alfa-mannozydoza u 3,5-letniej dziewczynki z uszkodzeniem wątroby. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2011, tom 5, nr 6, 521–528.
- [132] <http://choroby rzadkie.pl/?s=6&p=ch8>, listopad 2021.
- [133] Paciotti S, Codini M, Tasegian A i wsp. Lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017; 22:157-167.
- [134] <https://rare diseases.org/rare-diseases/alpha-mannosidosis/>, listopad 2021.
- [135] [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mannosidosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=Alpha-mannosidosis&title=Alpha-mannosidosis&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mannosidosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of diseases=Alpha-mannosidosis&title=Alpha-mannosidosis&search=Disease_Search_Simple), listopad 2021.
- [136] Informacje uzyskane od Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie. Kwiecień 2018.
- [137] European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Recombinant human α -mannosidase for the treatment of α -mannosidosis.
- [138] European Medicines Agency. Lamzede, velmanase alfa. 2018.
- [139] Henricson E, Abresch R, Han JJ i wsp. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLoS Curr*. 2013 Jul 08;5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712467/> (luty 2019).
- [140] Assesment report. Vimizim 2014.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej, dotyczących stosowania analizowanej interwencji (welmanazy alfa), w leczeniu chorych z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy.	29
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6].	32
Tabela 3. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu – populacja FAS [1], [2], [6].	34
Tabela 4. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu w zależności od wieku pacjentów – analiza post-hoc [1].	35
Tabela 5. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie redukcji stężenia oligosacharydów w osoczu [1].	35
Tabela 6. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w trzyminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT) – populacja FAS [1], [6].	36
Tabela 7. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w trzyminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT) – analiza post-hoc [1].	37
Tabela 8. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT [1].	37
Tabela 9. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w sześciominutowym teście marszu (6MWT) – populacja FAS [1], [2], [6].	38
Tabela 10. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w sześciominutowym teście marszu (6MWT) – analiza post-hoc [1], [2].	38
Tabela 11. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie poprawy wyniku uzyskanego w teście 6MWT [1].	39
Tabela 12. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC% – populacja FAS [1], [2], [6].	40
Tabela 13. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC% – analiza post-hoc [1], [2].	40
Tabela 14. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w zakresie poprawy parametru FVC% [1].	41
Tabela 15. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC, FEV ₁ , FEV ₁ % i PEF – populacja FAS [1], [6].	42
Tabela 16. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji motorycznych mierzona zmianą wyniku w teście BOT-2 – populacja FAS [1], [2], [6].	43

Tabela 17. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji poznawczych mierzona zmianą wyniku w teście Leiter-R – populacja FAS [1], [2], [6].....	44
Tabela 18. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym – populacja FAS [1], [2], [6].....	45
Tabela 19. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena słuchu mierzona zmianą wartości przewodnictwa kostnego i powietrznego – populacja FAS [1], [2], [6].....	46
Tabela 20. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia mierzona zmianą wyniku EQ-5D-5L i CHAQ – populacja FAS [1], [2], [6]. .	47
Tabela 21. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia IgG – populacja FAS [1], [2].....	47
Tabela 22. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odpowiedź na leczenie – populacja FAS [3].....	48
Tabela 23. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – odpowiedź na leczenie [4].	49
Tabela 24. Długofalowa skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy, uczestniczącymi w badaniu rhLAMAN-05 a następnie w fazach przedłużonych [2].....	50
Tabela 25. Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ogólny profil bezpieczeństwa [1], [2].....	53
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy - poszczególne zdarzenia/działania niepożądane raportowane w trakcie leczenia u ≥ 2 pacjentów [1].....	54
Tabela 27. Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy - poszczególne działania niepożądane (ang. <i>treatment-related</i>) [1].	55
Tabela 28. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie rhLAMAN-03 [7].	58
Tabela 29. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w trzypięciominutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT) i sześciominutowym teście marszu (6MWT) [7].	59
Tabela 30. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC% [7].	60
Tabela 31. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów [7].....	60
Tabela 32. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji poznawczych mierzona zmianą wyniku w teście Leiter-R [7].	61
Tabela 33. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym [7].....	61
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy [7].	62
Tabela 35. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37].	64
Tabela 36. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu [13], [17], [15], [25], [26].	66
Tabela 37. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w trzypięciominutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT) [13], [15], [18], [19], [25], [26].	67

Tabela 38. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena wydolności funkcjonalnej mierzona zmianą wyniku w sześciominutowym teście marszu (6MWT) [13], [15], [18], [19], [25], [26].....	69
Tabela 39. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – konieczność stosowania wsparcia przy poruszaniu się – populacja ogólna [14].	70
Tabela 40. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC% [13], [15], [20], [21], [26].	71
Tabela 41. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji płuc mierzona zmianą wartości FVC, FEV ₁ , FEV ₁ % i PEF [13], [15].	72
Tabela 42. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji motorycznych mierzona zmianą wyniku w teście BOT-2 [13], [15], [22], [23].....	74
Tabela 43. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena funkcji poznawczych mierzona zmianą wyniku w teście Leiter-R [13], [15].	75
Tabela 44. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia oligosacharydów i biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym [13], [15].....	76
Tabela 45. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena słuchu mierzona zmianą wartości przewodnictwa kostnego i powietrznego [13].....	77
Tabela 46. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiana stężenia IgG [13], [15], [21], [25], [26].	78
Tabela 47. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiany klasyfikacji stopnia upośledzenia odporności chorych w momencie ostatniej obserwacji względem stanu początkowego [15], [20], [21].	79
Tabela 48. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zmiany klasyfikacji stopnia upośledzenia odporności chorych po 12 miesiącach terapii względem stanu początkowego [15].....	79
Tabela 49. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia mierzona zmianą wyniku CHAQ i EQ-5D-5L – populacja ogólna [13], [14].....	80
Tabela 50. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia mierzona zmianą wyniku CHAQ i EQ-5D-5L w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek [14], [29], [30].....	81
Tabela 51. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia (analiza odpowiedzi na leczenie) mierzona zmianą wyniku CHAQ* w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek [14].	83
Tabela 52. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia (status nasilenia bólu w skali VAS) mierzona zmianą wyniku CHAQ [14].	84
Tabela 53. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia mierzona zmianą wyniku EQ-5D-5L w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek [14].	84

Tabela 54. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – ocena jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L [14].	85
Tabela 55. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – jakość życia w ocenie opiekunów [36].	89
Tabela 56. Skuteczność kliniczna długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – zintegrowanego testu sprawności ruchowej Bruininksa-Oseretsky'ego (BOT-2) i innych prób funkcjonalnych [35].	90
Tabela 57. Profil bezpieczeństwa długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy [13], [15], [24], [27], [28].	93
Tabela 58. Profil bezpieczeństwa długoterminowego stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy – występowanie reakcji związanych z wlewem (IRR) i przeciwciał skierowanych przeciwko leкови (ADA) [15], [24], [27], [28].	94
Tabela 59. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z alfa-mannozydozą leczonych welmanazą alfa [51].	97
Tabela 60. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Lamzede® (welmana alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą.	129
Tabela 61. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Lamzede® (welmana alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą (data ostatniego wyszukiwania: 26.10.2021 roku).	129
Tabela 62. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Lamzede® (welmana alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą (data ostatniego wyszukiwania: 26.10.2021 roku).	131
Tabela 63. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.	135
Tabela 64. Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa.	136
Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6].	147
Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie rhLAMAN-02 i rhLAMAN-03 [7]-[11], [41]-[42].	150
Tabela 67. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37].	150
Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40].	151
Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie rhLAMAN-08 [43]-[44].	151
Tabela 70. Charakterystyka populacji włączonej do badania <i>Sparkle post authorisation safety study</i> [50].	151
Tabela 71. Charakterystyka populacji włączonej do badania <i>Etoile Alpha</i> [50].	152
Tabela 71. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy (stan na listopad 2021).	153
Tabela 72. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.	156
Tabela 73. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa stosowanej przez 18 miesięcy, w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy [38], [40].	156
Tabela 74. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6].	165
Tabela 75. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11].	165
Tabela 76. Ocena wiarygodności badań na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	166
Tabela 77. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	167
Tabela 78. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	168
Tabela 79. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	171
Tabela 80. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [104].	171

Tabela 81. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (NOS).....	172
Tabela 82. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [109].	172
Tabela 83. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	173

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.....	133
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.....	134

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych w odniesieniu do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lamzede® (welmanaza alfa) stosowanego w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [51].

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [104] i *Cochrane Collaboration* [105] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [106]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby [REDACTED] a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 26.10.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W procesie przeszukiwania nie stosowano ograniczeń dotyczących nasilenia alfa-

mannozydozy z uwagi na relatywnie niewielką liczbę badań dotyczących stosowania welmanazy alfa w analizowanym wskazaniu. Badania odpowiadające analizowanej populacji pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych referencji.

Tabela 60. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Lamzede® (welmanaza alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>alpha-mannosidosis OR alpha mannosidosis OR Alpha-D-Mannosidosis OR alpha-Mannosidoses OR Lysosomal Alpha B Mannosidosis OR alpha mannosidase deficiency syndrome OR Alpha-Mannosidase B Deficiency OR alpha Mannosidase B Deficiency OR alpha-Mannosidase Deficiency OR alpha Mannosidase Deficiency OR alpha-Mannosidase Deficiencies OR Lysosomal alpha-D-Mannosidase Deficiency OR Lysosomal alpha-D-Mannosidase Deficiencies OR Lysosomal alpha D Mannosidase Deficiency OR mannosidase deficiency diseases OR mckusick 24850</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (welmanaza alfa; produkt leczniczy Lamzede®)	<i>velmanase alfa OR velmanase alpha OR Lamzede</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna – placebo)	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do komparatora.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Protocols ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 61. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Lamzede® (welmanaza alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą (data ostatniego wyszukiwania: 26.10.2021 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>alpha-mannosidosis OR alpha mannosidosis OR Alpha-D-Mannosidosis^{1,3} 'alpha mannosidosis'/exp OR 'alpha mannosidosis' OR (alpha AND ('mannosidosis'/exp OR mannosidosis)) OR 'alpha d mannosidosis'²</i>	442	743	21
#2	<i>alpha-Mannosidoses^{1,3} 'alpha mannosidoses'²</i>	340	0	0
#3	<i>Lysosomal Alpha B Mannosidosis^{1,3} lysosomal AND alpha AND b AND mannosidosis²</i>	339	242	3

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#4	<i>alpha mannosidase deficiency syndrome OR Alpha-Mannosidase B Deficiency OR alpha Mannosidase B Deficiency OR alpha-Mannosidase Deficiency OR alpha Mannosidase Deficiency OR alpha-Mannosidase Deficiencies^{1,3} alpha AND mannosidase AND deficiency AND syndrome OR ('alpha mannosidase' AND b AND deficiency) OR (alpha AND mannosidase AND b AND deficiency) OR ('alpha mannosidase' AND deficiency) OR (alpha AND mannosidase AND deficiency) OR ('alpha mannosidase' AND deficiencies)²</i>	527	247	12
#5	<i>Lysosomal alpha-D-Mannosidase Deficiency OR Lysosomal alpha-D-Mannosidase Deficiencies OR Lysosomal alpha D Mannosidase Deficiency^{1,3} lysosomal AND 'alpha d mannosidase' AND deficiency OR (lysosomal AND 'alpha d mannosidase' AND deficiencies) OR (lysosomal AND alpha AND d AND mannosidase AND deficiency)²</i>	339	66	2
#6	<i>mannosidase deficiency diseases^{1,3} mannosidase AND deficiency AND diseases²</i>	336	105	9
#7	<i>mckusick 24850^{1,3} mckusick AND 24850²</i>	0	0	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	598	888	21
Interwencja wnioskowana (welmanaza alfa)				
#9	<i>velmanase alfa OR Lamzed^{1,3} velmanase AND alfa OR Lamzed²</i>	10	38	9
#10	<i>velmanase alpha^{1,3} velmanase AND alpha²</i>	9	33	9
#11	#9 OR #10	10***	38***	9***
Interwencja wnioskowana (welmanaza alfa) - opracowania wtórne***				
#12	#8	598	888	21
#13	#12*	47	8	1
#14	#13^	34	8	-
Interwencja wnioskowana (welmanaza alfa) – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)***				
#15	#8	598	888	21
#16	#15**	145	170	20
#17	#16^	127	163	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Protocols, Word variations have been searched; **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study; baza Embase = Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, Polish.

