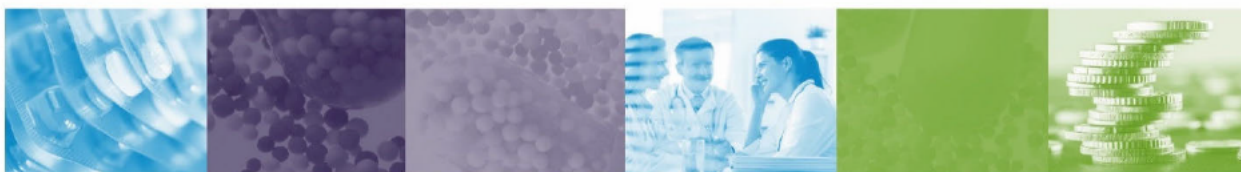


ANALIZA KLINICZNA



AWALGLUKOZYDAZA ALFA (NEXVIADYME®) W LECZENIU CHOROBY POMPEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 28 listopada 2022 roku

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp.z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE	8
STRESZCZENIE.....	9
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu zdrowotnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	14
2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	14
2.3. Wyszukiwanie badań.....	15
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	15
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	16
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	17
2.5. Ekstrakcja danych	18
2.6. Analiza statystyczna	18
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ	20
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ	23
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	31
5.1. Wyniki badania COMET	31
5.1.1. Czynność oddechowa	31
5.1.2. Sprawność motoryczna i siła mięśni	34
5.1.3. Jakość życia.....	38
5.1.4. Nasilenie objawów choroby Pompego	38
5.1.5. Wyniki badań laboratoryjnych	39
5.1.6. Bezpieczeństwo	40
5.2. Wyniki badań NEO1 i mini-COMET	45
5.2.1. Czynność oddechowa	45
5.2.2. Sprawność motoryczna i siła mięśni	45
5.2.3. Ocena kardiologiczna.....	48
5.2.4. Jakość życia.....	48
5.2.5. Wyniki badań laboratoryjnych	49
5.2.6. Bezpieczeństwo	50
5.3. Długoterminowe stosowanie terapii.....	51

5.3.1.	Badanie COMET	51
5.3.2.	Badanie mini-COMET	52
5.3.3.	Badanie NEO-EXT	53
5.4.	Podsumowanie	54
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	57
6.1.	Alerty bezpieczeństwa	57
6.2.	Raportowane działania niepożądane	57
6.3.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	59
7.	WNIOSKI	60
8.	OGRANICZENIA	61
9.	DYSKUSJA	62
10.	OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU	66
11.	BIBLIOGRAFIA	67
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	71
12.1.	Spis tabel	71
12.2.	Spis wykresów	73
12.3.	Spis rysunków	73
ANEKS A.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	74
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	77
B.1.	Charakterystyka badań randomizowanych	77
B.2.	Charakterystyka badań nierandomizowanych	81
B.3.	Ocena wiarygodności badań randomizowanych	84
B.4.	Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych	90
ANEKS C.	DODATKOWE DANE DO ANALIZY KLINICZNEJ	91
C.1.	Dodatkowe wyniki z badania COMET	91
ANEKS D.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	94
ANEKS E.	BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ	97
ANEKS F.	FORMULARZE UŻYTE W ANALIZIE KLINICZNEJ	119
F.1.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych	119
F.2.	Formularz do oceny wiarygodności badań nierandomizowanych	123
F.3.	Formularz do ekstrakcji danych z badań	123

Indeks skrótów

6MWT	Test 6-minutowego marszu (<i>6-minute walk test</i>)
ADR	Działanie niepożądane leku (<i>Adverse drug reaction</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ALGL	Alglukozydaza alfa (<i>Alglucosidase alfa</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa
AVGL	Awalglukozydaza alfa (<i>Avalglucosidase alfa</i>)
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CRIM	Syntetyzujący krzyżowo reagujący materiał immunologiczny (<i>Cross-reactive immunologic material</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>Euro-Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions</i>)
ERT	Enzymatyczna terapia zastępcza
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (<i>Food and Drug Administration</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
GAA	Kwaśna α -1,4-glukozydaza (<i>Acid α-1,4-glucosidase</i>)
GMFM-88	Test do oceny sprawności motorycznej (<i>Gross Motor Function Measure-88</i>)
GMFCS-E&R	Narzędzie do klasyfikacji oceny sprawności motorycznej (<i>Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised</i>)

GSGC	Test do oceny sprawności motorycznej (<i>Gait, Stair, Gower's Maneuver, Chair</i>)
HEX4	Tetrasacharyd glukozy (<i>Hexose tetrasaccharide</i>)
HHD	Test do oceny siły mięśni (<i>Hand-held dynamometry</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat analysis</i>)
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (<i>Least-square mean</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
MEP	Maksymalne ciśnienie wydechowe (<i>Maximal expiratory pressure</i>)
MIP	Maksymalne ciśnienie wdechowe (<i>Maximal inspiratory pressure</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified intention to treat analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
nd	Nie dotyczy
N	Liczebność grupy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (<i>Number Needed to Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
OI	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p	Istotność statystyczna
PDIS	Kwestionariusz do oceny nasilenia choroby Pompego (<i>Pompe Disease Impact Scale</i>)
PDSS	Kwestionariusz do oceny nasilenia choroby Pompego

(Pompe Disease Symptom Scale)

PGIC	Kwestionariusz do oceny zmiany jakości życia po zastosowaniu leczenia <i>(Patient Global Impression of Change)</i>
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe <i>(Population, Intervention, Comparator, Outcome)</i>
QMFT	Test do oceny sprawności motorycznej <i>(Quick Motor Function Test)</i>
RCT	Badanie randomizowane <i>(Randomized controlled trial)</i>
RD	Różnica ryzyka <i>(Risk difference)</i>
RoB	Ryzyko błędu systematycznego <i>(Risk of bias)</i>
R-PACT	Kwestionariusz do oceny nasilenia choroby Pompego <i>(Rasch-built Pompe specific activity scale)</i>
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane <i>(Serious adverse event)</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard deviation)</i>
SE	Błąd standardowy <i>(Standard error)</i>
SF-12	Kwestionariusz do oceny jakości życia <i>(12-Items Short-Form Health Survey)</i>
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia <i>(Treatment-emergent adverse event)</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

Najważniejsze informacje

<p>Choroba Pompego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba Pompego jest ultra-rzadką chorobą genetyczną, której przyczyną jest mutacja w genie kodującym enzym – kwaśną α-1,4-glukozydazę, którego fizjologiczną funkcją jest rozkład glikogenu w lizosomach komórek. • Niedobór ilości i/lub aktywności tego enzymu prowadzi do nadmiernego gromadzenia się w komórkach mięśniowych glikogenu, co prowadzi do ich uszkodzenia i skutkuje pogorszeniem czynności oddechowych i motorycznych chorego. • Wyróżnia się dwie postaci choroby Pompego: wczesną, ujawniającą się przed 1. rokiem życia i prowadzącą do zgonu w ciągu kilkunastu miesięcy w przypadku braku leczenia oraz późną, w której pierwsze objawy manifestują się w dzieciństwie lub dorosłości, a stopień nasilenia niepełnosprawności oraz skrócenie przeżycia jest zindywidualizowane. • Wraz z postępowaniem choroby Pompego obserwowane jest pogorszenie sprawności ruchowej, wydolności oddechowej i czynności krążeniowo-oddechowych, czego efektem jest konieczność poruszania się przez pacjentów na wózku inwalidzkim oraz wdrożenie inwazyjnej wentylacji mechanicznej u pacjentów w zaawansowanych stadiach. • Obecnie w Polsce zdiagnozowanych i leczonych jest ok. 50 pacjentów z rozpoznaniem choroby Pompego.
<p>Leczenie choroby Pompego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie przyczynowe choroby Pompego polega na egzogennej suplementacji rekombinowanego enzymu, czyli na tzw. enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, enzyme replacement therapy). • Do niedawna jedynym zarejestrowanym w Europie preparatem ERT była alglukozydaza alfa (Myozyme®), finansowana w Polsce w ramach programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego” • Pomimo, że terapia ta miała ogromny wpływ na naturalny przebieg choroby, wydłużając przeżycie przypadków z postacią wczesną, jak i poprawiając sprawność pacjentów z chorobą późną, nadal istnieją niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w tej grupie chorych. • Jak wskazują długoletnie dane z badań obserwacyjnych, początkowa poprawa parametrów związanych z czynnością oddechową i sprawnością motoryczną wskutek podania enzymu ustępuje pogarszaniu się powyższych funkcji w perspektywie wieloletniej.
<p>Awalglukozydaza alfa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Awalglukozydaza alfa (Nexviadyme®), to nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z chorobą Pompego, zarejestrowana przez EMA w czerwcu 2022 r. • Nowa wersja enzymu ten w porównaniu do alglukozydazy alfa posiada 15 razy więcej mannozo-6-fosforanu na swojej powierzchni, za pośrednictwem którego możliwe jest wnikanie rekombinowanego enzymu do komórek. • Jak wykazały przeprowadzone badania przedkliniczne, zarówno na modelach komórkowych, jak i zwierzęcych zwiększenie liczby reszt fosforanowych związane jest z ułatwionym wnikaniem enzymu do zmienionych chorobowo komórek, co skutkuje 5-krotnie wydajniejszym usuwaniem glikogenu z komórek.
<p>Skuteczność awalglukozydazy alfa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dotychczas opublikowane badania kliniczne (COMET, mini-COMET) wskazują, że awalglukozydaza alfa jest opcją terapeutyczną wykazującą korzystne działanie odnośnie do skuteczności w porównaniu z alglukozydazą alfa. • Długoterminowe, 6-letnie wyniki badania NEO-EXT potwierdzają skuteczność terapii awalglukozydazą alfa. • Światowi eksperci kliniczni prowadzący pacjentów z chorobą Pompego są zgodni, że obserwowane przez nich różnice pomiędzy działaniem enzymów mają charakter istotny klinicznie i w długoterminowej perspektywie czasowej będą związane z poprawą stanu pacjenta wskutek zastosowania awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa.

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa awalglukozydazy alfa względem alglukozydazy alfa u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz innych źródeł.

■ Badania włączone do analizy klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i innych źródeł zidentyfikowano 3 badania, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w tym:

- 1 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa awalglukozydazy alfa względem alglukozydazy alfa u pacjentów z późną postacią choroby Pompego (COMET),
- 2 wieloośrodkowe, niezaślepienie badania kliniczne dla awalglukozydazy alfa, w tym:
 - badanie fazy I dla porównania różnych dawek awalglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (NEO1),
 - badanie fazy II dla porównania dawek awalglukozydazy alfa u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego u pacjentów uprzednio leczonych alglukozydazą alfa (mini-COMET).

Wszystkie badania składały się z fazy głównej oraz fazy przedłużonej (COMET, mini-COMET, NEO-EXT). Ze względu na ograniczenia metodyczne (mała liczebność prób, projekt badania) możliwość wnioskowania statystycznego w oparciu o badania mini-COMET i NEO1 jest ograniczona. W związku z tym analiza kliniczna została oparta przede wszystkim o wyniki badania COMET, natomiast pozostałe prace mają charakter uzupełniający.

■ Wyniki analizy skuteczności

Wyniki głównego badania COMET

W badaniu COMET wykazano, że awalglukozydaza jest nie gorsza niż alglukozydaza w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, jakim była zmiana względem wartości wyjściowych przewidywanej natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*). Wartości numeryczne MD wskazują na potencjalną przewagę awalglukozydazy nad alglukozydazą, nie potwierdzono jednak statystycznie wyższości awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą alfa w tym zakresie (MD = 2,43 [-0,13; 4,99]).

Przeprowadzone w ramach analizy klinicznej obliczenia wskazały natomiast **istotną statystycznie** różnicę na korzyść awalglukozydazy alfa w zakresie:

- odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę FVC:
 - przewidywanego FVC o $\geq 5\%$: OR = 2,52 [1,08; 5,86]; NNT_{49 tyg.} = 5 [3; 27]; p = 0,032,
 - bezwzględną poprawę FVC o:
 - $\geq 1,7$ pp.: OR = 2,31 [1,01; 5,27]; NNT_{49 tyg.} = 5 [3; 32]; p = 0,046,
 - ≥ 2 pp.: OR = 2,56 [1,12; 5,85]; NNT_{49 tyg.} = 5 [3; 19]; p = 0,026,
 - ≥ 4 pp.: OR = 2,43 [1,02; 5,78]; NNT_{49 tyg.} = 5 [3; 42]; p = 0,045,
- poprawy czynności motorycznych, mierzonej testem 6-minutowego marszu (6MWT):
 - dla zwiększenia przebytej odległości w metrach: MD = 30,01 [1,33; 58,69], p = 0,04,
 - dla zwiększenia przewidywanej wartości wyniku testu w %: MD = 4,71 [0,25; 9,17],
- poprawy czynności motorycznej mierzonej narzędziem QMWT (*Quick Motor Function Test*): MD = 2,08 [0,22; 3,95],
- poprawy czynności motorycznej mierzonej narzędziem GMFM-88 – wymiar E (p = 0,0475) oraz łącznie D i E (p = 0,018),
- poprawy czynności motorycznej mierzonej narzędziem GSGC (*Gait, Stair, Gower's Maneuver, Chair*): MD = -1,31 [-2,25; -0,37].
- zmniejszenia nasilenia objawów raportowanych przez pacjentów na podstawie kwestionariusza PGIC (*Patient Global Impression of Change*) w odniesieniu do:
 - codziennych aktywności: MD = 0,57 [0,08; 1,06],
 - objawów związanych z chorobą: MD = 0,78 [0,31; 1,25],
 - mobilności: MD = 0,65 [0,18; 1,12],
- odsetka pacjentów uzyskujących istotną poprawę wyników kwestionariusza PDSS w:
 - co najmniej jednej domenie: OR = 2,96 [1,18; 7,42]; NNT_{49 tyg.} = 5 [3; 24]; p = 0,016;
 - co najmniej dwóch domenach: OR = 7,42 [1,56; 35,20]; NNT_{49 tyg.} = 6 [4; 15]; p = 0,009;
 - co najmniej trzech domenach: OR = 12,00 [1,47; 97,80]; NNT_{49 tyg.} = 6 [4; 17]; p = 0,014;
- poprawy jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D na skali wzrokowo-analogowej (VAS) (p = 0,043),
- poprawy wyników badań laboratoryjnych dla biomarkerów uszkodzenia mięśni i rozkładu glikogenu:
 - tetrasacharydu glukozy (HEX4) w moczu:
 - w mmol/mol kreatyniny: MD = -3,00 [-4,96; -1,04]
 - jako zmiana % względem wartości wyjściowej: MD = -43,14 [-53,34; -31,94]
 - kinazy kreatynowej (CK) w surowicy:
 - jako zmiana % względem wartości wyjściowej: MD = -23,89 [-33,63; -14,15]
 - stężenia aminotransferazy alaninowej:
 - w IU/l: MD = -12,22 [-20,84; -3,60]
 - jako zmiana % względem wartości wyjściowej: MD = -33,90 [-44,38; -23,42]
 - stężenia aminotransferazy asparaginowej:
 - w IU/l = -12,24 [-19,39; -5,09]
 - jako zmiana % względem wartości wyjściowej: MD = -32,28 [-40,5; -24,51].

Wyniki badań uzupełniających NEO1 i mini-COMET

Wyniki badań NEO1 i mini-COMET wskazują, że zastosowanie awalglukozydazy alfa było związane z numeryczną poprawą stanu pacjentów w zakresie czynności oddechowej, sprawności motorycznej, parametrów kardiologicznych, jakości życia oraz biomarkerów laboratoryjnych.

Wyniki faz przedłużonych

Wyniki faz przedłużonych badań wskazują, że długoterminowym okresie obserwacji stan pacjentów ulega dalszej poprawie lub stabilizacji. W badaniu COMET u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa, poprawa FVC względem wartości wyjściowych utrzymywała się i wynosiła 2,65% (SE: 1,05%) do 97 tyg. oraz 1,43% (1,23%) do 145 tyg., natomiast 6MWT odpowiednio – 18,6 m (12,01 m) i 20,65 m (9,60 m). Z kolei dane z badania NEO-EXT wskazują, że u pacjentów leczonych przez 6 lat awalglukozydazą alfa spadek FVC nie przekracza 1% (uprzednio nieleczeni: -0,473 [-1,188; 0,242]; uprzednio leczeni awalglukozydazą alfa: -0,648 [-1,061; -0,236]), podobnie jak 6MWT (uprzednio nieleczeni: -0,701 [-1,571; 0,169]; uprzednio leczeni awalglukozydazą alfa: -0,846 [-1,567; -0,125]).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu COMET nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy awalglukozydazą alfa a alglukozydazą alfa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, ciężkich zdarzeń niepożądanych, reakcji nadwrażliwości, anafilaktycznych, związanych z układem immunologicznym oraz związanych z wlewem, a także zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Ryzyko poszczególnych zdarzeń niepożądanych również było porównywalne pomiędzy interwencjami, a jedyne różnice dotyczyły tego, że u pacjentów stosujących awalglukozydazę alfa częściej niż w ramieniu kontrolnym występowała grypa (OR = 5,04 [1,03; 24,64]; NNT_{49 tyg.} = 7 [3; 57]), a rzadziej zaburzenia naczyniowe (NNT_{49 tyg.} = 9 [5; 40]).

Dane dotyczące immunogenności produktów wskazują, iż stosowanie awalglukozydazy alfa może być związane z mniej nasiloną produkcją przeciwciał anti-glukozydaza. Odsetek pacjentów z niskim mianem przeciwciał (100–800) był istotnie większy wśród pacjentów leczonych awalglukozydazą alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa (55% VS 30%).

Uzupełniające dane z badań mini-COMET oraz NEO, a także faz przedłużonych zakwalifikowanych badań wskazują, że długoterminowe stosowanie awalglukozydazy alfa, zwiększenie dawki u pacjentów z postacią wczesną do 40 mg/kg masy ciała co 2 tyg., a także zamiana leczenia z alglukozydazy alfa na awalglukozydazę alfa nie były związane z pogorszeniem profilu bezpieczeństwa terapii.

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, na stronach najważniejszych urzędów rejestracji leków nie odnaleziono żadnych alertów ani komunikatów związanych ze stosowaniem awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa.

Wnioski końcowe

Wyniki badania COMET wskazują, że terapia awalglukozydazą alfa jest terapią co najmniej nie gorszą od alglukozydazy alfa w zakresie zmiany względem wartości wyjściowych przewidywanej natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*). W odniesieniu do innych punktów, stosowanie awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa wykazuje korzystny potencjał działania odnośnie do wpływu na zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę FVC ($\geq 5\%$), jak również na poprawę sprawności motorycznej mierzoną testami 6MWT, QMFT i GSGC, zmniejszenie nasilenia objawów w ocenie pacjenta na podstawie kwestionariusza PGIC oraz zmniejszenie stężenia markerów laboratoryjnych związanych z uszkodzeniem mięśni i nadmiernym gromadzeniem glikogenu (HEX4, kinaza kreatynowa, aminotransferaza asparaginowa i alaninowa). Efekty terapeutyczne awalglukozydazy alfa uzyskiwane są przy utrzymaniu akceptowalnego, dobrego profilu bezpieczeństwa terapii porównywalnego z terapią alglukozydazą alfa.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa awalglukozydazy alfa (Nexviadyme®) względem alglukozydazy alfa (Myozyme®) u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

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

1.2. Definicja problemu zdrowotnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych oraz proponowany program lekowy przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Pacjenci z rozpoznąną chorobą Pompego (postać wczesna i późna), spełniający kryteria proponowanego programu lekowego.
Oceniana interwencja	Awalglukozydaza alfa (Nexviadyme®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.
Komparatory	Alglukozydaza alfa (Myozyme®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe związane z przeżyciem. • Punkty końcowe związane z progresją choroby Pompego (tj. konieczność stosowania wentylacji mechanicznej, unieruchomienie na wózku inwalidzkim). • Punkty końcowe związane z czynnością oddechową (np. FVC, MEP, MIP). • Punkty końcowe związane ze sprawnością motoryczną i siłą mięśni (np. 6MWT, HHD, GMFM-88, GSGC). • Punkty końcowe związane z oceną kardiologiczną (np. masa LV z-score). • Punkty końcowe związane z jakością życia (np. SF-12, EQ-5D-5L). • Punkty końcowe związane z nasileniem choroby Pompego (np. R-PACT, PGIC, PDSS, PDIS). • Wyniki badań laboratoryjnych (HEX4, CK, AIAT, AspAT, LDH). <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo terapii. • Przeciwciała anty-glukozydaza.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia do/z analizy klinicznej

	Obszar	Definicja
Kryteria włączenia	Populacja	Pacjenci z rozpoznaną chorobą Pompego (postać wczesna i późna), spełniający kryteria proponowanego programu lekowego. <i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</i>
	Oceniana interwencja	Awalglukozydaza alfa (Nexviadyme®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [4].
	Komparator	Alglukozydaza alfa (Myozyme®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [5]. <i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem, dla ocenianej interwencji poszukiwano również badań bez grupy kontrolnej (eksperymentalnych, obserwacyjnych)</i>

Obszar	Definicja
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe związane z przeżyciem. • Punkty końcowe związane z progresją choroby Pompego (tj. konieczność stosowania wentylacji mechanicznej, unieruchomienie na wózku inwalidzkim). • Punkty końcowe związane z czynnością oddechową (np. FVC, MEP, MIP). • Punkty końcowe związane ze sprawnością motoryczną i siłą mięśni (np. 6MWT, HHD, GMFM-88, GSGC). • Punkty końcowe związane z oceną kardiologiczną (np. masa LV z-score). • Punkty końcowe związane z jakością życia (np. SF-12, EQ-5D-5L). • Punkty końcowe związane z nasileniem choroby Pompego (np. R-PACT, PGIC, PDSS, PDIS). • Wyniki badań laboratoryjnych (HEX4, CK, AIAT, AspAT, LDH). • Bezpieczeństwo terapii. • Przeciwciała anty-glukozydaza.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne (randomizowane, nierandomizowane, w tym bez grupy kontrolnej). • Badania obserwacyjne (dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej). • Przeglądy systematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania przeprowadzone u ludzi. • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim. • Publikacje pełnotekstowe, materiały konferencyjne (abstrakty, postery), raporty z badań klinicznych.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których stosowano zmodyfikowany schemat dawkowania, niezgodny z aktualną ChPL interwencji i komparatora. • Badania, w których nie podano informacji o rodzaju i/lub sposobie dawkowania enzymatycznej terapii zastępczej (ERT). • Badania, w których oceniano wyłącznie farmakokinetykę i/lub farmakodynamikę ERT. • Opisy pojedynczych przypadków. • Badania, w których celem była ocena przydatności klinicznej markerów lub opis charakterystyki/pacjentów rodzin z chorobą Pompego bez możliwości oceny klinicznych efektów terapii. • Przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu.

2.3. Wyszukiwanie badań

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

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

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

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

2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

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

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - CDSR (The Cochrane Database of Systematic Reviews),
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *European Study Group on Lysosomal Disease*,
 - *British Inherited Metabolic Disease Group*,
 - *Society for Inherited Metabolic Disorders*,
 - *The Garrod Association*,
 - *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*,
 - *National Society of Genetic Counsellors*,
- Strony producentów leków (Sanofi Genzyme),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 16 maja 2022 roku i zaktualizowano 26 października 2022 r. oraz w 24 listopada 2022 r. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, Risk of Bias) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [6]. Pozwala ona określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach (i innych źródłach), ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od wyników uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [6].

