




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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, luty 2020 - sierpień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego 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 problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza problemu decyzyjnego 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 PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	11
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA	11
2.3. OBRAZ KLINICZNY, OBJAWY I PRZEBIEG ALFA-MANNOZYDOZY	13
2.4. ROZPOZNANIE I KLASYFIKACJA ALFA-MANNOZYDOZY	16
2.5. CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE, ROKOWANIE W PRZEBIEGU ALFA-MANNOZYDOZY I OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA	18
2.6. EPIDEMIOLOGIA ALFA-MANNOZYDOZY W POLSCE I NA ŚWIECIE I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	23
2.7. METODY LECZENIA ALFA-MANNOZYDOZY	27
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	29
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	31
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	33
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	35
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI	36
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIECIE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	36
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIECIE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	36
7. BIBLIOGRAFIA	39
8. SPIS TABEL.....	43
9. ANEKS	44
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	44

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
3MSCT	ang. <i>3-minute stair climb</i> ; Trzyminutowy test wchodzenia po schodach
6MWT	ang. <i>6-minute walk test</i> ; Sześciominutowy test marszu
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BOT-2	ang. <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i> ; Test sprawności motorycznej
BSC	ang. <i>best supportive care</i> ; Najlepsze leczenie objawowe
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHAQ	ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> ; Dziecięcy kwestionariusz oceny jakości życia
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	ang. <i>EuroQol five dimensions questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
ERT	ang. <i>enzyme replacement therapy</i> ; Enzymatyczna terapia zastępcza
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 wydechu pierwszosekundowa
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> ; Natężona pojemność życiowa płuc
G-BA	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka agencja oceny technologii medycznych
GFAP	ang. <i>glial fibrillary acidic protein</i> ; Kwaśne białko włóknikowe
GVHD	ang. <i>graft-vs-host disease</i> ; Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IgG	Immunoglobuliny
IL-2	Interleukina-2
IQ	ang. <i>intelligence quotient</i> ; Iloraz inteligencji
MAN2B1	Gen kodujący alfa-mannozydazę
MPS	Mukopolisacharydoza

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NK	ang. <i>natural killer</i> ; Komórki NK (naturalni zabójcy)
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
QoL	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
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 PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [1]
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.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analizy klinicznej w odniesieniu do zastosowania welmanazy alfa (Lamzede®; 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji), stosowanej w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lamzede® (welmana alfa) w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E 77.1)” [16].

SCHEMAT PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi stosowanie welmanazy alfa (Lamzede®; 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji), w dawkowaniu zgodnym z ChPL [4], dodanej do najlepszego leczenia objawowego (ang. *best supportive care*; BSC),

(C) komparator, który stanowi placebo dodane do najlepszego leczenia objawowego (BSC),

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej [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*; 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 wydechowana 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), a także ocena profilu 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].

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Alfa-mannozydoza jest rzadką, dziedziczną chorobą metaboliczną, wynikającą z braku lub niedoborów aktywności enzymu alfa-mannozydazy. Niedobory tego enzymu powodują zaburzenia degradacji łańcuchów oligosacharydowych w glikozylowanych białkach i doprowadzają do wewnątrzkomórkowego spichrzenia 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 [5], [7], [8].

Obecnie wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby [7], [10]. 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 [7], [10], [15].

Długoterminowe rokowanie w przebiegu alfa-mannozydozy jest złe. Zwyródnienie nerwowo-mięśniowe i szkieletowe postępuje powoli, przez dekady, prowadząc jednak ostatecznie do uzależnienia od wózka inwalidzkiego [5]. Typ 3. alfa-mannozydozy związany jest z najgorszym rokowaniem spośród wszystkich typów choroby i prowadzi do zgonu w okresie dziecięcym [7], [10].

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 [24]. Dotychczas stosowane metody terapii miały charakter leczenia objawowego lub wymagały obciążonego dużym ryzykiem powikłań i dostępnego w wybranych przypadkach przeszczepu szpiku kostnego. **Uwzględniając fakt, że obciążenie chorobą zarówno pacjentów jak i ich opiekunów zwiększa się wraz z czasem trwania choroby, każda interwencja farmakologiczna modyfikująca przebieg choroby, która mogłaby pomóc w poprawie lub utrzymaniu stanu pacjenta i zapobieganiu /łagodzeniu objawów związanych z alfa-mannozydozą, byłaby znaczącym postępem w leczeniu tego schorzenia. Przełom w terapii alfa-mannozydozy jak również niektórych innych typów rzadkich chorób metabolicznych stanowi enzymatyczna terapia zastępcza, stanowiąca formę leczenia przyczynowego [7], [8].**

Welmanaza alfa jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa-mannozydazy, która ma zastępować lub uzupełniać niedobory naturalnego enzymu, będące podłożem alfa-mannozydozy. Uzupełnienie niedoborów enzymu ma na celu normalizację poziomu oligosacharydów o dużej zawartości mannozy i zapobieganie progresji choroby [4]. 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. Poprawa w zakresie mobilności chorych, zmniejszenie nasilenia bólu i ryzyka infekcji, będące efektami leczenia welmanazą alfa, przyczyniają się do poprawy jakości życia pacjentów z alfa-mannozydozą [19]. **Biorąc pod uwagę mechanizm działania, korzystne wyniki badań klinicznych oraz fakt, że jest to pierwszy zarejestrowany lek modyfikujący przebieg**

choroby, welmanazę alfa można uznać za przełom terapeutyczny w leczeniu alfa-mannozydozy.

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 [6]. Uwzględniając powyższe dane, alfa-mannozydoza spełnia kryteria choroby ultrazadkiej [2].

Mając na uwadze rzadki charakter schorzenia, niekorzystne rokowanie oraz niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów, w styczniu 2005 roku, decyzją Europejskiej Agencji do spraw Leków (EMA) welmanaza alfa uzyskała status leku sierocego w terapii alfa-mannozydozy [52].

Jako komparator dla produktu leczniczego Lamzedo® (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.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), nie oceniała jak dotąd zasadności finansowania welmanazy alfa w terapii pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [54]. Niemiecka agencja G-Ba [62] i francuska HAS [61] wydały pozytywne rekomendacje odnośnie stosowania welmanazy alfa w leczeniu objawów pozaneurologicznych w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Jednocześnie HAS wyraził potrzebę konieczności corocznego dostępu do rejestru pacjentów z analizowaną jednostką chorobową leczonych welmanazą alfa, w celu monitorowania jej efektywności i ewentualnej ponownej oceny tego leku, z uwzględnieniem wyników będącego w toku badania rhLAMAN-08 [61]. Pozostałe światowe agencje oceny technologii medycznych (australijska PBAC [55], kanadyjska CADTH [56], brytyjska NICE [57], walijska AWMSG [59] i szwedzka SBU [63]) nie oceniały/nie wydały

ostatecznych stanowisk co do zasadności finansowania ze środków publicznych wemanazy alfa we wnioskowanym wskazaniu.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do welmanazy alfa (Lamzede®; 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji), stosowanej w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [4].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lamzede®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

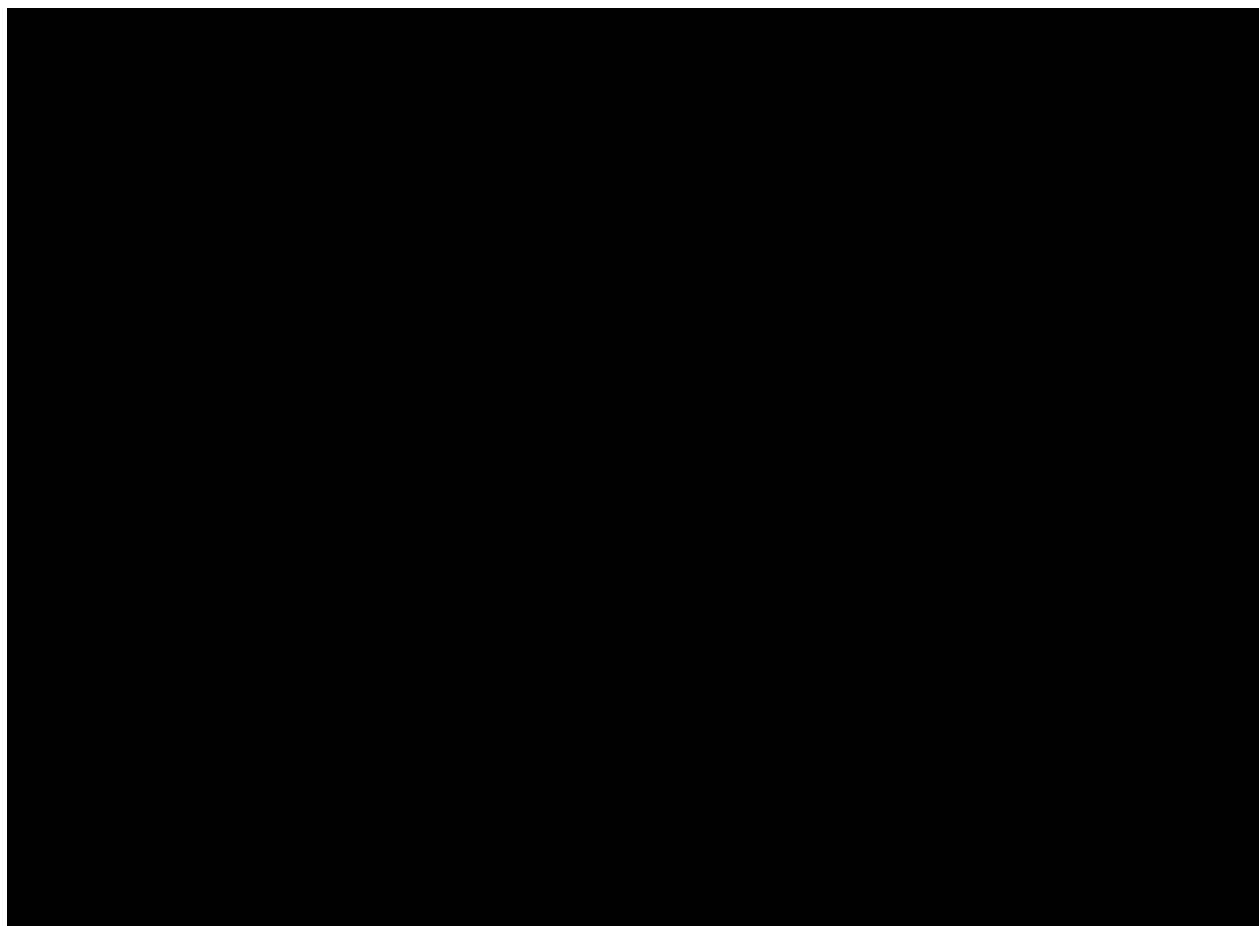
- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Lamzede®, welmanaza alfa) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania welmanazy alfa w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Lamzede® (welmanaza alfa) zarejestrowany jest w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [4].

Populacja docelowa (populacja pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) jak również dawkowanie welmanazy alfa [16] są zgodne z zapisami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lamzede® [4].

Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia welmanazą alfa (Lamzede®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę Programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E 77.1)” [16] zostało przedstawione w tabeli poniżej.



2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Alfa-mannozydoza jest rzadką, dziedziczną chorobą metaboliczną, wynikającą z braku lub niedoborów 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. Alfa-mannozydoza dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny [5], [7], [8].