*** z uwagi na bardzo niewielką liczbę wyników dla interwencji wnioskowanej, w dalszych etapach wyszukiwania przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie z uwzględnieniem jedynie słów kluczowych dotyczących problemu zdrowotnego.

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono randomizowane badanie kliniczne, badania o niższej wiarygodności oraz badania nieopublikowane kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 62. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Lamzede® (velmanaza alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą (data ostatniego wyszukiwania: 26.10.2021 roku).

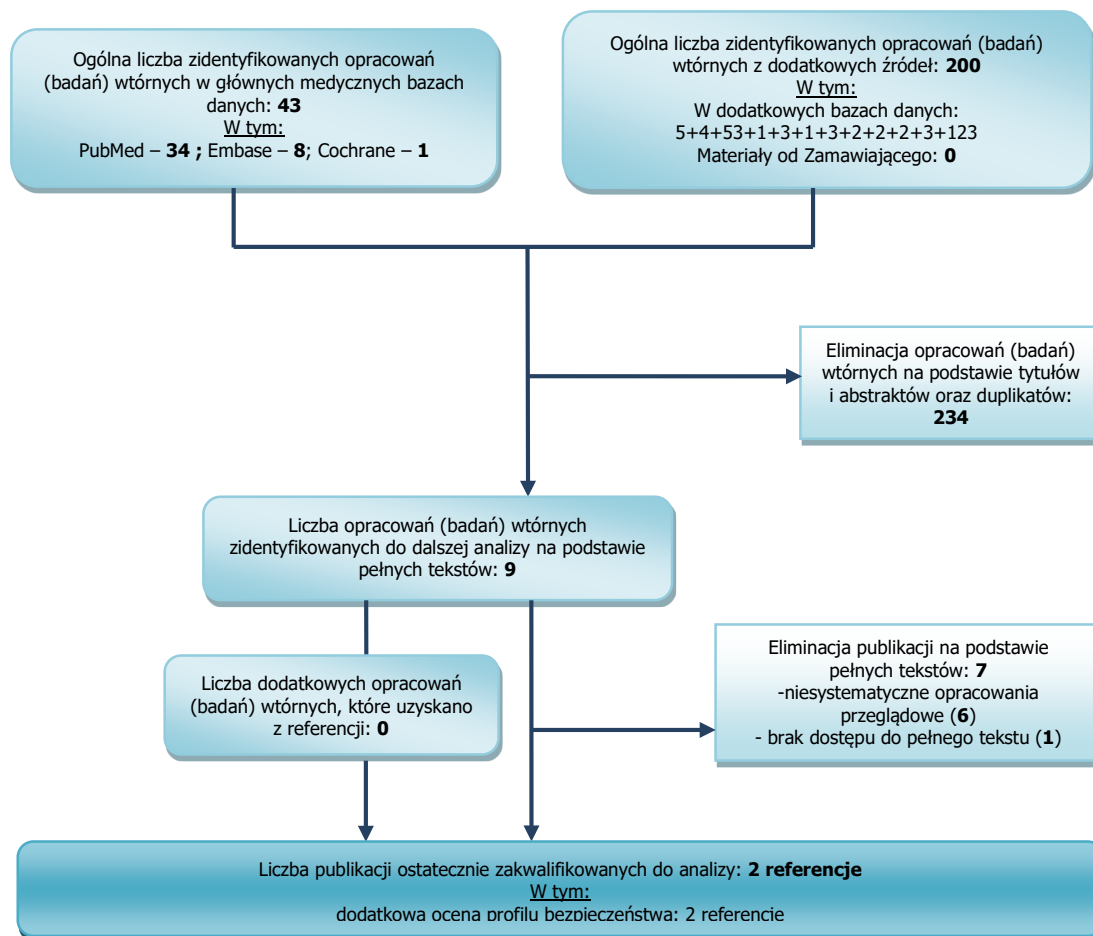
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality	#1	<i>velmanase alfa</i>	0
	#2	<i>mannosidosis</i>	5
Centre for Reviews and Dissemination	#1	<i>velmanase alfa</i>	0
	#2	<i>mannosidosis</i>	4
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>"velmanase alfa"</i>	53
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>velmanase alfa</i>	0
	#2	<i>mannosidosis</i>	1
Health Canada (HC)	#1	<i>velmanase alfa</i>	3
	#2	<i>mannosidosis</i>	1
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>velmanase alfa</i>	0
	#2	<i>mannosidosis</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>velmanase</i>	3
	#2	<i>mannosidosis</i>	2
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>velmanase alfa</i>	2
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>velmanase</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>velmanase alfa</i>	0
	#2	<i>mannosidosis</i>	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment	#1	<i>velmanase alfa</i>	0
	#2	<i>mannosidosis</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>velmanase alfa</i>	0
	#2	<i>mannosidosis</i>	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>velmanase alfa</i>	0
	#2	<i>mannosidosis</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)	#1	<i>velmanaza alfa</i>	0
	#2	<i>Lamzede</i>	0
	#3	<i>mannozydoza</i>	0
Trip Database	#1	<i>velmanase alfa</i>	3
	#2	<i>mannosidosis</i>	123
Badania pierwotne			
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>velmanase alfa</i>	11
	#2	<i>mannosidosis</i>	27
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>velmanase alfa</i>	3
	#2	<i>mannosidosis</i>	10
National Organisation for Rare Disorders (NORD) USA	#1	<i>velmanase alfa</i>	0
	#2	<i>mannosidosis</i>	0

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej, w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanej opcji terapeutycznej. Poniżej przedstawiono schematy (diagramy zgodne z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

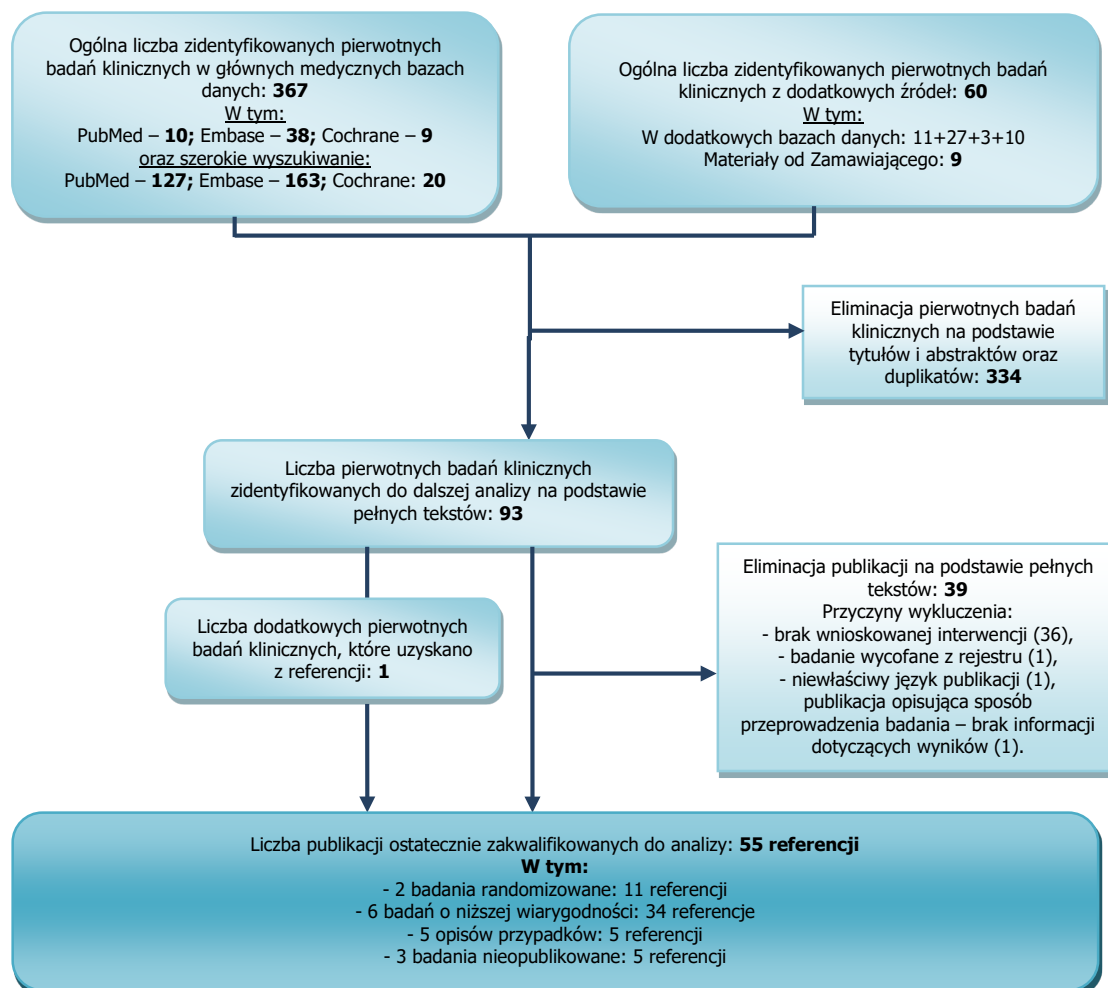
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych, odszukano natomiast 2 referencje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego Lamzede® [51] oraz Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) dla Produktu Leczniczego Lamzede® [52].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano łącznie 9 badań dotyczących stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą:

- 2 randomizowane badania kliniczne: o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6] oraz o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11],
- 9 badań o niższej wiarygodności:
 - 4 badania kliniczne o akronimach: rhLAMAN-10 [12]-[37], rhLAMAN-04 [38]-[40], rhLAMAN-02 [41]-[42], rhLAMAN-08 / CCD-LMZMAA1-08 [43]-[44],
 - 5 opisów przypadków: [45]-[49],

- 3 badania nieopublikowane o akronimach: rhLAMAN-07 [53]-[54], rhLAMAN-09 [55]-[56] i NCT04959240 [57].