Ocenę wiarygodności badań obserwacyjnych przeprowadzono w oparciu o skalę NICE [7]. Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wieloośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia

i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

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

2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (■■■■■■■■■■) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.3). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez drugiego analityka (■■■■■■■■■■).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych i raportów, które uzupełniano dodatkowymi danymi pochodzącymi z innych źródeł (abstrakty, postery). W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych. W tabelach z wynikami każdorazowo podawano źródło danych.

2.6. Analiza statystyczna

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

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ilorazu szans (OR, *odds ratio*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano jedynie w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano bezwzględną różnicę ryzyka (RD, *risk difference*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci wartości średniej lub w postaci median z dostępną w badaniach miarą rozrzutu. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p i/lub oszacowanych parametrów względnych. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI, *confidence interval*). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych oraz wartości p zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

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

Mając na uwadze fakt, że choroba Pompego należy do schorzeń ultra-rzadkich, w przypadku którego utrudnione jest prowadzenie wiarygodnych badań klinicznych (trudności w rekrutacji odpowiedniej liczby pacjentów do badania) o wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, w ramach niniejszej analizy wnioskowano o istotnej statystycznie zależności, gdy wartość co najmniej jednego parametru (względnego lub bezwzględnego) wskazywała na istotność statystyczną.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0)
- Curve Snap v. 1.1 (program do odczytywania danych z wykresów).

3. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 3 525 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu duplikatów w dalszej analizie uwzględniono 2 784 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w związku z czym do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 335 pozycji.

Kryteria włączenia spełniły łącznie 3 badania (53 publikacje), w tym:

- 1 badania randomizowane: **COMET** (23 publikacje)
- 1 badanie z trzema kohortami, w tym jedną z randomizacją: **mini-COMET** (16 publikacji)
- 1 badanie jednoramienne **NEO1** z fazą przedłużoną **NEO-EXT** (23 publikacje).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego, spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 1) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 3). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks E).

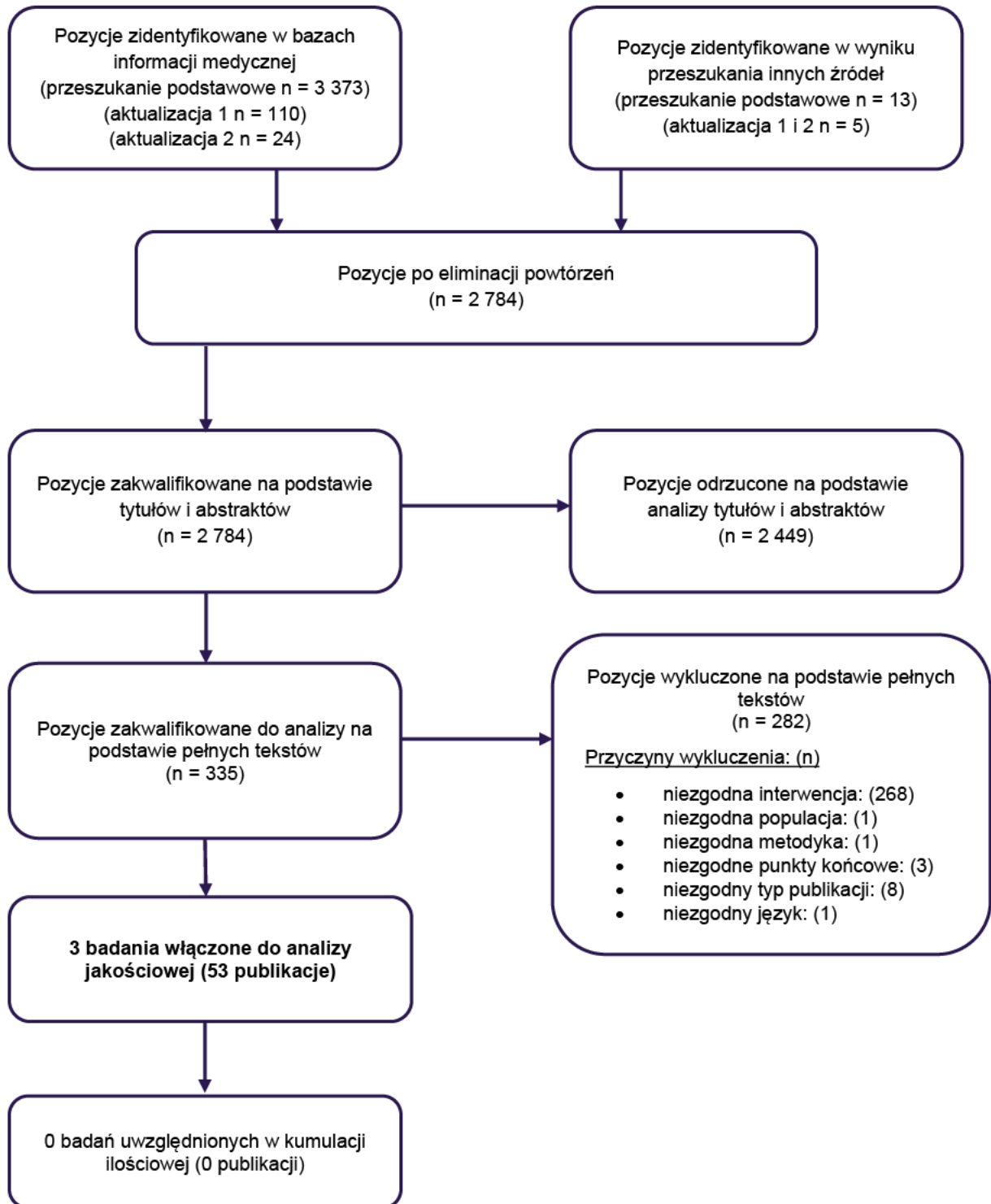
Tabela 3.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Berger 2021	Abstrakt do badania COMET	[8]
	Clemens 2020	Abstrakt do badania COMET	[9]
	Diaz-Manera 2021	Pełnotekstowa publikacja główna do badania COMET	[10]
	Diaz-Manera 2021a	Abstrakt do badania COMET	[11]
	Diaz-Manera 2022	Abstrakt do badania COMET, mini-COMET i NEO1/NEO-EXT	[12]
	Dimachkie 2020	Abstrakt do badania COMET	[13]
	EMA 2022	Raport EMA dla produktu leczniczego Nexviadyme®	[14]
	EU-CTR 2016-000942-77	Raport EU CT do badania COMET	[15]
	FDA 2021	Raport FDA dla produktu leczniczego Nexviadyme®	[16]
COMET	Kishnani 2020	Abstrakt do badania COMET	[17]
	Kishnani 2021	Abstrakt do badania COMET	[18]
	Kishnani 2022	Abstrakt do badania COMET, mini-COMET i NEO1/NEO-EXT	[19]
	Kushlaf 2021	Abstrakt do badania COMET	[20]
	Ladha 2017	Abstrakt do badania COMET	[21]
	Mozaffar 2022	Abstrakt do badania COMET, NEO i LOTS ^a	[22]
	NCT02782741	Raport CT do badania COMET	[23]
	NICE 2022	Raport NICE dla produktu leczniczego Nexviadyme®	[24]
	Pollissard 2021	Abstrakt do badania COMET	[25]
	Schooser 2021	Abstrakt do badania COMET	[26]
	Schooser 2022	Abstrakt do badania COMET	[27]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.	
	Schoser 2022a	Abstrakt do badania COMET	[28]	
	Straub 2017	Abstrakt do badania COMET	[29]	
	Toscano 2022	Abstrakt do badania COMET	[30]	
Mini-COMET	Chien 2019	Abstrakt do badania Mini-COMET	[31]	
	Davison 2021	Abstrakt do badania Mini-COMET	[32]	
	Diaz-Manera 2022	Abstrakt do badania COMET, mini-COMET i NEO1/NEO-EXT	[12]	
	EMA 2022	Raport EMA dla produktu leczniczego Nexviadyme®	[14]	
	EU-CTR 2016-003475-21	Raport EU CT do badania Mini-COMET	[33]	
	FDA 2021	Raport FDA dla produktu leczniczego Nexviadyme®	[16]	
	Hug 2019	Abstrakt do badania Mini-COMET	[34]	
	Kishnani 2020	Abstrakt do badania Mini-COMET	[35]	
	Kishnani 2020a	Abstrakt do badania Mini-COMET	[36]	
	Kishnani 2022	Abstrakt do badania COMET, mini-COMET i NEO1/NEO-EXT	[19]	
	Kronn 2019	Abstrakt do badania Mini-COMET	[37]	
	Kronn 2021	Abstrakt do badania Mini-COMET	[38]	
	Kronn 2022	Abstrakt do badania Mini-COMET	[39]	
	NICE 2022	Raport NICE dla produktu leczniczego Nexviadyme®	[24]	
	NCT03019406	Raport CT do badania Mini-COMET	[40]	
	Prakalapakorn 2021	Abstrakt do badania Mini-COMET	[41]	
	NEO1 / NEO-EXT	Carlier 2021	Abstrakt do badania NEO-EXT	[42]
		Dimachkie 2019	Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[43]
		Dimachkie 2019a	Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[44]
		Dimachkie 2019b	Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[45]
Dimachkie 2020		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[46]	
Dimachkie 2020a		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[47]	
Dimachkie 2020b		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[48]	
Dimachkie 2022		Pełnotekstowa publikacja główna do badania NEO-EXT	[49]	
EMA 2022		Raport EMA dla produktu leczniczego Nexviadyme®	[14]	
FDA 2021		Raport FDA dla produktu leczniczego Nexviadyme®	[16]	
Gilbert 2021		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[50]	
Kishnani 2022		Abstrakt do badania COMET, mini-COMET i NEO1/NEO-EXT	[19]	
Ladha 2016		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[51]	
NICE 2022		Raport NICE dla produktu leczniczego Nexviadyme®	[24]	
Pena 2016		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[52]	
Pena 2016a		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[53]	
Pena 2019		Pełnotekstowa publikacja główna do badania NEO1	[54]	
Schoser 2018		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[55]	
Schoser 2019		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[56]	
Schoser 2019a		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[57]	
Schoser 2020		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[58]	
Schoser 2020a		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[59]	
Trivedi 2016		Abstrakt do badań NEO1 i NEO-EXT	[60]	

Pogrubieniem oznaczono główne źródła dla ekstrakcji danych z badań.
a) Badanie kliniczne fazy III dla porównania alglukozydazy alfa z placebo.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodny z PRISMA



4. Charakterystyka badań

COMET

Badanie COMET zaprojektowano jako wielośrodową, prospektywną, podwójnie zaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną fazy III (podtyp wg AOTMiT IIA). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nowej rekombinowanej kwaśnej glukozydazy – awalglukozydazy alfa (AVGL) – ze straszą wersją enzymu – alglukozydazą alfa (ALGL). Badanie składało się z dwóch okresów: 49-tygodniowej fazy głównej i następującej po niej fazy przedłużonej, trwającej do 145 tygodnia (Rysunek 2).

Do badania kwalifikowano pacjentów 1) w wieku co najmniej 3 lat, 2) z rozpoznaniem choroby Pompego, potwierdzonym oznaczeniem aktywności GAA i/lub badaniami molekularnymi genu *GAA*, 3) uprzednio nieleczonych i 4) którzy byli w stanie wykonać badanie spirometryczne celem oznaczenia natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) w pozycji pionowej z wynikiem 30–85% przewidywanej normy oraz przejść co najmniej 40 m bez zatrzymywania się i bez korzystania z urządzeń wspomagających chodzenie.

Z badania wykluczano pacjentów z 1) hipertrofią serca, spowodowaną chorobą Pompego, 2) wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej (nieinwazyjna była dopuszczalna), 3) poruszających się na wózku inwalidzkim, 4) z inną niż choroba Pompego klinicznie istotną chorobą narządową, 5) uprzednio lub obecnie stosujących terapię indukującą tolerancję immunologiczną.

Randomizację badania przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, *interactive response technology*) i ze stratyfikacją ze względu na wyjściowy przewidywany FVC w % w pozycji pionowej (<55% lub ≥55%), płeć, wiek (<18 lat lub ≥18 lat) i region geograficzny dla pacjentów w wieku co najmniej 18 lat (Japonia lub nie-Japonia). W ramieniu interwencji pacjenci otrzymywali awalglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg masy ciała, dożylnie, co 2 tygodnie, natomiast w grupie kontrolnej – alglukozydazę alfa w tym samym schemacie dawkowania. Po zakończeniu fazy głównej, pacjentom z grupy kontrolnej zamieniono leczenie na awalglukozydazę alfa, przy czym pacjentom nie ujawniono ich pierwotnej alokacji do grup.

Randomizacji poddano 100 pacjentów z późną postacią choroby Pompego, z czego 51 przydzielono do grupy interwencji, a 49 – do komparatora. Wyjściowa demografia i charakterystyka były porównywalne pomiędzy grupami (Tabela 4) i reprezentatywne dla pacjentów z późną postacią choroby Pompego. Nieznaczące różnice w charakterystyce dotyczyły pochodzenia etnicznego chorych.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu była zmiana przewidywanego FVC w % w 49. tyg. względem wartości wyjściowych, drugorzędowo natomiast oceniano zmianę względem wartości wyjściowej:

- wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT, *six minute walk test*),

- siły mięśni wdechowych i wydechowych na podstawie przewidywanego maksymalnego ciśnienia wdechowego (MIP, *maximum inspiratory pressure*) i wydechowego (MEP, *maximum expiratory pressure*),
- siły mięśni kończyny dolnej z wykorzystaniem dynamometru ręcznego (HHD, *hand-held dynamometry*),
- funkcji motorycznych na podstawie szybkiego testu funkcji motorycznych (QMFT, *quick motor function test*)
- jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-12 (*12-items short-form*) dla komponenty fizycznej (PCS, *physical component score*) oraz mentalnej (MCS, *mental component score*)
- bezpieczeństwo.

Ponadto w badaniu oceniono również:

- funkcje motoryczne na podstawie testów GSGC (*Gait, Stair, Gower's Maneuver and Chair*) oraz GMFM-88 (*Gross Motor Function Measure-88*),
- siłę mięśni kończyny górnej z wykorzystaniem HHD,
- jakość życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D
- nasilenie objawów choroby z wykorzystaniem skal: R-PACT (*Rasch-built Pompe-specific Activity Scale*), PGIC (*Patient Global Impression of Change*), PDSS (*Pompe Disease Symptom Scale*), PDIS (*Pompe Disease Impact Scale*),
- biomarkery laboratoryjne:
 - kinazę kreatynową (CK) w surowicy jako biomarker nasilenia uszkodzenia mięśni,
 - tetrasacharyd glukozy (HEX4) w moczu jako biomarker klirensu glikogenu w mięśniach szkieletowych,
 - aminotransferazę alaninową (AlAT) i asparaginową (AspAT), będące biomarkerem uszkodzenia komórek wątroby i mięśni (definicje Rozdz. Aneks C).

W badaniu zastosowano hierarchię testowania hipotez. W pierwszej kolejności testowano hipotezę *non-inferiority* dla pierwszorzędnego punktu końcowego, a w przypadku jej potwierdzenia – testowano hipotezę *superiority*, zgodnie z hierarchią testowania. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną analizą zgodną z intencją leczenia (mITT, *modified intention to treat*), tj. u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden wlew (częściowy lub całkowity) przypisanej terapii. Dodatkowe analizy wrażliwości dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono również w populacji zgodnej z protokołem leczenia (PP, *per protocol*).

W grupie interwencji zastosowano awalglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg masy ciała, dożylnie co 2 tygodnie, natomiast w grupie komparatora – alglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg masy ciała, dożylnie co 2 tyg. Okres leczenia wynosił 49 tyg., a po jego zakończeniu pacjenci mieli możliwość kontynuacji leczenia awalglukozydazą alfa (niezależnie od wcześniejszej randomizacji) w dawce 20 mg/kg, dożylnie co 2 tyg. przez maksymalnie 145 tyg. (Rysunek 2).

Badanie COMET cechuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego w oparciu o narzędzie RoB2 (Tabela 5).

Rysunek 2.
Schemat badania COMET



Tabela 4.
Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu COMET

Cecha	AVGL (N = 51)	ALGL (N = 49)
Postać wczesna/późna (%)	0%/100%	0%/100%
Wcześniejsze leczenie ERT (%)	0%	0%
Rasa: Azjaci / Czarna / Biała	6%/2%/92%	0%/4%/96%
Płeć męska (%)	53%	51%
Wiek w momencie rozpoczęcia badania, średnia (zakres)	46,0 (16–78)	50,3 (20–78)
Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (zakres)	32,9 (4–66)	37,7 (6–73)
Przewidywany FVC w % w pozycji wyprostowanej, średnia (zakres)	62,5 (32,1–84,8)	61,6 (39,3–84,5)
6MWT w metrach, średnia (zakres)	399,3 (118,0–630,0)	378,1 (138,0–592,0)
Stężenie HEX4 w moczu w mmol/mol kreatyniny, średnia (zakres)	12,7 (3,0–48,0)	8,7 (2,0–25,3)
Stężenie kinazy kreatynowej w surowicy w IU/l, średnia (zakres)	739,9 (158,0–3128,0)	566,4 (66,0–2545,0)

Tabela 5.
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu COMET na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Ogólne ryzyko błędu
Proces randomizacji	Odstępstwa od interwencji	Brakujące dane	Pomiar punktu końcowego	Selekcja wyniku	
Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

MINI-COMET

Badanie Mini-COMET zaprojektowano jako wielośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy II, składające się z trzech kohort: C1, C2 oraz C3 z randomizacją (podtyp wg AOTMiT IID / IIA), mające na celu ocenę bezpieczeństwa, farmakokinetyki oraz wstępnej skuteczności awalglukozydazy alfa u pacjentów <18 lat

z postacią wczesną choroby Pompego, u których leczenie awalglukozydazą alfa wiązało się z uzyskaniem suboptymalnej odpowiedzi (C3) lub w jego trakcie nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego (C1, C2).

Najważniejsze kryteria włączenia do badania obejmowały: 1) potwierdzone rozpoznanie niedoboru kwaśnej α -1,4-glukozydazy, 2) wiek <18 lat, 3) objawy ze strony serca w czasie postawienia diagnozy, 4) regularne leczenie awalglukozydazą alfa w stabilnej dawce przez minimum 6 mies. przed przystąpieniem do badania, 5) udokumentowane dowody na pogorszenie stanu klinicznego lub suboptymalnej odpowiedzi dla przynajmniej jednego parametru związanego z chorobą Pompego, tj. czynności oddechowej (C1–C3), motorycznej (C1–C3) i/lub serca (C1, C2) lub rozwój ptozy (C3). Do badania nie włączano pacjentów o 1) wysokim mianie przeciwciał anti-awalglukozydaza, 2) z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych na awalglukozydazę, 3) uczestniczących w innych badaniach klinicznych, w tym ACT14132 w przeszłości, 4) z istotną klinicznie inną chorobą narządową oraz 5) stosujących niedozwolone protokołem leczenie.

Pacjenci kohorty C1 oraz C2 otrzymywali awalglukozydazę alfa odpowiednio w dawce 20 mg/kg masy ciała lub 40 mg/kg masy ciała, dożylnie, co 2 tyg., przez 6 mies. Z kolei pacjentów kohorty C3 randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia interwencji, otrzymującego awalglukozydazę alfa w maksymalnej tolerowanej dawce z kohort C1 i C2 (40 mg/kg) lub kontrolnego, w ramach którego podawano dotychczasową, stabilną dawkę awalglukozydazy alfa. Randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi i stratyfikacją ze względu na płeć. Po zakończeniu fazy głównej badania, dostępna była dla pacjentów faza przedłużona, trwająca maksymalnie 3 lata, w której stosowano awalglukozydazę alfa w dawce 40 mg/kg masy ciała co 2 tyg. (Rysunek 3).

Do kohorty C1 włączono 6 pacjentów w wieku 2–11 lat, do kohorty C2 – 5 pacjentów w wieku 1–12 lat, natomiast do kohorty C3 – łącznie 11 pacjentów w wieku 4–10 lat. W dotychczas opublikowanych materiałach nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki wyjściowej badanej próby (Tabela 6).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, *treatment-emergent adverse events*), ciężkich TEAE, AE specjalnego zainteresowania oraz reakcji związanych z wlewem w 25 tyg. terapii. W ramach II-rzędowych oraz innych punktów końcowych oceniano odpowiedź na przeciwciała anti-glukozydaza, parametry farmakokinetycznych oraz zbierano wstępne dane m.in. dotyczące skuteczności terapii w zakresie sprawności motorycznej, oceny kardiologicznej, nasilenia opadania powieki, czynności płuc, jakości życia.

Dotychczas opublikowane wyniki obejmowały aspekty związane z:

- sprawnością motoryczną na podstawie wyników testów i skal: GMFM-88, Pompe-PEDI oraz QMFT,
- oceną kardiologiczną, tj. masą lewej komory serca na podstawie badania echokardiograficznego (LVM z-score),

- oceną nasilenia ptozy (opadnięcia powiek), mierzonej odległością od górnej powieki do: dolnej powieki (IPFD, *interpalpeberal fissure distance*), refleksu światła na rogówce (MRD-1, *margin reflex distance*) oraz źrenicy (MPD, *margin pupil distance*),
- nasileniem uszkodzenia mięśni na podstawie surogatu, jakim jest stężenie kinazy kreatynowej (CK) w surowicy.

Skuteczność i bezpieczeństwo analizowano w zgodzie ze zmodyfikowaną analizą zgodną z intencją leczenia (mITT, *modified intention to treat*), tj. u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden wlew przypisanej terapii, a dodatkowym warunkiem w przypadku analizy skuteczności było posiadanie wyjściowego wyniku dla analizowanego parametru. W odniesieniu do kohorty z randomizacją, autorzy badań nie przeprowadzali formalnych testów statystycznych dla określenia istotności różnicy w grupach.

Wiarygodność badania w przypadku kohort bez randomizacji (C1 i C2) była wysoka, badanie uzyskało bowiem 7 na 8 możliwych punktów w skali NICE. Powodem braku maksymalnej liczby punktów był brak podania informacji o konsekwentnym doborze pacjentów do badania. W odniesieniu do randomizowanej kohorty (C3), w ramach oceny ryzyka błędu systematycznego zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w domenie pomiaru punktu końcowego, wynikające z braku zaślepienia (Tabela 7).

Rysunek 3.
Schemat badania mini-COMET



Tabela 6.
Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu mini-COMET

Cecha	AVGL C1 (N = 6)	AVGL C2 (N = 5)	AVGL C3 (N = 5)	ALGL C3 (N = 6)
Postać wczesna/późna (%)	100%/0%	100%/0%	100%/0%	100%/0%
Wcześniejsze leczenie ERT (%)	100%	100%	100%	100%
Rasa: Azjaci / Czarna / Biała	50%/0%/50%	60%/0%/40%	40%/0%/60%	0%/33%/67%
Wiek w momencie rozpoczęcia badania, średnia (SD)	7,6 (3,4)	8,1 (4,1)	6,9 (2,7)	4,7 (3,2)

Cecha	AVGL C1 (N = 6)	AVGL C2 (N = 5)	AVGL C3 (N = 5)	ALGL C3 (N = 6)
Wiek w momencie wystąpienia objawów	-	-	-	-
Przewidywany FVC w % w pozycji wyprostowanej	-	-	-	-
6MWT w metrach	-	-	-	-
Stężenie HEX4 w moczu w mmol/mol kreatyniny	-	-	-	-
Stężenie kinazy kreatynowej w surowicy w IU/l	-	-	-	-

Tabela 7.
Skrócona ocena wiarygodności badania mini-COMET

Ocena ryzyka błędu systematycznego dla kohorty 3 (C3)						Ocena NICE dla kohort 1 i 2 (C1, C2)
Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Ogólne ryzyko błędu	
Proces randomizacji	Odstępstwa od interwencji	Brakujące dane	Pomiar punktu końcowego	Selekcja wyniku		
Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Pewne zastrzeżenia	7/8

NEO1/NEO-EXT

Badanie NEO1 zaprojektowano jako wielośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy I (podtyp IID wg AOTMiT), mające na celu identyfikację dawki terapeutycznej, charakterystykę farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz ocenę tolerancji i bezpieczeństwa awalglukozydazy alfa, jak również wstępną ocenę jej skuteczności klinicznej u dorosłych pacjentów z późną postacią choroby Pompego.