Obecnie wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby: łagodny (typ 1), umiarkowany (typ 2) i ciężki (typ 3) [7], [10]. Typ 1. jest najłagodniejszą formą choroby, o powolnym przebiegu, w którym objawy pojawiają się po 10. roku życia. W typie 2., rozpoznawanym przed ukończeniem 10. roku życia, przebieg choroby ma charakter pośredni, natomiast typ 3. charakteryzuje się ciężkim przebiegiem klinicznym, a objawy ujawniają się wkrótce po urodzeniu. Ze względu na ciężki i szybko postępujący przebieg kliniczny, typ 3. alfa-mannozydozy wiąże z najgorszym rokowaniem spośród wszystkich typów choroby i prowadzi do zgonu w okresie dziecięcym [7], [10].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*), alfa-mannozydoza jest klasyfikowana według kodu ICD-10: E77.1 (zaburzenia rozkładu glikoprotein). Według kodu ICD-10 E77.1 klasyfikowane są również inne zaburzenia rozkładu glikoprotein [aspartyloglukozaminuria, fukozydoza i sialoza (mukolipidoza I)], które nie stanowią wnioskowanej populacji [74].

2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA

2.2.1. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ALFA-MANNOZYDOZY

Przyczyną alfa-mannozydozy jest niedobór aktywności lizosomalnej alfa-mannozydazy - enzymu, który jest glikozydazą o kluczowym znaczeniu w procesie degradacji glikoprotein. Niedobory lizosomalnej alfa-mannozydazy wywołane są mutacjami genu *MAN2B1* zlokalizowanego na chromosomie 19 (19 p13.2-q12) i zawierającego 24 egzony [5], [7], [10]. Wykazano, że największa ekspresja genu *MAN2B1* ma miejsce w płucach, nerkach, trzustce, wątrobie i leukocytach krwi obwodowej. Znacznie mniejszą ekspresję tego genu wykazano w pozostałych tkankach i narządach, w tym w mózgu, gdzie ekspresja

genu *MAN2B1* jest bardzo niska. W obrębie ośrodkowego układu nerwowego, produkt genu *MAN2B1* występuje głównie w rdzeniu kręgowym i ciele modzelowatym [7], [10].

W koordynowanej przez norweski Uniwersytet bazie ang. *alpha-Mannosidosis Mutation Database*, w której zgromadzono dane pochodzące od 191 pacjentów z alfa-mannozydozą, zidentyfikowano dotychczas 155 różnych mutacji w genie *MAN2B1*. Mutacje te są bardzo różnorodne i obejmują niewielkie insercje przesuwające ramkę odczytu, delecje, mutacje zmiany sensu, mutacje nonsensowne, mutacje miejsc splicingowych, duplikacje i duże delecje. Zidentyfikowano już ponad 40 mutacji zmiany sensu, które stanowią 27,7% wszystkich mutacji genu *MAN2B1* [10], [13]. U pacjentów z Europy przeważają mutacje zmiany sensu, polegające na zamianie argininy na tryptofan w 750. pozycji w łańcuchu polipeptydowym [7].

Alfa-mannozydoza należy do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych i podgrupy oligosacharydoz. Oligosacharydozy są wynikiem zaburzenia degradacji bocznych łańcuchów oligosacharydowych w glikozylowanych białkach. U pacjentów z rozpoznaną chorobą występują zazwyczaj duże deficyty enzymatyczne, które oznaczają zwykle mniej niż 5% aktywności enzymatycznej osób zdrowych [7]. Lizosomalna alfa-mannozydaza należy do grupy egzoglikozydaz. Hydrolizuje połączenie alfa-mannozydozowe oligosacharydów połączonych wiązaniem N-glikozydowym z fragmentem peptydowym. Enzym ten odgrywa więc bardzo ważną rolę w degradacji glikanów bogatych w mannozę [7].

Patogeneza choroby polega na akumulacji nierozłożonych glikoprotein w lizosomach. U zdrowych osób, prawidłowo działające proteiny i glikozydazy hydrolizują glikoproteiny w lizosomach. Powstałe w procesie hydrolizy glikoprotein drobne cząsteczki są transportowane do cytozolu, gdzie podlegają dalszym procesom metabolicznym. U osób z brakiem lub niedoborem wspomnianych enzymów, dochodzi do nagromadzenia niestrawionego materiału w stopniowo pęczniejących lizosomach, co powoduje istotne pogorszenie funkcjonowania organizmu na poziomie komórkowym. W przebiegu alfa-mannozydozy, brak lub niedobór aktywności enzymu alfa-mannozydazy blokuje degradację glikoprotein bogatych w mannozę i prowadzi do akumulacji oligosacharydów w lizosomach, co wywołuje objawy choroby [7]. Oligosacharydy są również wykrywane w osoczu i moczu pacjentów. Dokładne molekularne mechanizmy wpływu nagromadzenia oligosacharydów w lizosomach na funkcjonowanie komórek nie zostały dotychczas poznane. Krążące w osoczu oligosacharydy mogą oddziaływać z elementami układu odpornościowego, prowadząc do niedoborów odporności obserwowanych u niektórych pacjentów z alfa-mannozydozą [30]. Ponieważ alfa-mannozydaza występuje w większości rodzajów komórek organizmu, oligosacharydy mogą się gromadzić w większości tkanek i organów, prowadząc do występowania szerokiego i różnorodnego spektrum objawów u chorych [24].

2.2.3. CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA ALFA-MANNOZYDOZY

Przyczyną alfa-mannozydozy są mutacje genu *MAN2B1* kodującego enzym alfa-mannozydazę. Jak dotąd nie zidentyfikowano czynników ryzyka zwiększających prawdopodobieństwo pojawienia się mutacji w tym genie. Biorąc pod uwagę bardzo niewielką częstość występowania choroby można podejrzewać, że są to mutacje losowe, do których wystąpienia nie przyczyniają się konkretne czynniki.

Alfa-mannozydoza jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Oznacza to, że obydwój z rodziców muszą być nosicielami zmutowanego genu. Prawdopodobieństwo nosicielstwa zmutowanego genu *MAN2B1* przez obydwój rodziców jest bardzo niewielkie, zwiększa się natomiast w przypadku bliskiego pokrewieństwa ojca i matki. Jednak nawet w sytuacji, gdy oboje rodzice są nosicielami zmutowanego genu *MAN2B1* prawdopodobieństwo, że ich dziecko urodzi się chore na alfa-mannozydozę wynosi 1:4 [8].

2.3. OBRAZ KLINICZNY, OBJAWY I PRZEBIEG ALFA-MANNOZYDOZY

Charakterystyczne dla alfa-mannozydozy jest szerokie spektrum występujących objawów, a obraz kliniczny choroby jest bardzo zmienny u pacjentów.

Choroba może ujawnić się w wyglądzie tuż po narodzeniu (niektóre dzieci rodzą się ze stopami końskoszpotawymi) lub jak dzieje się to w większości przypadków, na dalszych etapach rozwoju. U części dzieci dochodzi do rozwoju wodogłowa w ciągu pierwszego roku życia. Wraz z postępującym uszkodzeniem komórek ciała, objawy choroby stają się bardziej zauważalne, a stan pacjentów stopniowo się pogarsza. Do głównych objawów choroby należą:

- niedobór odporności (objawiający się nawracającymi infekcjami, szczególnie w pierwszej dekadzie życia),
- nieprawidłowości szkieletu (łagodna do umiarkowanej postać mnogiego, wadliwego kostnienia – ang. *dysostosis multiplex*, skolioza i zniekształcenie mostka),
- upośledzenie słuchu (umiarkowana do ciężkiej czuciowo-nerwowa utrata słuchu),
- stopniowe upośledzenie funkcji intelektualnych i mowy,
- często chorobie towarzyszą również napady psychozy [5].

Zaburzenia funkcji motorycznych które towarzyszą chorobie obejmują osłabienie mięśni, nieprawidłowości stawów i ataksję. Charakterystyczna jest również dysmorfia twarzy w postaci dużej głowy z wydatnym czołem, zaokrąglonymi brwiami i spłaszczonym grzbietem nosa, dużym językiem z szeroko rozsuniętymi zębami i prognatyzmem (nadmierne wysunięcie kości trzewioczaszki). U chorych dodatkowo może występować nieznaczny zez. Obraz kliniczny jest istotnie zmienny i może podlegać

wpływow środowiska; znaczna ekspozycja na czynniki infekcyjne sprzyja nawracającym zakażeniom, pogarszając przebieg kliniczny choroby podstawowej [5], [7].

Niedobory odporności

Pacjenci z alfa-mannozydozą już od wczesnego dzieciństwa zapadają na częste, nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, ucha środkowego i przewodu pokarmowego. U chorych obserwowana jest znacznie upośledzona czynność neutrofilów w zakresie chemotaksji i fagocytozy oraz niedostateczna produkcja przeciwciał po prezentacji antygeny. Jedną z przyczyn upośledzonej odpowiedzi immunologicznej może być obniżenie aktywności interleukiny-2 (IL-2), aktywującej limfocyty T i B i komórki NK, wskutek blokowania jej receptorów przez oligosacharydy nagromadzone we krwi [7].

Nieprawidłowości szkieletu i zaburzenia motoryczne

U około 90% pacjentów z alfa-mannozydozą typu 2. lub 3. występują zmiany kostne o typie ang. *dysostosis multiplex*. Najczęściej, w badaniach radiologicznych rozpoznaje się boczne skrzywienie kręgosłupa, znaczną kifozę piersiową, poszerzenie żeber i deformację mostka oraz garb lędźwiowy i koślawość kolan [7]. Chorzy mogą też doświadczać skutków zaburzeń funkcji kości – od osteopenii do osteonekrozy [25].

Zaburzenia funkcji motorycznych mają cechy ataksji będącej skutkiem zaniku i demielinizacji mózdzku, jak również spowodowane są obniżeniem siły mięśniowej i deformacjami kostno-stawowymi. Wystąpieniu zaburzeń ruchowych może sprzyjać występujące już w wieku dziecięcym obniżenie napięcia mięśniowego [7], [10]. W przebiegu choroby często obserwowane jest zapalenie stawów, które postępuje wraz z wiekiem chorych i prowadzi do uszkodzeń stawów i bólu [18], [24]. U chorych może też występować zespół cieśni nadgarstka. Obserwowany bywa również przykurcz ścięgna Achillesa, który sprawia, że pacjenci chodzą na palcach, a palce u stóp mogą być zakrzywione [26].

W dalszym przebiegu alfa-mannozydozy mogą występować takie zaburzenia funkcji motorycznych jak spastyczność, brak lub osłabienie odruchów ścięgnistych oraz objawy mózdkowe obejmujące ataksję i chód na szerokiej podstawie. U podstawy tych zaburzeń leżą zmiany neurologiczne [7].

Upośledzenie słuchu/wzroku i zaburzenia mowy

W przebiegu choroby występują czuciowo-nerwowe zaburzenia słuchu, które nasilają się wskutek nawracających infekcji ucha środkowego z nagromadzeniem płynu wysiękowego. Rozwijający się niedosłuch niekorzystnie wpływa na rozwój mowy chorych, a opóźnienia rozwoju mowy lub rozwoju ruchowego są często pierwszym klinicznym objawem choroby [7], [10].

Występują również zmiany dotyczące narządu wzroku - najczęściej jest to zez zbieżny; może też występować nadwzroczność i zmętnienie rogówki, w nielicznych przypadkach również bardzo wczesny rozwój zaćmy [7], [10].

Upośledzenie funkcji intelektualnych

Niepełnosprawność umysłowa towarzysząca alfa-mannozydozie charakteryzuje się szerokim spektrum objawów, od łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych do poważnego niedorozwoju umysłowego [15]. Iloraz inteligencji (IQ) chorych zwykle mieści się w granicach 30-81 [24], [29]. Przyczyny zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu alfa-mannozydozy nie są do końca wyjaśnione, podejrzewa się, że nagromadzenie oligosacharydów w mózgu może wiązać się z obserwowanymi patologicznymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz demielinizacją [28].

U znacznej części dorosłych pacjentów z alfa-mannozydozą obserwowane są zaburzenia psychiatryczne takie jak napady splątania, halucynacje, iluzje i depresje. Okresy psychozy trwają od 3-12 tygodni, po nich następuje długi okres senności z nasilonymi zaburzeniami intelektualnymi [7].