14.1.4. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których welmanazę alfa podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 63. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania wtórne; niesystematyczne opracowania przeglądowe	[58]-[63]
Badania wtórne; brak dostępu do pełnego tekstu	[64]
Badania pierwotne, brak wnioskowanej interwencji	[65]-[100]
Badanie wycofane ze względu na znaczące opóźnienie w jego rozpoczęciu (procedury administracyjne, negocjacje umów szpitalnych) i ostateczny termin rejestracji z powodu pandemii COVID-19; zapas placebo wygasa w listopadzie 2021 roku a nowa partia nie będzie dostępna przez co najmniej jeden rok)	[101]
Niewłaściwy język publikacji - rosyjski	[102]
Publikacja opisująca badanie i metody jego przeprowadzenia – brak informacji dotyczących wyników	[103]

14.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamzede® (welmanaza alfa) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [108].

14.3. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 64. Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania / okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa welmanazy alfa – badania randomizowane					
<p>Badanie o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6] (opisane w oparciu o Raport dostarczony przez Zamawiającego, publikacje pełnotekstowe oraz dane z rejestru badań klinicznych)</p>	<p>Wieloośrodkowe (7 ośrodków w 6 krajach Unii Europejskiej), podwójnie zamaskowane, kontrolowane placebo randomizowane badanie kliniczne III fazy, grupy równoległe, typ IIA[^], <i>superiority</i>.</p> <p><u>Czas badania:</u> 10 września 2012 – 02 maja 2014.</p> <p><u>Sponsor:</u> Zymenex przy współpracy z Unią Europejską.</p> <p>Badanie zakończone, opublikowane.</p> <p><u>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (niejasne jedynie ze względu na metodę randomizacji – stratyfikacji stanowi ograniczenie randomizacji).</p>	<p>Pacjenci z alfa-mannozydozą w wieku ≥ 5 do ≤ 35 lat.</p> <p>Grupa badana: welmanaza alfa; N=15. Grupa kontrolna: placebo; N=10.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: welmanaza alfa podawana doustnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c. Grupa kontrolna: placebo podawane doustnie raz na tydzień. Czas trwania infuzji obliczano indywidualnie od wartości maksymalnej szybkości 45 ml/ godz. Terapie dodatkowe: w trakcie trwania badania pacjenci mogli przyjmować leczenie dodatkowe bez żadnych ograniczeń. Przed podaniem leku w postaci infuzji stosowano profilaktycznie leki antyhistaminowe lub steroidy w niskich dawkach, ibuprofen, paracetamol.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 52 tygodnie (± 3 tygodnie). <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie (± 3 tygodnie).</p>	<p><u>Główne punkty końcowe:</u> - zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu w 52 tygodniu, względem wartości początkowej, -zmiana wyniku w trzypięciominutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT – ang. <i>3-minute stair climb test</i>) w 52 tygodniu, względem wartości początkowej, <u>Pozostałe punkty końcowe – zmiana w 52 tygodniu względem wartości początkowej:</u> - wyniku sześciominutowego testu marszu (6MWT - ang. <i>6-minute walk test</i>), - parametru FVC (ang. <i>forced vital capacity</i>; natężona pojemność życiowa płuc) wyrażonego jako % wartości należącej (FVC%), <u>Pozostałe punkty końcowe – zmiana podczas kolejnych wizyt względem wartości początkowej:</u> -wyniku testu sprawności motorycznej BOT-2 (ang. <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>), -wyniku testu Leiter-R służącego ocenie funkcji poznawczych, - stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym, -parametrów: FVC, FEV₁ (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>; natężona objętość wydechuwa pierwszosekundowa)</p>	<p>Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -aktywność alfa-mannozydozy $< 10\%$ średniej prawidłowej wartości w leukocytach, -wiek ≥ 5 do ≤ 35 lat, -zdolność (psychiczna i fizyczna) do współpracy przy wykonywaniu testów wykorzystanych w ocenie skuteczności leczenia, -wynik badania echokardiograficznego bez zaburzeń, które w opinii lekarza prowadzącego mogłoby wykluczyć udział w badaniu, -pismenna zgoda pacjentów lub ich opiekunów na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -brak spełnienia kryteriów definicji alfa-mannozydozy (aktywność alfa-mannozydozy $< 10\%$ średniej prawidłowej wartości), -brak możliwości chodzenia (nawet ze wsparciem),</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania
			<p>wyrażona również jako % wartości należnej; FEV₁%) oraz PEF (ang. <i>peak expiratory flow</i>; szczytowy przepływ wydechowy),</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniku oceny słuchu w badaniach audiometrycznych, -wyniku oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusze CHAQ (ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>) i EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>), - farmakokinetyka, -ocena profilu bezpieczeństwa. 		<ul style="list-style-type: none"> -zaburzenia genetyczne lub inne choroby wpływające na rozwój psychomotoryczny (inne niż alfa-mannozydoza), -przeszczep szpiku kostnego, -klinicznie istotne schorzenia sercowo-naczyniowe, schorzenia nerek, wątroby, płuc lub inne poważne schorzenia współistniejące, które w opinii lekarza mogły spowodować wykluczenie z badania, -ciąża -psychoza – również w okresie remisji, -planowany zabieg chirurgiczny, który w opinii lekarza mógłby spowodować wykluczenie z badania, -udział w innym badaniu eksperymentalnym (w tym z zastosowaniem welmanazy alfa) w 3-miesięcznym okresie poprzedzającym włączenie do badania, -całkowity poziom IgE>800 j./ml, -alergia na składniki badanego leku.
Badanie o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11]	Jednośrodkowe, otwarte randomizowane badanie kliniczne fazy IIa, grupy równoległe, typ IIA [^] , w obydwu ramionach	<p>Pacjenci z alfa-mannozydozą w wieku ≥5 do ≤21 lat (uczestniczący wcześniej w badaniu rhLAMAN-02).</p> <p>Grupy badane: welmanaza alfa; N=10.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu i w moczu w 52 tygodniu, względem wartości początkowej, 	Jeden pacjent nie ukończył 12-miesięcznego	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -aktywność alfa-mannozydazy <10% średniej prawidłowej