Do badania kwalifikowano pacjentów 1) w wieku co najmniej 18 lat, 2) z potwierdzonym niedoborem aktywności kwaśnej α -1,4-glukozydazy i/lub obecnością obydwu zmutowanych alleli genu GAA w badaniu molekularnym, 3) bez oznak hipertrofii serca, 4) z możliwością przejścia co najmniej 50 m bez zatrzymywania się i/lub korzystania z urządzeń wspomagających chodzenie, 5) z FVC co najmniej 50% przewidywanej normy. Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. pacjentów: 1) korzystających z wózka inwalidzkiego, 2) lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej, 3) otrzymujących leki eksperymentalne, 4) z inną istotną klinicznie chorobą narządową lub przeciwwskazaniami do obrazowania rezonansem magnetycznym oraz 5) z uzasadnionym podejrzeniem reakcji alergicznej na awalglukozydazę. Do badania włączano pacjentów niezależnie od wcześniejszego leczenia alglukozydazą alfa.

Łącznie do badania zakwalifikowano 24 pacjentów, których podzielono na mniejsze podgrupy ze względu na status uprzedniego leczenia alglukozydazą alfa (nieleczeni – *treatment-naive* oraz uprzednio leczeni co najmniej 9 mies. – *switch*) oraz stosowaną w badaniu dawkę awalglukozydazy alfa (5, 10, 20 mg/kg masy ciała co 2 tyg.) – łącznie 6 podgrup. Średni wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił ok. 45 lat w przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych i 47 lat dla pacjentów uprzednio leczonych (zakres wieku chorych w badaniu wyniósł 19,8–78,3 roku). Ze względu na małą liczbę pacjentów w poszczególnych podgrupach, wnioskowanie nt. porównywalności charakterystyk wyjściowych jest znacząco utrudnione (Tabela 8).

Jako I-rzędowy punkt końcowy analizowano bezpieczeństwo, a dodatkowo ocenie podlegały także parametry farmakodynamiczne i farmakokinetyczne oraz wstępna skuteczność w oparciu o dane dotyczące czynności oddechowej (% przewidywanego FVC, MEP, MIP), sprawności motorycznej (6MWT, GSGC, QMFT, HHD, GMFM-88) oraz jakości życia (PedsQoL). Skuteczność analizowano w populacji FAS (*full-analysis set*), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden pełny wlew awalglukozydazy alfa, natomiast bezpieczeństwo – w populacji SAS (*safety analysis set*), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden pełny lub częściowy wlew awalglukozydazy alfa.

Okres leczenia w badaniu NEO1 wynosił 24 tyg. (tydz. 1 – 25), przy czym po jego zakończeniu pacjenci mogli przystąpić do fazy przedłużonej (NEO-EXT), dla której planowany okres obserwacji wynosi do 8 lat. Do chwili obecnej opublikowano dane do 6,5 lat stosowania terapii. W pierwszej części fazy przedłużonej, pacjenci kontynuowali otrzymywanie awalglukozydazy alfa zgodnie z dawką otrzymywaną w fazie głównej. Po 104–156 tyg. u wszystkich pacjentów dawkę ujednolicono do 20 mg/kg masy ciała co 2 tyg. Ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie wyników uwzględniono wyłącznie dane dla dawki dopuszczalnej do stosowania (zgodnie z ChPL).

Wiarygodność badania oceni 7 na 8 możliwych punktów w skali NICE, a powodem obniżenia oceny był brak informacji o konsekwentnym doborze próby.

Rysunek 4.
Schemat badania NEO1/NEO-EXT

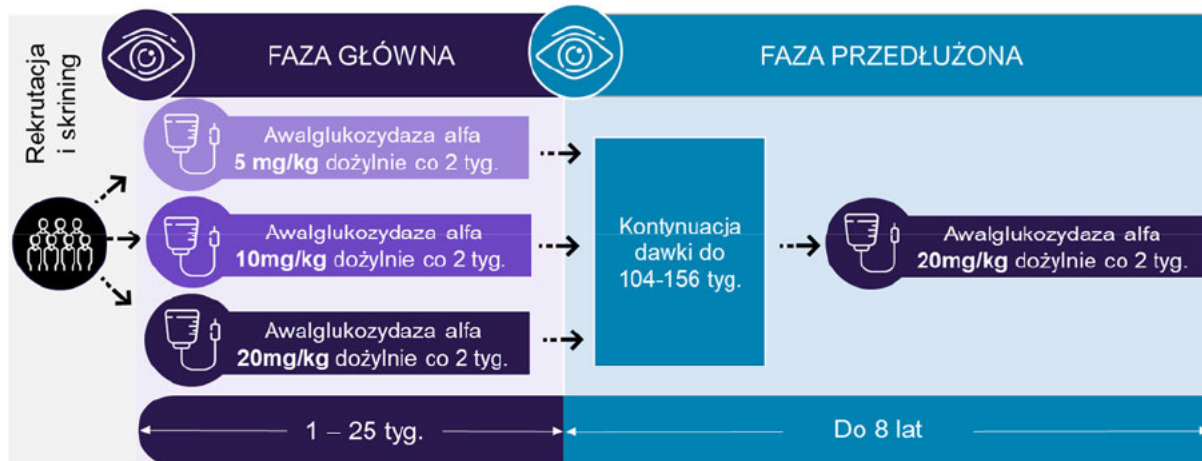


Tabela 8.
Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu NEO1/NEO-EXT

Cecha	Uprzednio nieleczeni			Uprzednio leczeni		
	5 mg/kg (N = 4)	10 mg/kg (N = 3)	20 mg/kg (N = 3)	5 mg/kg (N = 4)	10 mg/kg (N = 4)	20 mg/kg (N = 6)
Postać wczesna/późna (%)	0%/100%	0%/100%	0%/100%	0%/100%	0%/100%	0%/100%
Wcześniejsze leczenie ERT (%)	0%	0%	0%	100%	100%	100%
Rasa: Azjaci / Czarna / Biała	0%/0%/100%	67%/0%/33%	0%/0%/100%	0%/0%/100%	0%/25%/75%	0%/0%/100%

Cecha	Uprzednio nieleczeni			Uprzednio leczeni		
	5 mg/kg (N = 4)	10 mg/kg (N = 3)	20 mg/kg (N = 3)	5 mg/kg (N = 4)	10 mg/kg (N = 4)	20 mg/kg (N = 6)
Wiek w momencie rozpoczęcia badania, średnia (SD)	55,8 (14,7)	26,0 (8,2)	49,1 (25,6)	50,6 (13,9)	47,2 (12,1)	43,8 (17,1)
Wiek w momencie wystąpienia objawów	-	-	-	-	-	-
Przewidywany FVC w % w pozycji wyprostowanej	62,5 (13,6)	83,6 (26,1)	63,7 (16,3)	77,4 (11,5)	86,0 (20,2)	-
6MWT w metrach	366,0 (124,1)	506,7 (35,1)	502,7 (125,0)	332,5 (107,1)	484,0 (151,1)	483,2 (134,6)
Stężenie HEX4 w moczu w mmol/mol kreatyniny	-	-	-	-	-	-
Stężenie kinazy kreatynowej w surowicy w IU/l	-	-	-	-	-	-

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Wyniki badania COMET

5.1.1. Czynność oddechowa

Wyniki badania COMET potwierdziły, że awalglukozydaza alfa jest terapią nie gorszą od alglukozydazy alfa w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, jakim była zmiana względem wartości wyjściowych przewidywanego FVC (zarówno w populacji ITT, jak i PP). Hipoteza o wyższości awalglukozydazy alfa nie została potwierdzona w oparciu o zmianę LSM względem wartości wyjściowej, odnotowano jednak numeryczną przewagę interwencji nad komparatorem (MD = 2,43 [-0,13; 4,99]; Tabela 9, Wykres 2). Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości dla tego punktu końcowego były spójne (Rozdz. C.1, Tabela 50), przy czym w przypadku analizy statystycznej z wykorzystaniem testu Wilcozona-Manna-Whitneya z imputacją brakujących danych wskazywała na istotną statystycznie przewagę awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą alfa (MD = 2,93 [0,61; 5,25], p dla hipotezy *superiority* = 0,0174). Z kolei analiza statystyczna w ujęciu Bayesowskim wykazała, iż awalglukozydaza alfa jest lepszą terapią od alglukozydazy alfa z 97-procentowym prawdopodobieństwem (Tabela 9).

Wykazano ponadto istotny statystycznie, wyższy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano istotną klinicznie poprawę przewidywanego FVC o przynajmniej 5% (OR =2,52 [1,08; 5,86]; p = 0,032) oraz wyższy odsetek z bezwzględną poprawą FVC o 1,7 pp., 2 pp. oraz 4 pp. (Wykres 1, Tabela 10). Wartości te mają charakter poprawy istotnej klinicznie.

W badaniu przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na wiek, płeć, region geograficzny, wyjściowy przewidywany FVC, wyjściowy 6MWT oraz wyjściowe korzystanie z pomocy w chodzeniu i czasu trwania choroby. W wyniku przeprowadzonych analiz w warstwach nie stwierdzono interakcji (wartość $p > 0,05$) pomiędzy podgrupami (Tabela 11, Wykres 3).

Tabela 9.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany czynności oddechowej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p*	Ref.	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*			
Zmiana przewidywanego FVC w %	mITT	51	2,89 (0,88)	49	0,46 (0,93)	2,43 [-0,13; 4,99]	0,0074 ^a	[10]
							0,063 ^b	[10]
		49	3,0 (6,8) ^c	43	-0,0 (5,8) ^c	3,00 [0,43; 5,57]^c	-	[16]
		51	-	49	-	2,44 [-0,07; 5,02] ^d	-	[14]
	PP	46	2,87 (0,93)	39	0,19 (1,02)	2,69 [-0,06; 5,44]	0,0076 ^a	[10]
						0,0555 ^b	[10]	

Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p*	Ref.
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*		
Zmiana przewidywanego MIP w %	49	8,70 (2,09) ^d	47	4,29 (2,19) ^d	4,40 [-1,63; 10,44] ^e	0,15	[10, 16]
	51	-0,29 (3,84) ^e	49	-2,87 (4,04) ^e	2,58 [-8,54; 13,71] ^f	0,6451	[14]
Zmiana przewidywanego MEP w %	49	10,89 (2,84) ^d	47	8,38 (2,96) ^d	2,51 [-5,7; 10,73] ^e	0,55	[10, 16]
	51	2,39 (4,00) ^e	49	5,00 (4,20) ^e	-2,61 [-14,22; 9,00] ^f	0,6557	[14]

*Wartość raportowana przez autorów badania. OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.

a) Hipoteza *non-inferiority*.

b) Hipoteza *superiority*.

c) Wyniki raportowane w raporcie FDA jako średnia (SD), MD – obliczenia własne.

d) Wynik analizy w ujęciu Bayesowskim, prezentowany jako różnica średnich (MD) z 95-procentowym przedziałem wiarygodności (95% CrI).

Prawdopodobieństwo AVGL bycia lepszą terapią od ALGL wynosiło 97% (różnica >1% w FVC – prawdopodobieństwo 87%, różnica >2% – 63%)

e) Wyniki analizy post-hoc, wykluczającej pacjentów z нефизиologicznymi wartościami wyjściowymi MEP i MIP.

f) Analiza ITT.

Tabela 10.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie poprawy czynności oddechowej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]		
Poprawa przewidywanego FVC w %						
Poprawa FVC w % $\geq 15\%$	10/51 (20)	3/49 (6)	3,47 [0,86; 13,98]	NNT = 8 [4; 146]	0,080	[10, 14]
Poprawa FVC w % $\geq 10\%$	14/51 (28)	8/49 (16)	1,78 [0,65; 4,86]	0,11 [-0,05; 0,27]	0,264	[14]
Poprawa FVC w % $\geq 5\%$	26/51 (51)	14/49 (29)	2,52 [1,08; 5,86]	5 [3; 27]	0,032	[14]
Bezwzględna poprawa FVC w %						
Poprawa FVC w % $\geq 1,7$ pp.	29/51 (57)	17/49 (35)	2,31 [1,01; 5,27]	5 [3; 32]	0,046	[14]
Poprawa FVC w % ≥ 2 pp.	29/51 (57)	16/49 (33)	2,56 [1,12; 5,85]	5 [3; 19]	0,026	[14]
Poprawa FVC w % ≥ 4 pp.	23/51 (45)	12/49 (25)	2,43 [1,02; 5,78]	5 [3; 42]	0,045	[14]

*Wartość raportowana przez autorów badania. OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Wykres 1.

Poprawa przewidywanego FVC w badaniu COMET [10]

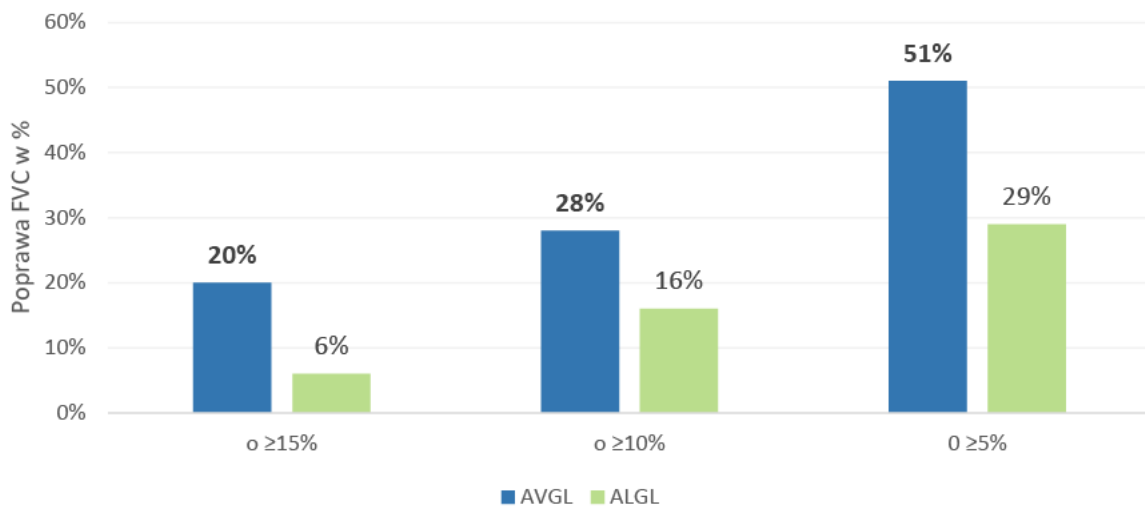
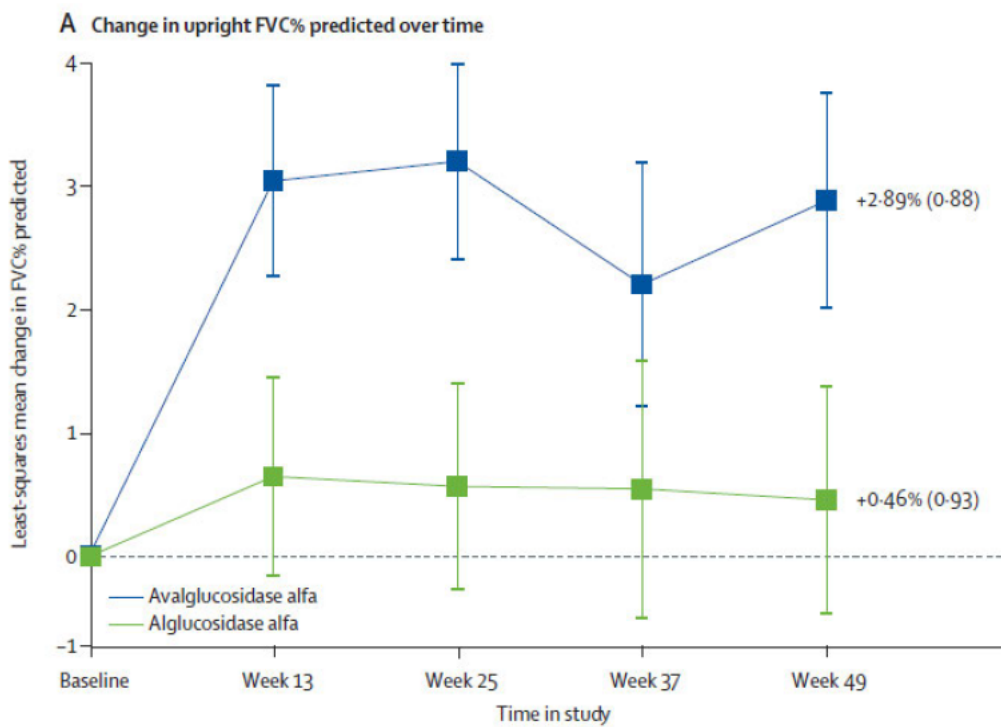


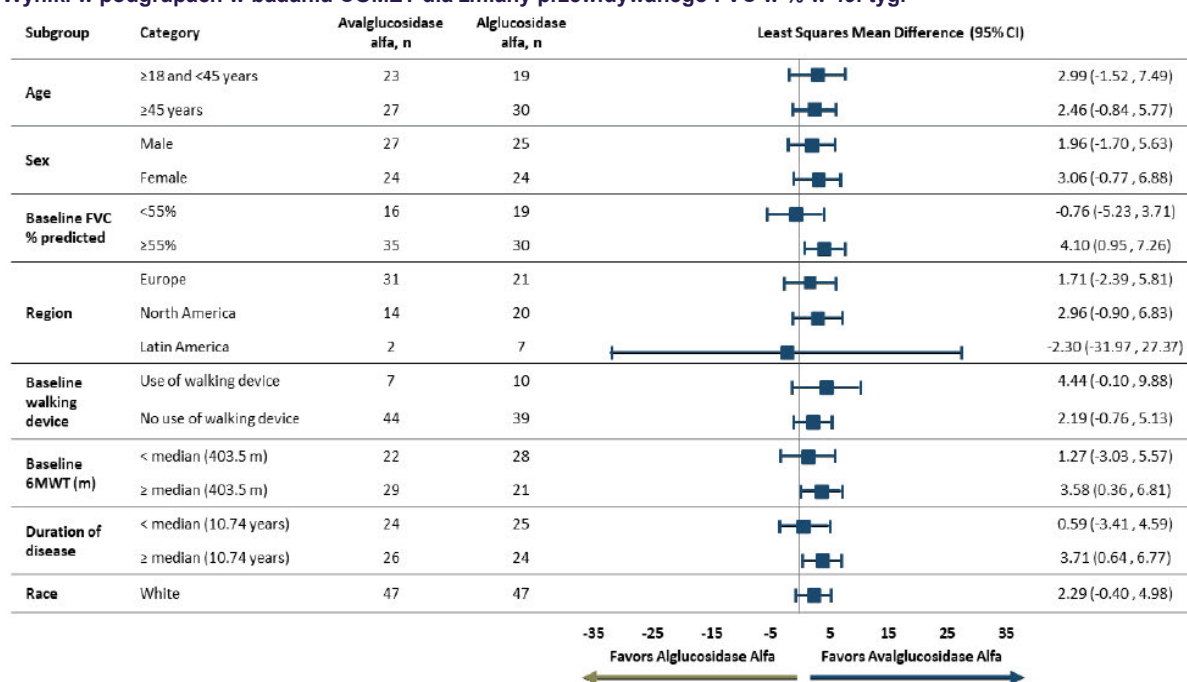
Tabela 11. Wyniki dla wybranych podgrup dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany czynności oddechowej (zmiana przewidywanego FVC w %) u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Podgrupa	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p ^a	Ref.	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*			
Wiek	18–45 lat	23	-	19	-	2,99 [-1,52; 7,49]	0,852	[10]
	≥45 lat	27	-	30	-	2,46 [-0,84; 5,77]		[10]
Płeć	Mężczyźni	27	-	25	-	1,96 [-1,70; 5,63]	0,684	[10]
	Kobiety	24	-	24	-	3,06 [-0,77; 6,88]		[10]
Wyjściowy FVC	<55%	16	-	19	-	-0,76 [-5,23; 3,71]	0,082	[10]
	≥55%	35	-	30	-	4,10 [0,95; 7,26]		[10]
Region	Europa	31	-	21	-	1,71 [-2,39; 5,81]	0,868	[10]
	Am. Pn.	14	-	20	-	2,96 [-0,90; 6,83]		[10]
	Am. Pd.	2	-	7	-	-2,30 [-31,97; 27,37]		[10]
Wyjściowa pomoc w chodzeniu	Tak	7	-	10	-	4,44 [-0,10; 9,88]	0,476	[10]
	Nie	44	-	39	-	2,19 [-0,76; 5,13]		[10]
Wyjściowy 6MWT	<403,5	22	-	28	-	1,27 [-3,03; 5,57]	0,400	[10]
	>403,5	29	-	21	-	3,58 [0,36; 6,81]		[10]
Czas trwania choroby	<10,74	24	-	25	-	0,59 [-3,41; 4,59]	0,225	[10]
	≥10,74	26	-	24	-	3,71 [0,64; 6,77]		[10]
Rasa	Biała	47	-	57	-	2,29 [-0,40; 4,98]	-	[10]

*Wartość raportowana przez autorów badania. OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.
a) Wynik p dla testu interakcji.

Wykres 2. Zmiana przewidywanego FVC w % w czasie w badaniu COMET [10]



Wykres 3.**Wyniki w podgrupach w badaniu COMET dla zmiany przewidywanego FVC w % w 49. tyg.****5.1.2. Sprawność motoryczna i siła mięśni**

Wyniki badania COMET wskazują na przewagę awałglukozydazy alfa nad alglukozydazą alfa w zakresie poprawy sprawności motorycznej na podstawie wyników testów 6MWT (MD = 30,01 [1,33; 58,69]), QMFT (MD = 2,08 [0,22; 3,95] oraz GSGC (MD = -1,31 [-2,25; -0,37]). W odniesieniu do sprawności mierzonej narzędziem GMFM-88 odnotowano istotną statystycznie poprawę w przypadku stosowania awałglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa w wymiarze E (p = 0,0475) oraz łącznie D i E (p = 0,018) w oparciu o wartości obserwowane.

W przypadku oceny siły mięśni kończyny górnej i dolnej na podstawie badania z wykorzystaniem dynamometru nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami, niemniej jednak korzystniejsze numeryczne wartości obserwowano w grupie awałglukozydazy alfa w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 12, Wykres 5). Dla wybranych zakresów ruchów (zgięcie lewego kolana, wyprost lewego łokcia) różnica w sile mięśniowej pomiędzy ocenianymi interwencjami była istotna statystycznie (Rozdz. C.1, Rysunek 5, Rysunek 6).

Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę wyniku 6MWT numerycznie był 1,5–2 razy wyższy w grupie awałglukozydazy alfa, niemniej jednak obserwowana różnica nie była istotna statystycznie (Tabela 13).

W przeprowadzonych analizach warstwowych nie stwierdzono interakcji (wartość $p > 0,05$) pomiędzy podgrupami (Tabela 14, Wykres 4).