Upośledzenie funkcji oddechowych

Deformacje klatki piersiowej mogą prowadzić do zmniejszenia pojemności płuc, która w ciężkich przypadkach objawia się dusznością wysiłkową lub spoczynkową [7]. Powiększona wątroba i śledziona również powodują ucisk płuc, a funkcja płuc jest dodatkowo osłabiona z powodu nawracających infekcji dróg oddechowych [20], [26].

Inne objawy choroby

W przebiegu choroby mogą również wystąpić zaburzenia hematologiczne (m. in. pancytopenia), hepatosplenomegalia bez wyraźnych cech uszkodzenia wątroby, obecność przepuklin i przerost dziąseł [7], [10]. Inne objawy alfa-mannozydozy obejmują: podniesiony poziom oligosacharydów w moczu oraz w osoczu i powiększenie lizosomów w większości typów komórek [10].

W przebiegu alfa-mannozydozy niektóre objawy mogą ulegać stabilizacji, podczas gdy inne pogarszają się z wraz czasem, jednak postęp poszczególnych objawów choroby różni się pomiędzy pacjentami, i jest, podobnie jak spektrum objawów, indywidualny u każdego chorego. Ponieważ jednak alfa-mannozydoza ma charakter ogólnie postępujący, większość chorych ostatecznie staje się zależna od poruszania na wózku inwalidzkim i nie osiąga niezależności w pełnieniu funkcji społecznych [23].

W poniższej tabeli przedstawiono objawy choroby, dominujące u pacjentów zarejestrowanych w bazie danych chorych z alfa-mannozydozą (ang. *alpha-Mannosidosis Mutation Database*). Analiza dotyczy 92 z 191 zarejestrowanych pacjentów, u których dostępne były dane dotyczące objawów klinicznych [13].

Tabela 2. Częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych u pacjentów z alfa-mannozydozą [13].

Objaw kliniczny	n/N	Odsetek pacjentów z analizowanym objawem klinicznym
Zaburzenia słuchu	84/87	97%
Niepełnosprawność umysłowa	83/87	95%
Pogrubienie rysów twarzy	84/90	93%
Zaburzenia rozwoju nerwowo-mięśniowego	38/42	90%
Makrocefalia (wielkogłowie)	69/87	79%
Zapalenie ucha	50/63	79%
Zapalenie górnych dróg oddechowych	51/65	78%
Skolioza/garbatosc	60/83	72%
Słabość mięśni	45/72	63%
Zapalenie stawów	46/81	57%
Powiększenie wątroby	36/78	46%
Przepuklina	39/71	45%
Zaburzenia psychiczne	16/36	44%
Zaburzenia behawioralne	22/55	40%

2.4. ROZPOZNANIE I KLASYFIKACJA ALFA-MANNOZYDOZY

2.4.1. ROZPOZNANIE ALFA-MANNOZYDOZY

Diagnostyka alfa-mannozydozy rozpoczyna się od wywiadu dotyczącego dolegliwości pacjenta oraz objawów chorobowych potencjalnie występujących w rodzinie. Następnie przeprowadzane jest badanie przedmiotowe, które zwykle wykazuje wiele z opisanych wcześniej objawów choroby. Początkowa diagnostyka obejmuje wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych, jednak w celu potwierdzenia choroby konieczne jest wykonanie badań biochemicznych i genetycznych [7].

Rozpoznanie stawia się na podstawie badania aktywności alfa-mannozydazy kwaśnej w leukocytach lub innych komórkach jądrazstych (np. fibroblastach skóry). Jest to najskuteczniejsza i najbardziej wiarygodna metoda diagnozy alfa-mannozydozy. U pacjentów z alfa-mannozydozą, aktywność enzymu alfa-mannozydazy kwaśnej w leukocytach wynosi zwykle 5%-15% prawidłowej aktywności enzymu u zdrowych ludzi, natomiast u nosicieli wadliwego, recesywnego genu wynosi 40%-60% prawidłowej aktywności alfa-mannozydazy [10]. Należy podkreślić, że obserwowana u chorych resztkowa aktywność alfa-mannozydazy wynika z aktywności innych, pozalizosomalnych alfa-mannozydaz. Rzadko wykonywane oznaczenia specyficzne wobec lizosomalnej alfa-mannozydazy wskazują, że jej aktywność u pacjentów z alfa-mannozydozą wynosi od 0,1% do 1,3% prawidłowej aktywności [31].

Rozpoznanie biochemiczne można potwierdzić badaniem genetycznym, które umożliwia wykrycie mutacji w dwóch kopiach genu *MAN2B1*, będące ostatecznym potwierdzeniem alfa-mannozydozy. U pacjentów oznacza się również stężenie oligosacharydów bogatych w mannozydozę w moczu, jednak ich podwyższony poziom stanowi tylko dodatkową wskazówkę, nie może jednak stanowić podstawy rozpoznania choroby [5]. Czasami stosowane jest również oznaczenie poziomu oligosacharydów w osoczu [17].

W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę przede wszystkim inne lizosomalne choroby spichrzeniowe, takie jak zróżnicowane postacie mukopolisacharydozy, w których część objawów jest bardzo zbliżona do tych obserwowanych u chorych z alfa-mannozydozą [5]. Główne cechy kliniczne towarzyszące alfa-mannozydozie obejmują:

- niedobory odporności,
- liczne nieprawidłowości kostne (ang. *dystosis multiplex*),
- zaburzenia słuchu,
- osłabienie funkcji poznawczych,
- postępującą słabość mięśni,
- powiększenie języka oraz powiększenie wątroby i śledziony [23], [26].

W przypadku podejrzenia nosicielstwa zmutowanego genu *MAN2B1* możliwa jest diagnostyka prenatalna, zarówno poprzez badanie biochemiczne (analiza aktywności alfa-mannozydazy w hodowanych komórkach płynu owodniowego lub komórkach trofoblastu), jak i genetyczna [5], [7].

2.4.2. KLASYFIKACJA ALFA-MANNOZYDOZY

Obecnie wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby: łagodny (typ 1), umiarkowany (typ 2) i ciężki (typ 3) [7], [10].

Typ 1., występujący u dzieci po 10. roku życia jest najłagodniejszą formą choroby, o powolnym przebiegu. Objawy zwykle obejmują słabość mięśni, a nieprawidłowości kostne raczej nie występują. U niektórych osób z alfa-mannozydozą typu 1. rozwój psychiczny i fizyczny może być prawidłowy, jednak zazwyczaj towarzyszy mu łagodna do umiarkowanej niepełnosprawność intelektualna i zaburzenia psychiatryczne. U niektórych pacjentów progresja choroby spowalnia lub nawet ulega zatrzymaniu po ukończeniu wieku szkolnego [7], [10], [15].

W typie 2., rozpoznawanym przed ukończeniem 10. roku życia, przebieg choroby ma charakter pośredni i dominują w nim objawy kostne i mięśniowe, które postępują powoli. Ataksja (zaburzenia koordynacji ruchowej ciała) zwykle rozwijają się pomiędzy 20. a 30. rokiem życia [7], [10], [15].

Typ 3. charakteryzuje się ciężkim przebiegiem klinicznym, ujawniającym się wkrótce po urodzeniu, z objawami wielonarządowymi oraz objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Obserwowana jest szybka progresja niepełnosprawności umysłowej i ataksji, powiększenie wątroby śledziony oraz nieprawidłowości kostne [15]. U pacjentów z 3. typem alfa-mannozydozy występują cechy dysmorfii twarzy obejmujące pogrubienie rysów twarzy, makrocefalię (wielkogłowie), wyokrąglenie łuków brwiowych, nisko zaznaczoną linią owłosienia na czole, spłaszczenie nasady nosa, makroglosję (powiększenie języka) i prognatyzm (nadmierne wysunięcie kości trzewioczaszki). Charakterystyczne są również szeroko rozstawione, nieprawidłowe zęby, duże małżowiny uszne oraz krótka szyja. Ręce i stopy pacjentów z tym typem choroby są zwykle krótkie i szerokie [7].

Typ 3. alfa-mannozydozy charakteryzuje się szybkim, postępującym przebiegiem. Związany jest również z najgorszym rokowaniem spośród wszystkich typów choroby i prowadzi do zgonu w okresie dziecięcym [7], [10].

Zakwalifikowanie alfa-mannozydozy do jednego z powyższych typów choroby bywa jednak problematyczne, ze względu na duże zróżnicowanie objawów u poszczególnych chorych. W związku z powyższym stosuje się czasem uproszczoną klasyfikację, w której wyróżnia się typ 1. alfa-mannozydozy (poważny przebieg choroby rozpoczynający się już w wieku niemowlęcym) oraz typ 2. choroby (łagodny przebieg schorzenia, pierwsze objawy pojawiają się w dzieciństwie) [10].

2.5. CZYNNIKI PROGNOZTYCZNE, ROKOWANIE W PRZEBIEGU ALFA-MANNOZYDOZY I OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA

2.5.1. CZYNNIKI PROGNOZTYCZNE I ROKOWNICZE

Dotychczas nie ustalono korelacji pomiędzy rodzajem mutacji a klinicznym przebiegiem choroby [7]. Co więcej, nawet pomiędzy rodzeństwem z taką samą mutacją genu *MAN2B1* obserwowane są duże zmienności fenotypowe. Oznacza to, że różnorodność mutacji w genie *MAN2B1* będących przyczyną alfa-mannozydozy, nie tłumaczy w pełni heterogeniczności obrazu klinicznego choroby u poszczególnych pacjentów [10].

W zależności od rodzaju mutacji, zmutowany produkt białkowy genu *MAN2B1* może lokalizować się w różnych kompartmentach komórki. Nieprawidłowo sfałdowane białko zostaje zatrzymane w siateczce wewnątrzplazmatycznej, podczas gdy prawidłowo sfałdowany łańcuch białkowy jest transportowany do lizosomów w nieaktywnej formie [14].

W jednym z niedawno opublikowanych badań wykazano korelację pomiędzy genotypem/fenotypem i wewnątrzkomórkową lokalizacją nieprawidłowego produktu białkowego genu *MAN2B1*, u 66 pacjentów z alfa-mannozydozą typu 2. Zaobserwowano, że pacjenci z genotypem *MAN2B1*, który prowadzi do uzyskania zmutowanego produktu białkowego lokalizującego się w lizosomach uzyskiwali: lepsze wyniki w teście oceny zaburzeń poznawczych Leiter-R, wyższe wyniki w teście sprawności motorycznej BOT-2 (ang. *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency*), lepszą koordynację kończyn górnych i równowagę, niższe stężenie oligosacharydów w płynie mózgowo-rdzeniowym i wyższe wartości FVC% (ang. *forced vital capacity*; natężona pojemność życiowa płuc¹), w porównaniu z chorymi, u których mutacje w genie *MAN2B1* prowadziły do powstania produktu białkowego, który nie wykazywał lokalizacji w lizosomach. Tym samym wykazano, że pacjenci z co najmniej jedną mutacją genu *MAN2B1*, która prowadzi do powstania białka transportowanego do lizosomów, charakteryzowali się ogólnie lepszym stanem zdrowia i lepszymi wynikami uzyskiwanymi w standardowych testach do oceny sprawności pacjentów z alfa-mannozydozą, a więc łagodniejszym fenotypem choroby [14].

Na przebieg choroby mogą mieć również wpływ czynniki środowiskowe (np. znacząca ekspozycja na czynniki infekcyjne, która sprzyja nawracającym zakażeniom i pogarsza przebieg choroby) lub inne niż mutacja genu *MAN2B1* czynniki genetyczne [7], [23].

Długoterminowe rokowanie w przebiegu alfa-mannozydozy jest złe. Zwyródnienie nerwowo-mięśniowe i szkieletowe postępuje powoli, przez dekady, prowadząc jednak ostatecznie do uzależnienia od wózka inwalidzkiego. Żaden z pacjentów nie jest samodzielny [5].