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania
(opisane w oparciu o publikację pełnotekstową)	<p>stosowano welmanazę alfa, a celem badania było określenie najbardziej efektywnej dawki leku.</p> <p><u>Czas badania:</u> styczeń 2011-listopad 2012.</p> <p><u>Sponsor:</u> Unia Europejska/ Zymenex.</p> <p>Badanie zakończone, opublikowane.</p> <p><u>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego:</u> niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> Grupy badane: welmanaza alfa podawana dożylnie raz na tydzień w dawkach: -grupa I: 25 j./kg (N=5); -grupa II: 50 j./kg (N=5). Szybkość infuzji wynosiła od 7,5 ml/godz. do 22,5 ml/godz., czas infuzji wynosił minimum 45 minut.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -zmiana wyniku w trzyminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT) w 52 tygodniu, względem wartości początkowej, -zmiana wyniku w sześciominutowym teście marszu (6MWT) w 52 tygodniu, względem wartości początkowej, -zmiana wartości parametru FVC (natężona pojemność życiowa płuc) wyrażonego jako % wartości należnej (FVC%), w 52 tygodniu, względem wartości początkowej, -zmiana wyniku testu sprawności motorycznej BOT-2 (ang. <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>), podczas kolejnych wizyt, względem wartości początkowej, -zmiana wyniku testu Leiter-R służącego ocenie funkcji poznawczych, w 52 tygodniu, względem wartości początkowej, - wynik oceny słuchu w badaniach audiometrycznych, - zmiana stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym, w 52 tygodniu, względem wartości początkowej, - farmakokinetyka, -ocena profilu bezpieczeństwa. 	okresu leczenia.	<p>wartości w leukocytach krwi, -wiek ≥ 5 do ≤ 21 lat, -zdolność (psychiczna i fizyczna) do wykonania testu 6MWT (ang. <i>6-minute walk test</i>; sześciominutowy test marszu), testu wspinania się po schodach (3MSCT – ang. <i>3-minute stair climb test</i>; trzyminutowy test wchodzenia po schodach) oraz testów oceniających funkcje płuc (spirometria) i funkcje poznawcze, -pacjenci będący w stanie usłyszeć i wykonać polecenie (chorzy mogli używać aparatów słuchowych), -pisemna zgoda pacjentów lub ich opiekunów na udział w badaniu. <u>Kryteria wyłączenia:</u> -zaburzenia genetyczne lub inne choroby wpływające na rozwój psychomotoryczny (inne niż alfa-mannozydoza), -brak możliwości chodzenia (nawet ze wsparciem), -przeszczep szpiku kostnego,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					-psychoza w okresie 3 poprzedzających miesięcy, -klinicznie istotne schorzenia sercowo-naczyniowe, schorzenia nerek, wątroby, płuc lub inne poważne schorzenia współistniejące które w opinii lekarza mogły spowodować wykluczenie z badania, -zaburzenia pracy serca wykazane w badaniu echokardiograficznym w przeciągu pół roku, które w opinii lekarza mogły spowodować wykluczenie z badania, -ciąża.
Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa welmanazy alfa – badania nierandomizowane					
Badanie o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37] (opisane w oparciu o publikacje pełnotekstowe, dane z rejestru badań klinicznych oraz abstrakty i postery konferencyjne)	Jednośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne fazy III, typ IID^. <u>Czas badania:</u> luty 2015 – czerwiec 2015. <u>Sponsor:</u> Zymenex A/S. Badanie zakończone, opublikowane. <u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.	Pacjenci z alfa-mannozydozą. Grupa badana: welmanaza alfa; N=18 pacjentów w ramach zbierania danych do badania o akronimie rhLAMAN-10, do zintegrowanej analizy danych w ramach badania o akronimie rhLAMAN-10 włączono również chorych z badań o akronimach rhLAMAN-07 lub rhLAMAN-09 uzyskując ogółem N=33 chorych. Grupa badana: welmanaza alfa podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c. <u>Schemat leczenia:</u> <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> w ramach badania o akronimie rhLAMAN-10 – 1 tydzień, uwzględniając leczenie w ramach wcześniejszych badań – do 48 miesięcy.	Zmiana względem wartości początkowej: -stężenia oligosacharydów w osoczu, -wyniku w trzuminutowym teście wchodzenia po schodach (3MSCT), -wyniku sześciominutowego testu marszu (6MWT), -parametrów oceny funkcji płuc: FVC (natężona pojemność życiowa płuc), FEV1 (natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa) i PEF (szczytowy przepływ wydechowy), -wyniku testu sprawności motorycznej BOT-2, -wyniku testu Leiter-R służącego ocenie funkcji poznawczych,	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	<u>Kryteria włączenia:</u> -udział w badaniach o akronimie rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05, -ciągłe przyjmowanie cotygodniowych podań welmanazy alfa, -pisemna zgoda pacjentów lub ich opiekunów na udział w badaniu oraz przestrzeganie protokołu badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -przeszczep szpiku kostnego,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			<ul style="list-style-type: none"> - stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym, - wyniku oceny słuchu prowadzonej w badaniach audiometrycznych, -wyniku oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusze CHAQ i EQ-5D-5L, - farmakokinetyka, -ocena profilu bezpieczeństwa. 		<ul style="list-style-type: none"> -klinicznie istotne schorzenia sercowo-naczyniowe, schorzenia nerek, wątroby, płuc lub inne poważne schorzenia współistniejące, które w opinii lekarza mogły spowodować wykluczenie z badania, -ciąża lub karmienie piersią, -udział w innym badaniu eksperymentalnym, w tym w badaniu o akronimie rhLAMAN-07 lub rhLAMAN-09, -przerwanie leczenia welmanazą alfa przez dwa kolejne tygodnie w okresie poprzedzającego miesiąca.
<p>Badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40] (opisane w oparciu o dane z rejestrów badań klinicznych oraz abstrakt konferencyjny)</p>	<p>Wieloośrodkowe (ośrodki w Belgii, Danii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii), otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne fazy IIb, typ IID[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> styczeń 2012 – wrzesień 2013.</p> <p><u>Sponsor:</u> Zymenex przy współpracy z Unią Europejską.</p> <p>Badanie zakończone, częściowo opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci z alfa-mannozydozą w wieku ≥ 5 do ≤ 21 lat.</p> <p>Grupa badana: welmanaza alfa; N=9.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: welmanaza alfa podawana doustnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m. c. (N=9).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenia oligosacharydów w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, -zmiana wyniku w teście 3MSCT, -zmiana wyniku w teście 6MWT, -zmiana parametrów oceny wydolności, -zmiana parametrów oceny funkcji płuc, -zmiana oceny jakości życia, -zmiana wyniku testu Leiter-R służącego ocenie funkcji poznawczych, -ocena profilu bezpieczeństwa. 	<p>Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji, 9/10 pacjentów ukończyło badanie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -udział w badaniach o akronimie rhLAMAN-02 i rhLAMAN-03, - wiek 5-21 lat, -pismemna zgoda pacjentów lub ich opiekunów na udział w badaniu oraz przestrzeganie protokołu badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -zaburzenia genetyczne lub inne choroby wpływające na rozwój psychomotoryczny (inne niż alfa-mannozydoza),</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<ul style="list-style-type: none"> -brak możliwości chodzenia (nawet ze wsparciem), -przeszczep szpiku kostnego, -klinicznie istotne schorzenia sercowo-naczyniowe, schorzenia nerek, wątroby, płuc lub inne poważne schorzenia współistniejące, które w opinii lekarza mogły spowodować wykluczenie z badania, -psychoza w okresie 3 poprzedzających miesięcy, -planowany zabieg chirurgiczny, który w opinii lekarza mógłby spowodować wykluczenie z badania, -udział w innym badaniu eksperymentalnym, za wyjątkiem badań z zastosowaniem welmanazy alfa, ciąży.
<p>Badanie o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42] (opisane w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych)</p>	<p>Jednośrodkowe, pięcioramienne, otwarte badanie zwiększania dawki (ang. <i>dose-escalation</i>), nierandomizowane badanie kliniczne fazy I, typ IIC[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> październik 2010 – styczeń 2011.</p> <p><u>Sponsor:</u> Zymenex przy współpracy z Unią Europejską.</p>	<p>Pacjenci z alfa-mannozydozą w wieku ≥ 5 do ≤ 20 lat.</p> <p>Grupy badane: welmanaza alfa; N=10.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupy badane: welmanaza alfa podawana dożylnie raz na tydzień w dawkach: -grupa I: 6,25 j./kg (N=2); -grupa II: 12,5 j./kg (N=2); -grupa III: 25 j./kg (N=2); -grupa IV: 50 j./kg (N=2); -grupa V: 100 j./kg (N=2).</p> <p>Pierwsza dawka leku podawana w grupie I w dniu 0. Tydzień później grupa II otrzymywała 1. infuzję, w tym samym czasie grupa I otrzymywała 2. infuzję itd. Grupa V otrzymała tylko jedną infuzję leku.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -ocena profilu bezpieczeństwa, -ocena parametrów farmakokinetycznych. 	<p>Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p>	<p>Kryteria włączenia i wykluczenia identyczne jak w badaniu o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11].</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Badanie zakończone, nieopublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> od 1 do 5 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 tygodni.</p>			
<p>Badanie o akronimie rhLAMAN-08 [43]-[44] (opisane w oparciu o dane z rejestru badań klinicznych i dane dostarczone przez Zamawiającego)</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte badanie fazy II, typ IIC[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> listopad 2016-lipiec 2020</p> <p><u>Sponsor:</u> Chiesi Farmaceutici S.p.A./Cromsource</p> <p>Badanie zakończone, nieopublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów</p>	<p>Pacjenci z alfa-mannozydozą w wieku do 6 lat.</p> <p>Grupy badane: welmanaza alfa; N=10.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Welmanaza alfa podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 2 lata</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 lata.</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo i tolerancja welmanazy alfa oceniana w oparciu o: <ul style="list-style-type: none"> -- zdarzenia niepożądane, w tym reakcje związane z infuzją, -- funkcje życiowe, -- kliniczne parametry laboratoryjne (hematologia, biochemia i analiza moczu), - wykrywanie przeciwciał przeciwko welmanazie alfa (immunoglobulina G). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oligosacharydy w surowicy; - zdolność funkcjonalna i wytrzymałość (wydolność); - ocena słuchu, - profil immunologiczny, - biomarkery płynu mózgowo-rdzeniowego, - ocena jakości życia za pomocą, - ocena bogatych w mannozę oligosacharydów w tkance mózgowej, - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, - parametry farmakokinetyczne (jeśli pozwalają na to dane). 	<p>Wszyscy pacjenci ukończyli badanie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rodzice sprawujący opiekę nad pacjentem muszą dostarczyć podpisany formularz badania przed zaangażowaniem pacjenta w jakiegokolwiek działania związane z badaniem, - rodzic (rodzice) sprawujący opiekę musi mieć zdolność do przestrzegania protokołu badania; - pacjent musi mieć potwierdzoną diagnozę alfa-mannozydozy definiowanej jako aktywność alfa-mannozydazy w leukocytach lub fibroblastach < 10% normalnej aktywności, - pacjent musi być w wieku < 6 lat w momencie badania przesiewowego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak możliwości potwierdzenia rozpoznania na podstawie aktywności alfa-mannozydazy < 10% normalnej aktywności,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania
					<ul style="list-style-type: none"> - obecność znanych nieprawidłowości chromosomalnych i zespołów wpływających na rozwój psychomotoryczny innych niż alfa-mannozydoza, - historia przeszczepu szpiku kostnego, - obecność znanej klinicznie istotnej choroby sercowo-naczyniowej, choroby wątroby, płuc lub nerek lub innych schorzeń, które w opinii badacza wykluczają udział w badaniu, - jakiegokolwiek inny stan chorobowy lub poważna współistniejąca choroba lub okoliczność, która w opinii badacza wykluczałaby udział w badaniu; - planowana poważna operacja, która zdaniem badacza wykluczałaby udział w badaniu, - udział w innych badaniach interwencyjnych badających IMP w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
5				-	

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Opisy przypadków					
Lopez-Rodriguez i wsp. 2015 [45]	<p>Opis dwóch przypadków, typ IVD[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> kwiecień 2013-brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p>Badanie zakończone, częściowo opublikowane, w postaci abstraktu konferencyjnego.</p>	<p>Rodzeństwo z alfa-mannozydozą typu II; N=2.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> welmana alfa podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m. c. w ramach badania o akronimie rhLAMAN-05 przez 52 tygodnie, następnie welmana alfa podawana w ramach programu ang. <i>compassionate use</i>.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji – co najmniej 52 tygodnie.</u></p>	-ocena profilu bezpieczeństwa.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Guffon i wsp. 2018 [46]	<p>Opis czterech przypadków, typ IVD[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p>Badanie częściowo opublikowane, w postaci abstraktu konferencyjnego.</p>	<p>Pacjenci z alfa-mannozydozą, N=4, w wieku 8-43 lat.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> welmana alfa podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m. c. w ramach tymczasowego programu wczesnego dostępu do leku we Francji.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji – do 13 miesięcy.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenia oligosacharydów w moczu; -zmiana wyniku w teście 3MSCT, -zmiana wyniku w teście 6MWT, - wyniku testu sprawności motorycznej BOT-2, -zmiana parametrów oceny funkcji płuc, - zmiana w testach audiometrycznych; - zmiana nasilenie bólu; - ocena profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku. 	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Lund i wsp., 2021 [47]	<p>Opis dwóch przypadków, typ IVD[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p>Badanie częściowo opublikowane, w</p>	<p>Pacjenci z alfa-mannozydozą, N=2 (dziecko oraz osoba dorosła).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> welmana alfa, brak informacji dotyczących dawkowania.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> - pacjent 1 (dziecko) - placebo przez 12 miesięcy w ramach badania klinicznego, następnie welmana alfa (po zakończeniu badania) przez 15 miesięcy, - 2 (osoba dorosła) – welmana alfa podawana przez 27,5 miesiąca.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena objawów i częstości występowania zdarzeń w obrębie ucha i nosogardzieli, - parametry audiometryczne; - poziom IgG. 	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	postaci abstraktu konferencyjnego.				
Cole i wsp., 2021 [48]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Czas badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> brak danych. Badanie częściowo opublikowane, w postaci abstraktu konferencyjnego.	Pacjentka z alfa-mannozydozą. <u>Schemat leczenia:</u> welmanaza alfa podawana w ramach programu opieki pooperacyjnej na oddziale dziennym, brak informacji dotyczących dawkowania <u>Okres leczenia i obserwacji – 5 lat</u>	- ocena potrzeby przyjmowania środków przeciwbólowych, - zmiana nasilenia bólu mięśniowo-szkieletowego, - zmiana poziomu równowagi, - zmiana częstości występowania infekcji ucha środkowego, - parametry związane ze zdolnością samodzielnego poruszania się, - zmiana poziomu zdolności poznawczych, pamięci oraz ogólnej jakości życia raportowanych przez pacjentkę oraz rodzinę.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Santoro i wsp., 2020 [49]	Opis czterech przypadku, typ IVD [^] . <u>Czas badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> brak danych. Badanie opublikowane, w postaci pełnotekstowej.	Pacjent z alfa-mannozydozą, w wieku 7 miesięcy. <u>Schemat leczenia:</u> welmanaza alfa podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m. c. w ramach leczenia podtrzymującego w oczekiwaniu na transplantację komórek krwiotwórczych. <u>Okres leczenia i obserwacji – do 2 miesięcy.</u>	- zmiana stężenia oligosacharydów w moczu i krwi, - aktywność alfa-mannozydazy w próbkach surowicy i leukocytów, - ocena profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.

[^]podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6].