Tabela 12.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany sprawności motorycznej i siły mięśni u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p*	Ref.
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*		
Sprawność motoryczna							
Zmiana 6MWT w metrach	51	32,21 (9,93)	49	2,19 (10,40)	30,01 [1,33; 58,69]	0,040	[10]
	48	37,9 (52,8) ^a	43	-1,7 (85,2) ^a	39,60 [10,08; 69,12]^b	0,0211	[14, 16]
Zmiana przewidywanego 6MWT w %	51	5,02 (1,54)	49	0,31 (1,62)	4,71 [0,25; 9,17]	0,0386	[10, 14]
	-	5,8 (bd) ^a	-	-0,4 (bd) ^a	6,2 [bd]	0,0157	[14]
Zmiana ogólnego wyniku QMFT w pkt	51	3,98 (0,63)	49	1,89 (0,69)	2,08 [0,22; 3,95]	0,0288	[10, 16]
	-	4,41 (bd) ^a	-	1,77 (bd) ^a	2,64 [bd]	0,02	[14]
Zmiana wyniku GMFM-88 wym. D w pkt	51	4,02 (0,89)	49	1,44 (0,95)	2,58 [-0,02; 5,18]	-	[10]
	-	4,29 (bd) ^a	-	1,77 (bd) ^a	2,52 [bd]	0,0613	[14]
Zmiana wyniku GMFM-88 wym. E w pkt	51	5,17 (0,91)	49	2,63 (0,96)	2,54 [-0,09; 5,18]	-	[10]
	-	5,33 (bd) ^a	-	2,81 (bd) ^a	2,52 [bd]	0,0475	[14]
Zmiana wyniku GMFM-88 wym. DE w pkt	-	4,81 (bd) ^a	-	2,29 (bd) ^a	2,52 [bd]	0,018	[14]
Zmiana ogólnego wyniku GSGC	51	-0,25 (0,35)	49	-1,31 (0,48)	-1,31 [-2,25; -0,37]	-	[10]
	-	-1,57 (bd)	-	-0,38 (bd)	-1,19 [bd]	0,0205	[14]
Siła mięśni							
Zmiana HHD dla kończyny dolnej w [N]	51	260,69 (46,07)	49	153,72 (48,54)	106,97 [-26,56; 240,5]	0,115	[10, 16]
Zmiana HHD dla kończyny górnej w [N]	51	173,54 (38,04)	49	109,67 (38,98)	63,87 [-44,76; 172,51]	0,2455	[10, 14]

*Wartość raportowana przez autorów badania. OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE. Kolorem jasnofioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

a) Wyniki raportowane jako średnia (SD).

b) MD – obliczenia własne.

Tabela 13.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie poprawy sprawności motorycznej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]*	RD [95% CI]		
Poprawa 6MWT o ≥ 54 m	12/51 (24)	6/49 (12)	2,09 [0,70; 6,25]	0,11 [-0,04; 0,26]	0,188	[10, 14]
Poprawa 6MWT o ≥ 37 m	18/51 (35)	12/49 (24)	1,53 [0,63; 3,74]	0,11 [-0,07; 0,29]	0,352	[14]
Poprawa 6MWT o ≥ 30 m	24/51 (47)	16/49 (33)	1,76 [0,75; 4,15]	0,14 [-0,05; 0,33]	0,195	[14]
Poprawa 6MWT o $\geq 27,5$ m	25/51 (49)	16/49 (33)	1,90 [0,81; 4,45]	0,16 [-0,03; 0,35]	0,141	[14]

*Wartość raportowana przez autorów badania. OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.

Tabela 14.

Wyniki dla wybranych podgrup dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany sprawności motorycznej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Punkt końcowy	Podgrupa	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p ^a	Ref.	
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*			
Zmiana 6MWT w metrach	Wiek	18–44 lata	23	-	19	-	40,95 [7,06; 74,83]	0,643	[10]
		≥ 45 lat	27	-	30	-	27,13 [-20,48; 74,73]		[10]
	Płeć	Mężczyźni	27	-	25	-	7,07 [-25,68; 39,81]	0,142	[10]
		Kobiety	24	-	24	-	50,22 [2,89; 97,54]		[10]
	<55%	16	-	19	-	17,32 [-38,14; 72,78]	0,611	[10]	

Punkt końcowy	Podgrupa	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p ^a	Ref.	
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*			
Wyjściowy FVC	≥55%	35	-	30	-	34,40 [-0,88; 69,67]		[10]	
	Europa	31	-	21	-	16,84 [-15,65; 49,32]		[10]	
	Region	Am. Pn.	14	-	20	-	26,15 [-39,28; 91,59]	0,802	[10]
		Am. Pd.	2	-	7	-	-18,90 [-135,01; 97,22]		[10]
Wyjściowa pomoc w chodzeniu	Tak	7	-	10	-	39,81 [-65,65; 145,28]	0,803	[10]	
	Nie	44	-	39	-	25,88 [-3,02; 54,78]		[10]	
Wyjściowy 6MWT	<403,5	22	-	28	-	46,47 [7,16; 85,79]	0,288	[10]	
	>403,5	29	-	21	-	14,26 [-30,26; 58,78]		[10]	
Czas trwania choroby	<10,74	24	-	25	-	9,40 [-32,04; 50,84]	0,225	[10]	
	≥10,74	26	-	24	-	44,56 [5,80; 83,31]		[10]	
Rasa	Biała	47	-	47	-	29,39 [-0,80; 59,58]	-	[10]	

*Wartość raportowana przez autorów badania.

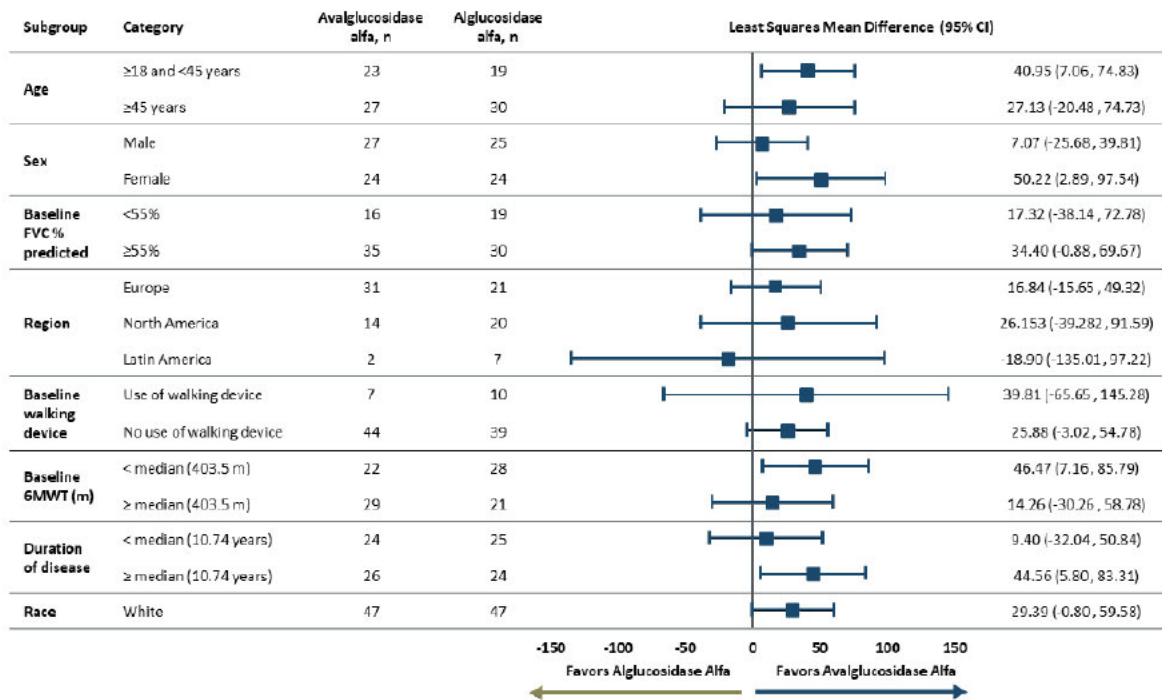
OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Kolorem zielonym oznaczono istotną statystycznie przewagę awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą.

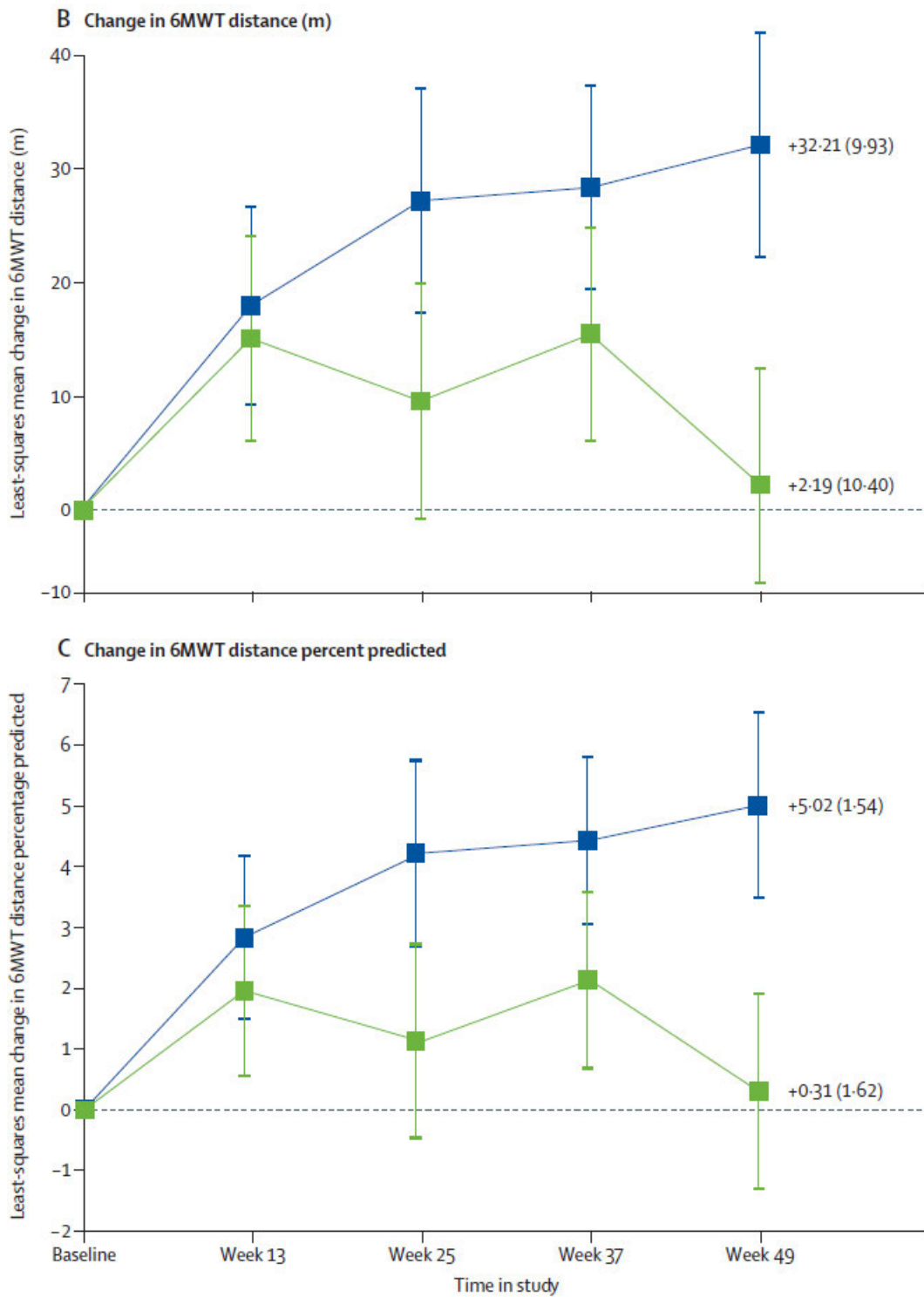
a) Wynik p dla testu interakcji.

Wykres 4.

Wyniki w podgrupach w badaniu COMET dla zmiany 6MWT w metrach w 49. tyg.



Wykres 5.
Zmiana 6MWT w czasie w badaniu COMET [10]



Blue line – avalsugosidase alfa, green line – aglucosidase alfa

5.1.3. Jakość życia

W badaniu COMET nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszami SF-12 i EQ-5D, za wyjątkiem średniej wyniku EQ-5D VAS, dla której stwierdzono istotną statystycznie przewagę awalglukozydazy alfa na alglukozydazą alfa ($p = 0,0043$) (Tabela 15).

Tabela 15.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany jakości życia u pacjentów z postacią późną (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p	Ref.	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*			
Zmiana wyniku SF-12 PCS w pkt	51	2,37 (0,99)	49	1,60 (1,07)	0,77 [-2,13; 3,67]	0,5996	[10, 16]	
Zmiana wyniku SF-12 MCS w pkt	51	2,88 (1,22)	49	0,76 (1,32)	2,12 [-1,46; 5,69]	0,2427	[10, 16]	
Zmiana wyniku EQ-5D-5L w pkt	Mobilność	51	-0,47 (0,11)	49	-0,15 (0,11)	-0,31 [-0,62; 0,00]	-	[10]
	Samoopieka	51	-0,13 (0,10)	49	0,06 (0,11)	-0,19 [-0,49; 0,10]	-	[10]
	Codzienne aktywności	51	-0,30 (0,11)	49	-0,07 (0,12)	-0,23 [-0,55; 0,08]	-	[10]
	Ból lub dyskomfort	51	-0,27 (0,11)	49	-0,29 (0,12)	0,02 [-0,32; 0,35]	-	[10]
	Niepokój lub depresja	51	-0,36 (0,09)	49	-0,33 (0,09)	-0,03 [-0,28; 0,28]	-	[10]
	Health utility values	51	-	49	-	0,03 [-0,03; 0,1]	-	[10]
	VAS	51	7,49 (1,99)	49	2,20 (2,14)	5,29 [-0,55; 11,12]	-	[10]
	-	8,8 (bd) ^a	-	-0,33 (bd) ^a	9,13 [bd]	0,0043	[14]	

*Wartość raportowana przez autorów badania. OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE. Kolorem jasnofioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE. a) Średnia (SD).

5.1.4. Nasilenie objawów choroby Pompego

W badaniu COMET zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa w zakresie poprawy raportowanego przez pacjentów nasilenia objawów choroby Pompego w kwestionariuszu PGIC w domenach codziennych aktywności (MD = 0,57 [0,08; 1,06]), objawów związanych z chorobą (MD = 0,78 [0,31; 1,25]) oraz mobilności (0,65 [0,18; 1,12]). W przypadku pozostałych domen oraz wyników kwestionariuszy R-PACT, PDSS i PDIS wyniki uzyskiwane w obydwu grupach były porównywalne (Tabela 16), natomiast u pacjentów z grupy awalglukozydazy alfa istotnie statystycznie częściej dochodziło do poprawy w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza w porównaniu z alglukozydazą alfa (Tabela 16).

Tabela 16.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany nasilenia objawów choroby Pompego u pacjentów z postacią późną (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p	Ref.
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*		
Zmiana wyniku R-PACT w pkt	51	2,55 (1,29)	49	1,49 (1,21)	1,06 [-2,52; 4,65]	-	[10]
Codzienne aktywności	51	4,97 (0,17)	49	4,40 (0,18)	0,57 [0,08; 1,06]	-	[10]

	Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p	Ref.
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*		
Zmiana wyniku PGIC w pkt	Objawy zw. z chorobą	51	5,37 (0,16)	49	4,59 (0,18)	0,78 [0,31; 1,25]	-	[10]
	Zdolność oddychania	51	4,98 (0,16)	49	4,60 (0,17)	0,39 [-0,08; 0,86]	-	[10]
	Mobilność	51	4,84 (0,16)	49	4,19 (0,17)	0,65 [0,18; 1,12]	-	[10]
Zmiana wyniku PDSS w pkt	Urwany oddech	51	-	49	-	-0,27 [-0,91; 0,36]	-	[10]
	Zmęczenie ogółem	51	-	49	-	-0,55 [-1,17; 0,06]	-	[10]
	Słabość kończyn górnych	51	-	49	-	-0,01 [-0,52; 0,51]	-	[10]
	Ból	51	-	49	-	0,02 [-0,66; 0,69]	-	[10]
	Zmęczenie i ból	51	-	49	-	-0,29 [-0,82; 0,24]	-	[10]
	Poranne bóle głowy	51	-	49	-	-0,50 [-1,15; 0,14]	-	[10]
Zmiana wyniku PDIS w pkt	Nastroj	51	-	49	-	0,14 [-0,48; 0,76]	-	[10]
	Trudności w czynnościach	51	-	49	-	-0,19 [-0,50; 0,12]	-	[10]

*Wartość raportowana przez autorów badania. OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE. Kolorem jasnioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

Tabela 17.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie poprawy nasilenia objawów choroby z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p*	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Istotna poprawa wyniku PDSS w ≥ 1 domenie	20/50 (40) ^a	9/49 (18)	2,96 [1,18; 7,42] 3,23 [bd]*	NNT = 5 [3; 24]	0,016	[30]
Istotna poprawa wyniku PDSS w ≥ 2 domenach	12/50 (24)	2/49 (4)	7,42 [1,56; 35,20] 8,28 [bd]*	NNT = 6 [4; 15]	0,009	[30]
Istotna poprawa wyniku PDSS w ≥ 3 domenach	10/50 (20)	1/49 (2)	12,00 [1,47; 97,80] 10,00 [bd]*	NNT = 6 [4; 17]	0,014	[30]
Istotna poprawa wyniku PDSS w ≥ 4 domenach	7/50 (14)	0/49 (0)	17,07 [0,95; 307,60] [bd]*	NNT = 8 [5; 26]	0,952	[30]
Istotna poprawa obydwu domen PDIS	8/50 (18)	8/49 (16)	0,98 [0,33; 2,85] 1,24 [bd]*	-0,003 [-0,148; 0,142]	0,713	[30]

*Wartość raportowana przez autorów badania. OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Istotna poprawa wyniku oznaczała spadek o $\geq 1,5$ pkt względem wartości wyjściowych w obrębie bólu, urwanego oddechu, duszności, ogólnego zmęczenia i osłabienia kończyn górnych oraz spadek o $\geq 1,0$ punkt dla porannego bólu głowy, natomiast dla PDIS – zmniejszenie o $\geq 1,5$ pkt dla nastroju oraz $\geq 1,0$ pkt dla trudności wykonywania codziennych czynności.

a) W materiałach obliczony odsetek wynosił 39%, jednak nie jest możliwe uzyskanie takiego odsetka dla 50 pacjentów. Wydaje się, że 39% odnosiło się do wszystkich zrandomizowanych pacjentów (n = 51), a nie rzeczywiście analizowanych.

5.1.5. Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniu COMET odnotowano istotną statystycznie przewagę awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą alfa w odniesieniu do zmniejszenia stężenia wszystkich analizowanych parametrów laboratoryjnych związanych z gromadzeniem glikogenu i uszkodzeniem mięśni, tj. HEX4 (MD = -3,00 [-4,96; -1,04]), kinazy kreatynowej (MD = -42,10 [-198,52; 114,52]), aminotransferazy alaninowej (MD = -12,22 [-20,84; -3,60]) i asparaginowej (MD = -12,24 [-19,39; -5,09]). Powyższe spadki przekładały się na różnice w zakresie ok. 24–43 punktów procentowych (Tabela 18).

Tabela 18.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany wyników badań laboratoryjnych u pacjentów z postacią późną (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p	Ref.	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
HEX4 w moczu	w mmol/mol kreatyniny	51	4,85 (3,38)	49	7,85 (6,15)	-3,00 [-4,96; -1,04]	-	[10]
	zmiana % wzg. <i>baseline</i>	51	-53,90 (24,03)	49	-10,76 (32,33)	-43,14 [-54,34; -31,94]	-	[10]
CK w surowicy	w IU/l	51	442,32 (411,03)	49	484,42 (387,03)	-42,10 [-198,52; 114,32]	-	[10]
	zmiana % wzg. <i>baseline</i>	51	-38,02 (24,94)	49	-14,13 (24,76)	-23,89 [-33,63; -14,15]	-	[10]
Stężenie AIAT	w IU/l	51	38,96 (20,78)	49	51,18 (23,10)	-12,22 [-20,84; -3,60]	-	[10]
	zmiana % wzg. <i>baseline</i>	51	-43,32 (24,72)	49	-9,42 (28,52)	-33,90 [-44,38; -23,42]	-	[10]
Stężenie AspAT	w IU/l	51	35,65 (14,28)	49	47,89 (21,37)	-12,24 [-19,39; -5,09]	-	[10]
	zmiana % wzg. <i>baseline</i>	51	-46,12 (20,18)	49	-13,84 (19,48)	-32,28 [-40,05; -24,51]	-	[10]

OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Kolorem jasnofioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

5.1.6. Bezpieczeństwo

W badaniu COMET nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy awalglukozydazą alfa a alglukozydazą alfa w zakresie bezpieczeństwa ogólnego, tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE), ciężkich TEAE, w tym potencjalnie związanych z leczeniem, a także zaprzestania terapii z powodu AE (Tabela 19).

Pacjenci z grupy awalglukozydazy natomiast rzadziej zaprzestawali leczenia (z jakiegokolwiek przyczyny) niż osoby z grupy alglukozydazy alfa (NNT = 10 [6; 89]). Częstość występowania reakcji nadwrażliwości, anafilaktycznych, związanych z wlewem, immunologicznych oraz specjalnego zainteresowania również była porównywalna między grupami. U żadnego pacjenta w badaniu COMET nie wystąpił zgon (Tabela 19).

W szczegółowej analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych, za wyjątkiem istotnie częstszego występowania grypy oraz rzadszego występowania zaburzeń naczyniowych w grupie awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa (Tabela 20, Tabela 21).

Przeprowadzona analiza dotycząca immunogenności obydwu enzymów wskazuje, że w grupie awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa obserwowano mniej nasiloną produkcją przeciwciał anti-glukozydaza. W badaniu COMET odsetek pacjentów z niskim mianem przeciwciał (100-800) był istotnie statystycznie wyższy w grupie awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa, również odpowiedź na produkcję przeciwciał w grupie awalglukozydazy alfa była znamiennej częściej niska niż w przypadku alglukozydazy alfa (Tabela 22).

Tabela 19.

Wyniki bezpieczeństwa ogólnego dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNI [95% CI]		
TEAE ogółem	44/51 (86)	45/49 (92)	0,56 [0,15; 2,04]	-0,06 [-0,18; 0,07]	-	[10]
TEAE zw. z leczeniem	23/51 (45)	24/49 (49)	0,86 [0,39; 1,88]	-0,04 [-0,23; 0,16]	-	[10]
Ciężkie TEAE	8/51 (16)	12/49 (24)	0,57 [0,21; 1,55]	-0,09 [-0,24; 0,07]	-	[10]
Ciężkie TEAE zw. z leczeniem ^a	1/51 (2)	3/49 (6)	0,31 [0,03; 3,05]	-0,04 [-0,12; 0,04]	-	[10]
Poważne TEAE	6/51 (12)	7/49 (14)	0,80 [0,25; 2,57]	-0,03 [-0,16; 0,11]	-	[10]
Zgon z powodu TEAE	0/51 (0)	1/49 (2) ^b	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-	[10]
Zaprzestanie leczenia	0/51 (0)	5/49 (10)	0,08 [0,004; 1,46]	NNT = 10 [6; 89]	-	[10]
Zaprzestanie leczenia z powodu TEAE	0/51 (0)	4/49 (8)	0,10 [0,01; 1,87]	-0,08 [-0,17; 0,002]	-	[10]
Reakcje nadwrażliwości	12/51 (24)	15/49 (31)	0,70 [0,29; 1,69]	-0,07 [-0,24; 0,10]	-	[10]
Reakcja anafilaktyczna	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-	[10]
Reakcje zw. z układem immunologicznym	0/51 (0)	0/49 (0)	nd	nd	-	[10]
AE specjalnego zainteresowania ^c	13/51 (26)	18/49 (37)	0,59 [0,25; 1,39]	-0,11 [-0,29; 0,07]	-	[10]
Reakcje zw. z wlewem	13/51 (26)	16/49 (33) ^d	0,71 [0,30; 1,68]	-0,07 [-0,25; 0,11]	-	[10]

OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

a) Dusznosc w grupie AVGL oraz zawroty glowy, zaburzenia widzenia, niedociśnienie, duszności, zimne poty i dreszcze w grupie ALGL.

b) Zgon z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, uznany za niezwiązany z leczeniem.

c) Cięża, objawowe przedawkowanie, predefiniowane wzrosty aminotransferaz, bilirubiny i kreatyniny oraz reakcje związane z wlewem.

d) Ciężkie reakcje zw. z wlewem zareportowano u 2 pacjentów z grupy ALGL i żadnego z grupy AVGL.