[REDACTED]

[REDACTED]

¹ największa objętość powietrza, jaką można wydmuchać z płuc podczas maksymalnego, szybkiego wydechu, wyrażona jako % wartości należnej.

2.5.2. PARAMETRY OCENY SKUTECZNOŚCI TERAPII ALFA-MANNOZYDOZY ORAZ MONITOROWANIE LECZENIA I PRZEBIEGU CHOROBY

Ocena wydolności funkcjonalnej pacjentów

Alfa-mannozydoza upośledza zdolność funkcjonowania pacjenta, a więc możliwość wykonywania codziennych czynności, a postęp choroby może doprowadzić do konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego [23], [24]. Ocena wydolności funkcjonalnej chorego może być zmierzona za pomocą testów oceniających proces chodzenia (6MWT – ang. *6-minute walk test*; sześciominutowy test marszu) i wspinania się po schodach (3MSCT – ang. *3-minute stair climb*; trzypięciominutowy test wchodzenia po schodach), które wskazują, że u pacjentów z alfa-mannozydozą wydolność funkcjonalna jest zredukowana nawet do około 60%, w porównaniu ze zdrowymi chorymi w tym samym wieku [18]. Należy jednak pamiętać, że obydwa powyższe testy wymagają wysiłku, zrozumienia instrukcji i chęci współpracy, co może utrudniać ich przeprowadzenie u pacjentów pediatrycznych, jak również chorych z zaburzeniami neurologicznymi lub upośledzeniem funkcji poznawczych [17].

Sześciominutowy test marszu (6MWT) 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. Sześciominutowy test marszu jest dobrze tolerowany, bezpieczny dla pacjenta, łatwy do wykonania, nie wymaga specjalistycznego sprzętu ani szczególnego szkolenia personelu wykonującego badanie [46], [47].

Trzypięciominutowy test wchodzenia po schodach (3MSCT) jest testem wydolnościowym, który ocenia, ile schodów może pokonać pacjent w czasie 3 minut. Zwiększenie liczby schodów pokonanych przez pacjenta oznacza polepszenie wydolności chorego. Zaletą tego testu jest możliwość kompleksowej oceny układów, które współdziałają ze sobą podczas wykonywania testu - a więc układu mięśniowo-szkieletowego, nerwowego oraz układu krwionośnego i oddechowego. Pokonywanie schodów wymaga większego zakresu ruchów w stawach kończyny dolnej i większej siły mięśniowej niż chodzenie, oceniane w teście 6MWT [17], [32].

Obydwa powyższe testy są szeroko stosowane w ocenie wydolności pacjentów z innymi niż alfa-mannozydoza lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi [33], [34], a ich wyniki stanowią 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 [35].

Ocena biomarkerów

U chorych z alfa-mannozydozą występuje brak lub niedobory aktywności alfa-mannozydazy, prowadzące 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 [16], [17]. W naturalnym przebiegu alfa-mannozydozy, obniżenie poziomu oligosacharydów w moczu korespondowało z lepszym wynikiem uzyskiwanym w teście 6MWT i teście 3MSCT [18].

Niski poziom osoczowych immunoglobulin IgG jest związany z większym ryzykiem infekcji u chorych. Oznaczenie poziomu IgG w surowicy pacjentów z alfa-mannozydozą, ma na celu ocenę niedoborów odporności i jest uznany za zastępczy punkt końcowy w chorobach przebiegających z niedoborem przeciwciał [64].

U pacjentów z alfa-mannozydozą występują również patologiczne zmiany w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, które mogą być oceniane za pomocą specyficznych biomarkerów do których należą: białko Tau oraz kwaśne białko włókienkowe (ang. *glial fibrillary acidic protein*; GFAP). Redukcja poziomu powyższych białek w płynie mózgowo-rdzeniowym, będących markerami patologicznych zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i/lub neurodegeneracji, oznacza poprawę [77]-[79].

Ocena funkcji płuc

U pacjentów z alfa-mannozydozą obserwowane jest również zmniejszenie wydolności płuc. 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 wydechowa 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 dostosowanej względem wieku i wzrostu wartości FVC i FEV₁ oznacza poprawę funkcji płuc [17].

Ocena funkcji motorycznych

Test *Bruininks-Oseretsky* (BOT-2) pozwala na ocenę poziomu koordynacji motorycznej i stosowany jest w celu oceny deficytów motorycznych u dzieci i młodzieży z: zaburzeniami poznawczymi, rozwojowymi zaburzeniami koordynacji ruchowej, autyzmem, mózgowym porażeniem dziecięcym, zespołem nadpobudliwości z deficytem uwagi [65], [66]. 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 [48].

Tabela 3. Test sprawności motorycznej BOT-2 (ang. *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency*) [48].

Domena	Podtest	
Mała motoryka	mała motoryka-precyzja	mała motoryka-integracja
Koordinacja manualna	sprawność manualna	koordynacja kończyn górnych
Koordinacja ciała	koordynacja bilateralna	równowaga
Siła i zręczność	szybkość biegu i zręczność	siła

Ocena zaburzeń poznawczych

Do oceny funkcji poznawczych w alfa-mannozydozie stosowany jest test Leiter-R. Stosowany w grupie wiekowej dzieci/młodzieży od 3 do 15 lat. 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. Skala Leitera 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 dostosowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji poznawczych [49].

Ocena zaburzeń słuchu

Ponieważ u większości chorych w przebiegu alfa-mannozydozy występują zaburzenia słuchu, w ramach oceny skuteczności leczenia i monitorowania stanu chorego prowadzi się badania audiometryczne [16], [17].

Jakość życia

Jakość życia chorych z mannozydozą jest obniżona w porównaniu do osób zdrowych, jednak zmniejszenie obciążenia chorobą w wyniku zastosowanego leczenia może prowadzić do poprawy jakości życia chorych. W ocenie tego parametru stosuje się kwestionariusze CHAQ i EQ-5D.

Kwestionariusz EQ-5D (ang. *EuroQol five dimensions questionnaire*) 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 [50]. Kwestionariusz EQ-5D był już wykorzystywany w ocenie jakości życia pacjentów z lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi oraz stosowanej w nich enzymatycznej terapii zastępczej [67].

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 w 100-milimetrowej skali VAS (ang. *visual analogue scale*; wizualna skala analogowa). Kwestionariusz może być zastosowany u dzieci w każdym wieku. W przypadku dzieci poniżej 8. roku życia kwestionariusz powinien wypełnić opiekun [51]. Kwestionariusz CHAQ był już wykorzystywany w ocenie jakości życia pacjentów z lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi [33].

Monitoring pozostałych zaburzeń

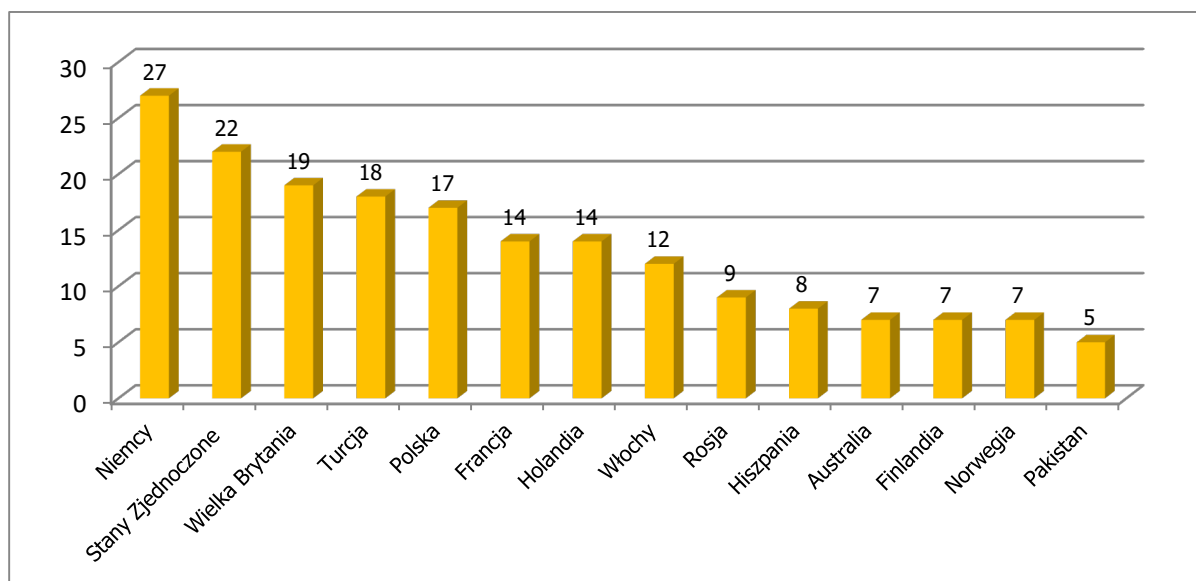
W monitorowaniu przebiegu leczenia/choroby powinny być również wykonywane: morfologia krwi pełnej z rozmazem, stężenie witaminy D, pomiary antropometryczne oraz badanie densytometryczne kości [16], [25].

2.6. EPIDEMIOLOGIA ALFA-MANNOZYDOZY W POLSCE I NA ŚWIECIE I OBCIĄŻENIE CHOROBA

Alfa-mannozydoza występuje we wszystkich grupach etnicznych na całym świecie z częstością od 1/500 000 do 1/1 000 000 żywych urodzeń, równą wśród obu płci [7]. Zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu Orphanet, choroba ta występuje w przypadku około 1 na 500 000 żywych urodzeń, a chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób [6]. Najwyższe wskaźniki chorobowości raportowane są w populacji Kubańczyków (0,72 na 100 000 osób) [76]. Alfa-mannozydoza jest sklasyfikowana na portalu Orphanet jako choroba rzadka o numerze: ORPHA:61 [6]. Zgodnie z definicją podaną w najnowszych wytycznych opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku, alfa-mannozydoza spełnia kryteria choroby ultraradkiej (zachorowalność nie przekracza 1 przypadku na 50 tysięcy mieszkańców) [2].



Na poniższym wykresie przedstawiono liczbę pacjentów z alfa-mannozydozą w poszczególnych krajach, na podstawie danych zgromadzonych w bazie ang. *alpha-Mannosidosis Mutation Database*, w której zebrano informacje pochodzące od 191 pacjentów z alfa-mannozydozą pochodzących z 41 państw [13]. Należy jednak podkreślić, że powyższa baza zakończyła zbieranie danych, a raportowane wyniki pochodzą z czerwca 2016 roku, co oznacza, że nie są w pełni aktualne.

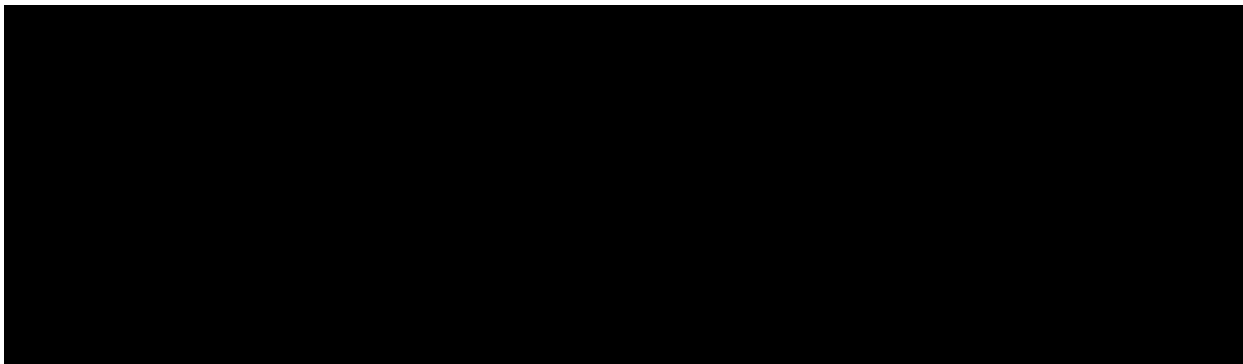


Wykres 1. Liczba pacjentów z alfa-mannozydozą, zarejestrowanych w bazie ang. *alpha-Mannosidosis Mutation Database*, w poszczególnych krajach (przedstawiono dane dla krajów, w których zarejestrowano co najmniej 5 chorych) [13].