Cecha		Referencja [1], [2]		
		Welmanaza alfa; N=15	Placebo; N=10	Ogółem; N=25
Wiek [lata]	średnia±SD	18,5±9,0	19,7±8,9	19,0±8,8
	zakres	[6; 35]	[6; 35]	[6; 35]
Wiek; n (%)	<12 lat	4 (26,7)	2 (20,0)	6 (24,0)
	12-18 lat	3 (20,0)	3 (30,0)	6 (24,0)

Cecha		Referencja [1], [2]		
		Welmanaza alfa; N=15	Placebo; N=10	Ogółem; N=25
	≥18 lat	8 (53,3)	5 (50,0)	13 (52,0)
Rasa biała; n (%)		15 (100,0)	10 (100,0)	25 (100,0)
Wysokość ciała [m]	średnia±SD	1,51±0,19	1,61±0,14	1,55±0,17
	zakres	[1,12; 1,75]	[1,31; 1,80]	[1,12; 1,80]
Masa ciała [kg]	średnia±SD	60,2±21,5	64,2±12,2	61,8±18,1
	zakres	[20,5; 95,2]	[36,1; 75,0]	[20,5; 95,2]
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	średnia±SD	25,1±4,9	24,7±2,7	24,9±4,1
	zakres	[16,3; 31,6]	[21,0; 28,5]	[16,3; 31,6]
Płeć; n (%)	żeńską	6 (40,0)	5 (50,0)	11 (44,0)
	męską	9 (60,0)	5 (50,0)	14 (56,0)
Wynik w teście 3MSCT [stopnie/min.]	średnia±SD	52,9±11,2	55,5±16,0	54,0±13,1
	zakres	[37,7; 83,3]	[32,0; 78,0]	[32,0; 83,3]
Wynik w teście 3MSCT; n (%)	35-45 schodów/min.	1 (6,7)	3 (30,0)	4 (16,0)
	45-55 schodów/min.	9 (60,0)	2 (20,0)	11 (44,0)
	55-65 schodów/min.	3 (20,0)	1 (10,0)	4 (16,0)
	≥65 schodów/min.	2 (13,3)	4 (40,0)	6 (24,0)
Wynik w teście 6MWT [m]	średnia±SD	460±72,3	466±140	462±102
	zakres	[335; 627]	[219; 696]	[219; 696]
Wynik w teście 6MWT; n (%)	200-400 m	2 (13,3)	3 (30,0)	5 (20,0)
	400-500 m	11 (73,3)	3 (30,0)	14 (56,0)
	≥500 m	2 (13,3)	2 (40,0)	6 (24,0)
FVC [% wartości należnej]	średnia±SD	81,7±20,7	90,4±10,4	85,4±17,3
	zakres	[50,0; 119]	[72,0; 109]	[50,0; 119]

Cecha		Referencja [1], [2]		
		Welmanaza alfa; N=15	Placebo; N=10	Ogółem; N=25
FVC [l]	średnia±SD	2,5±1,1	3,3±0,9	2,8±1,1
	zakres	[0,9; 4,6]	[2,6; 5,3]	[0,9; 5,3]
FEV ₁ [% wartości należnej]	średnia±SD	80,3±19,6	85,9±18,2	82,7±18,8
	zakres	[50,0; 119]	[45,0; 107]	[45,0; 119]
FEV ₁ [l]	średnia±SD	2,3±1,0	2,9±0,9	2,6±1,0
	zakres	[0,9; 4,3]	[1,5; 4,9]	[0,9; 4,9]
PEF [l/s]	średnia±SD	4,6±2,2	5,7±1,6	5,1±2,0
	zakres	[1,8; 8,4]	[3,1; 8,8]	[1,8; 8,8]
Całkowita równoważność wieku w zakresie uwagi i pamięci [lata]	średnia±SD	6,3±2,6	6,6±1,8	6,4±2,2
	zakres	[2,3; 10,2]	[4,2; 9,1]	[2,3; 10,2]
Całkowita równoważność wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania [lata]	średnia±SD	5,7±1,7	6,1±1,6	5,9±1,7
	zakres	[3,3; 8,7]	[3,4; 9,0]	[3,3; 9,0]
Stężenie oligosacharydów w osoczu [μmol/l]	średnia±SD	6,8±1,2	6,6±1,9	-
	zakres	[4,9; 8,7]	[4,4; 10,2]	-
Stężenie oligosacharydów w płynie mózgowo-rdzeniowym [μmol/l]	średnia±SD	11,4±3,0	10,3±2,9	-
	zakres	[6,4; 17,9]	[5,0; 14,0]	-
Całkowity wynik testu BOT-2 [punkty]	średnia±SD	94,93±41,68	109,2±51,84	-
	zakres	[26,0; 156,0]	[14,0; 167,0]	-
Ocena jakości życia według kwestionariusza CHAQ [wynik]	średnia±SD	1,37±0,82	1,59±0,64	-
	zakres	[0,00; 2,63]	[0,38; 2,75]	-
Ocena jakości życia według kwestionariusza EQ-5D-5L [wynik]	średnia±SD	0,61±0,19	0,61±0,18	-
	zakres	[0,27; 1,00]	[0,42; 1,00]	-

3MSCT - ang. *3-minute stair climb test*; trzypięciominutowy test wchodzenia po schodach. 6MWT - ang. *6-minute walk test*; sześciominutowy test marszu. BOT-2 - ang. *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency*; test sprawności motorycznej. EQ-5D - ang. *EuroQol five dimensions questionnaire*; kwestionariusz oceny jakości życia. FEV₁ - ang. *forced expiratory volume in 1 second*; natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; FEV₁% - FEV₁

wyrażona jako % wartości należącej. FVC - ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc; FVC - FVC wyrażona jako % wartości należącej. PEF - ang. *peak expiratory flow*; szczytowy przepływ wydechu. CHAQ - ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*; kwestionariusz oceny jakości życia dziecka.

Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie rhLAMAN-02 i rhLAMAN-03 [7]-[11], [41]-[42].

Cecha	Referencja [7], [11], [42]					Welmanaza alfa – ogółem [7], [11]
	Welmanaza alfa w dawkach [42]:					
	6,25 j./kg; N=2	12,5 j./kg; N=2	25 j./kg; N=2	50 j./kg; N=2	100 j./kg; N=2	N=10
Wiek: 2-11 lat; n	0	1	2	1	0	4
Wiek 12-17 lat; n	2	1	0	1	2	6
Wiek, średnia±SD; [lata]	15,1 ± 0,1	13,2 ± 3,9	8,1 ± 0,5	9,8 ± 3,1	16,7 ± 1,2	12,6
Płeć żeńska	0	1	2	0	0	3
Płeć męska	2	1	0	2	2	7
Aktywność alfa-mannozydazy w leukocytach, zakres; [% prawidłowej aktywności]	bd					2,8%-7,3%
Pacjenci homozygotyczni; n	bd					4
Pacjenci heterozygotyczni (heterozygotyczność złożona) ; n	bd					4

Tabela 67. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37].

Cecha		Referencja [13]		
		Grupa badana welmanaza alfa; N=33		
Grupa wiekowa; n		2-11 lat	9	
		12-17 lat	10	
		18-64 lat	14	
Cecha		Referencja [14], [13], [19]		
Grupa wiekowa		<18 lat; N=19	≥18 lat; N=14	Ogółem; N=33
Wiek; średnia±SD [lata]		11,6±3,7	24,6±5,3	17,1±7,8
Płeć; n (%)	mężczyźni	13 (68,4)	7 (50,0)	20 (60,6)
	kobiety	6 (31,6)	7 (50,0)	13 (39,4)
Rasa biała; n (%)		19 (100,0)	14 (100,0)	33 (100,0)

Cecha	Referencja [13]		
	Grupa badana welmanaza alfa; N=33		
Wysokość ciała; średnia±SD [m]	1,46±0,20	1,63±0,08	1,53±0,18
Masa ciała; średnia±SD [kg]	49,8±19,7	70,9±6,2	58,8±18,6

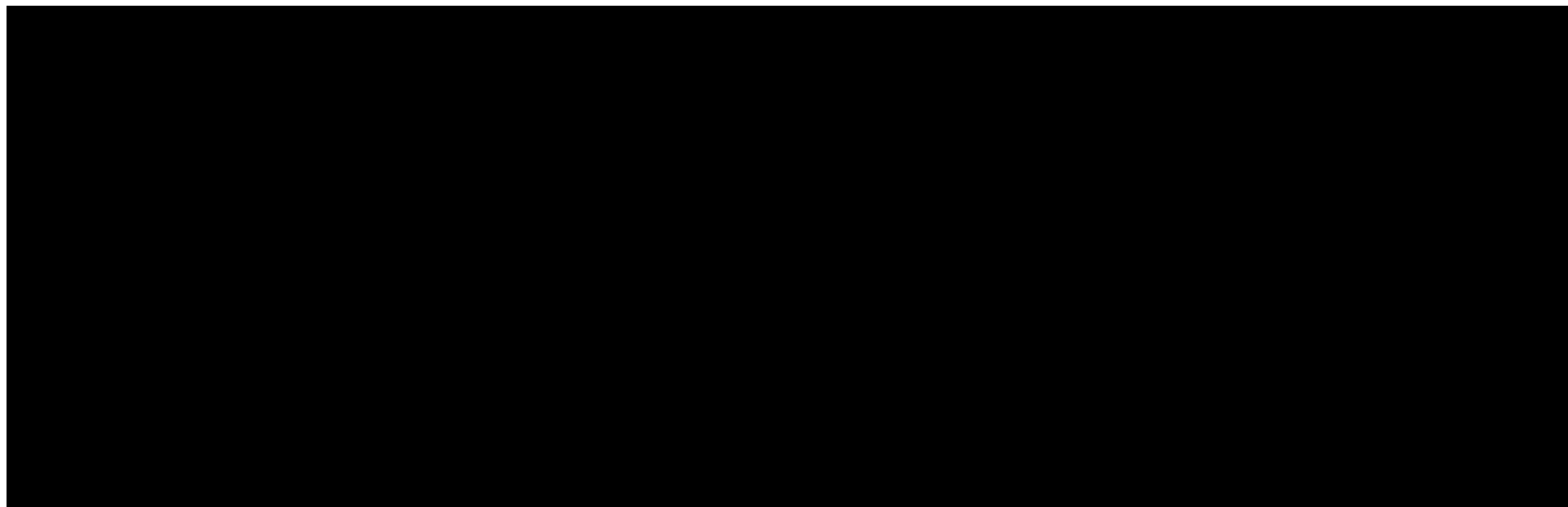
Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40].

Cecha	Referencja [40]	
	Grupa badana welmanaza alfa; N=9*	
Wiek; średnia±SD [lata]	11,8±3,7	
Płeć; n	kobiety	2
	mężczyźni	7

*Dane dla pacjentów uwzględnionych w końcowej analizie wyników badania.

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



14.4. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 3 badania w toku rhLAMAN-07 [53]-[54], rhLAMAN-09 [55]-[56], NCT04959240 [57] dotyczące zastosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Lamzede® stosowanego w leczeniu chorych z alfa-mannozydozą, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 72. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy (stan na listopad 2021).