Tabela 20.

TEAE raportowane przez co najmniej 5% stosujących awalglukozydazę dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
Zapalenie nosogardzieli	12/51 (24)	12/49 (25)	0,95 [0,38; 2,38]	-0,01 [-0,18; 0,16]	-	[10]
Ból pleców	12/51 (24)	5/49 (10)	2,71 [0,88; 8,37]	0,13 [-0,01; 0,28]	-	[10]
Ból głowy	11/51 (22)	16/49 (33)	0,57 [0,23; 1,39]	-0,11 [-0,28; 0,06]	-	[10]
Grypa	9/51 (18)	2/49 (4)	5,04 [1,03; 24,64]	NNH = 7 [3; 57]	-	[10]
Zmęczenie	9/51 (18)	7/49 (14)	1,29 [0,44; 3,77]	0,03 [-0,11; 0,18]	-	[10]
Ból kończyn	8/51 (16)	7/49 (14)	1,12 [0,37; 3,35]	0,01 [-0,13; 0,15]	-	[10]
Upadek	7/51 (14)	10/49 (20)	0,62 [0,22; 1,79]	-0,07 [-0,21; 0,08]	-	[10]
Biegunka	6/51 (12)	8/49 (16)	0,68 [0,22; 2,14]	-0,05 [-0,18; 0,09]	-	[10]
Nudności	6/51 (12)	7/49 (14)	0,80 [0,25; 2,57]	-0,03 [-0,16; 0,11]	-	[10]
Ból stawów	5/51 (10)	8/49 (16)	0,56 [0,17; 1,84]	-0,07 [-0,20; 0,07]	-	[10]
Kontuzja	5/51 (10)	5/49 (8)	0,96 [0,26; 3,53]	-0,004 [-0,12; 0,11]	-	[10]
Zawroty głowy	5/51 (10)	4/49 (8)	1,22 [0,31; 4,85]	0,02 [-0,10; 0,13]	-	[10]
Ból mięśni	5/51 (10)	7/49 (14)	0,65 [0,19; 2,21]	-0,04 [-0,17; 0,08]	-	[10]
Świąd	4/51 (8)	4/49 (8)	0,96 [0,23; 4,06]	-0,003 [-0,11; 0,10]	-	[10]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	4/51 (8)	7/49 (14)	0,51 [0,14; 1,87]	-0,06 [-0,19; 0,06]	-	[10]
Wymioty	4/51 (8)	3/49 (6)	1,30 [0,28; 6,16]	0,02 [-0,08; 0,12]	-	[10]
Zapalenie pęcherza	3/51 (6)	3/49 (6)	0,96 [0,18; 4,99]	-0,002 [-0,10; 0,09]	-	[10]
Dyspepsja	3/51 (6)	3/49 (6)	0,96 [0,18; 4,99]	-0,002 [-0,10; 0,09]	-	[10]
Duszność	3/51 (6)	4/49 (8)	0,70 [0,15; 3,32]	-0,02 [-0,12; 0,08]	-	[10]

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
Rumień	3/51 (6)	3/49 (6)	0,96 [0,18; 4,99]	-0,002 [-0,10; 0,09]	-	[10]
Choroba grypopodobna	3/51 (6)	1/49 (2)	3,00 [0,30; 29,87]	0,04 [-0,04; 0,11]	-	[10]
Skurcze mięśni	3/51 (6)	5/49 (10)	0,55 [0,12; 2,44]	-0,04 [-0,15; 0,06]	-	[10]
Niesercowy ból klatki piersiowej	3/51 (6)	0/49 (0)	7,14 [0,36; 142,00]	0,06 [-0,01; 0,13]	-	[10]
Parestezje	3/51 (6)	2/49 (4)	1,47 [0,23; 9,19]	0,02 [-0,07; 0,10]	-	[10]
Obrzęk obwodowy	3/51 (6)	3/49 (6)	0,96 [0,18; 4,99]	-0,002 [-0,10; 0,09]	-	[10]
Pokrzywka	3/51 (6)	1/49 (2)	3,00 [0,30; 29,87]	0,04 [-0,04; 0,11]	-	[10]

OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Tabela 21.

TEAE specjalnego zainteresowania dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p	Ref.	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]			
Zaburzenia psychiatryczne	Ogółem	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-	[10]
	Spłątanie	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-	[10]
Zaburzenia neurologiczne	Ogółem	2/51 (4)	4/49 (8)	0,46 [0,08; 2,63]	-0,04 [-0,14; 0,05]	-	[10]
	Ból głowy	2/51 (4)	1/49 (2)	1,96 [0,17; 22,33]	0,02 [-0,05; 0,09]	-	[10]
	Zawroty głowy	0/51 (0)	2/49 (4)	0,18 [0,01; 3,94]	-0,04 [-0,11; 0,03]	-	[10]
	Parestezje	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-	[10]
Zaburzenia oczne	Ogółem	1/51 (2)	1/49 (2)	0,96 [0,06; 15,79]	-0,001 [-0,06; 0,05]	-	[10]
	Przekrwienie spojówek	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-	[10]
	Przekrwienie oka	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-	[10]
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia widzenia	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-	[10]
	Ogółem	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-	[10]
	Świąd ucha	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-	[10]
Zaburzenia sercowe	Ogółem	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-	[10]
	Tachykardia	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-	[10]
Zaburzenia naczyniowe	Ogółem	0/51 (0)	6/49 (12)	0,06 [0,004; 1,19]	NNT = 9 [5; 40]	-	[10]
	Rumienienie	0/51 (0)	3/49 (6)	0,13 [0,01; 2,56]	-0,06 [-0,14; 0,01]	-	[10]
	Uderzenia gorąca	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-	[10]
	Przekrwienie	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-	[10]
	Nadciśnienie	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-	[10]
	Niedociśnienie	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	-	[10]
Zaburzenia układu oddechowego i śródpiersia	Ogółem	2/51 (2)	3/49 (6)	0,63 [0,10; 3,92]	-0,02 [-0,11; 0,06]	-	[10]
	Kaszel	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-	[10]
	Duszność	1/51 (2)	2/49 (4)	0,47 [0,04; 5,36]	-0,02 [-0,09; 0,05]	-	[10]
	Podrażnienie gardła	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-	[10]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ucisk w gardle	1/51 (2)	1/49 (2)	0,96 [0,06; 15,79]	-0,001 [-0,06; 0,05]	-	[10]
	Ogółem	4/51 (8)	4/49 (8)	0,96 [0,23; 4,06]	-0,003 [-0,11; 0,10]	-	[10]
	Biegunka	2/51 (4)	0/49 (0)	5,00 [0,23; 106,83]	0,04 [-0,03; 0,10]	-	[10]
	Dyspepsja	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-	[10]
	Nudności	1/51 (2)	4/49 (8)	0,23 [0,02; 2,09]	-0,06 [-0,15; 0,02]	-	[10]
Wymioty	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	-	[10]	

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ogółem	7/51 (14)	7/49 (14)	0,95 [0,31; 2,95]	-0,01 [-0,14; 0,13]	- [10]
	Świąd	4/51 (8)	4/49 (8)	0,96 [0,23; 4,06]	-0,003 [-0,11; 0,10]	- [10]
	Pokrzywka	3/51 (6)	1/49 (2)	3,00 [0,30; 29,87]	0,04 [-0,04; 0,11]	- [10]
	Wysypka	2/51 (4)	2/49 (4)	0,96 [0,13; 7,09]	-0,002 [-0,08; 0,08]	- [10]
	Obrzęk naczynioruchowy	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	- [10]
	Zapalenie skóry	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	- [10]
	Rumień	1/51 (2)	2/49 (2)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	- [10]
	Wysypka rumieniowa	1/51 (2)	1/49 (2)	0,96 [0,06; 15,79]	-0,001 [-0,06; 0,05]	- [10]
	Zimne poty	1/51 (2)	1/49 (2)	0,96 [0,06; 15,79]	-0,001 [-0,06; 0,05]	- [10]
	Uczucie pieczenia skóry	1/51 (2)	1/49 (2)	0,96 [0,06; 15,79]	-0,001 [-0,06; 0,05]	- [10]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ogółem	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Oslabienie mięśni	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
Zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania	Ogółem	5/51 (10)	7/49 (14)	0,65 [0,19; 2,21]	-0,04 [-0,17; 0,08]	- [10]
	Dreszcze	1/51 (2)	2/49 (4)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	- [10]
	Zmęczenie	1/51 (2)	1/49 (2)	0,96 [0,06; 15,79]	-0,001 [-0,06; 0,05]	- [10]
	Choroba grypopodobna	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	- [10]
	Ból stawów w miejscu infuzji	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	- [10]
	Ból w miejscu infuzji	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	- [10]
	Niesercowy ból klatki piersiowej	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	- [10]
	Uczucie ciała obcego	1/51 (2)	0/49 (0)	2,94 [0,12; 73,93]	0,02 [-0,03; 0,07]	- [10]
	Rumień w miejscu aplikacji	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Ból w miejscu aplikacji	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Świąd w miejscu aplikacji	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Obrzęk w miejscu aplikacji	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Uczucie gorąca	0/51 (0)	2/49 (4)	0,18 [0,01; 3,94]	-0,04 [-0,11; 0,03]	- [10]
	Świąd w miejscu infuzji	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Obrzęk obwodowy	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Ból	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Gorączka	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Obrzęk	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Badania laboratoryjne	Ogółem	1/51 (2)	3/49 (6)	0,31 [0,03; 3,05]	-0,04 [-0,12; 0,04]
Podwyższona AIAT		1/51 (2)	3/49 (6)	0,31 [0,03; 3,05]	-0,04 [-0,12; 0,04]	- [10]
Podwyższona AspAT		0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
Podwyższone enzymy wątrobowe		0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	Ogółem	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Proceduralny ból głowy	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
Problemy z produktem	Ogółem	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]
	Problem z urządzeniem do infuzji	0/51 (0)	1/49 (2)	0,31 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	- [10]

OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

Tabela 22.
Wyniki immunogenności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)

Punkt końcowy	AVGL	ALGL	AVGL vs ALGL		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Status przeciwciał anty-glukozydaza	Zawsze negatywny	2/51 (4)	2/49 (4)	0,96 [0,13; 7,09]	-0,002 [-0,08; 0,08]	- [10]
	Pozytywny w trakcie badania	47/51 (92)	44/49 (92)	1,34 [0,34; 5,29]	0,02 [-0,09; 0,14]	- [10]
	Pozytywny wyjściowo	2/51 (4)	2/49 (4)	0,96 [0,13; 7,09]	-0,002 [-0,08; 0,08]	- [10]
Przeciwciała anty-glukozydaza zaistniałe w trakcie leczenia	Ogółem	49/51 (96)	46/49 (96)	1,60 [0,26; 10,00]	0,02 [-0,06; 0,11]	- [10]
	Indukowane leczeniem	47/49 (96)	44/47 (96)	1,60 [0,26; 10,05]	0,02 [-0,07; 0,11]	- [10]
	Przejęciowe	1/51 (2)	1/49 (2)	0,96 [0,06; 15,79]	-0,001 [-0,06; 0,05]	- [10]
	Utrzymujące się	43/51 (88)	39/49 (85)	1,38 [0,49; 3,84]	0,05 [-0,10; 0,20]	- [10]
	Wysoka odpowiedź	10/51 (20)	16/49 (35)	0,50 [0,20; 1,25]	-0,13 [-0,30; 0,04]	- [10]
	Pośrednia odpowiedź	20/51 (41)	19/49 (41)	1,02 [0,46; 2,28]	0,004 [-0,19; 0,20]	- [10]
	Niska odpowiedź	13/51 (27)	4/49 (4)	3,85 [1,16; 12,79]	NNT = 6 [4; 33]	- [10]
	Tolerowane	3/51 (6)	4/49 (9)	0,70 [0,15; 3,32]	-0,02 [-0,12; 0,08]	- [10]
	Wzmocnione leczeniem	2/2 (100)	2/2 (100)	1,00 [0,01; 73,26]	0,00 [-0,60; 0,60]	- [10]
	Szczytowe miano przeciwciał anty-glukozydaza	100-800	17/51 (33)	8/49 (17)	2,56 [0,99; 6,66]	NNT = 6 [3; 228]
1600-6400		20/51 (39)	20/49 (42)	0,94 [0,42; 2,08]	-0,02 [-0,21; 0,18]	- [10]
≥12 800		10/51 (20)	16/49 (33)	0,50 [0,20; 1,25]	-0,13 [-0,30; 0,04]	- [10]
Ostatnie miano przeciwciał anty-glukozydaza	100-800	26/47 (55)	13/44 (30)	2,95 [1,24; 7,02]	NNT = 4 [3; 17]	- [10]
	1600-6400	11/47 (23)	17/44 (39)	0,49 [0,20; 1,20]	-0,15 [-0,34; 0,04]	- [10]
	≥12 800	10/47 (21)	14/44 (32)	0,58 [0,23; 1,49]	-0,11 [-0,29; 0,08]	- [10]
Odpowiedź na przeciwciała neutralizujące oparte na zmniejszeniu aktywności enzymu	Zawsze negatywny	49/51 (96)	44/49 (92)	2,78 [0,51; 15,08]	0,06 [-0,04; 0,16]	- [10]
	Pozytywny wyjściowo	0/51 (0)	0/49 (0)	nd	nd	- [10]
	Pozytywny w trakcie badania	2/51 (4)	4/49 (8)	0,46 [0,08; 2,63]	-0,04 [-0,14; 0,05]	- [10]
Odpowiedź na przeciwciała neutralizujące oparte na zmniejszeniu wychwytu enzymu	Zawsze negatywny	38/51 (75)	28/49 (58)	2,19 [0,94; 5,11]	0,17 [-0,01; 0,36]	- [10]
	Pozytywny wyjściowo	1/51 (2)	1/49 (2)	0,96 [0,06; 15,79]	-0,001 [-0,06; 0,05]	- [10]
	Pozytywny w trakcie badania	12/51 (24)	19/49 (40)	0,49 [0,20; 1,15]	-0,15 [-0,33; 0,03]	- [10]

OKRES OBSERWACJI: 49 tyg.

5.2. Wyniki badań NEO1 i mini-COMET

Ze względu na charakter zaprojektowanych badań NEO1 i mini-COMET, które nie były ukierunkowane na wykazywanie różnic w zakresie skuteczności oraz małe liczebności pacjentów włączonych do badań, możliwości wnioskowania statystycznego na podstawie badań NEO1 i mini-COMET są istotnie ograniczone. Wobec powyższego, poniżej zaprezentowane wyniki mają charakter uzupełniający.

5.2.1. Czynność oddechowa

W badaniu NEO1, po zastosowaniu awalglukozydazy alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. odnotowano numeryczną poprawę parametrów czynności oddechowej (FVC, MIP, MEP) u pacjentów uprzednio nieleczonych enzymatyczną terapią zastępczą (ERT) oraz stabilizację tych parametrów – u chorych wcześniej leczonych alglukozydazą alfa (Tabela 23).

Tabela 23.

Wyniki zmiany czynności oddechowej po zastosowaniu awalglukozydazy alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie NEO1)

Punkt końcowy	Podgrupa	Po leczeniu AVGL		Przed leczeniem AVGL		MD [95% CI]	Ref.
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Przewidywany FVC w %	Uprzednio nieleczeni	3	69,5 (20,63)	3	63,4 (17,84)	6,10 [-24,76; 36,96]	[54]
	Uprzednio leczeni	5	69,9 (16,92)	6	70,4 (16,40)	-0,50 [-20,30; 19,30]	[54]
Przewidywany MIP w %	Uprzednio nieleczeni	3	78,1 (22,26)	3	66,1 (18,51)	12,00 [-20,76; 44,76]	[54]
	Uprzednio leczeni	5	85,6 (17,17)	6	84,9 (25,21)	0,70 [-24,47; 25,87]	[54]
Przewidywany MEP w %	Uprzednio nieleczeni	3	58,1 (17,97)	6	50,2 (19,89)	7,90 [-22,43; 38,23]	[54]
	Uprzednio leczeni	5	72,8 (19,00)	6	74,2 (17,01)	-1,40 [-22,91; 20,11]	[54]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.

5.2.2. Sprawność motoryczna i siła mięśni

W badaniu NEO1, u pacjentów uprzednio nieleczonych ERT zaobserwowano numeryczną poprawę parametrów sprawności motorycznej (6MWT, GMFM-88, QMFT, GSGC) oraz poprawę siły mięśni kończyny dolnej i pogorszenie siły mięśni kończyny górnej (HHD). U pacjentów uprzednio leczonych numeryczną poprawę odnotowano dla testu GMFM-88 oraz QMFT oraz dla siły kończyny dolnej oraz pogorszenie dla 6MWT (Tabela 24).

W badaniu mini-COMET u pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie parametrów ptozy lewego oka u pacjentów poddanych terapii awalglukozydazą alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa (Tabela 26). W przypadku pozostałych

ocenianych parametrów dla sprawności motorycznej i siły mięśni, różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (Tabela 26, Tabela 25).

Tabela 24.

Wyniki zmiany sprawności motorycznej i siły mięśni po zastosowaniu awalglukozydazy alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie NEO1)

Punkt końcowy	Populacja	Po leczeniu AVGL		Przed leczeniem AVGL		MD (SD) / [95% CI]	Ref.
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Sprawność motoryczna							
6MWT w metrach	Uprzednio nieleczeni	3	-	3	-	24,3 (23,0)	[54]
	Uprzednio leczeni	6	-	6	-	-6,2 (64,3)	[54]
Przewidywany 6MWT w %	Uprzednio nieleczeni	3	79,1 (12,55)	3	75,2 (9,80)	3,90 [-14,12; 21,92]	[54]
	Uprzednio leczeni	6	65,6 (12,03)	6	72,8 (20,59)	-7,20 [-26,28; 11,88]	[54]
GSGC w sek.	Uprzednio nieleczeni	3	-	3	-	-3,0 (6,72)	[54]
	Uprzednio leczeni	6	-	6	-	-0,1 (0,72)	[54]
GMFM-88-DE w %	Uprzednio nieleczeni	3	-	3	-	3,0 (5,9)	[54]
	Uprzednio leczeni	6	-	6	-	2,2 (9,0)	[54]
QMFT w pkt	Uprzednio nieleczeni	3	-	3	-	3,0 (2,7)	[54]
	Uprzednio leczeni	6	-	6	-	1,2 (1,9)	[54]
Siła mięśni							
HHD dół ciała w %	Uprzednio nieleczeni	3	-	3	-	14,2 (15,9)	[54]
	Uprzednio leczeni	6	-	6	-	14,5 (42,2)	[54]
HHD góra ciała w %	Uprzednio nieleczeni	3	-	3	-	-9,9 (16,9)	[54]
	Uprzednio leczeni	6	-	6	-	-15,3 (27,7)	[54]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE. Kolorem jasnioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

Tabela 25.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie poprawy sprawności motorycznej u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)

Punkt końcowy	AVGL			ALGL	AVGL (C3) vs ALGL		p	Ref.
	C1	C2	C3	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
Poprawa GMFC-E i R	3/6 (50)	2/5 (40)	2/4 (50)	5/6 (83)	0,20 [0,01; 3,66]	-0,33 [-0,91; 0,24]	-	[14]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Tabela 26.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany sprawności motorycznej u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)

Punkt końcowy	AVGL						ALGL	AVGL (C3) vs ALGL		p	Ref.	
	C1		C2		C3		N	Średnia (SD)	MD [95% CI]			
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)						
Zmiana przewidywanego 6MWT w %	3	-6,68 (10,85)	3	5,60 (2,36)	3	3,17 (12,52)	3	-3,64 (1,30)	0,47 [-13,77; 14,71]	-	[14]	
Zmiana wyniku GMFM-88 w %	6	6,50 (22,24)	5	9,80 (13,99)	4	11,00 (10,80)	6	17,00 (8,44)	-6,00 [-18,55; 6,55] ^a	-	[40]	
Zmiana wyniku Pompe-PEDI w pkt	6	6,19 (10,55)	5	2,12 (4,04)	3	2,60 (1,72)	6	5,20 (5,95)	-2,60 [-7,74; 2,54] ^b	-	[40]	
Zmiana wyniku QMFT w pkt	6	-0,17 (4,45)	5	3,20 (4,55)	4	4,25 (3,30)	6	5,17 (4,54)	-0,92 [-5,78; 3,94]	-	[40]	
Zmiana odległości (IPFD) pomiędzy górną a dolną powieką w mm	Lewe oko	6	-0,67 (1,54)	5	1,30 (1,48)	5	1,30 (0,76)	6	-0,50 (0,77)	1,80 [0,89; 2,71]	-	[40]
	Prawe oko	6	-0,92 (1,66)	5	0,70 (1,25)	5	0,90 (1,14)	6	-0,25 (1,13)	1,15 [-0,20; 2,50]	-	[40]
Zmiana odległości (MRD-1) pomiędzy refleksem światła na rógowce a górną powieką w mm	Lewe oko	6	-0,08 (1,53)	5	-0,38 (0,85)	5	0,88 (1,11)	6	0,08 (0,74)	0,80 [-0,34; 1,94]	-	[40]
	Prawe oko	6	-0,50 (1,61)	5	-0,50 (1,27)	5	0,63 (1,03)	6	-0,08 (0,74)	0,71 [-0,37; 1,79]	-	[40]
Zmiana odległości (MPD) źrenicy do górnej powieki w mm	Lewe oko	6	-0,83 (1,44)	5	0,75 (1,19)	5	0,40 (0,42)	6	-0,50 (0,32)	0,90 [0,45; 1,35]	-	[40]
	Prawe oko	6	-0,25 (1,41)	5	0,50 (1,06)	5	0,30 (0,91)	6	0,00 (0,71)	0,30 [-0,68; 1,28]	-	[40]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.

a) W raporcie FDA/EMA przedstawiono odmienne wyniki: C1 – 2,6 (9,3); C2 – 3,5 (5,5); C3 – 4,2 (4,3), ALGL – 6,8 (3,3). Obliczona MD dla porównania: -2,60 [-7,20; 2,00].

b) W raporcie FDA przedstawiono odmienne wyniki: C1 – 8,5 (13,8); C2 – 5,8 (10,9); C3 – 7,3 (4,7), ALGL – 11,7 (14,7). Obliczona MD dla porównania: -4,40 [-16,86; 8,06].

5.2.3. Ocena kardiologiczna

W badaniu mini-COMET u pacjentów poddanych terapii awalglukozydazą alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. (C1) oraz w dawce 40 mg/kg co 2 tyg. (C2, C3) zaobserwowano numeryczny spadek masy lewej komory, wyrażony z -score, natomiast u pacjentów kontynuujących leczenie alglukozydazą alfa – numeryczny wzrost, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami w ramach kohorty C3 (badanie randomizowane) nie była znamienne statystycznie (Tabela 27).