[27]. Zgodnie z oszacowaniami NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) obecnie około 12 z powyższych pacjentów będzie się kwalifikować do leczenia welmanazą alfa [58].

Zgodnie z informacjami Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie, dotychczas zarejestrowano około 200 przypadków alfa-mannozydozy na całym świecie. Jednak z uwagi na bardzo różnorodne objawy choroby, wielu pacjentów z tym schorzeniem może nie być prawidłowo zdiagnozowanych [8]. Według nieopublikowanych danych z 2011 roku, w Polsce rozpoznano to schorzenie u 19 osób pochodzących z 16 rodzin [7], natomiast w bazie ang. *alpha-Mannosidosis Mutation Database*, w Polsce zarejestrowano 17 chorych. Spośród powyższych 17 chorych, dla 13 z nich

dostępne są dane dotyczące typu choroby, wskazujące, że u 11 chorych rozpoznano 2. typ choroby, natomiast u dwóch pacjentów 3. typ alfa-mannozydozy [13].



2.6.1. OBCIĄŻENIE CHOROBA

Ograniczenia jakie pojawiają się u pacjentów z alfa-mannozydozą wynikające z upośledzenia sprawności ruchowej i funkcji płuc, zaburzeń poznawczych i zaburzeń słuchu, w znacznym stopniu obniżają jakość życia chorych, w porównaniu do zdrowych osób. Postępujące pogorszenie sprawności pacjenta prowadzące ostatecznie do konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego lub poważnej niesprawności, znacząco wpływa na utratę samodzielności chorych [37].

Rzetelna ocena jakości życia pacjentów z alfa-mannozydozą jest trudna do przeprowadzenia, z uwagi na różnorodność występujących objawów u poszczególnych chorych, jak również ze względu na zaburzenia poznawcze jakie występują u pacjentów. W związku z tym, ocena jakości życia pacjentów z alfa-mannozydozą opiera się często jedynie na ocenie dokonywanej przez ich opiekunów [38].

Ponieważ alfa-mannozydoza jest chorobą ultraradką, niewiele jest danych dotyczących jakości życia chorych. Nieliczne badania w tym temacie wskazują, że pacjenci mają ograniczoną zdolność wykonywania czynności życia codziennego takich jak np. samodzielne jedzenie, ubieranie, mycie, chodzenie i wchodzenie po schodach [39]. Chorzy skarżą się również na ból, którego odczucie nasila się wraz z wiekiem, głównie z powodu narastających zaburzeń ze strony kości i stawów [18]. Postępująca utrata mobilności pacjentów prowadzi również do pogorszenia stanu psychicznego chorych i stanów depresyjnych [40]. W połączeniu ze zwiększonym ryzykiem infekcji, utratą słuchu i pogorszeniem funkcji płuc, wszystkie te postępujące objawy prowadzą do pogorszenia jakości życia osób z alfa-mannozydozą.

Z powodu wielonarządowych uszkodzeń występujących w przebiegu alfa-mannozydozy, chorzy wymagają kompleksowej opieki i wsparcia z zakresu usług opieki zdrowotnej [41]. Większość pacjentów staje się zależna od wózka inwalidzkiego lub w dużym stopniu unieruchomiona, co oznacza, że nie są w stanie samodzielnie funkcjonować w społeczeństwie [23]. Zarówno dzieci jak i dorośli chorzy, są w dużym stopniu zależni od osób trzecich, a przyczyną tej zależności są głównie: upośledzenie funkcji

poznawczych, zdolności poruszania się i samoobsługi [18], [39]. Główny ciężar opieki nad chorymi spoczywa zwykle na rodzicach, jednak również dalsza rodzina jak i zdrowe rodzeństwo zwykle aktywnie uczestniczy w opiece nad chorym z alfa-mannozydozą. Choroba prowadzi więc do znacznego obciążenia najbliższej rodziny opieką nad pacjentem, co może obniżać jakość życia najbliższych krewnych. Stopień obciążenia rodziców opieką nad chorym zależy jest od wsparcia ze strony opieki socjalnej i zdrowotnej, która zwykle oferuje większe wsparcie pacjentom pediatrycznym niż dorosłym. Wraz z upływem czasu pacjenci wymagają coraz większej opieki w związku z postępem choroby, a to prowadzi często do konieczności rezygnacji z pracy ich opiekunów, a tym samym utraty źródła dochodów [37].

Istotne informacje na temat jakości życia pacjentów z alfa-mannozydozą pochodzą z badania ankietowego, które przeprowadzone zostało w okresie od sierpnia 2017 do stycznia 2018 roku przez brytyjskie Stowarzyszenie MPS. W badaniu tym uzyskano dane pochodzące od 9 chorych w wieku od 7 do 37 lat z alfa-mannozydozą, zarejestrowanych w bazie brytyjskiego Stowarzyszenia MPS. Pacjenci korzystali z kompleksowej opieki medycznej i regularnych wizyt kontrolnych w celu monitorowania przebiegu choroby i oceny stosowanego leczenia. Wszyscy chorzy wymagali również pomocy w procesie nauczania w okresie szkolnym. U wszystkich analizowanych chorych występowały zaburzenia słuchu lub zaburzenia ze strony uszu (m. in. infekcje), prowadzące do konieczności zastosowania drenu śródbłękowego lub aparatu słuchowego u części chorych. Ponad 40% analizowanych pacjentów raportowała zaburzenia ze strony kości i stawów oraz problemy z nietrzymaniem moczu. U chorych przeprowadzone zostały zabiegi chirurgiczne mające na celu leczenie objawów lub powikłań związanych z alfa-mannozydozą obejmujące: wycięcie migdałków, usunięcie zębów i operacje stawów. Chorzy byli często hospitalizowani, a czas hospitalizacji utrzymywał się do 2 miesięcy. Choroba niekorzystnie wpływała na jakość życia pacjentów w wielu aspektach. Chorzy odczuwali niepokój, frustrację z powodu braku samodzielności, problemy z poczuciem własnej wartości i zmiany nastrojów. Zaburzenia słuchu i zaburzenia poznawcze negatywnie wpływały na rozwój mowy chorych i ich zdolność komunikacji oraz uczenia. Dodatkowym czynnikiem niekorzystnie wpływającym na jakość życia były długie i częste pobyty w szpitalu oraz konieczność regularnego pojawiania się na wizytach kontrolnych. Opiekunowie chorych raportowali pogorszenie jakości życia głównie w aspekcie zdrowia psychicznego. Stres i niepokój towarzyszące opiece nad chorym wprowadzały napięcie w relacjach rodzinnych i wpływały niekorzystnie na opiekę nad zdrowym rodzeństwem pacjentów z alfa-mannozydozą. Choroba powodowała osłabienie relacji społecznych zarówno chorych – z powodu ograniczeń będących wynikiem choroby, jak i opiekunów – z powodu nadmiaru obowiązków i zmęczenia, jak również niekiedy z powodu braku akceptacji choroby ich dziecka przez otoczenie [19].

Z powodu konieczności opieki nad chorymi, która raportowana była na poziomie od 4 do 24 godzin na dobę, większość opiekunów nie była w stanie wykonywać pracy zarobkowej w pełnym wymiarze godzin, co prowadziło do znaczącego spadku dochodów. Problemy finansowe rodzin chorych dotyczyły też

pośrednich kosztów ponoszonych na opiekę pacjentów z alfa-mannozydozą, jak np. przystosowanie domów/mieszkań do potrzeb osoby niepełnosprawnej (korzystającej z wózka inwalidzkiego) czy kosztów transportu do placówek opieki medycznej [17]. Oszacowania kosztów terapii pacjentów z alfa-mannozydozą nie są dostępne w postaci opublikowanych danych, jednak sugeruje się, że pośrednie koszty opieki nad pacjentami mogą nawet przekraczać bezpośrednie koszty leczenia [42]. W przypadku alfa-mannozydozy, większość bezpośrednich kosztów wynika z leczenia objawowego choroby - pacjenci wymagają leczenia nawracających infekcji, protez stawów lub zabiegów chirurgicznych w obrębie kręgosłupa, a większość z nich ostatecznie zostaje uzależniona od korzystania z wózka inwalidzkiego [37]. Pośrednie koszty choroby wynikają głównie z braku zdolności do pracy chorych z alfa-mannozydozą oraz konieczności ograniczenia lub całkowitego zaprzestania wykonywania pracy zarobkowej przez opiekunów chorych [42].

2.7. METODY LECZENIA ALFA-MANNOZYDOZY

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 [24]. Dotychczas stosowane metody terapii 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 (ERT), będąca formą leczenia przyczynowego [7], [8].

Leczenie objawowe

[REDACTED]

Pacjenci wymagają również stałej rehabilitacji ruchowej poprzez gimnastykę leczniczą (kinezyterapię) oraz stymulacji rozwoju intelektualnego, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju mowy. Wczesna terapia interwencyjna jest niezbędna do rozwoju umiejętności społecznych [5], [7]. W leczeniu zaburzeń

psychicznych stosowane bywają: klonazepam i olanzapina, odpowiednio w celu poprawy snu i apetytu oraz leki antydepresyjne [40].

Przeszczep szpiku kostnego

U niektórych pacjentów z alfa-mannozydozą przeprowadza się również przeszczep szpiku kostnego, umożliwiając zwiększenie aktywności brakującego enzymu poprzez zasiedlenie szpiku biorcy komórkami dawcy. Metoda ta jednak obciążona jest dużą liczbą powikłań i nie wykazała żadnych korzystnych efektów w zapobieganiu uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego wynikającym z postępu choroby, w związku z czym obecnie nie stanowi rekomendowanej formy leczenia pacjentów z alfa-mannozydozą [7], [8]. W opinii brytyjskiej komisji doradczej, allogeniczny przeszczep szpiku kostnego może stanowić alternatywę jedynie dla chorych z ciężkimi postaciami alfa-mannozydozy, których objawy występują już w okresie niemowlęcym. Kandydatami mogącymi odnieść największe korzyści z tej procedury są dzieci w wieku poniżej 5 lat (najbardziej optymalny wiek wynosi poniżej 2 lat); u starszych chorych przeszczep szpiku kostnego może być rozważany jedynie w wyjątkowych przypadkach. Wyniki to z faktu, że ryzyko zgonu w wyniku tej procedury wzrasta wraz z wiekiem i u chorych dorosłych wynosi 50% [37].

Najwięcej danych dotyczących wpływu przeprowadzenia przeszczepu szpiku kostnego na przebieg alfa-mannozydozy dostarcza badanie opublikowane w 2012 roku, w którym opisano 17 przypadków chorych. Spośród nich, 14 pacjentów poddanych zostało przeszczepowi szpiku kostnego w wieku poniżej 6 lat i u tych chorych zastosowana terapia prowadziła do poprawy w zakresie rozwoju. U kilku pacjentów wystąpiły ostre lub przewlekłe objawy choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-vs-host disease*; GVHD), natomiast dwóch chorych zmarło po przeszczepie w wyniku poważnej sepsy. U dwóch chorych w wieku 6 i 10 lat, wykazano poprawę w zakresie objawów alfa-mannozydozy, która utrzymywała się w długoterminowym okresie obserwacji. Natomiast pacjent, który został poddany przeszczepowi w wieku 23 lat nie odniósł znaczących korzyści terapeutycznych, wystąpiły natomiast u niego poważne powikłania po zabiegu [68].