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Obecna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[53]- [54]	<p><u>Akronim: rhLAMAN-07</u> <u>Identyfikator badania: NCT01908712.</u></p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multi-center, Un-controlled, Open-labeled Trial of the Long-term Safety of Lamazym Aftercare Treatment of Subjects With Alpha-Mannosidosis Whom Previously Participated in Lamazym Trials.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Chiesi Farmaceutici S.p.A.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte, III fazy.</p> <p>Planowany okres leczenia/obserwacji: 3 lata.</p>	Badanie w toku, włączenie do badania na zaproszenie.	Pacjenci z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy.	10 pacjentów.	Welmanaza alfa podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c.	Sierpień 2013-marzec 2023 (planowana data zakończenia badania).
[55]- [56]	<p><u>Akronim: rhLAMAN-09</u> <u>Identyfikator badania: NCT01908725.</u></p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Single-center, Un-controlled, Open-labeled Trial of the Long-term Safety of Lamazym Aftercare Treatment of Subjects With Alpha-Mannosidosis Whom Previously Participated in Lamazym Trials.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Chiesi Farmaceutici S.p.A.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte, III fazy.</p> <p>Planowany okres leczenia/obserwacji: 3 lata.</p>	Badanie w toku, rekrutacja zakończona.	Pacjenci z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy.	5 pacjentów.	Welmanaza alfa podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c.	Czerwiec 2013-marzec 2023 (planowana data zakończenia badania).
[57]	<p><u>Identyfikator badania: NCT04959240</u></p>	Rozszerzony dostęp do welmanaza alfa kierowany do pacjentów z alfa-mannozydozą.	Badanie w toku.	Pacjenci z alfa-mannozydozą.	0 pacjentów.	Welmanaza alfa podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c.	Rozpoczęcie badania; lipiec 2021

14.5. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Obecna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	<u>Oficjalny tytuł badania:</u> Expanded Access to Velmanase Alfa <u>Sponsor badania:</u> Chiesi Farmaceutici S.p.A.	Planowany okres leczenia/obserwacji: nie dotyczy.					

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 badania kliniczne o niższej wiarygodności oraz 5 opisów przypadków, dotyczące leczenia pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą:

- 1 jednoramienne badanie o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37], mające na celu długoterminową ocenę efektywności stosowanego leczenia welmanazą alfa (badanie to opisano w głównej części analizy w rozdziale 5.3),
- 1 jednoramienne badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40], będące przedłużoną fazą badania RCT o akronimie rhLAMAN-03,
- 1 pięcioramienne badanie o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42], mające na celu ocenę efektywności różnych dawek welmanazy alfa (od 6,25 j./kg do 100 j./kg),
- 1 jednoramienne badanie o akronimie rhLAMAN-08 / CCD-LMZYMAA1-08 [43]-[44],
- 3 opisy przypadków [45], [47], [48] pacjentów, którzy również uczestniczyli lub najprawdopodobniej uczestniczyli w badaniach w ramach programu rhLAMAN,
- opis 4 przypadków pacjentów [46] leczonych welmanazą alfa w ramach programu wczesnego, czasowego dostępu do leku we Francji,
- opis przypadku pacjenta [49] leczonego welmanazą alfa podczas oczekiwania na przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności (za wyjątkiem badania o akronimie rhLAMAN-10 opisanego w głównej części analizy klinicznej). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

Tabela 73. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

	<p>Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa we wnioskowanej populacji był korzystny w szerokim zakresie dawek (od 6,25 j./kg do 100 j./kg.). W trakcie trwania badania nie raportowano ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, zgonów czy zakończenia leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.</p>
--	---

Badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40]

Badanie o akronimie rhLAMAN-04 stanowiło 6-miesięczną, przedłużoną fazę badania RCT o akronimie rhLAMAN-03, przedstawionego w głównej części analizy w rozdziale 5.2. Wyniki badania opisano w abstrakcie konferencyjnym [38], w którym były one raportowane dla łącznego, 18-miesięcznego okresu obserwacji, obejmującego 12 miesięcy leczenia w ramach badania o akronimie rhLAMAN-03 oraz 6 miesięcy w ramach badania o akronimie rhLAMAN-04.

Tabela 74. Skuteczność kliniczna welmanazy alfa stosowanej przez 18 miesięcy, w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy [38], [40].

Punkt końcowy	Parametr / Okres obserwacji	Średnia	Wartość p [^]
Względna zmiana stężenia oligosacharydów, względem wartości początkowej [%]	w osoczu	-89,9	<0,001
	w moczu	-23,8	0,108
	w płynie mózgowo-rdzeniowym	-10,7	0,107
	białka neurofilamentu (NFLp)	-29,8	0,005

Wyniki badania wskazują, że 18-miesięczna terapia welmanazą alfa pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy prowadzi do znaczącej poprawy licznych, zarówno klinicznych jak biochemicznych parametrów oceny skuteczności terapii.

				Wnioski
Względna zmiana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym, względem wartości początkowej [%]	kwaśnego białka włóknikowego (GFAP)	-41,2	<0,001	
	białka tau	-9,5	0,104	
Bezwzględna zmiana wyniku uzyskanego w teście 3MSCT, względem wartości początkowej [stopnie]		39	0,004	
Bezwzględna zmiana wyniku uzyskanego w teście 6MWT, względem wartości początkowej [m]		71	0,009	
Bezwzględna zmiana wyniku w teście Leiter-R - całkowita równoważność wieku (<i>total equivalence age</i>) [miesiące]		6	0,022	
Bezwzględna zmiana parametru FVC, względem wartości początkowej [l]		Bd	0,003	
Bezwzględna zmiana parametru FVC wyrażonego jako % wartości należnej, względem wartości początkowej		Bd	0,157	
Bezwzględna zmiana wyniku FEV ₁ , względem wartości początkowej [l]		Bd	0,035	
Bezwzględna zmiana wyniku FEV ₁ wyrażona jako % wartości należnej, względem wartości początkowej		Bd	0,985	
Bezwzględna zmiana PEF, względem wartości początkowej [l/s]		Bd	0,23	
Bezwzględna zmiana wyniku uzyskanego w kwestionariuszu CHAQ, względem wartości początkowej	ocena bólu w skali VAS	Bd	0,578	
	ocena ogólna w skali VAS	Bd	0,673	

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej. 3MSCT - ang. *3-minute stair climb test*; trzyminutowy test wchodzenia po schodach. 6MWT - ang. *6-minute walk test*; sześciominutowy test marszu; FVC – ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc; FEV₁ – ang. *forced expiratory volume in 1 second*; natężone objętość wydechu pierwszosekundowa; PEF – ang. *peak expiratory flow*, szczytowy przepływ oddechowy. CHAQ - ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*; kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka. bd-brak danych.

Tabela. Profil bezpieczeństwa leczenia welmanazą alfa pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [40].

Zdarzenie/działanie niepożądane	Welmanaza alfa; n (%) N=9
Ciężkie	1 (11,11)
Nieciężkie	9 (100)
Poszczególne, nieciężkie, występujące u co najmniej 2 chorych	
Przeczos	2 (22,22)
Stłuczenie/kontuzja	3 (33,33)
Zranienie	2 (22,22)
Ból głowy	4 (44,44)
Gorączka	3 (33,33)
Złe samopoczucie	2 (22,22)
Ból górnej części brzucha	2 (22,22)
Ból stawów	2 (22,22)
Ból kończyn	2 (22,22)
Zapalenie nosogardzieli	8 (88,89)
Zapalenie żołądka i jelit	2 (22,22)

		Wnioski
		akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.
Opisy przypadków		
Lopez-Rodriguez i wsp. 2015 [45]		
<p>Opis dwóch przypadków pacjentów z alfa-mannozydozą typu II, rozpoznaną we wczesnym dzieciństwie. Pierwszy z pacjentów to 22-letni mężczyzna z umiarkowaną niepełnosprawnością intelektualną, dysplazją stawów biodrowych, ataksją, zaburzeniami słuchu typu nerwowo-czuciowego, pogrubionymi rysami twarzy i poważną sepsą w dzieciństwie. U 18-letniej siostry chorego występowała umiarkowana do poważnej niepełnosprawność umysłowa oraz zaburzenia behawioralne, ataksja, krótkowzroczność, zaburzenia słuchu typu nerwowo-czuciowego, ang. <i>dysostosis complex</i> oraz pogrubienie rysów twarzy. Pacjenci leczeni byli w ramach badania o akronimie rhLAMAN-05 welmanazą alfa przez 52 tygodnie, następnie kontynuowali leczenie welmanazą alfa w ramach programu ang. <i>compassionate use</i>.</p> <p>Lek stosowany po zakończeniu badania o akronimie rhLAMAN-05 był dobrze tolerowany; nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie okresu obserwacji. Autorzy podkreślają bardzo dobry profil bezpieczeństwa stosowania welmanazy alfa we wnioskowanej populacji.</p>		<p>W badaniu podkreślono bardzo dobry profil bezpieczeństwa stosowania welmanazy alfa w populacji pacjentów z alfa-mannozydozą.</p>
Guffon i wsp. 2018 [46] – badanie przeprowadzone prawdopodobnie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej		
<p>Opis czterech przypadków pacjentów z alfa-mannozydozą, leczonych welmanazą alfa w dawce 1 mg/kg masy ciała podawaną dożylnie, raz w tygodniu, w ośrodku we Francji, w ramach programu wczesnego, czasowego dostępu do leku. Pierwszy z pacjentów, 12-letni chłopiec był leczony przez 13 miesięcy; drugi chory, 8-letni chłopiec – również przez 13 miesięcy; trzeci chory – mężczyzna w wieku 35 lat otrzymywał ocenianą interwencję przez 8 miesięcy a czwarta chora w wieku 43 lat – dopiero rozpoczęła terapię welmanazą alfa.</p>		<p>Stosowanie welmanazy alfa było dobrze tolerowane przez pacjentów i prowadziło do</p>