Tabela 27.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany parametrów kardiologicznych u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)

Punkt końcowy	AVGL						ALGL	AVGL (C3) vs ALGL		p	Ref.
	C1		C2		C3		N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)					
Zmiana masy lewej komory serca w z-score	5	-0,60 (2,16)	2	-0,60 (0,71)	5	-0,58 (0,76)	3	0,47 (1,76)	-1,05 [-3,15; 1,05]	-	[40]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Kolorem jasnofioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

5.2.4. Jakość życia

W badaniu NEO1, u pacjentów uprzednio nieleczonych ERT odnotowano numeryczne zmniejszenie zmęczenia poznawczego i ogólnego po zastosowaniu awalglukozydazy alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. (Tabela 28).

W badaniu mini-COMET różnice w zakresie zmiany jakości życia w kwestionariuszu PedsQL pomiędzy awalglukozydazą alfa a alglukozydazą alfa nie były istotne statystycznie. W odniesieniu do niepełnosprawności rozwojowej, wyniki Ilorazu Inteligencji Niewerbalnej na skali Leiter-3 były numerycznie wyższe dla awalglukozydazy alfa (Tabela 29).

Tabela 28.

Wyniki zmiany jakości życia dla awalglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie NEO1)

Punkt końcowy	Populacja	Po leczeniu AVGL		Przed leczeniem AVGL		MD (SD)	Ref.
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
PedsQL w pkt Zmęczenie poznawcze	Uprzednio nieleczeni	3	-	3	-	-11,1 (9,6)	[54]
Zmęczenie ogólne	Uprzednio nieleczeni	3	-	3	-	-8,3 (7,2)	[54]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Kolorem jasnofioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

Tabela 29.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany jakości życia u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)

Punkt końcowy	AVGL			ALGL	AVGL (C3) vs ALGL		p	Ref.			
	C1	C2	C3		N	Średnia (SD)			MD [95% CI]		
	N	Średnia (SD)	N							Średnia (SD)	N
Zmiana PedsQL w pkt	5	0,86 (15,02)	4	-0,28 (14,26)	5	2,40 (15,41)	5	-6,60 (14,95)	-4,20 [-23,02; 14,26]	-	[14]
Zmiana Leiter-3 IQ w pkt	5	3,20 (7,60)	3	4,33 (13,58)	4	7,25 (2,06)	3	0,00 (7,21)	7,25 [-1,15; 15,65]	-	[14]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Kolorem jasnioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE. Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.

5.2.5. Wyniki badań laboratoryjnych

W odniesieniu do parametrów laboratoryjnych związanych z gromadzeniem glikogenu i uszkodzeniem mięśni, w badaniu NEO1 zarówno u pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i leczonych ERT odnotowano numeryczne zmniejszenie stężenia HEX4 w moczu po zastosowaniu awalglukozydazy alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. (Tabela 30).

Z kolei w badaniu mini-COMET, u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa w zakresie zmniejszenia stężenia kinazy kreatynowej w surowicy (Tabela 31).

Tabela 30.

Wyniki zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych po zastosowaniu awalglukozydazy alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie NEO1)

Punkt końcowy	Populacja	Po leczeniu AVGL		Przed leczeniem AVGL		MD (SD)	Ref.
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zmiana HEX4 w moczu w %	Uprzednio nieleczeni	3	-	3	-	-13,2 (40,6)	[54]
	Uprzednio leczeni	6	-	6	-	-20,5 (27,8)	[54]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Kolorem jasnioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

Tabela 31.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany wyników badań laboratoryjnych u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)

Punkt końcowy	AVGL			ALGL	AVGL (C3) vs ALGL		p	Ref.			
	C1	C2	C3		N	Średnia (SD)			MD [95% CI]		
	N	Średnia (SD)	N							Średnia (SD)	N
CK w surowicy w IU/l	6	-208,67 (382,34)	5	-476,60 (467,20)	5	-421,40 (413,39)	6	-1,33 (51,20)	-420,07 [-784,72; -55,42]	-	[40]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Kolorem jasnioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

5.2.6. Bezpieczeństwo

W badaniu NEO1 u pacjentów z postacią późną, stosujących dawkę 20 mg/kg co 2 tyg. awalglukozydazy alfa nie odnotowano żadnych ciężkich i zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, ani nie doszło u tych pacjentów do zgonu (Tabela 32).

Również w badaniu COMET nie odnotowano powyższych zdarzeń, a profil bezpieczeństwa awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa był porównywalny (Tabela 33).

Tabela 32.
Wyniki bezpieczeństwa ogólnego u pacjentów leczonych awalglukozydazą alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie NEO1)

Punkt końcowy	AVGL (20 mg/kg)		Ref.
	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
	n/N (%)	n/N (%)	
Ciężkie TEAE zw. z leczeniem	0/3 (0)	0/6 (0)	[54]
Zagrażające życiu TEAE	0/3 (0)	0/6 (0)	[54]
Zgony	0/3 (0)	0/6 (0)	[54]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Tabela 33.

Wyniki bezpieczeństwa ogólnego dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)

Punkt końcowy	AVGL			ALGL	AVGL (C3) vs ALGL		p Ref.	
	C1	C2	C3	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)					
TEAE ogółem	5/6 (83)	5/5 (100)	5/5 (100)	5/6 (83)	3,00 [0,10; 90,96]	0,17 [-0,21; 0,54]	- [40]	
Ciężkie TEAE	1/6 (17) ^a	3/5 (60) ^b	0/5 (0)	2/6 (33) ^c	0,16 [0,01; 4,36]	-0,33 [-0,75; 0,08]	- [40]	
Ciężkie TEAE zw. z leczeniem	0/6 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/6 (0)	nd	nd	- [36]	
Poważne TEAE zw. z leczeniem	0/6 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/6 (0)	nd	nd	- [36]	
Zgony ogółem	0/6 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/6 (0)	nd	nd	- [40]	
AE specjalnego zainteresowania	0/6 (0)	2/5 (40)	1/5 (20)	1/6 (17)	1,25 [0,06; 26,87]	0,03 [-0,43; 0,49]	- [40]	
Reakcje zw. z wlewem	0/6 (0)	2/5 (40)	1/5 (20)	1/6 (17)	1,25 [0,06; 26,87]	0,03 [-0,43; 0,49]	- [40]	
Odpowiedź na przeciwciała anty-glukozydaza	Wzmocnione leczeniem	0/6 (0)	0/5 (0)	1/5 (20)	2/6 (33)	0,50 [0,03; 7,99]	-0,13 [-0,65; 0,38]	- [40]
	Indukowane leczeniem	0/6 (0)	1/5 (20)	3/5 (60)	1/6 (17)	7,50 [0,46; 122,70]	0,43 [-0,09; 0,96]	- [40]

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

a) Infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych.

b) Ptoza (2 przypadki), gorączka, niewydolność oddechowa.

c) Infekcja płuc, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zwłknięcie stawu, konsolidacja płuc.

5.3. Długoterminowe stosowanie terapii

5.3.1. Badanie COMET

Wyniki fazy przedłużonej wskazywały na utrzymywanie się odnotowanej poprawy przez pacjentów leczonych awalglukozydazą alfa w odniesieniu do punktów końcowych związanych z czynnością oddechową, sprawnością motoryczną i siłą mięśni oraz jakością życia w 97-tyg. okresie obserwacji oraz 145-tyg. okresie obserwacji (Tabela 34). Pacjenci po zamianie leczenia z alglukozydazy alfa na awalglukozydazę alfa nie wykazywali obaw związanych z bezpieczeństwem lub immunogennością produktu (Tabela 35).

Tabela 34.

Wyniki skuteczności fazy przedłużonej badania COMET

Punkt końcowy	Okres obserwacji w tyg.	AVGL>AVGL		ALGL>AVGL		Ref.
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Czynność oddechowa						
Zmiana przewidywanego FVC w % ^a	97	51	2,65 (1,05)	44	0,36 (1,12)	[18]
	145	51	1,43 (1,23)	44	1,26 (1,35)	[28]
Zmiana przewidywanego MIP w % ^a	97	51	9,97 (1,86)	44	5,32 (2,00)	[27]
Zmiana przewidywanego MEP w % ^a	97	51	17,25 (3,26)	44	13,90 (3,47)	[27]
Sprawność motoryczna i siła mięśni						
Zmiana 6MWT w metrach ^a	97	51	18,6 (12,01)	44	4,56 (12,44)	[18]
	145	51	20,65 (9,60)	44	0,29 (10,42)	[28]

Punkt końcowy	Okres obserwacji w tyg.	AVGL>AVGL		ALGL>AVGL		Ref.
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Zmiana HHD dla kończyny dolnej w [N] ^a	97	51	145,54 (50,92)	44	195,06 (52,73)	[27]
Zmiana ogólnego wyniku QMFT w pkt ^a	97	51	3,83 (0,84)	44	2,16 (0,91)	[27]
Jakość życia						
Zmiana wyniku SF-12 PCS w pkt ^a	97	51	3,24 (0,98)	44	2,13 (1,03)	[27]
Zmiana wyniku SF-12 MCS w pkt ^a	97	51	1,62 (1,27)	44	2,47 (1,32)	[27]

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE.
a) Zmiana względem wartości wyjściowych (*baseline*).

Tabela 35.
Wyniki bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania COMET

Punkt końcowy	Okres obserwacji w tyg.	AVGL>AVGL		ALGL>AVGL		Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
TEAE ogółem	97	49/51 (96)	42/44 (96)			[18]
	97	50/51 (98)	42/44 (96)			[27]
	145	49/51 (96)	43/44 (98)			[28]
TEAE potencjalnie związane z leczeniem	97	29/51 (57)	25/44 (57)			[27]
Zaprzestanie leczenia z powodu TEAE	97	2/51 (4)	1/44 (2)			[18]
	97	2/51 (4) ^a	3/44 (7) ^a			[27]
	145		5/95 (5) ^a			[28]
Zaprzestanie leczenia	97	3/51 (6)	1/44 (2)			[18]
Ciężkie TEAE	97		22/95 (23)			[18]
	97	17/51 (33)	10/44 (23)			[27]
	145	13/51 (26)	12/44 (27)			[28]
Ciężkie TEAE potencjalnie związane z leczeniem	97	4/51 (8)	2/44 (5)			[27]
	145	3/51 (6)	2/44 (5)			[28]
Poważne TEAE	97	11/51 (22)	9/44 (20)			[27]
Zgon z powodu TEAE	97	0/51 (0)	1/44 (2) ^b			[27]

a) Łącznie 5 pacjentów zaprzestało leczenia z powodu zdarzeń związanych z leczeniem, takich jak: przekrwienie oka, rumień, pokrzywka, niewydolność oddechowa (po 1 zdarzeniu) oraz niezwiązanych z leczeniem, tj. ostry zawał mięśnia sercowego, gruczolakorak trzustki.

b) Zgon nie był związany z leczeniem (gruczolakorak trzustki).

5.3.2. Badanie mini-COMET

W fazie przedłużonej badania mini-COMET we wszystkich kohortach, w tym również po zamianie leczenia z alglukozydazy alfa na awalglukozydazę alfa, obserwowano dalszą numeryczną poprawę parametrów dotyczących sprawności motorycznej oraz wyników badań laboratoryjnych lub ich stabilizację (Tabela 36).

W fazie przedłużonej badania mini-COMET, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 67% pacjentów z grupy stosującej awalglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg., u 20% pacjentów otrzymujących dawkę 40 mg/kg co 2 tyg. oraz u 33% pacjentów po zamianie leczenia alglukozydazy alfa na awalglukozydazę alfa, przy czym żadne z raportowanych zdarzeń nie było związane z leczeniem. U żadnego pacjenta w okresie do 102 tyg. nie doszło do zgonu (Tabela 37). Wyższe dawki

awalglukozydazy alfa, jak i zamiana leczenia z alglukozydazy alfa były dobrze tolerowane przez pacjentów, bez nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii [39].

Tabela 36.
Wyniki skuteczności fazy przedłużonej badania mini-COMET

Punkt końcowy	AVGL (C1) >AVGL		AVGL (C2) >AVGL		AVGL (C3) >AVGL		ALGL>AVGL		Ref.
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Sprawność motoryczna									
Zmiana wyniku GMFM-88 w %	6	5,05 (17,50)	3	0,94 (1,33)	4	4,32 (10,79)	6	9,85 (7,57)	[39]
Zmiana wyniku QMFT w pkt	6	0,50 (6,89)	3	2,33 (8,74)	4	4,00 (6,48)	6	7,17 (7,36)	[39]
Zmiana wyniku Pompe-PEDI w pkt	6	6,71 (12,66)	3	3,01 (2,30)	3	4,61 (2,77)	6	10,94 (6,35)	[39]
Badania laboratoryjne									
CK w surowicy w IU/L	6	-267 (466)	5	-1 012 (342)	5	-622 (478)	6	-708 (555)	[39]
HEX4 w moczu w mmol/mol	6	-34,4 (29,8)	4	-47,6 (23,4)	5	-30,4 (34,2)	6	-29,9 (23,0)	[39]

OKRES OBSERWACJI: 97 tyg.

Kolorem jasnoniebieskim oznaczono punkty końcowe, dla których DODATNIA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a UJEMNA – POGORSZENIE. Kolorem jasnioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

Tabela 37.
Wyniki bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania mini-COMET

Punkt końcowy	AVGL (20 mg/kg) >AVGL	AVGL (40 mg/kg) >AVGL	ALGL>AVGL	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Ciężkie TEAE	4/6 (67) ^a	2/10 (20) ^b	1/3 (33) ^c	[40]
Ciężkie TEAE zw. z leczeniem	0/6 (0)	0/10 (0)	0/3 (0)	[38]
Ciężkie TEAE zw. z leczeniem	0/6 (0)	0/10 (0)	0/3 (0)	[38]
Zgony ogółem	0/6 (0)	0/10 (0)	0/3 (0)	[40]

OKRES OBSERWACJI: do 102 tyg.

a) Zakrzepica przedsionków, perforacja błony bębenkowej, grypa, zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc (2 przypadki), krwotok post-proceduralny, awaria urządzenia, przerost migdałka gardłowego, przerost migdałków

b) Zez, gorączka, zapalenie płuc, zapalenie żołądkowo-jelitowe,

c) Złamanie kości.

5.3.3. Badanie NEO-EXT

W 6-letnim okresie obserwacji badania NEO-EXT, parametry czynności oddechowej jak i sprawności motorycznej pozostawały na zasadniczo stałym poziomie (Tabela 38).

W trakcie 6-letniego okresu obserwacji podczas badań NEO1/NEO-EXT u każdego pacjenta odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, z czego u 75% chorych stwierdzono związek z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano natomiast zagrażających życiu i prowadzących do zgonu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (Tabela 39). Wysokie miano przeciwciał anty-glukozydazy odnotowano u 11% chorych (Tabela 39).

Tabela 38.
Wyniki skuteczności fazy przedłużonej badania NEO1 – NEO-EXT

Przewidywana zmiana / rok	OB w latach	AVGL (20 mg/kg)		Ref.
		Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
		Średnia [95% CI]	Średnia [95% CI]	
Czynność oddechowa				
Przewidywany FVC w %	5,5	-0,396 [-0,351; 1,144]	-0,331 [-0,778; 0,115]	[48]
	6	-0,473 [-1,188; 0,242]	-0,648 [-1,061; -0,236]	[49]
Przewidywany MIP w %	6	0,151 [-1,041; 1,344]	-0,627 [-1,556; 0,301]	[49]
Przewidywany MEP w %	6	0,726 [-0,494; 1,946]	0,949 [-0,273; 2,170]	[49]
Sprawność motoryczna				
Przewidywany 6MWT w %	5,5	-0,965 [-1,891; -0,038]	-1,216 [-2,027; -0,405]	[48]
	6	-0,701 [-1,571; 0,169]	-0,846 [-1,567; -0,125]	[49]
Badania laboratoryjne				
Stężenie AIAT w IU/l	6	-29,4 (30,8)	-14,8 (11,6)	[49]
Stężenie AspAT w IU/l	6	-36,0 (40,0)	-14,0 (11,0)	[49]

Tabela 39.
Wyniki bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania NEO1 – NEO-EXT

Punkt końcowy	OB w latach	AVGL (20 mg/kg)		Ref.
		Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
		n/N (%)	n/N (%)	
Bezpieczeństwo ogólne				
TEAE ogółem	6,5	10/10 (100)	14/14 (100)	[49]
TEAE zw. z leczeniem	6,5	8/10 (80)	10/14 (71)	[49]
Ciężkie TEAE	6,5	5/10 (50)	4/14 (29)	[49]
Ciężkie TEAE zw. z leczeniem	6,5	2/10 (20) ^a	0/14 (0)	[49]
Zaprzestanie leczenia z powodu TEAE	6,5	1/10 (10)	0/14 (0)	[49]
Zgon z powodu TEAE	6,5	0/10 (0)	0/14 (0)	[49]
Zgony ogółem	6,5	0/10 (0)	0/14 (0)	[49]
Reakcje związane z wlewem	6,5	3/10 (30)	3/14 (21)	[49]
Immunogenność				
Przeciwciała anty-awalglukozydaza	6,5		18/24 (75)	[49]
Szczytowe miano przeciwciał	100–800	6,5	7/18 (39)	[49]
	1600–6400	6,5	9/18 (50)	[49]
	12 800 – 51 200	6,5	2/18 (11)	[49]

a) Jeden pacjent z grupy 5 mg/kg w trakcie trwania fazy głównej (niewydolność oddechowa i ból w klatce piersiowej) oraz jeden pacjent w trakcie fazy przedłużonej podczas stosowania dawki 20 mg/kg – dreszcze i gorączka.

5.4. Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że awalglukozydaza alfa jest opcją terapeutyczną o co najmniej porównywalnej skuteczności do alglukozydazy alfa w odniesieniu do FVC. W głównym badaniu rejestracyjnym (COMET) potwierdzono hipotezę *non-inferiority* w oparciu o wyniki dla

I-rzędowego punktu końcowego, tj. przewidywanego FVC. W odniesieniu do II-rzędowych oraz pozostałych punktów końcowych w ramach analizy klinicznej odnotowano istotną statystycznie przewagę awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą alfa w zakresie wybranych parametrów dotyczących istotnej klinicznie poprawy FVC, sprawności motorycznej, jakości życia, nasilenia objawów oraz wyników badań laboratoryjnych (Tabela 40).

Wyniki fazy przedłużonej badania COMET wskazują na utrzymywanie się poprawy wskutek leczenia awalglukozydazą alfa w odniesieniu do FVC i 6MWT w 97-tyg. i 145-tyg. okresie obserwacji. Uzupełniające wyniki badań NEO-1, mini-COMET oraz faz przedłużonych zakwalifikowanych do analizy klinicznej badań wskazują, że zastosowanie awalglukozydazy związane było z numeryczną poprawą lub stabilizacją stanu klinicznego pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego lub uprzednio leczonych alglukozydazą alfa. Z kolei długoterminowe dane z badania NEO-EXT wykazały, że u pacjentów leczonych przez 6 lat awalglukozydazą alfa stan kliniczny ulega stabilizacji, a spadek FVC i 6MWT nie przekracza 1%.

W analizie bezpieczeństwa nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic pod względem zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich i poważnych oraz związanych z leczeniem. W grupie awalglukozydazy istotnie częściej raportowano grypę, natomiast rzadziej – zaburzenia naczyniowe. Częstość poszczególnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy ocenianymi interwencjami. Analiza immunogenności obydwu rodzajów enzymów wskazuje, że awalglukozydaza alfa może charakteryzować się mniejszą immunogennością niż alglukozydaza alfa, ze względu na istotnie wyższy odsetek pacjentów z niskim mianem przeciwciał oraz niską odpowiedzią na przeciwciała (Tabela 40). Dane z badań uzupełniających i faz przedłużonych wykazały, że długoterminowe stosowanie awalglukozydazy alfa, zwiększenie dawki do 40 mg/kg masy ciała co 2 tyg. u pacjentów z postacią wczesną lub zamiana leczenia z alglukozydazy alfa nie jest związane z pogorszeniem profilu bezpieczeństwa terapii.

Tabela 40.
Podsumowanie wyników badań dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w oparciu o główne badanie rejestracyjne (COMET)

Grupa wyników	Punkty końcowe / testy	Wynik	Komentarz
Skuteczność			
Czynność oddechowa	FVC, MEP, MIP	NS	Brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami
	Poprawa FVC o 5%	IS	Wyższy odsetek pacjentów z poprawą FVC o $\geq 5\%$: OR = 2,52 [1,08; 5,86]; NNT _{49 tyg.} =5 [3; 27] Wyższy odsetek pacjentów z bezwzględną poprawą FVC o ≥ 4 pp. OR = 2,43 [1,02; 5,78]; NNT _{49 tyg.} =5 [3; 42]
Sprawność motoryczna	6MWT	IS	Większa poprawa wyników 6MWT w metrach: MD = 30,01 [1,33; 58,69], p = 0,04 oraz dla przewidywanego wyn. ku w %: MD = 4,71 [0,25; 9,17]
	QMFT	IS	Większa poprawa wyniku testu QMFT: MD = 2,08 [0,22; 3,95]
	GSGC	IS	Większa poprawa wyniku testu GSGC: MD = -1,31 [-2,25; -0,37]

Grupa wyników	Punkty końcowe / testy	Wynik	Komentarz
	GMFM-88	IS	Większa poprawa wyniku GMFM-88 wymiar E (p = 0,0475) oraz D i E (p = 0,018).
	HHD kończyzna górna/dolna	NS	Brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami
Jakość życia	EQ-5D VAS	IS	Większa poprawa wyniku EQ-5D VAS (p = 0,0043)
	SF-12, EQ-5D pozostałe	NS	Brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami
Nasilenie objawów	PGIC	IS	Większa poprawa nasilenia objawów w zakresie codziennych aktywności: MD = 0,57 [0,08; 1,06], objawów związanych z chorobą: MD = 0,78 [0,31; 1,25] oraz mobilności: MD = 0,65 [0,18; 1,12]
	PDSS	IS	Wyższy odsetek uzyskujący istotną poprawę w co najmniej 1 i więcej domenach kwestionariusza PDSS.
	R-PACT, PDIS	NS	Brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami
Badania laboratoryjne	HEX4, kinaza kreatynowa, AIAT, AspAT	IS	Istotna statystycznie poprawa wyników badań laboratoryjnych dla wszystkich analizowanych biomarkerów związanych z uszkodzeniem mięśni i rozkładem glikogenu.
Bezpieczeństwo			
Bezpieczeństwo ogólne	TEAE ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poważne, prowadzące do zgonu, specjalnego zainteresowania	NS	Brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami
	Reakcje nadwrażliwości, anafilaktyczne, immunologiczne, związane z wlewem	NS	Brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami
Bezpieczeństwo szczególne	Grypa	IS	Wyższy odsetek pacjentów z grypą: OR = 5,04 [1,03; 23,64]
	Zaburzenia naczyniowe	IS	Niższy odsetek pacjentów z zaburzeniami naczyniowymi: NNT _{49 tyg.} = 9 [5; 40]
	Pozostałe AE szczególne	NS	Brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami
Przeciwciała anty-gliukozydaza	Szczytowe i ostatnie miano przeciwciał	IS	Wyższy odsetek pacjentów z niskim szczytowym mianem przeciwciał (100-800): NNT _{49 tyg.} = 6 [3; 228] oraz niskim ostatnim mianem przeciwciał (100-800): OR = 2,95 [1,24; 7,02]
	Niska odpowiedź	IS	Częstsza niska odpowiedź na przeciwciała zaistniałe w trakcie leczenia: OR = 3,85 [1,16; 12,79]

Kolorem zielonym oznaczono istotną statystycznie przewagę awalgliukozydazy alfa nad alglukozydazą, kolorem czerwonym alglukozydazy alfa nad awalgliukozydazą alfa, natomiast kolorem szarym brak różnic.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa. W ramach przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

Ostatniego przeszukania w powyższych źródłach dokonano w listopadzie 2022 r.