Inne badania kohortowe i opisy przypadków wskazują, że allogeniczny przeszczep szpiku kostnego może przynieść korzystne efekty terapeutyczne, jeśli zostanie przeprowadzony w pierwszej dekadzie życia [69], [70], [71]. Zabieg ten jednak zawsze obciążony jest wysokim ryzykiem powikłań, które mogą w niektórych przypadkach prowadzić do zgonu [72], [73].

Leczenie przyczynowe

Celem enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *enzyme replacement therapy*; ERT) jest uzupełnienie niedoborów lub braku konkretnego enzymu w ciele pacjenta. Efekt ten uzyskiwany jest poprzez podawanie pacjentowi brakującego, rekombinowanego enzymu, zwykle w postaci wlewów dożylnych.

Terapia ta obecnie stosowana jest w leczeniu takich lizosomalnych chorób spichrzeniowych jak choroba Gauchera, choroba Fabry'ego, choroba Pompego i mukopolisacharydozach (MPS): MPS I, MPS II i MPS VI. Enzymatyczna terapia zastępcza wprawdzie nie koryguje defektu genetycznego, jednak wpływa na przyczynę alfa-mannozydozy, którą jest brak lub niedobór aktywności enzymu alfa-mannozydazy [9].

Welmanaza alfa jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa-mannozydazy, która ma zastępować lub uzupełniać niedobory naturalnego enzymu, będące podłożem alfa-mannozydozy. Uzupełnienie niedoborów enzymu ma na celu normalizację poziomu oligosacharydów o dużej zawartości mannozy i zapobieganie progresji choroby [4]. 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. Poprawa w zakresie mobilności chorych, obniżenie nasilenia bólu i ryzyka infekcji, będące efektami leczenia welmanazą alfa, przyczyniają się do poprawy jakości życia pacjentów z alfa-mannozydozą [19].

Największym problemem na jaki napotyka enzymatyczna terapia zastępcza jest obecność bariery krew-mózg, która utrudnia przenikanie enzymów lizosomalnych z krwi do przestrzeni otaczających komórki nerwowe i glejowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Pomimo tego wykazano jednak korzystne efekty stosowania enzymatycznej terapii zastępczej na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego w terapii lizosomalnych chorób spichrzeniowych [11].

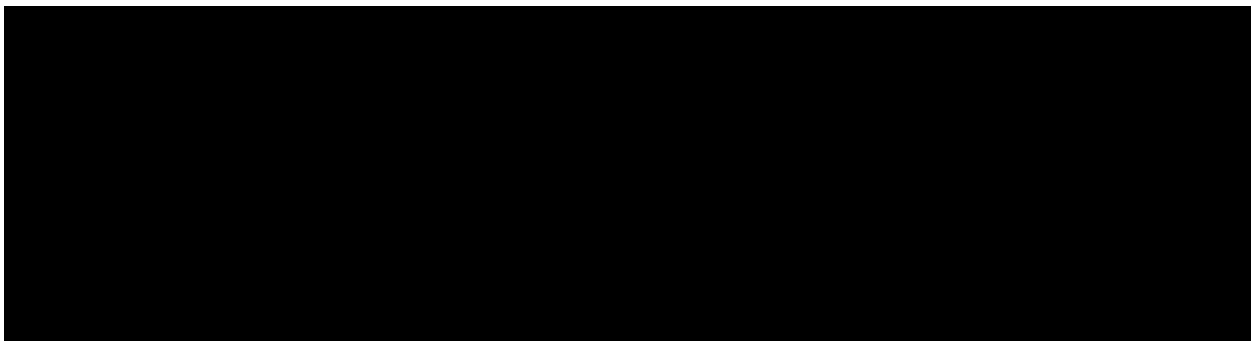
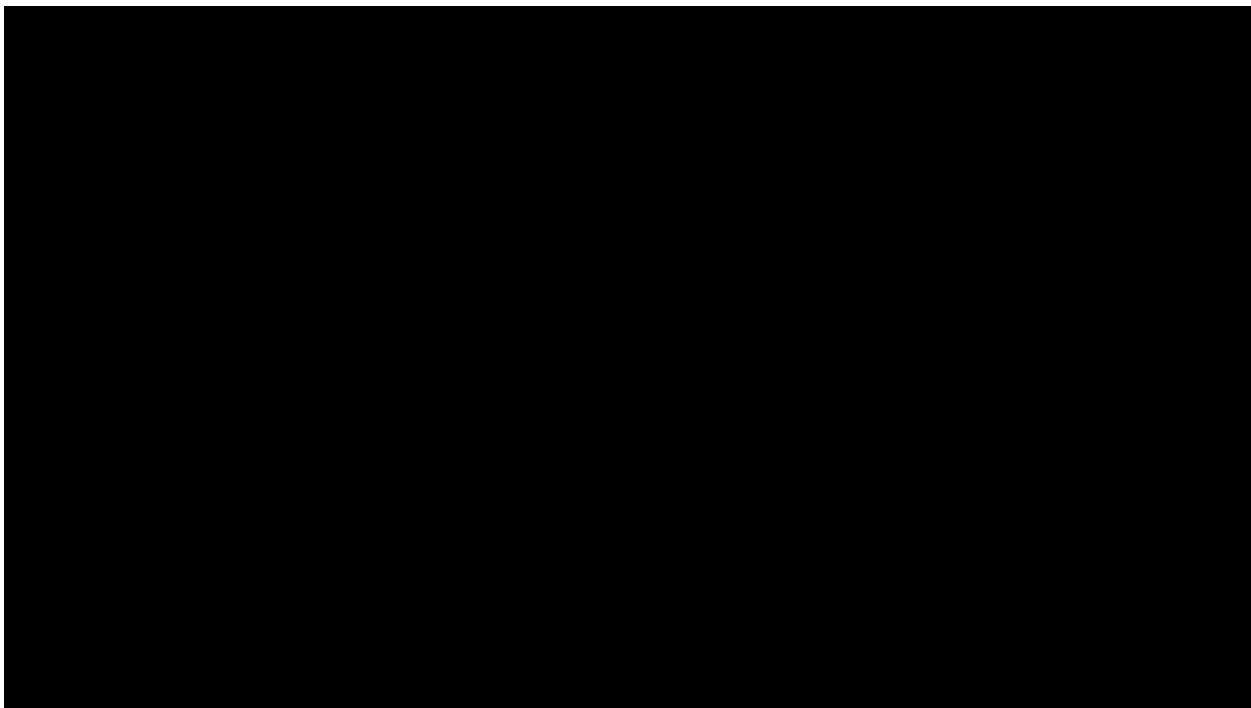
2.7.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII ALFA-MANNOZYDOZY

Opierając się na obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 roku, nie istnieją terapie/leki refundowane w populacji pacjentów z alfa-mannozydozą (kod ICD-10: E77.1) [3].

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej, jak również stron internetowych dotyczących rzadkich schorzeń i stowarzyszeń pacjentów z chorobami rzadkimi, nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia alfa-mannozydozy (stan na listopad 2021).



Zidentyfikowane dane wskazują, że w pewnych przypadkach zastosowanie przeszczepu szpiku kostnego może stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu alfa-mannozydozy [43]. Zalecenia brytyjskiej grupy zajmującej się zagadnieniami przeszczepu szpiku kostnego (ang. *UK Pediatric BMT Group*) z 2015 roku rekomendują zastosowanie przeszczepu szpiku kostnego u dzieci z alfa-mannozydozą [44].

Informacje zidentyfikowane na stronach stowarzyszeń pacjentów z chorobami rzadkimi potwierdzają, że w terapii alfa-mannozydozy dominuje leczenie objawowe. U niektórych chorych może być rozpatrywane wykonanie przeszczepu szpiku kostnego, jednak przy podjęciu decyzji należy rozważyć ryzyko poważnych komplikacji jakie niesie ze sobą ta procedura. Obiecującą opcją dla pacjentów z alfa-mannozydozą jest enzymatyczna terapia zastępcza [8], [15], [45].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi stosowanie welmanazy alfa (Lamzede®; 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji), w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [4].

Welmanaza alfa jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa-mannozydazy, wytwarzaną w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *chinese hamster ovary*; CHO). Sekwencja aminokwasowa białka monomerycznego jest identyczna jak w naturalnie występującym enzymie ludzkim, alfa-mannozydazie [4].

Welmanaza alfa jest przeznaczona do uzupełniania lub zastępowania naturalnej alfa-mannozydazy, czyli enzymu katalizującego w lizosomie sekwencyjną degradację hybrydowych i złożonych oligosacharydów o dużej zawartości mannozy, zmniejszając w ten sposób ilość nagromadzonych oligosacharydów o dużej zawartości mannozy [4].

Podobnie jak w przypadku innych enzymatycznych terapii zastępczych, welmanaza alfa nie przenika przez barierę krew-mózg. Oznacza to, że podawanie welmanazy alfa nie wpływa na nieodwracalne powikłania (tj. deformacje szkieletu, ang. *dysostosis multiplex*, objawy neurologiczne i osłabienie czynności poznawczych) [4].

Lek badano w pięciu głównych badaniach klinicznych, do których zakwalifikowano pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby [4]. W kluczowym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo wykazano, że stosowanie welmanazy alfa prowadzi do znamienego statystycznie obniżenia stężenia oligosacharydów w osoczu względem placebo. U pacjentów w wieku poniżej 18 lat, w ciągu roku terapii obserwowano również poprawę większości analizowanych punktów końcowych (wyniki testów 3MSCT² i 6MWT³ oraz wartość FVC%⁴), w grupie leczonej welmanazą alfa, choć wyniki nie uzyskały istotności statystycznej względem grupy placebo. U pacjentów powyżej 18 lat stosowane leczenie prowadziło do stabilizacji choroby [4].

Podczas leczenia welmanazą alfa najczęściej obserwowano następujące działania/zdarzenia niepożądane: zwiększenie masy ciała (18%), reakcje związane z infuzją (9%), biegunkę (12%), ból głowy (9%), ból stawów (9%), zwiększenie łaknienia (6%) i ból kończyn (6%). Wszystkie te działania niepożądane nie były ciężkie. Do reakcji związanych z infuzją należały: nadwrażliwość obserwowana u 3 pacjentów i reakcja rzekomoanafilaktyczna obserwowana u 1 pacjenta. Reakcje te nie były ciężkie, a ich nasilenie było lekkie do umiarkowanego. Podczas badań raportowano wystąpienie 2 ciężkich

² Trzyminutowy test wchodzenia po schodach.

³ Sześciominutowy test marszu.

⁴ Natężona pojemność życiowa płuc.

działań/zdarzeń niepożądanych - utratę przytomności u 1 pacjenta i ostrą niewydolność nerek u 1 pacjenta, jednak u obydwu chorych reakcje te ustąpiły bez powikłań [4].

Leczenie produktem leczniczym Lamzede® powinno odbywać się pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie leczenia pacjentów z alfa-mannozydozą lub stosowania innych enzymatycznych terapii zastępczych w lizosomalnych chorobach spichrzeniowych. Produkt leczniczy Lamzede® powinna podawać osoba należąca do fachowego personelu medycznego z umiejętnością stosowania enzymatycznej terapii zastępczej i udzielania pomocy medycznej w nagłych przypadkach [4].

Lamzede® (welmanaza alfa) jest dostępna w postaci fiolki zawierającej proszek do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 10 mg. Po rozpuszczeniu proszku 1 ml roztworu zawiera 2 mg welmanazy alfa (10 mg/5 ml) [4].

Zalecana dawka welmanazy alfa wynosi 1 mg/kg masy ciała, podawana raz na tydzień w infuzji dożylniej o kontrolowanej szybkości [4]. Ponieważ leczenie ma charakter substytucyjny, powinno być kontynuowane tak długo, jak długo u pacjenta obserwowane są korzyści ze stosowanego leczenia [16]. Z uwagi na szerokie spektrum objawów towarzyszących alfa-mannozydozie, welmanaza alfa stosowana jest jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego najlepszego leczenia objawowego (BSC) [17].