	Wnioski
<p>Wszyscy pacjenci cierpieli na niepełnosprawność ruchową, utratę słuchu, upośledzenie funkcji neurokognitywnych, dolegliwości bólowe, nawracające lub ciężkie zakażenia. Ocenę efektów leczenia welmanazą alfa przeprowadzono co 6 miesięcy, przy pomocy testów do oceny funkcji motorycznych i wydolnościowych (BOT-3, 3MSCT, 6MWT), funkcji poznawczych (Leiter), funkcji płuc, stężenia oligosacharydów w moczu oraz testów kardiologicznych i audiometrycznych.</p> <p>Welmanaza alfa była dobrze tolerowana przez pacjentów i dotychczas nie odnotowano niepokojących zdarzeń związanych z bezpieczeństwem jej stosowania. Wykazano ponadto obniżenie stężenia oligosacharydów w moczu. Zarówno pacjenci jak i ich opiekunowie raportowali poprawę od początku terapii, w szczególności w zakresie ogólnej koordynacji ruchowej, zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych, mniejszej częstości infekcji oraz większej wytrzymałości fizycznej. Największą klinicznie istotną poprawę zaobserwowano w zakresie równowagi oraz ogólnej koordynacji ruchowej. W szczególności u pacjentów 1 i 2 wykazano poprawę ogólnej koordynacji oraz mniejszą częstość zapadania na infekcje, w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem terapii. U chorych tych nastąpiła ponadto poprawa kondycji fizycznej, mierzona poprawą wyniku w teście 3MSTC oraz 6MWT.</p>	<p>poprawy objawów klinicznych alfa-mannozydozy oraz funkcjonowania w życiu codziennym. Największa poprawa widoczna była u pacjentów pediatrycznych, leczonych przez około 13 miesięcy. Dalsza, długofalowa ocena efektów leczenia jest nadal prowadzona.</p>
Lund i wsp., 2021 [47]	
<p>Opis przypadków dwóch pacjentów uczestniczących w badaniu III fazy nad welmanazą alfa. W obydwu przypadkach u chorych występowała hipogammaglobulinemia z historią upośledzenia słuchu i infekcji.</p> <p>Pacjent 1 (dziecko) otrzymywał placebo przez 12 miesięcy, w ramach badania klinicznego, a po jego zakończeniu przeszedł na welmanazę alfa osiągając 15-miesięczny okres leczenia. Pacjent 2 to osoba dorosła, która otrzymywała welmanazę alfa przez 27,5 miesiąca.</p> <p>W wywiadzie u pacjenta 1 odnotowano zaburzenia związane z uchem. Podczas stosowania placebo, doświadczył on 5 epizodów zapalenia nosogardzieli i dyskomfortu w uchu. Po leczeniu welmanazą alfa nie zarejestrowano żadnych analogicznych zdarzeń, a dodatkowo zgłoszono poprawę w zakresie przewodnictwa kostnego w audiometrii tonalnej (ang. <i>Pure Tone Audiometry</i>, PTA) w lepszym uchu oraz przewodnictwa powietrznego w PTA w obu uszach. Pacjent osiągnął poprawę względem wartości wyjściowej wynoszącą 15 dB (HL), co stanowi minimalną klinicznie istotną różnicę w zakresie upośledzenia słuchu.</p> <p>Także pacjent 2 miał historię zaburzeń związanych z uchem i nawracających infekcji. Po leczeniu welmanazą alfa przewodnictwo kostne i powietrzne w PTA uległo u niego poprawie w obu uszach. Pacjent zbliżył się do osiągnięcia względem wartości wyjściowej poprawy wynoszącej 15 dB (HL), co stanowi minimalną klinicznie istotną różnicę w zakresie upośledzenia słuchu.</p> <p>Po pierwszych 12 miesiącach leczenia welmanazą alfa nie zgłoszono żadnych zdarzeń zakaźnych. Obaj pacjenci mieli normalne poziomy IgG po leczeniu.</p>	<p>Potencjalna poprawa w upośledzenia słuchu u 2 pacjentów z alfa-mannozydozą leczonych welmanazą alfa uzasadnia dalsze badanie wpływu ocenianej interwencji na zaburzenia słuchu związane z chorobą.</p>
Cole i wsp., 2021 [48]	
<p>Opis przypadku 37-letniej chorej z alfa-mannozydozą, która wzięła udział w kluczowym badaniu klinicznym i ma otrzymywała welmanazę alfa w ramach programu opieki pooperacyjnej jako pacjentka oddziału dziennego od 5 lat.</p> <p>W ciągu sześciu miesięcy od rozpoczęcia leczenia w ramach programu opieki zauważono, że zapotrzebowanie pacjentki na leki przeciwbólowe zmniejszyło się, co związane było z redukcją nasilenia bólu mięśniowo-szkieletowego. Chora i jej rodzina odnotowali również poprawę równowagi pacjentki, a także zmniejszenie częstości infekcji ucha środkowego, które występowały dotychczas co 3– 4 miesiące; infekcji ucha środkowego nie obserwowano przez kolejne 4 lata terapii. U pacjentki nadal obserwowano problemy ortopedyczne w obrębie stóp, które podlegały terapii konserwatywnej. Mimo to, zdolność chorej do przemieszczania się i wchodzenia po schodach była stabilna i odnotowano poprawy czasu z siedzenia do stania i czasu z leżenia do stania. Pacjentka i jej rodzina zgłosili także poprawę w zakresie jej funkcji poznawczych, pamięci, a także ogólnej jakości życia.</p> <p>Podczas pandemii COVID-19 wstrzymano infuzje welmanaza alfa na okres 6 tygodni bez negatywnych konsekwencji.</p>	<p>Welmanaza alfa umożliwiła stabilizację alfa-mannozydozy w okresie 5 lat terapii, z poprawą w zakresie bólu mięśniowo-szkieletowego, czasu wstawania z pozycji siedzącej i leżącej, jak również funkcji poznawczych, pamięci i jakości życia.</p>
Santoro i wsp., 2020 [49]	
<p>7-miesięczny pacjent z alfa-mannozydozą, któremu welmanaza alfa (w dawce 1 mg/kg masy ciała, dożylnie, raz w tygodniu) podawano jako terapię wspomagającą w oczekiwaniu na przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (leczenie wybrane ze względu na postać choroby o wczesnym początku).</p> <p>Przy przyjęciu do ośrodka leczenia, w badaniu przedmiotowym stwierdzono wydatne czoło, obustronny wodniak, umiarkowaną prawą przepuklinę pachwinową oraz umiarkowaną hepatomegalię i splenomegalię. Badanie radiologiczne wykazało zmniejszoną gęstość mineralną kości i charakterystyczny wzór <i>dysostosis multiplex</i>. Ocena neurologiczna wykazała obfity ślinotok i łagodną hipotonię z prawidłowym rozwojem psychomotorycznym. Wstępne wyniki laboratoryjne badania moczu wykazały obecność oligosacharydów mannozytolu i niemal całkowity brak aktywności alfa-mannozydazy lizosomalnej w leukocytach (0,1% aktywności resztkowej).</p>	<p>Welmanaza alfa była biologicznie aktywna i pozwalała na zredukowanie poziomu mannozyoligosacharydów u 7-miesięcznego pacjenta.</p>

	Wnioski
<p>Enzymatyczna terapia zastępcza z zastosowaniem welmanaza alfa pozwoliła na zredukowanie poziomu trzech różnych mannozylooligosacharydów monitorowanych za pomocą tandemowej spektrometrii masowej po 2 miesiącach leczenia. Na szczególną uwagę zasługują względne zmiany od wartości wyjściowych, które wynosiły:</p> <ul style="list-style-type: none">- 67% w badaniu moczu,- 53% w surowicy <p>podczas ostatniej obserwacji.</p> <p>Badanie wykazało również, że aktywność enzymatyczna wykryta w surowicy tydzień po pierwszym wlewie welmanaza alfa była czterokrotnie wyższa od wartości prawidłowych i pozostawała stała w kolejnych punktach obserwacji.</p>	

14.6. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ COCHRANE COLLABORATION- OCENA OPARTA NA KATEGORIACH

Tabela 75. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania o akronimie rhLAMAN-05 [1]-[6].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na wiek, zastosowana metoda randomizacji (ze stratyfikacją) stanowi ograniczenie badania.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Zastosowany sposób randomizacji (utażnienie randomizacji)	Ukryty przydział kodu leczenia.	Niskie ryzyko błędu selekcji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Badanie podwójnie zamaskowane.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z odmiennym traktowaniem pacjentów.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Sponsor i ośrodki kliniczne biorące udział w badaniu zaślepienie w odniesieniu do wyników oceny skuteczności.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z posiadaniem wiedzy o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej).
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie. Ocena punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzona w populacji wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów, leczonych zgodnie z protokołem.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników. Przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 76. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badania o akronimie rhLAMAN-03 [7]-[11].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Brak informacji.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Zastosowany sposób randomizacji (utażnienie randomizacji)	Brak informacji.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Badanie niezamaskowane.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Badanie niezamaskowane.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej).
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Podano informacje o pacjentach, którzy nie ukończyli badania.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	W badaniu wyniki spulowano dla obydwu zrandomizowanych grup.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

14.7. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Tabela 77. Ocena wiarygodności badań na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

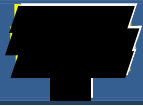

















Pytanie		Punkt	
Referencja		Badanie o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*
Nie			



Pytanie		Punkt	
Referencja		Badanie o akronimie rhLAMAN-02 [41]-[42]	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	we wszystkich grupach stosowano to samo leczenie welmanazą alfa podawaną w różnych dawkach
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	* (oceniano tylko profil bezpieczeństwa i parametry farmakokinetyczne)
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>

14.8. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE

Tabela 78. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Odpowiedź / punkty				
	Badanie o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37]	Badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40]	Badanie o akronimie rhLAMAN-08 [43]-[44]		
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)		
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)		
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)		
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)		
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)		
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	Brak danych (0 punktów)	Brak danych (0 punktów)	NIE (0 punktów)		
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)		
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu	TAK (1 punkt), przeprowadzono analizę ze	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)		

Oceniane kryterium	Odpowiedź/punkty				
	Badanie o akronimie rhLAMAN-10 [12]-[37]	Badanie o akronimie rhLAMAN-04 [38]-[40]	Badanie o akronimie rhLAMAN-08 [43]-[44]		
np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	względnie na wiek chorych				
Ocena	6 punktów	6 punktów	6 punktów		