Ponadto w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano również analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystykach produktów leczniczych dla ww. opcji terapeutycznych oraz częstości raportowanych działań niepożądanych w bazach danych prowadzonych przez EMA i WHO.

6.1. Alerty bezpieczeństwa

AWALGLUKOZYDAZA ALFA

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych alertów i komunikatów związanych z bezpieczeństwem awalglukozydazy alfa.

ALGLUKOZYDAZA ALFA

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych alertów i komunikatów związanych z bezpieczeństwem alglukozydazy alfa.

6.2. Raportowane działania niepożądane

Dane dotyczące liczby zgłoszonych dotychczas działań niepożądanych poszczególnych substancji terapeutycznych (ADR, *adverse drug reactions*) zebrane w bazach EMA (EudraVigilance) i WHO (VigiAccess) przedstawiono poniżej (Tabela 41) [61, 62].

Wśród najczęstszych kategorii działań niepożądanych raportowanych do WHO, związanych z leczeniem awalglukozydazą alfa znajdują się: zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. W przypadku alglukozydazy alfa najczęstsze raportowane do WHO kategorie działań niepożądanych

obejmowały również zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia [61]. Z kolei wg danych raportowanych przez EMA najczęściej zgłaszanymi ADR alglukozydazy były: zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zakażenia i zarażenia. W Polsce do chwili obecnej odnotowano 28 przypadków ADR dla alglukozydazy alfa [62]. Do chwili obecnej na stronie EudraVigillence zareportowano jedynie 25 ADR związanych z podaniem awalglukozydazy alfa, czego najbardziej prawdopodobną przyczyną jest krótki czas od momentu rejestracji leku w Europie.

Tabela 41.

Działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO i EMA (stan na dzień 03.11.2022 r.) [61, 62]

Kategoria działań niepożądanych	WHO (VigiAccess)		EMA (EudraVigillence)	
	AVGL (2021-)	ALGL (2007-)	AWGL (2022-)	ALGL (2007-)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	-	51	-	49
Zaburzenia sercowe	4	415	3	453
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	-	53	-	50
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	-	45	-	27
Choroby endokrynologiczne	-	11	-	9
Choroby oczu	2	80	2	43
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12	468	1	314
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	21	1 697	2	1 139
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	-	21	-	20
Zaburzenia układu immunologicznego	2	181	3	185
Zakażenia i zarażenia	7	798	9	714
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	31	984	6	417
Badania laboratoryjne	31	780	8	520
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	3	112	1	84
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5	435	1	234
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	-	64	-	60
Zaburzenia układu nerwowego	8	598	4	403
Ciąża, połóg i okołoporodowe	-	24	-	26
Problemy z produktem	1	85	-	30
Zaburzenia psychiczne	3	175	1	106
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	3	84	1	65
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	-	23	-	14
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10	872	8	831
Choroby skóry i tkanki podskórnej	9	618	2	420
Wpływ społeczny	-	68	-	38
Procedury chirurgiczne i medyczne	-	174	-	120
Choroby naczyniowe	4	376	-	287
Liczba przypadków ADR ogółem	97	4 094	25	2 726

6.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Zestawienie najważniejszych ostrzeżeń i środków ostrożności w charakterystykach produktów leczniczych dla analizowanych substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 42.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Awalglukozydaza alfa (Nexviadyme®)
<ul style="list-style-type: none"> Należy czytelnie zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego w celu poprawienia identyfikowalności Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości (w tym ciężkich i zagrażających życiu): podczas podawania alglukozydazy alfa należy zapewnić dostępność odpowiednich środków zapobiegawczych, włącznie ze sprzętem do resuscytacji krążeniowo-oddechowej, zwłaszcza u osób z przerostem mięśnia sercowego i znacznymi zaburzeniami czynności oddechowych; w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy przerwać podawanie produktu i rozpocząć odpowiednie leczenie, a następnie ocenić ryzyko i korzyści związane z dalszym stosowaniem produktu oraz rozważyć wdrożenie procedury odczulającej; u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi reakcjami można zmniejszyć szybkość infuzji lub ją przerwać Ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, w tym ciężkich, zwłaszcza u osób obciążonych ostrymi chorobami współistniejącymi: można rozważyć podanie leków przeciwhistaminowych i/lub przeciwgorączkowych i/lub kortykosteroidów jako premedykacji; w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy rozważyć natychmiastowe przerwanie podawania produktu i rozważyć ryzyko i korzyści związane z kontynuacją leczenia; w przypadku reakcji łagodnych i umiarkowanych można rozważyć zmniejszenie szybkości wlewu Ryzyko immunogenności: można rozważyć oznaczanie przeciwciał anti-glukozydaza w przypadku braku reakcji pacjenta na leczenie; u pacjentów z ryzykiem reakcji alergicznej lub z reakcją alergiczną na alglukozydazę alfa można rozważyć wykonanie badań immunologicznych pod kątem zdarzeń niepożądanych, w tym oznaczeń przeciwciał IgG i IgE Ryzyko ostrej niewydolności sercowo-oddechowej: należy zachować ostrożność w podawaniu awalglukozydazy alfa u pacjentów podatnych na przeciążenie płynami lub z ostrą chorobą współistniejącą układu oddechowego, zaburzeniami czynności serca i/lub czynności układu oddechowego, u których wskazane jest ograniczenie podaży płynów; w trakcie wlewu konieczne jest zapewnienie odpowiednich środków do udzielania natychmiastowej pomocy medycznej oraz monitorowania pacjenta Ryzyko zaburzenia rytmu serca i nagłego zgonu w trakcie znieczulenia ogólnego w celu założenia centralnego dostępu żylnego: należy zachować ostrożność u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego z przerostem mięśnia sercowego
Alglukozydaza alfa (Myozyme®) [5]
<ul style="list-style-type: none"> Należy czytelnie zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego w celu poprawienia identyfikowalności Ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych, w tym ciężkich i zagrażających życiu: podczas podawania alglukozydazy alfa należy zapewnić dostępność odpowiednich środków zapobiegawczych, włącznie ze sprzętem do resuscytacji krążeniowo-oddechowej; w przypadku wystąpienia reakcji należy rozważyć przerwanie podawania produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie, zgodnie z aktualnymi i obowiązującymi standardami Ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, w tym ciężkich, zwłaszcza z zaawansowaną chorobą Pompego: przed podaniem produktu należy starannie ocenić stan kliniczny pacjenta, monitorować stan pacjenta oraz zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu wszystkie przypadki reakcji związanych z infuzją, w tym opóźnionych i immunologicznych; należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania produktu u pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją; większość reakcji skutecznie leczono zmniejszając szybkość infuzji, chwilowo ją przerywając lub stosując leki przeciwhistaminowe i/lub przeciwgorączkowe i/lub kortykosteroidy jako premedykację Ryzyko immunogenności: u pacjentów leczonych awalglukozydazą należy monitorować miano przeciwciał IgG, a u pacjentów, u których występują reakcje nadwrażliwości dodatkowo również – IgE Ryzyko wystąpienia poważnych reakcji o podłożu immunologicznym, w tym wrzodziejących i martwiczych zmian skórnych oraz zespołu nerczycowego: zaleca się przeprowadzanie okresowych badań moczu u pacjentów z wysokim mianem przeciwciał IgG; zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem oznak i objawów reakcji ogólnoustrojowych o podłożu immunologicznym; w przypadku ich wystąpienia należy rozważyć przerwanie podawania alglukozydazy alfa i wdrożenie odpowiedniego leczenia, a przed ponownym podaniem rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści z kontynuacji terapii U pacjentów CRIM- przed rozpoczęciem leczenia alglukozydazą alfa można rozważyć zastosowanie schematów terapeutycznych, mających na celu indukcję tolerancji immunologicznej w celu zapobiegania lub ograniczenia rozwoju wysokiego miana przeciwciał Ryzyko zakażeń układu oddechowego z powodu postępujących zmian chorobowych, obejmujących mięśnie oddechowe: należy zachować ostrożność podczas stosowania immunosupresji, ze względu na wyższe ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń

7. Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że awalglukozydaza alfa jest opcją terapeutyczną o co najmniej porównywalnej skuteczności do alglukozydazy alfa w odniesieniu do FVC. W głównym badaniu rejestracyjnym (COMET) przeprowadzonym u pacjentów z postacią późną choroby Pompego potwierdzono hipotezę *non-inferiority* w oparciu o wyniki dla I-rzędowego punktu końcowego, tj. przewidywanego FVC. W odniesieniu do innych punktów stosowanie awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa wykazało korzystny trend wpływający na zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę FVC ($\geq 5\%$), jak również na poprawę sprawności motorycznej mierzoną testami 6MWT, QMFT i GSGC, zmniejszenie nasilenia objawów w ocenie pacjenta na podstawie kwestionariusza PGIC oraz częstsze uzyskiwanie istotnej poprawy dla kwestionariusza PDSS oraz zmniejszenie stężenia markerów laboratoryjnych związanych z uszkodzeniem mięśni i nadmiernym gromadzeniem glikogenu (HEX4, kinaza kreatynowa, aminotransferaza asparaginowa i alaninowa).

Uzupełniające dane z badań klinicznych dla pacjentów uprzednio poddanych leczeniu alglukozydazą alfa oraz dla pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego potwierdzają, że korzyści kliniczne w postaci poprawy lub stabilizacji stanu klinicznego wskutek leczenia awalglukozydazą alfa odnoszone są również w tych grupach. Długoterminowe dane pochodzące z badania NEO-EXT wskazują, że w 6-letnim okresie leczenia awalglukozydazą alfa, stan kliniczny pacjentów ulega stabilizacji i obserwowany spadek czynności oddechowej oparty o FVC oraz sprawności motorycznej na podstawie 6MWT nie przekracza 1%.

Awalglukozydazę alfa należy uznać za opcję terapeutyczną o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, zbliżonym do alglukozydazy alfa. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi enzymami pod względem częstości zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich i poważnych, związanych z leczeniem oraz szczegółowych. Jedyne odnotowane różnice dotyczyły częstszego występowania grypy i niższego ryzyka zaburzeń naczyniowych u pacjentów stosujących awalglukozydazę alfa w porównaniu z alglukozydazą. Analiza immunogenności enzymów wykazała, że awalglukozydaza alfa może charakteryzować się mniejszą immunogennością niż alglukozydaza alfa, ze względu na istotnie wyższy odsetek pacjentów z niskim mianem przeciwciał oraz niską odpowiedzią na przeciwciała.

Dane z badań uzupełniających i faz przedłużonych potwierdzają, że długoterminowe stosowanie awalglukozydazy alfa, zwiększenie dawki do 40 mg/kg masy ciała co 2 tyg. u pacjentów z postacią wczesną lub zamiana leczenia z alglukozydazy alfa nie są związane z pogorszeniem profilu bezpieczeństwa terapii.

8. Ograniczenia

1. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania kliniczne (COMET, mini-COMET, NEO1), z których tylko 1 zostało zaprojektowane celem porównania awalglukozydazy alfa względem alglukozydazy alfa u uprzednio nieleczonych pacjentów z postacią późną choroby Pompego (COMET). Pozostałe badania, do których włączano pacjentów z postacią wczesną oraz uprzednio leczonych alglukozydazą alfa, miały charakter pilotażowy i przeprowadzono je w celu określenia terapeutycznej dawki awalglukozydazy alfa, oceny profilu bezpieczeństwa i farmakologicznego, a przedstawione wyniki skuteczności miały charakter wyłącznie wstępny i poglądowy. W związku z powyższym możliwość wnioskowania statystycznego w oparciu o badania mini-COMET i NEO1 jest ograniczona i dane z nich należy traktować uzupełniająco.
2. W głównym badaniu COMET nie potwierdzono hipotezy wyższości awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą alfa w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego (zmiana przewidywanego FVC), a autorzy badania odstąpili od formalnego testowania dalszych w hierarchii testowania punktów końcowych. Powodem braku wykazania różnic dla tej hipotezy była niewystarczająca moc statystyczna badania. Jak wskazuje EMA, obserwowana różnica w efekcie (FVC) między interwencjami (2,43%) była mniejsza niż oczekiwana, a odchylenie standardowe – większe (6,83%), stąd rekrutacja około 10 więcej pacjentów pozwoliłoby na uzyskanie istotności statystycznej dla zaobserwowanej różnicy [14]. Należy również zauważyć, iż autorzy badania, będący ekspertami klinicznymi w prowadzeniu pacjentów z chorobą Pompego wnioskowali natomiast o istotnej klinicznie przewadze awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą alfa, ze względu na znaczące numerycznie różnice pomiędzy enzymami w zakresie parametrów czynności oddechowej, sprawności motorycznej oraz nasilenia objawów i jakości życia.
3. Do chwili obecnej wyniki badania mini-COMET nie zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, a jedyne dostępne dane pochodzą z nierecenzowanych materiałów, takich jak abstrakty konferencyjne oraz raporty z badań klinicznych. Dla niektórych punktów końcowych odnotowywano rozbieżności w zakresie raportowanych danych pomiędzy różnymi źródłami (np. GMFM-88, Pompe-PEDI). W przypadku zidentyfikowania znaczących rozbieżności każdorazowo opisywano je w analizie klinicznej, niemniej jednak raportowane różnice nie miały wpływu na ogólne wnioskowanie.
4. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych oraz badań obserwacyjnych, w których opisywano by skuteczność i bezpieczeństwo awalglukozydazy alfa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, co wynika z nieodległej daty od rejestracji leku (Europa: czerwiec 2022 r., USA: sierpień 2021 r.). Niemniej dostępne są dane z badania NEO-EXT, opisujące wyniki pacjentów długoterminowo leczonych awalglukozydazą alfa.

9. Dyskusja

Choroba Pompego jest ultra-rzadką chorobą genetyczną, której przyczyną jest mutacja w genie kodującym kwaśną α -1,4-glukozydazę. Jest to enzym, którego fizjologiczną funkcją jest rozkład glikogenu w lizosomach komórek. Niedobór ilości i/lub aktywności tego enzymu powoduje nadmierne gromadzenie się glikogenu w komórkach mięśniowych, co skutkuje ich uszkodzeniem. W wyniku progresji choroby dochodzi do osłabienia mięśni, co związane jest z pogorszeniem czynności oddechowych i motorycznych chorego. W konsekwencji choroba może prowadzić do unieruchomienia pacjenta na wózku inwalidzkim i przedwczesnego zgonu na skutek niewydolności oddechowej [63–65]. Wyróżnia się dwie postaci choroby Pompego: wczesną – ujawniającą się przed pierwszym rokiem życia i prowadzącą do zgonu w ciągu kilkunastu miesięcy w przypadku braku zastosowania leczenia, oraz późną, której pierwsze objawy manifestują się w dzieciństwie lub dorosłości, a stopień nasilenia niepełnosprawności oraz skrócenie przeżycia są zindywidualizowane [63–65]. W Polsce obecnie zdiagnozowanych i leczonych jest ok. 50 pacjentów z postawionym rozpoznaniem choroby Pompego [66].

Obecnie jedynym sposobem leczenia przyczynowego obydwu postaci choroby Pompego jest egzogenna suplementacja rekombinowanego enzymu, czyli enzymatyczna terapia zastępcza (ERT, *enzyme replacement therapy*). Do niedawna jedyną zarejestrowaną w Europie substancją była alglukozydaza alfa. Pomimo, że terapia ta miała ogromny wpływ na naturalny przebieg choroby, wydłużając przeżycie u chorych z postacią wczesną, jak i poprawiając sprawność pacjentów z chorobą późną, nadal istnieją niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w tej grupie chorych. Jak wskazują długoterminowe dane z badań obserwacyjnych, w tym np. rejestru osób z chorobą Pompego (*Pompe Registry*), początkowa poprawa parametrów czynności oddechowej i sprawności motorycznej po zastosowaniu ERT ustępuje pogarszaniu się powyższych funkcji w perspektywie wieloletniej [67]. Przyczyną suboptymalnej odpowiedzi na leczenie w długoterminowym horyzoncie czasowym może być rozwój przeciwciał skierowanych przeciwko rekombinowanemu enzymowi (anty-glukozydaza), obniżających skuteczność leczenia, a także ryzyko zwiększających ryzyko ciężkich i zagrażających życiu reakcji związanych z wlewem. Stąd też konieczne jest poszukiwanie i refundacja bardziej skutecznych preparatów.

Nowo zarejestrowaną opcją terapeutyczną w leczeniu choroby Pompego jest awalglukozydaza alfa. Enzym ten w porównaniu do alglukozydazy alfa posiada 15 razy więcej mannozo-6-fosforanu na swojej powierzchni, za pośrednictwem którego możliwe jest wnikanie rekombinowanego enzymu do komórek. Przeprowadzone badania przedkliniczne, zarówno na modelach komórkowych, jak i zwierzęcych zwiększenie reszt fosforanowych związane jest z nasilonym wnikaniem enzymu do zmienionych chorobowo komórek, a w konsekwencji nawet 5-krotnie wydajniejszym usuwaniem z nich glikogenu [68–70]. Lek ten został zarejestrowany w sierpniu 2021 r. w USA pod nazwą handlową Nexviadyme® i w czerwcu 2022 r. jako Nexviadyme®. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) przyznała

awalglukozydazie alfa status pierwszeństwa oceny (*Fast Track*¹, *Priority Review*²) oraz terapii przełomowej (*Breakthrough Therapy*³) i przeznaczonej do leczenia choroby sieroczej (*Orphan Drug Designation*) [71].

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena awalglukozydazy alfa w porównaniu do alglukozydazy alfa u pacjentów z postawionym rozpoznaniem choroby Pompego, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. [1, 2]. W wyniku przeglądu zidentyfikowano 3 prace dedykowane ocenie awalglukozydazy alfa, spośród których 1 zaprojektowano jako randomizowaną próbę kliniczną dla porównania z alglukozydazą alfa u pacjentów z nowo rozpoznaną późną postacią choroby Pompego (COMET), natomiast 2 pozostałe badania (NEO1, mini-COMET) stanowią uzupełniające źródło informacji nt. wartości klinicznej terapii u pacjentów z postacią wczesną oraz uprzednio leczonych alglukozydazą alfa.

W głównym badaniu COMET potwierdzono, że awalglukozydaza alfa jest opcją terapeutyczną o co najmniej porównywalnej skuteczności do alglukozydazy alfa na podstawie wyników dla I rzędowego punktu końcowego, tj. przewidywanego FVC (2,43 [-0,13; 4,99]). W badaniu co prawda nie potwierdzono statystycznie hipotezy wyższości ocenianej interwencji w oparciu o ten punkt końcowy, niemniej jednak autorzy badania wnioskowali o istotnej klinicznie przewadze awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą alfa. Badacze argumentowali, że w innych badaniach nad chorobą Pompego minimalna klinicznie istotna różnica dla przewidywanego FVC wahała się w zakresie 2–6%, a zatem odnotowana różnica w badaniu COMET mieści się w tym zakresie (2,43%), co świadczy o jej istotności klinicznej. Dodatkowe analizy z badania COMET potwierdzają, że sami pacjenci jako istotną klinicznie zmianę postrzegają już poprawę FVC o 1,7 pp. [8]. Należy również podkreślić, iż u pacjentów w grupie leczonej awalglukozydazą alfa istotnie częściej dochodziło do poprawy przewidywanego FVC o $\geq 5\%$ w porównaniu z alglukozydazą alfa (OR = 2,52 [1,08; 5,86]; p = 0,032) oraz do bezwzględnej poprawy FVC o 1,7 pp., 2 pp. oraz 4 pp., co również wskazuje, że oddziaływanie obydwu enzymów na sprawność oddechową nie jest całkowicie porównywalne i widoczna jest tu przewaga awalglukozydazy alfa nad alglukozydazą.

Przyczyną braku stwierdzenia różnic w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego może być zbyt mała liczba pacjentów objętych badaniem, ze względu na charakter choroby oraz dużą odmierność przebiegu choroby u poszczególnych pacjentów. Jak wskazują dane EMA, badanie COMET miało niewystarczającą moc statystyczną dla wykazania różnic w odniesieniu do hipotezy *superiority*. Obniżona moc statystyczna była wynikiem mniejszej obserwowanej różnicy w odniesieniu do FVC

¹ Szybka ścieżka ma na celu ułatwienie rozwoju i przyspieszenie oceny leków dedykowanych leczeniu poważnych schorzeń i zaspokojenia potrzeb medycznych oraz wcześniejsze dostarczenie pacjentowi ważnych leków.

² W ramach pierwszeństwa oceny, FDA zobowiązuje się podjąć działania w sprawie wniosku w skróconym czasie w stosunku do standardowego procesu (6 vs 10 mies.). W przypadku rejestracji leków objętych pierwszeństwem oceny, agencja przyznaje, że lek ten znacznie poprawi bezpieczeństwo lub skuteczność leczenia poważnych chorób w porównaniu ze standardem postępowania.

³ Status terapii przełomowej przyznawany jest lekom, przeznaczonych do leczenia poważnych chorób, dla których wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek może wykazywać znaczną poprawę w porównaniu z standardową terapią w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych.

między interwencjami niż wartości założone w oszacowaniach liczebności próby oraz większego odchylenia standardowego. Oszacowania wskazują, że gdyby w badaniu uczestniczyło około 10 więcej pacjentów, to zaobserwowana w badaniu COMET różnica byłaby znamienna statystycznie [14]. Dokonując zatem interpretacji zebranych w ramach niniejszej analizy klinicznej wyników należy mieć na uwadze fakt, iż oceniana interwencja dedykowana jest pacjentom z chorobą ultrarazadką, o silnie zróżnicowanym przebiegu klinicznym i postępującą w perspektywie wieloletniej, co w sposób istotny ogranicza możliwość prowadzenia badań klinicznych. W szczególności dotyczy to możliwości ukierunkowania projektu badania na ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych, rekrutacji wystarczającej liczby pacjentów do zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej, zapewnienia wystarczająco długiego okresu obserwacji oraz istnienia trudności natury etycznej. Stąd też ograniczona dostępność dowodów naukowych wysokiej jakości nie oznacza braku skuteczności ocenianej interwencji, a jedynie odzwierciedla wyżej opisane trudności. Przeprowadzone analizy post-hoc z wykorzystaniem modelu regresji, mające na celu zwiększenie liczebności próby i mocy statystycznej dla porównania awalglukozydazy alfa poprzez uwzględnienie wyników z dodatkowych badań, tj. NEO1/NEO-EXT dla awalglukozydazy alfa oraz LOTS dla alglukozydazy alfa (badanie rejestracyjne) wykazały istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem. Dla najbardziej wiarygodnego modelu, oszacowane różnice w odniesieniu do przewidywanego FVC wyniosły: 2,41 [0,18; 4,64] [22]. Ponadto analizy statystyczne w ujęciu Bayesowskim pozwoliły na stwierdzenie, iż w zakresie przewidywanego FVC prawdopodobieństwo bycia lepszą terapią awalglukozydazy alfa od alglukozydazy alfa wynosiło aż 97%. Powyższe wyniki wskazują, że raportowane w badaniu COMET różnice w odniesieniu do przewidywanego FVC mogą mieć znamienny charakter, a tym samym awalglukozydaza alfa może wydłużać czas do pogorszenia czynności oddechowej w porównaniu z alglukozydazą alfa.