Biorąc pod uwagę mechanizm działania, korzystne wyniki badań klinicznych oraz fakt, że jest to pierwszy zarejestrowany lek modyfikujący przebieg choroby, welmanazę alfa można uznać za przełom terapeutyczny w leczeniu alfa-mannozydozy.

W styczniu 2005 roku, decyzją Europejskiej Agencji do spraw Leków (EMA) welmanaza alfa uzyskała status leku sierocego w terapii alfa-mannozydozy [52]. W dniu 25 stycznia 2018 roku, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*; CHMP) zaakceptował rejestrację produktu leczniczego Lamzede® (welmanaza alfa) w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [53]. W dniu 23 marca 2018 roku, produkt leczniczy Lamzede® (welmanaza alfa), stosowany we wnioskowanym wskazaniu, uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej [80].

Szczegółowe informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Lamzede® znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – welmanazy alfa (Lamzede®; proszek do sporządzania roztworu do infuzji), stosowanej w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, brano pod uwagę:

- populację docelową,
- praktykę kliniczną w Polsce,
- wytyczne praktyki klinicznej i informacje pochodzące od lekarzy opiekujących się chorymi z alfa-mannozydozą,
- finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz leków refundowanych).

Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 roku [2], w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce [2]. Równocześnie, zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – z inną technologią opcjonalną [1]. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, technologią opcjonalną w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, może być najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*; BSC) lub technologie o skuteczności placebo [2].

W leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą stosowane jest przede wszystkim najlepsze leczenie objawowe (BSC), natomiast u części chorych można rozważać wykonanie przeszczepu szpiku kostnego [43], które zalecane jest przez ang. *UK Pediatric BMT Group* u dzieci [44]. Ta procedura niesie ze sobą jednak poważne ryzyko powikłań, a nawet zgonu, a dane dotyczące skuteczności leczenia pacjentów z alfa-mannozydozą za pomocą przeszczepu szpiku kostnego są ograniczone. Wyniki pochodzące z badań kohortowych i opisów przypadków wskazują, że przeszczep szpiku kostnego może przynieść korzystne efekty kliniczne, jeżeli przeprowadzony zostanie w pierwszej dekadzie życia [69], [70], [71]. W opinii brytyjskiej komisji doradczej, allogeniczny przeszczep szpiku kostnego może stanowić alternatywę

jedynie dla chorych z ciężkimi postaciami alfa-mannozydozy, których objawy występują już w okresie niemowlęcym. Największe korzyści z tej procedury mogą odnieść dzieci w wieku poniżej 5 lat (najbardziej optymalny wiek wynosi poniżej 2 lat); u starszych chorych przeszczep szpiku kostnego może być rozważany jedynie w wyjątkowych przypadkach. Wyniki to z faktu, że ryzyko zgonu w wyniku tej procedury wzrasta wraz z wiekiem i u dorosłych chorych wynosi 50% [37].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, przeszczep szpiku kostnego jest procedurą obciążoną wysokim ryzykiem powikłań (w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu), a to oznacza, że decyzja o przeprowadzeniu przeszczepu musi być indywidualnie rozpatrzona u każdego chorego, z uwzględnieniem bilansu potencjalnych korzyści do ryzyka. Stosowanie welmanazy alfa jest natomiast bezpieczną formą terapii, która może być realizowana u zdecydowanej większości chorych z alfa-mannozydozą [4]. W związku z powyższym, z uwagi na odmienną formę terapii (zabieg przeszczepu) względem leczenia farmakologicznego welmanazą alfa, niezgodną populację dla obydwu technologii medycznych oraz realną praktykę kliniczną w Polsce, zdecydowano o wykluczeniu przeszczepu szpiku kostnego jako komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Obecnie, w populacji wskazanej do leczenia welmanazą alfa, nie istnieje inna zarejestrowana forma farmakologicznego leczenia modyfikującego przebieg choroby. Uwzględniając obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 roku oraz

[REDACTED] [3], [75].

Oznacza to, że **jedynym komparatorem odpowiednim do wykazania efektywności klinicznej welmanazy alfa we wnioskowanej populacji jest stosowanie placebo.**

Z uwagi na szerokie spektrum objawów towarzyszących alfa-mannozydozie, należy zakładać, że welmanaza alfa stosowana będzie jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego najlepszego leczenia objawowego (BSC) [17].

Podsumowując, jako komparator dla produktu leczniczego Lamzede® (welmanaza alfa), dodanego do BSC i stosowanego w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, wybrano placebo dodane do BSC.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - 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*; trzypięciominutowy 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 włóknienkowego (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),
- w zakresie profilu 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 interwencji.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Nie zidentyfikowano żadnych dokumentów Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), dotyczących finansowania welmanazy alfa w terapii pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, jak również finansowania jakichkolwiek innych leków we wnioskowanym wskazaniu [54].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (welmanaza alfa - Lamzede®), stosowanej w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Oceniana interwencja wnioskowana – welmanaza alfa (produkt leczniczy Lamzede®) stosowana w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych (stan na listopad 2021).

Agencja HTA	Interwencja wnioskowana - substancja czynna	Decyzja	Data wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	velmanase alfa	Brak rekomendacji [55].	-
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	velmanase alfa (zastosowano filtr: <i>Contains all words</i>)	Brak rekomendacji [56].	-
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	velmanase alfa	Pełna ocena wstrzymana [57]	Październik 2018
		Wstępna negatywna rekomendacja [58]. NICE wstępnie nie rekomenduje stosowania welmanazy alfa w leczeniu objawów pozaneurologicznych w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, z uwagi na brak wystarczających dowodów skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach oraz niepewności w modelu ekonomicznym i wysokich kosztów terapii. Jednocześnie zaznaczono, że welmanaza alfa jest obiecującą terapią we wnioskowanej populacji, a ostateczna decyzja NICE może ulec zmianie po dalszych konsultacjach.	Maj 2018
		Opracowanie w trakcie przygotowania (brak planowanej daty publikacji) [81] Decyzją z dnia 26 czerwca 2020 Welmanaza alfa do leczenia alfa-mannozydozy zostanie ponownie włączona do programu prac.	Czerwiec 2020
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	velmanase alfa	Brak rekomendacji [59] AWMSG nie przeprowadzi własnej oceny welmanazy alfa we wnioskowanym wskazaniu, z uwagi na ocenę przeprowadzaną przez NICE	Luty 2018
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	velmanase alfa	Brak rekomendacji [60].	-
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	velmanase alfa	Pozytywna rekomendacja (warunkowa) [61] HAS wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania welmanazy alfa w leczeniu objawów pozaneurologicznych w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Jednocześnie HAS wyraził potrzebę konieczności corocznego dostępu do rejestru pacjentów z analizowaną jednostką chorobową leczonych welmanazą alfa, w celu monitorowania jej efektywności i ewentualnej ponownej oceny tego leku, z uwzględnieniem wyników będącego w toku badania rhLAMAN-08.	Grudzień 2018
<i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i>	velmanase alfa	Pozytywna rekomendacja [62] G-BA wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania welmanazy alfa w leczeniu objawów pozaneurologicznych w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą	Grudzień 2018
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	velmanase alfa	Brak rekomendacji [63].	-

Podsumowując:

Dotychczas niemiecka agencja G-Ba [62] i francuska HAS [61] wydały pozytywne rekomendacje odnośnie stosowania welmanazy alfa w leczeniu objawów pozaneurologicznych w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Jednocześnie HAS wyraził potrzebę konieczności corocznego dostępu do rejestru pacjentów z analizowaną jednostką chorobową leczonych welmanazą alfa, w celu monitorowania jej efektywności i ewentualnej ponownej oceny tego leku, z uwzględnieniem wyników będącego w toku badania rhLAMAN-08 [61]. Po wstępnej negatywnej opinii [58], ostateczna decyzja brytyjskiego NICE dotycząca stosowania welmanazy alfa we wnioskowanym wskazaniu została wstrzymana [57], natomiast walijska agencja AWMSG nie przeprowadzi własnej analizy dotyczącej welmanazy alfa, z uwagi na ocenę przeprowadzaną przez NICE [59]. W czerwcu 2021 roku NICE zdecydowało o ponownym włączeniu welmanaza alfa w leczeniu alfa-mannozydozy do porządku prac, jednak decyzja, ani też planowana data jej wydania nie zostały podane [81].

Żadna z pozostałych światowych agencji HTA (australijaska PBAC [55], kanadyjska CADTH [56], i szwedzka SBU [63]), nie oceniała dotychczas (luty 2018) stosowania welmanazy alfa w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
 - [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), sierpień 2016; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>, sierpień 2021.
 - [3] Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 roku; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2021-r>, sierpień 2021.
 - [4] Charakterystyka produktu leczniczego Lamzedo®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lamzedo-epar-product-information_pl.pdf, sierpień 2021.
 - [5] Orphanet. Alfa-mannozydoza. Grudzień 2016.
 - [6] [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mannosidosi&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=mannosidosi&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group_of_diseases=Alpha-mannosidosis&title=Alpha-mannosidosis&search=Disease_Search_Simple), sierpień 2021.
 - [7] 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.
 - [8] <http://chorobyrazdkie.pl/?s=6&p=ch8>, sierpień 2021.
 - [9] <http://www.mp.pl/artykuly/27463,lizosomalne-choroby-spichrzeniowe>, sierpień 2021.
 - [10] Paciotti S, Codini M, Tasegian A i wsp. Lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis. Front Biosci (Landmark Ed). 2017; 22:157-167.
 - [11] Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE i wsp. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med. 2001; 344: 182-188.
 - [12] 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 Inheret Metab Dis. 2013 Nov;36(6):1015-1024.
 - [13] <https://apex.jupiter.no/apex/f?p=101:1>, sierpień 2021.
 - [14] 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.
 - [15] <https://rarediseases.org/rare-diseases/alpha-mannosidosis/>, sierpień 2021.
 - [16] Projekt programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E 77.1)“.
 - [17] Velmanase alfa (LAMZEDE®) for the treatment of alpha-mannosidosis. Global Value Dossier. 2018. Version 3.0.
 - [18] Beck M, Olsen KJ, Wraith JE i wsp. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8:88.
-
- [20] Borgwardt L, Lund A, 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): S29.
 - [21] Velmanase alfa (LAMZEDE®) for the treatment of alpha-mannosidosis. Global Value Dossier. 2018. Version 3.0. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Data on file: PAREXEL International. Research report Europe. Part A – Patient Concerns. 2016.