14.9. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 79. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis															
Test BOT-2 (ang. <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>)	<p>Test <i>Bruininks-Oseretsky</i> (BOT-2) pozwala na ocenę poziomu koordynacji motorycznej i stosowany jest w celu oceny deficytów motorycznych u dzieci i młodzieży. Zadania, które wykonuje badany oceniają umiejętność balansowania i zręczność oraz siłę, które są osłabione w przebiegu alfa-mannozydozy. W czterech domenach ocenia się małą motorykę oraz dużą motorykę (koordynację manualną i koordynację ciała oraz siłę i zręczność). Wyniki uzyskane w poszczególnych podtestach są sumowane i podawane jako wynik dla poszczególnych domen. Wyższy wynik testu dostosowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji motorycznych [120].</p> <p>Tabela. Test sprawności motorycznej BOT-2 (ang. <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>) [120].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Domena</th> <th colspan="2">Podtest</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mała motoryka</td> <td>mała motoryka-precyzja</td> <td>mała motoryka-integracja</td> </tr> <tr> <td>Koordynacja manualna</td> <td>sprawność manualna</td> <td>koordynacja kończyn górnych</td> </tr> <tr> <td>Koordynacja ciała</td> <td>koordynacja bilateralna</td> <td>równowaga</td> </tr> <tr> <td>Siła i zręczność</td> <td>szybkość biegu i zręczność</td> <td>siła</td> </tr> </tbody> </table>	Domena	Podtest		Mała motoryka	mała motoryka-precyzja	mała motoryka-integracja	Koordynacja manualna	sprawność manualna	koordynacja kończyn górnych	Koordynacja ciała	koordynacja bilateralna	równowaga	Siła i zręczność	szybkość biegu i zręczność	siła
Domena	Podtest															
Mała motoryka	mała motoryka-precyzja	mała motoryka-integracja														
Koordynacja manualna	sprawność manualna	koordynacja kończyn górnych														
Koordynacja ciała	koordynacja bilateralna	równowaga														
Siła i zręczność	szybkość biegu i zręczność	siła														
Test Leiter-R	<p>Test służący ocenie funkcji poznawczych. Stosowany w grupie wiekowej dzieci/młodzieży od 3 do 15 lat [121] lub według innych źródeł w wieku 2-21 lat [1]. Jest to niewerbalny test inteligencji, stosowany w praktyce psychologicznej do diagnozy intelektu. Skala ta jest szczególnie przydatna do badania dzieci, z którymi kontakt werbalny jest utrudniony lub niemożliwy, nie wymaga bowiem od nich ani używania, ani rozumienia mowy. Test Leiter-R jest wykorzystywany do oceny zdolności intelektualnych, pamięci i uwagi i dzieli się na dwie główne części: ocena uwagi i pamięci (ang. <i>attention and memory</i>) służąca oszacowaniu całkowitego ilorazu inteligencji oraz ocena wizualizacji i rozumowania (ang. <i>visualization and reasoning</i>) służąca oszacowaniu całkowitej inteligencji [1]. Skala Leitiera (polska wersja z 1993 roku – P-93) składa się z 52 zadań uporządkowanych według stopnia trudności ustalonego w badaniach standaryzacyjnych. Zadania pogrupowane są po cztery, tworząc serie od A do M. Badany ma odtworzyć, przy pomocy klocków, układ określony przez informację zawartą we wzorze narysowanym na pasku kartonu. Wyższy wynik testu skorygowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji poznawczych [121].</p>															
EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>)	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia. Kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>) obejmuje ocenę 5 domen: zdolności poruszania się, sprawności w dbaniu o siebie, codzienną aktywność, odczuwanie bólu/ dyskomfortu i odczuwanie lęku/ depresji. Wynik w każdej z domen określa się jako: brak problemów, pewne problemy, duże/ bardzo nasilone problemy. Wyższy wynik uzyskany przez pacjenta oznacza poprawę [127].</p>															
CHAQ (ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>)	<p>Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka, służący również ocenie jakości życia. zawiera dwa wskaźniki: dyskomfortu i niepełnosprawności. Wskaźnik niepełnosprawności składa się z 30 pytań zgrupowanych w 8 domen, w których przynajmniej jedno pytanie odnosi się wyłącznie do dzieci. Niepełnosprawność oceniana jest w dziedzinach: ubieranie, chodzenie, jedzenie, higiena, aktywność, chwytanie, zasięg i łapanie. Na każde pytanie są cztery warianty odpowiedzi punktowane od 0 do 3, gdzie 0 oznacza wykonanie czynności bez problemu, 3 – niezdolność do wykonania czynności. Wskaźnik jest wyliczany jako średnia z 8 najwyższych ocen z każdej kategorii. Dyskomfort ocenia się na podstawie nasilenia bólu, mierzonego w 100-milimetrowej skali VAS (ang. <i>visual analogue scale</i>; wizualna skala analogowa). Zmniejszenie wyniku wskaźnika niesprawności oraz oceny w skali</p>															

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
<p>Skala motoryczna Peabody</p>	<p>VAS oznacza poprawę. Kwestionariusz może być zastosowany u dzieci w każdym wieku. W przypadku dzieci poniżej 8. roku życia kwestionariusz powinien wypełnić opiekun [128].</p> <p>Skala pozwala na dokładną ocenę poziomu rozwoju motorycznego dziecka w wieku do lat 5. Obejmuje ona:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sześć podtestów (odruchy, bezruchy, lokomocja, manipulacja przedmiotami, chwytanie, integracja wzrokowo-ruchowa), - dwie oceny złożone: <ul style="list-style-type: none"> -- motoryka mała: suma wyników podtestów chwytania, integracji wzrokowo-ruchowej, -- motoryka duża: suma wyników podtestów odruchów (tylko od urodzenia do 11 miesięcy), bezruchu, lokomocji, manipulacji przedmiotami (dzieci w wieku 12 miesięcy do 5 lat), - wynik ogólny stanowiący sumę ocen złożonych motoryki małej i dużej. <p>Wszystkie czynności są dostosowane do wieku i odzwierciedlają przewidywane dojrzewanie układu ruchu we wczesnym okresie rozwoju. Wyższe wyniki w poszczególnych podtestach, ocenach złożonych oraz wyniku ogólnym wskazują na wyższy poziom rozwoju motorycznego badanego dziecka.</p> <p>Źródło: https://www.academichtherapy.com/detailATP.tpl?eqskudatarq=DDD-818 (październik 2021) https://www.proedinc.com/Downloads/13767_PDMS-2detail.pdf (październik 2021)</p>
<p>Ocena wczesnej nauki Mullena</p>	<p>Skala służy do pomiaru zdolności z zakresu motoryki dużej, odbioru wzrokowego, motoryki małej, języka ekspresyjnego i umiejętności językowych receptywnych u dzieci od urodzenia do 5 roku życia. Pomaga ona ocenić wczesny rozwój intelektualny i gotowość szkolną, a także mierzy ogólną zdolność poznawczą i rozwój motoryczny. Wyższe wyniki uzyskane przez dziecko wskazują na wyższy poziom rozwoju motorycznego i poznawczego.</p> <p>Źródło: https://www.goldmancenter.org/mullen-scales-of-early-learning-mse/ (październik 2021) https://eprints.qut.edu.au/129541/2/129541.pdf (październik 2021)</p>
<p><i>Pediatric Evaluation of Disability Inventory</i></p>	<p>Oparta na wywiadzie ocena służąca do monitorowania samoopieki, mobilności i zdolności społecznych przeznaczona dla dzieci w wieku od sześciu miesięcy do 7,5 roku. Rodzic lub opiekun odpowiada na pytania dotyczące wyników w poszczególnych domenach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - codzienne czynności, - mobilność, - zdolności społeczne/poznawcze, - odpowiedzialność (dla dzieci w wieku od 3 do 21 lat). <p>Odpowiedzi w kwestionariuszu są punktowane w czteropunktowej skali od „niemożliwych” do „łatwych”. Wyniki te są następnie porównywane z wzorcowymi w tej samej grupie wiekowej, aby ocenić stan pacjenta w stosunku do populacji ogólnej.</p> <p>Źródło: https://cerebralpalsy.org.au/our-research/about-cerebral-palsy/assessments-and-outcome-measures/pe-di-and-the-pe-di-cat/#1494202920582-0d6192a0-6a13 (październik 2021)</p>
<p>3-minutowy test wchodzenia po schodach (ang. <i>3 minute stair climb test, MSCT</i>)</p>	<p>Test ocenia liczbę pokonanych stopni, przy czym możliwe jest korzystanie z poręczy i okresów odpoczynku w ciągu trzech minut. 3MSCT silnie koreluje z innymi miarami wytrzymałości, takimi jak 6 i 12 minutowy test chodu.</p> <p>Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409821/ (październik 2021)</p>
<p>6-minutowy test chodu (ang. <i>6-minute walk test</i>)</p>	<p>Jest to nadzorowany test, który mierzy odległość, jaką pacjent może przejść po twardej, płaskiej powierzchni w ciągu sześciu minut, podczas gdy 12MWT wydłuża ocenę do 12 minut. Testy chodu mają na celu ocenę ogólnej funkcji układów i narządów zaangażowanych w aktywność fizyczną – serca, płuc, krążenia obwodowego, krwi, układu nerwowego, mięśni, kości i stawów.</p>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	<p>Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409821/ (październik 2021)</p>
<p>Zarit Burden Interview</p>	<p>Jest to test administrowany opiekunom osób chorych pozwalający na ocenę obciążenia opieką nad pacjentem. Składa się z 6 do 29 pytań, w zależności od wersji. Odpowiedzi na nie udzielane są w 5-stopniowej skali (0-nigdy do 4-prawie zawsze), a następnie sumowane dając wynik końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 - 21 niewielkie lub żadne obciążenie, - 21 - 40 obciążenie łagodne do umiarkowanego, - 41 - 60 obciążenie umiarkowane do dużego, - 61 - 88 poważne obciążenie. <p>Źródło:</p> <p>https://dementiapathways.ie/_filecache/edd/c3c/89-zarit_burden_interview.pdf (październik 2021)</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069100/ (październik 2021)</p> <p>https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/zarit (październik 2021)</p>
<p>Test WISC</p>	<p>Jest to narzędzie zaprojektowane do pomiaru zdolności intelektualnych i poznawczych dziecka w wieku od 6 do 16 lat.</p> <p>Dziesięć podstawowych podtestów docelowo daje następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wynik złożony, który reprezentuje ogólne zdolności intelektualne dziecka, - pierwotne wyniki indeksowe, które mierzą następujące obszary funkcjonowania poznawczego: indeks rozumienia werbalnego, indeks przestrzennego wizualnego, indeks wnioskowania płynnego, indeks pamięci roboczej oraz indeks szybkości przetwarzania. <p>Dostępne są również wyniki wskaźników pomocniczych: wskaźnik rozumowania ilościowego, wskaźnik słuchowej pamięci roboczej, indeks niewerbalny, ogólny wskaźnik zdolności oraz wskaźnik biegłości poznawczej.</p> <p>Wyższy wynik złożony oznacza wyższe zdolności intelektualne i poznawcze dziecka.</p> <p>Źródło:</p> <p>https://www.child-psychologist.com.au/wechsler-intelligence-scale-for-children.html (październik 2021).</p>

14.10. TABELE POMOCNICZE

Tabela 80. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

Na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 81. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [105].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.

Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 82. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (NOS).

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ^{^^} lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Brak opisu
		Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby</u> Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
	Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji
Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy		
Wywiad, bez zamaskowania		
Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwerfikowanej dokumentacji medycznej		
Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?		Brak opisu
		Tak Nie
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 83. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [110].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 84. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDACTED]

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.11. ANKIETA ZGODNOŚCI ANALIZY KLINICZNEJ Z WYTYCZNYMI AOTMiT

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Lamzede® (welmanaza alfa) w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	28.02.2019

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Poszukiwano wszystkich badań ale zidentyfikowano badania kliniczne (efektywność kliniczna) i 1 opis przypadków Rozdz. 2.4. i rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i rozdz. 14.10.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, 	Tak, rozdz. 2.3. i rozdz. 14.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3., rozdz. 14.1.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozróznilo doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1., rozdz. 4.2.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.6.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.7.

<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.8.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Tak, rozdz. 14.5.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 oraz rozdz. 14.3.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 14.3.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 14.3.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 14.3.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8, rozdz. 14.10.
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> • liczebności próby dla każdej interwencji,	Tak, rozdz. 5.

<ul style="list-style-type: none"> wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?	Nie dotyczy
Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?	Nie dotyczy
Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?	Nie dotyczy
Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?	Nie dotyczy
Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?	Nie dotyczy
Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?	Nie dotyczy
Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić) Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> metodę Buchera, porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), metodę Bayesa, metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis), metaregresję. 	Nie dotyczy
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić): <ul style="list-style-type: none"> proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie dotyczy
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Nie dotyczy
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5. i rozdz. 7.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 5. i rozdz. 7.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak, rozdz. 5. i rozdz. 7.
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 7.

<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczenia są odmiennie od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie dotyczy, brak PSUR.
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Nie, tylko chorych z alfa-mannozydozą (lek nie jest zalecany w innych wskazaniach), rozdz. 7.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 14.5.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy.

<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11. str. 87-88.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Zidentyfikowano tylko jeden opis przypadku.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.