- [22] Velmanase alfa (LAMZEDE®) for the treatment of alpha-mannosidosis. Global Value Dossier. 2018. Version 3.0. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Data on file: UK key opinion leader interviews. 2017.
- [23] Malm D, Nilssen O. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:21.
- [24] 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.
- [25] Malm D, Nilssen O. Alpha-Mannosidosis.: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH i wsp. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA); 2001 [Updated 2012].
- [26] <http://www.mpssociety.org.uk/wp-content/uploads/2016/07/guide-alphamannosidosis-2013.pdf>, sierpień 2021.
- [27] Velmanase alfa (LAMZEDE®) for the treatment of alpha-mannosidosis. Global Value Dossier. 2018. Version 3.0. MPS society. Data on file: MPS Society Registry – registered patients in England. 2017.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Zanetta JPB, Bonaly R, Maschke S, Strecker G i wsp. Hypothesis: immunodeficiencies in a-mannosidosis, mycosis, AIDS and cancer—a common mechanism of inhibition of the function of the lectin interleukin 2 by oligomannosides. *Glycobiology.* 1998;8(3):vi-x.
- [31] Berg T, Riise HM, Hansen GM i wsp. Spectrum of mutations in alpha-mannosidosis. *Am J Hum Genet.* 1999; 64(1): 77-88.
- [32] Nightingale EJ, Pourkazemi F, Hiller CE. Systematic review of timed stair tests. *J Rehabil Res Dev.* 2014; 51(3):335-350.
- [33] 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.
- [34] 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
- [35] Assesment report. Vimizim 2014.
- [36] Velmanase alfa (LAMZEDE®) for the treatment of alpha-mannosidosis. Global Value Dossier. 2018. Version 3.0. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Data on file: Systematic review to identify epidemiological data and treatment guidelines related to alpha-mannosidosis to support the development of a global value dossier for velmanase alfa. 2017.
- [37] Velmanase alfa (LAMZEDE®) for the treatment of alpha-mannosidosis. Global Value Dossier. 2018. Version 3.0. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Chiesi Advisory Board – Saturday 28th January 2017. Enzyme replacement therapy for alpha mannosidosis. 2017.
- [38] Quality of life of young people with an intellectual disability in Ireland. Interim report. May 2003.
- [39] 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.
- [40] Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. *J Intellect Disabil Res.* 2005; 49(Pt 11): 865-871.
- [41] Genetic Alliance UK. The hidden costs of rare diseases: a feasibility study.
- [42] Angelis AT, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy.* 2014:1-44.
- [43] Peters C, Steward C. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31(4):229-239.
- [44] Indications for HSCT in Children- UK Paediatric BMT Group 2015.
- [45] Guide to Understanding Alpha Mannosidosis. UK MPS Society 2013.
- [46] Wolszakiewicz J. Sześciominutowy test marszowy – zastosowanie w praktyce klinicznej. *Kardiol Pol* 2010; 68: 237-240.
- [47] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.25.4.8.>, sierpień 2021.
- [48] The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition (BOT-2).

- [49] LEITER - Międzynarodowa Wykonaniowa Skala Leitera. Polska standaryzacja 1993 (P-93) i podręcznik, II wydanie (2009): Aleksandra Jaworowska, Anna Matczak, Teresa Szustrowa.
- [50] van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. April 2015.
- [51] Singh G, Athreya BH, Fries JF i wsp. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1761–1769.
- [52] European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Recombinant human α -mannosidase for the treatment of α -mannosidosis.
- [53] European Medicines Agency. Lamzedo, velmanase alfa. 2018.
- [54] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/?searchword=mannozydoza&searchphrase=all&Itemid=110>, sierpień 2021.
- [55] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>, sierpień 2021.
- [56] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>, sierpień 2021.
- [57] National Institute for Health and Clinical Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10010>, sierpień 2021.
- [58] National Institute for Health and Clinical Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10010/documents/evaluation-consultation-document>, sierpień 2021.
- [59] All Wales Medicines Strategy Group. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2291> luty 2019.
- [60] Scottish Medicines Consortium. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>, sierpień 2021.
- [61] Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16972_LAMZEDE_PIC_INS_Avis3_CT16972.pdf, sierpień 2021.
- [62] Der Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/374/#tab/beschlusse> luty 2019.
- [63] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. <http://www.sbu.se/en/>, sierpień 2021.
- [64] Sewell WA, Kerr J, Behr-Gross ME i wsp. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J Immunol*. 2014; 44(8): 2207-2214.
- [65] Cairney J, Schmidt LA, Veldhuizen S i wsp. Left-handedness and developmental coordination disorder. *Can J Psychiatry*. 2008; 53(10): 696-699.
- [66] Wuang YP, Wang CC, Huang MH i wsp. Profiles and cognitive predictors of motor functions among early school-age children with mild intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2008; 52(12): 1048-1060.
- [67] 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.
- [68] Mynarek M, Tolar J, Albert MH i wsp. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(3): 352-359.
- [69] Grewal SS, Shapiro EG, Krivit W i wsp. Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr*. 2004; 144(5): 569-573.
- [70] Broomfield AA, Chakrapani A, Wraith JE. The effects of early and late bone marrow transplantation in siblings with alpha-mannosidosis. Is early haematopoietic cell transplantation the preferred treatment option? *J Inher Metab Dis*. 2010; 33 Suppl 3:S123-127.
- [71] Yesilipek AM, Akcan M, Karasu G i wsp. Successful unrelated bone marrow transplantation in two siblings with alpha-mannosidosis. *Pediatr Transplant*. 2012; 16(7):779-782.
- [72] Will A, Cooper A, Hatton C i wsp. Bone marrow transplantation in the treatment of alpha-mannosidosis. *Arch Dis Child*. 1987; 62(10): 1044-1049.
- [73] Mulrooney DA, Davies SM, Walk D i wsp. Late occurrence of chronic immune-mediated axonal polyneuropathy following bone marrow transplant for juvenile-onset alpha-mannosidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 32(9):953-955.

-
- [74] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C64-C68>, sierpień 2021/Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. WHO.
- [75] Informacje uzyskane od Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie. Marzec 2018.
- [76] Menéndez-Sainz C, González-Quevedo A, González-García S i wsp. High proportion of mannosidosis and fucosidosis among lysosomal storage diseases in Cuba. *Genet Mol Res.* 2012; 11(3):2352-2359.
- [77] Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003; 2(10):605-613.
- [78] 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.
- [79] Malmstrom 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.
- [80] EPAR Lamzede®.
- [81] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10010>, sierpień 2021.

8. SPIS TABEL

Tabela 2. Częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych u pacjentów z alfa-mannozydozą [13].....	16
Tabela 3. Test sprawności motorycznej BOT-2 (ang. <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>) [48].	22
Tabela 4. Oceniana interwencja wnioskowana – welmanaza alfa (produkt leczniczy Lamzede®) stosowana w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą, w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych (stan na listopad 2021).	37
Tabela 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Lamzede® (welmanaza alfa) [4].	44

9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Lamzede® (welmanaza alfa) [4].

Tabela 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Lamzede® (welmanaza alfa) [4].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	Lamzede® (welmanaza alfa)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB15.
Mechanizm działania	Welmanaza alfa, substancja czynna produktu leczniczego Lamzede®, jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa-mannozydazy. Sekwencja aminokwasowa białka monomerycznego jest identyczna jak w naturalnie występującym enzymie ludzkim, alfa-mannozydazie. Welmanaza alfa jest przeznaczona do uzupełniania lub zastępowania naturalnej alfa-mannozydazy, czyli enzymu katalizującego w lizosomie sekwencyjną degradację hybrydowych i złożonych oligosacharydów o dużej zawartości mannozy, zmniejszając w ten sposób ilość nagromadzonych oligosacharydów o dużej zawartości mannozy.
Wskazania do stosowania	Enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie leczenia pacjentów z alfa-mannozydozą lub stosowania innych enzymatycznych terapii zastępczych w lizosomalnych chorobach spichrzeniowych. Produkt leczniczy Lamzede powinna podawać osoba należąca do fachowego personelu medycznego z umiejętnością stosowania enzymatycznej terapii zastępczej i udzielania pomocy medycznej w nagłych przypadkach.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecany schemat dawkowania to 1 mg/kg masy ciała, podawany raz na tydzień w infuzji dożylniej o kontrolowanej szybkości.</p> <p><i>Szczególne grupy pacjentów</i></p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby</i></p> <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Dane nie są dostępne i nie opisano właściwego stosowania u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży.</p> <p>Sposób podawania</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	Lamzede® (welmanaza alfa)
	<p>Wyłącznie do podawania w infuzji dożylniej.</p> <p>Roztwór powstały po rozpuszczeniu produktu leczniczego Lamzede® należy podawać za pomocą pompy, przez zestaw do infuzji wyposażony w filtr 0,22 µm o małym stopniu wiązania białek. Czas trwania infuzji należy obliczać indywidualnie, uwzględniając maksymalną szybkość infuzji wynoszącą 25 ml/godzinę, w celu kontrolowania obciążenia białkami. Czas trwania infuzji powinien wynosić co najmniej 50 minut. Mniejszą szybkość infuzji można zalecić, jeśli według oceny lekarza będzie to uzasadnione klinicznie, na przykład na początku leczenia lub jeśli uprzednio występowały reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion-related re action</i>; IRR).</p> <p>Przez co najmniej jedną godzinę po infuzji, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i oceny lekarza, należy obserwować, czy nie występują reakcje związane z infuzją.</p>
Forma podania/ postać farmaceutyczna	<p>Produkt Lamzede®, 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Proszek o barwie białej lub białawej.</p> <p>Jedna fiolka zawiera 10 mg welmanazy alfa.</p> <p>Po rozpuszczeniu proszku jeden ml roztworu zawiera 2 mg welmanazy alfa (10 mg/5 ml).</p>
Rodzaj i zawartość opakowania	<p>10 ml fiolka (szkło typu I) z korkiem z gumy bromobutylovej, zamknięciem aluminiowym i polipropylenowym zdejmowanym wieczkiem.</p> <p>Każda fiolka zawiera 10 mg welmanazy alfa.</p> <p>Opakowania zawierają po 1, 5 lub 10 fiolek w pudełku tekturowym.</p>
Przeciwwskazania	<p>Ciężka reakcja alergiczna na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><i>Substancje pomocnicze:</i></p> <p>Disodu fosforan dwuwodny Sodu diwodorofosforan dwuwodny Mannitol Glicyna</p>
Działania niepożądane	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Podczas leczenia welmanazą alfa najczęściej obserwowano następujące działania/zdarzenia niepożądane: 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. Do reakcji związanych z infuzją należały: 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.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące działań/zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Lamzede® (welmanaza alfa) zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A 43122 Parma Włochy</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/17/1258/001 EU/1/17/1258/002 EU/1/17/1258/003</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	Lamzede® (welmanaza alfa)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	23/03/2018
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego	24.11.2020
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i>)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; <p>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</p>

Ankieta zgodności analizy problemu decyzyjnego z wytycznymi AOTMIIT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego:	Lamzede® (welmanaza alfa) w leczeniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami alfa-mannozydozy
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	4.03.2019

Proszę uzupełnić tabelkę

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 problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 9-28.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego-definicja).
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 2.4. (opis problemu zdrowotnego).
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogeneza).
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogeneza).
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie).
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie).
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie).
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Nie dotyczy.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (obraz kliniczny).
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie).

<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (rokowanie).
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (obciążenie chorobą).
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (ocena skuteczności leczenia).
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.5.2. (parametry oceny skuteczności terapii).
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (epidemiologia i obciążenie chorobą).
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (epidemiologia i obciążenie chorobą).
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (epidemiologia i obciążenie chorobą).
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (obciążenie chorobą).
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (metody leczenia).
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Brak polskich wytycznych
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (metody leczenia).
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (metody leczenia).
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego).
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2. (analizowana populacja).
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy, wskazanie zgodne z zarejestrowanym.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Brak jednoznacznych kryteriów wyodrębnienia pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami choroby, populacja docelowa opisana w rozdz. 2.3. i 2.4. (opis problemu zdrowotnego).
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (epidemiologia i obciążenie chorobą).
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego).
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego).
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego).
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego).

<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1 (cel i metody).
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego).
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego).
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (metody leczenia).
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3. (interwencja wnioskowana).
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3. (interwencja wnioskowana).
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6. (analiza rekomendacji finansowych dla analizowanej interwencji).
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory).
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory).
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (metody leczenia) i rozdz. 4. (komparatory).
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory).
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejstry?</i> 	Tak, rozdz. 4. (komparatory).
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Porównanie z placebo, gdyż nie istnieje alternatywna terapia farmakologiczna, rozdz. 4. (komparatory).
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory).
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory).
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5 oraz rozdz. 2.5.2. (parametry oceny skuteczności terapii).
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5 oraz rozdz. 2.5.2. (parametry oceny skuteczności terapii).
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5 oraz rozdz. 2.5.2. (parametry oceny skuteczności terapii).
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5 oraz rozdz. 2.5.2. (parametry oceny skuteczności terapii).

<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5 oraz rozdz. 2.5.2. (parametry oceny skuteczności terapii).
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 2.5.2. (parametry oceny skuteczności terapii).