Różnice między awalglukozydazą alfa i alglukozydazą alfa w zakresie sprawności motorycznej, postrzeganego przez pacjentów nasilenia objawów choroby Pompego oraz biomarkerów laboratoryjnych wydają się mieć charakter znamienny klinicznie. Przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy klinicznej obliczenia były istotne statystycznie na korzyść awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa dla wyników testów motorycznych 6MWT (MD = 30,01 [1,33; 58,69]), QMFT (MD = 2,08 [0,22; 3,95]), GSGC (MD = -1,31 [-2,25; -0,37]) oraz dla możliwości wykonywania codziennych aktywności (MD = 0,57 [0,08; 1,06]), objawów związanych z chorobą (MD = 0,78 [0,31; 1,25]) i mobilności (0,65 [0,18; 1,12]) na podstawie kwestionariusza PGIC (*Patient Global Impression of Change*). Ponadto odnotowano znaczące różnice na korzyść awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa w odniesieniu do biomarkerów uszkodzenia mięśni i rozkładu glikogenu, takich jak HEX4, kinaza kreatynowa i aminotransferaza alaninowa i asparaginowa, co świadczy o wydajniejszym rozkładzie glikogenu w komórkach mięśniowych u pacjentów leczonych nowym enzymem. Jak wskazują autorzy badania COMET, w grupie awalglukozydazy alfa obserwowano znaczącą większą poprawę w dużej liczbie punktów końcowych [11].

Ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność awalglukozydazy alfa w innych niż uprzednio nieleczeni pacjenci z późną postacią choroby

Pompego. Niemniej jednak dostępne wyniki badań mini-COMET, NEO1/NEO-EXT wskazują, iż również w pozostałych grupach korzyści z zastosowania awalglukozydazy alfa były widoczne. U większości chorych po podaniu leku stan kliniczny pacjentów poprawiał się lub ulegał stabilizacji. W szczególności należy zwrócić uwagę na dane z fazy przedłużonej badania NEO1 – NEO-EXT, na podstawie których zaobserwowano, że pogorszenie stanu klinicznego pacjentów w 6-letnim okresie obserwacji w odniesieniu do parametrów czynności oddechowej (przewidywany FVC) oraz sprawności motorycznej (6MWT) nie przekraczało 1% zarówno u pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i poddawanych wcześniejszemu leczeniu alglukozydazą alfa. Wyniki te świadczą o długoterminowej stabilizacji stanu klinicznego pacjentów leczonych awalglukozydazą alfa i dużych możliwości tej terapii w przeciwdziałaniu naturalnej progresji choroby Pompego.

Przeprowadzona analiza kliniczna jednoznacznie wykazała, że awalglukozydazę alfa należy uznać za opcję terapeutyczną o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, zbliżonym do alglukozydazy alfa. W odnalezionych badaniach klinicznych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi enzymami pod względem częstości zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich i poważnych, związanych z leczeniem oraz szczegółowych. Jedyne odnotowane różnice dotyczyły częstszego występowania grypy (OR = 5,04 [1,03; 23,64]) i niższego ryzyka zaburzeń naczyniowych u pacjentów stosujących awalglukozydazę alfa w porównaniu z alglukozydazą (NNT_{49 tyg.} = 9 [5; 40]), przy czym na chwilę obecną różnice te wydają się mieć charakter losowy, niezwiązany z mechanizmem działania terapii. Analiza immunogenności enzymów wykazała, że awalglukozydaza alfa może charakteryzować się mniejszą immunogennością niż alglukozydaza alfa, ze względu na istotnie wyższy odsetek pacjentów z niskim mianem przeciwciał oraz niską odpowiedzią na przeciwciała. Dane z badań uzupełniających i faz przedłużonych potwierdzają natomiast, że długoterminowe stosowanie awalglukozydazy alfa, zwiększenie dawki do 40 mg/kg masy ciała co 2 tyg. u pacjentów z postacią wczesną lub zamiana leczenia z alglukozydazy alfa nie są związane z pogorszeniem profilu bezpieczeństwa terapii. Do chwili obecnej nie wydano również żadnych komunikatów związanych z bezpieczeństwem awalglukozydazy alfa.

Podsumowując, awalglukozydaza alfa jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu choroby Pompego, wykazującą wyraźną poprawę stanu klinicznego i jego długoterminową stabilizację w porównaniu z istniejącą, refundowaną praktyką, jaką jest enzymatyczna terapia zastępcza z wykorzystaniem alglukozydazy alfa.

10. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Tabela 43. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	AK Aneks A APD Rozdz. 4.1, 7
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 4, 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK Rozdz. 2, 3
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK Rozdz. 3
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK Rozdz. 1.2, 2.2.
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	AK Rozdz. 1.2, 2.2.
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	AK Rozdz. 1.2, 2.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK Rozdz. 3
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	AK Aneks A
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK Rozdz. 3
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	AK Aneks B, Rozdz. 4
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5, Aneks C
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6.
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

AK – analiza kliniczna; APD – analiza problemu decyzyjnego [3]

11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFE00BECF68732CE608634> (2.2.2021).
3. [REDACTED]
4. ChPL Nexviadyme (awalglukozydaza alfa). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexviadyme-epar-product-information_pl.pdf.
5. ChPL Myozyme (alglukozydaza alfa). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_pl.pdf.
6. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial*. 2019.
7. NICE. Quality assessment for case series. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (9.2.2021).
8. Berger K, DasMahapatra P, Baranowski E, Haack KA, Sparks S, Thibault N, Gwaltney C, Ivanescu C, Flore G, Pollissard L, Hamed A. (2021) Patient relevant change in forced vital capacity % predicted in late onset Pompe disease (LOPD) in the COMET trial POMPE DISEASE. *Neuromuscular Disorders* 31:S110.
9. Clemens P, The COMET Study Group. Efficacy and safety of avalglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease: results from phase 3 COMET trial. *Neuromuscular Disorders* 30:S50.
10. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, Toscano A, Ploeg AT van der, Berger KI, Clemens PR, Chien Y-H, Day JW, Illarioshkin S, Roberts M, Attarian S, i in. (2021) Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *The Lancet Neurology* 20(12):1012–1026.
11. Diaz-Manera J, Attarian S, Borges J. (2021) Initial results of avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients. *Journal of Neuromuscular Diseases* 8(Suppl1):S78.
12. Díaz-Manera J, Hughes D, Béhin A, Bouhour F, Davison J, Erdem-Özdamar S, Hahn SH, Haack KA, Huynh-Ba O, Periquet M, Tammireddy S, Thibault N, Zhou T, Tard C, Ploeg AT van der. (2022) Home-infusion experience in patients with Pompe disease receiving avalglucosidase alfa during three clinical trials (COMET, NEO-EXT, and Mini-COMET). *Molecular Genetics and Metabolism* 135(2):S38.
13. Dimachkie MM. (2020) Efficacy and safety of avalglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease: results from the phase 3 COMET trial. *Muscle & Nerve* 62(Suppl1):S73.
14. EMA. (2022) Assessment report. Nexviadyme International non-proprietary name: avalglucosidase alfa. Procedure No. EMEA/H/C/005501/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexviadyme-epar-public-assessment-report_en.pdf (26.10.2022).
15. EU Clinical Trials Register. (2021) A Phase 3 Randomized, Multicenter, Multinational, Double-blinded Study Comparing the Efficacy and Safety of Repeated Biweekly Infusions of Avalglucosidase Alfa (neoGAA, GZ402666) and Alglucosidase Alfa in Treatment naïve Patients with Late-onset Pompe Disease. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000942-77/results> (16.5.2022).
16. FDA. (2021) Nexviadyme (application number: 761194Orig1s000). Integrated Review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761194Orig1s000IntegratedR.pdf (16.5.2022).
17. Kishnani PS, Attarian S, Borges JL, Bouhour F, Chien Y-H, Choi Y-C, Clemens P, Day J, Diaz-Manera J, Erdem-Ozdamar S, Goker-Alpan O, Illarioshkin S, Kostera-Pruszczyk A, Kushlaf H, Ladha S, i in. (2021) Efficacy and safety results of the avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 132(2):S57.
18. Kishnani P, Díaz-Manera J, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, Toscano A, Ploeg AT van der, Berger KI, Clemens PR, Chien Y-H, Day JW, Illarioshkin S, Roberts M, Attarian S, i in. (2022) The avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients: Efficacy and safety results after 97 weeks. *Molecular Genetics and Metabolism* 135(2):S66–S67.
19. Kishnani PS, Richards S, Al-Hassnan ZN, Filosto M, Hahn A, Needham M, Sacconi S, Hout H van den, Haack KA, Miossec P, Sparks S, Tammireddy S, Thibault N, Zhou T, Broomfield A. (2022) Avalglucosidase alfa

- immunogenicity in alglucosidase alfa-experienced participants with Pompe disease: Pooled analysis of clinical trial data. *Molecular Genetics and Metabolism* 135(2):S67–S68.
20. Kushlaf H, Attarian S, Borges JL. (2021) Efficacy and Safety Results of the Avalglucosidase alfa Phase 3 COMET Trial in Late-Onset Pompe Disease Patients. *Neurology* 96(15Suppl):4195.
 21. Ladha S, Choi Y, Diaz-Manera J, Laforet P, An Haack K, Li L, Straub V. (2017) COMET methodology: comparison of the efficacy and safety of the enzyme replacement therapies, neogaa and alglucosidase alfa, in treatment-naïve patients with late-onset pompe disease. *Muscle & Nerve* 56:593.
 22. Mozaffar T, França LR, Msihid J, Shukla P, Proskorovsky I, Zhou T, Fournier M, Periquet M, Haack KA, Pollissard L, Straub V. (2022) Analysis of pooled data from clinical trials in treatment-naïve patients with late-onset Pompe disease (LOPD) to inform on the efficacy of avalglucosidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* 135(2):S86.
 23. ClinicalTrials.gov. Study to Compare the Efficacy and Safety of Enzyme Replacement Therapies Avalglucosidase Alfa and Alglucosidase Alfa Administered Every Other Week in Patients With Late-onset Pompe Disease Who Have Not Been Previously Treated for Pompe Disease (COMET). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782741> (16.5.2022).
 24. NICE. (2022) Single Technology Appraisal. Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease [ID3737]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta821/evidence/committee-papers-pdf-11191386349> (26.10.2022).
 25. Pollissard L, DasMahapatra P, Baranowski E, Haack KA, Zhou T, Thibault N, Msihid J, Hamed A. (2021) Mobility, usual activities and EQ-5D visual analogue score improvement with avalglucosidase alfa in Late-onset Pompe disease during the COMET trial. *Neuromuscular Disorders* 31:S111.
 26. Schoser B, Attarian S, Borges J, Bouhour F, Chien Y, Choi Y. (2021) Efficacy and safety results of the avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients. *European Journal of Neurology* 28(Suppl 1):68.
 27. Schoser B, Kishnani P, Diaz-Manera J. (2022) COMET: Efficacy and safety of avalglucosidase alfa in late-onset Pompe disease participants after 97 weeks of treatment. *European Journal of Neurology* 29(Suppl 1):59–60.
 28. Schoser B. (2022) Efficacy and safety of Avalglucosidase Alfa in participants with late-onset Pompe Disease after 145 weeks' treatment during the COMET trial. Dostęp: [https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966\(22\)00680-0/pdf](https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(22)00680-0/pdf).
 29. Straub V, Choi Y, Diaz-Manera J, Laforet P, An Haack K, Li L, Ladha S. (2017) COMET methodology: comparison of the efficacy and safety of the enzyme replacement therapies, neogaa and alglucosidase alfa, in treatment-naïve patients with late-onset pompe disease. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 5:355–356.
 30. Toscano A, Van der Ploeg A, Berger K. Avalglucosidase Alfa Improves Symptoms and Functioning in Late-Onset Pompe Disease Patients vs Alglucosidase Alfa: Post-Hoc Analyses of Patient-Reported Outcomes from COMET Trial. 2022 Dostęp: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/pcr70laurencepollissardavacometproisporeu2022poster-pdf.pdf?sfvrsn=2913d03f_0.
 31. Chien Y-H, Kumada S, Labarthe F. (2019) Mini-COMET: Safety/immunogenicity of avalglucosidase alfa in IOPD patients with clinical decline on alglucosidase alfa. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42(Suppl 1):229.
 32. Davison J, Brassier A, Broomfield A, Chien Y-H, Hahn SH, Kronn D, Kumada S, Labarthe F, Ohki H, Pichard S, Prakalapakorn SG, Haack KA, Johnson J, Meng X. (2021) Mini-COMET study: Effects of repeat avalglucosidase alfa dosing on ptosis in participants with infantile-onset Pompe disease (IOPD) who were previously treated with alglucosidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* 132(2):S31–S32.
 33. EU Clinical Trials Register. (2022) An Open-label Ascending Dose Cohort Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Avalglucosidase Alfa (NeoGAA, GZ402666) in Patients with Infantile-onset Pompe Disease Treated with Alglucosidase Alfa Who Demonstrate Clinical Decline or Sub-optimal Clinical Response. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003475-21/results> (16.5.2022).
 34. Hug C, Chien Y-H, Kumada S. Mini-comet study: Safety data and immunogenicity for repeat avalglucosidase alfa dosing in patients with infantile-onset pompe disease who were previously treated with alglucosidase alfa and demonstrated clinical decline. *Annals of Neurology* 86(Suppl 23):S123–S124.
 35. Kishnani PS, Brassier A, Broomfield A, Davison J, Hahn SH, Kumada S, Labarthe F, Ohki H, Pichard S, Haack KA, Johnson J, Meng X, Chien Y-H, Kronn D. (2021) Mini-COMET study: Individual participant-level responses to treatment in patients with infantile-onset Pompe disease receiving repeated dose regimens of avalglucosidase alfa or alglucosidase alfa who were previously treated with alglucosidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* 132(2):S57–S58.
 36. Kishnani P, Broomfield A, Davison J, Labarthe F, Brassier A, Hahn SH, Kumada S, Ohki H, Pichard S, Haack KA, Johnson J, Meng X, Chien Y-H, Kronn D. (2021) Mini-COMET: Individual-level treatment responses in infantile-onset Pompe disease participants receiving avalglucosidase alfa or alglucosidase alfa who previously received alglucosidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* 132:S75–S76.

37. Kronn D, Brassier A, Broomfield A, Davison J, Hahn S, Kishnani PS, Kumada S, Labarthe F, Ohki H, Pichard S, Haack KA, Fleurinck C, He S, Johnson J. (2020) Mini-COMET study: Safety, immunogenicity, and preliminary efficacy for repeat avalglucosidase alfa dosing in patients with infantile-onset Pompe disease (IOPD) who were previously treated with alglucosidase alfa and demonstrated clinical decline. *Molecular Genetics and Metabolism* 129(2):S92.
38. Kronn D, Davison J, Brassier A, Broomfield A, Hahn SH, Kumada S, Labarthe F, Ohki H, Prakalapakorn SG, Haack KA, Meng X, Sparks S, Tammireddy S, Wilson C, Zaher A, i in. (2022) Mini-COMET study: Safety, biomarker, and efficacy data after avalglucosidase alfa dosing for ≥ 97 weeks in participants with infantile-onset pompe disease (IOPD) previously treated with alglucosidase alfa who had demonstrated clinical decline. *Molecular Genetics and Metabolism* 135(2):S68.
39. Kronn D, Davison J, Brassier A, Broomfield A, Hahn SH, Kumada S, Labarthe F, Ohki H, Prakalapakorn SG, Haack KA, Meng X, Sparks S, Tammireddy S, Wilson C, Zaher A, i in. (2022) OP016: Mini-COMET: Safety and efficacy of ≥ 97 weeks' avalglucosidase alfa in infantile-onset Pompe disease participants previously treated with alglucosidase alfa. *Genetics in Medicine* 24(3):S348–S349.
40. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa Administered Every Other Week in Pediatric Patients With Infantile-onset Pompe Disease Previously Treated With Alglucosidase Alfa (Mini-COMET). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03019406?cond=pompe&draw=2&rank=58&view=results> (7.2.2022).
41. Prakalapakorn S, Davison J, Broomfield A, Kronn D, Labarthe F, Brassier A. (2021) Mini-COMET: effects of avalglucosidase alfa on ptosis in participants with infantile-onset Pompe disease previously treated with alglucosidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* 132(S1):S137.
42. Carlier P, Vissing J, Diaz-Manera J. (2021) NEO-EXT: Skeletal muscle % fat in late-onset pompe disease after long-term avalglucosidase alfa (3-point dixon mri). *European Journal of Neurology* 28(Suppl1):333.
43. Dimachkie M, Barohn R, Kishnani PS. (2019) Neo1 and neo-ext studies: Long-term safety of repeat avalglucosidase ALFA dosing for 4.5 years in patients with late-onset POMPE disease. *Neurology* 92(15 Suppl1):4–003.
44. Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Ladha S, Laforêt P, Mengel KE, Pena LDM, Sacconi S, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, Ploeg A van der, Vissing J, i in. (2020) NEO1 and NEO-EXT studies: Long-term safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing for 5.5 years in late-onset Pompe disease patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 129(2):S49.
45. Dimachkie M, Barohn R, Kishnani PS. (2019) Neo1 and neo-EXT studies: Pharmacodynamic/exploratory biomarker and safety assessments following repeat avalglucosidase alfa dosing for up to 4.5 years in patients with late-onset pompe disease. *Muscle & Nerve* 60(Suppl1):S48–S49.
46. Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Ladha S, Laforêt P, Mengel KE, Pena LDM, Sacconi S, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, Ploeg A van der, Vissing J, i in. (2021) NEO1/NEO-EXT studies: Safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing after up to 6 years in participants with late-onset pompe disease (LOPD). *Molecular Genetics and Metabolism* 132(2):S34.
47. Dimachkie M. (2020) NEO1 and NEO-EXT Studies: Long-Term Safety and Exploratory Efficacy of Repeat Avalglucosidase Alfa Dosing for 5.5 Years in Late-Onset Pompe Disease Patients. *Neurology* 94(15 Suppl):695.
48. Dimachkie M. (2020) NEO1/NEO-EXT: Safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing for up to 6 years in participants with late-onset pompe disease. *Muscle & Nerve* 62:S64.
49. Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Ladha S, Laforêt P, Mengel KE, Peña LDM, Sacconi S, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, Ploeg AT van der, Vissing J, i in. (2022) Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. *Neurology* 10.1212/WNL.000000000200746.
50. Gilbert J, Vissing J, Carlier P. (2021) NEO1/NEO-EXT studies: Muscle MRI results in patients with pompe disease after long-term avalglucosidase alfa treatment. *Journal of Neuromuscular Diseases* 8(Suppl1):S132–S133.
51. Ladha S, Laforet P, Mengel E, Pestronk A, Pouget J, Schoser B, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, Vissing J, Young P, Shafi R, Culm-Merdek K, Short G, Pena L. (2016) Phase 1 safety and pharmacokinetics of the novel enzyme replacement therapy neoGAA in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated late-onset Pompe disease patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 117(2):S117–S118.
52. Pena L, Barohn R, Byrne B, Desnuelle C, Goker-Alpan O, Ladha S. (2016) Phase 1 safety, pharmacokinetics, and exploratory efficacy of neogaa, a novel enzyme replacement therapy, in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated late-onset pompe disease patients. *Journal of Neuromuscular Diseases* 3:S174-175.
53. Pena L, Baron R, Byrne B, Desnuelle C, Goker-Alpan O, Ladha S, Laforet P, Mengel E, Pestronki A, Pouget J, Schoser B, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, Vissing J, i in. (2016) Phase 1 exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy neoGAA in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated late-onset Pompe disease patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 117(2):S92.

54. Pena LDM, Barohn RJ, Byrne BJ, Desnuelle C, Goker-Alpan O, Ladha S, Laforêt P, Mengel KE, Pestronk A, Pouget J, Schoser B, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, Vissing J, i in. (2019) Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. *Neuromuscular Disorders* 29(3):167–186.
55. Schoser B, Barohn R, Ladha S. (2018) NEO1/NEO-EXT: Long-term safety of repeat avalglucosidase alfa dosing in late-onset Pompe disease for 3.5 years. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 41(Suppl1):S187.
56. Schoser B, Barohn R, Dimachkie M. (2019) NEO1 and NEO-EXT studies: Pharmacodynamic and exploratory biomarker assessments following repeat avalglucosidase alfa dosing for up to 4.5 years in patients with late-onset Pompe disease. *European Journal of Neurology* 26(Suppl 1):326.
57. Schoser B, Barohn R, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani P, Ladha S, Laforêt P, Mengel K, Pena L, Sacconi S, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, Ploeg A van der, Vissing J, i in. (2019) NEO1 and NEO-EXT studies: exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing for up to 5 years in participants with late-onset Pompe disease (LOPD). *Neuromuscular Disorders* 29:S60–S61.
58. Schoser B, Barohn R, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani P, Ladha S, Laforet P, Mengel E, Pena L, Sacconi S, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, Ploeg A van der, Vissing J, i in. (2020) NEO1/NEO-EXT studies: Safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing after up to 6 years in late-onset Pompe disease (LOPD). *Neuromuscular Disorders* 30:S49.
59. Schoser B, Barohn R, Byrne BJ. (2020) NEO1/NEO-EXT studies: Trends over time in exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing for up to 5.5 years in late-onset Pompe disease (LOPD) patients. *European Journal of Neurology* 27(Suppl1):486.
60. Trivedi J, Van der Ploeg A, Barohn R, Byrne B, Desnuelle C, Goker-Alpan O. Phase 1 safety and pharmacokinetics of the novel enzyme replacement therapy neogaa in treatment-naïve and alglucosidase Alfa-treated late-onset pompe disease patients. *Neurology* 86(16 Supplement):
61. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (2.12.2019).
62. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>.
63. Sebastian A. (2015) Choroba Pompego. Dostęp: <https://www.mp.pl/reumatologia/smr-ptr/artykuly/119266,choroba-pompego> (18.1.2022).
64. Hahn S. (2021) Lysosomal acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency). Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/lysosomal-acid-alpha-glucosidase-deficiency-pompe-disease-glycogen-storage-disease-ii-acid-maltase-deficiency> (18.1.2022).
65. Bodzioch M, Łapicka-Bodzioch K. (2014) Choroba Pompego – objawy kliniczne, diagnostyka, leczenie. Dostęp: <https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/choroba-pompego/artykuly/100556,choroba-pompego> (8.1.2022).
66. IKARpro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (18.1.2022).
67. Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, Magot A, Nadaj-Pakleza A, Orlikowski D, Sacconi S, Salort-Campana E, Solé G, Tard C, Zagnoli F, Hogrel J, i in. (2020) Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. *Jrnl of Inher Metab Disea* 43(6):1219–1231.
68. Zhu Y, Jiang J-L, Gumlaw NK, Zhang J, Bercury SD, Ziegler RJ, Lee K, Kudo M, Canfield WM, Edmunds T, Jiang C, Mattaliano RJ, Cheng SH. (2009) Glycoengineered Acid α -Glucosidase With Improved Efficacy at Correcting the Metabolic Aberrations and Motor Function Deficits in a Mouse Model of Pompe Disease. *Molecular Therapy* 17(6):954–963.
69. Zhu Y, Li X, Mcvie-Wylie A, Jiang C, Thurberg BL, Raben N, Mattaliano RJ, Cheng SH. (2005) Carbohydrate-remodelled acid α -glucosidase with higher affinity for the cation-independent mannose 6-phosphate receptor demonstrates improved delivery to muscles of Pompe mice. *Biochemical Journal* 389(3):619–628.
70. Godefroy A, Daurat M, Da Silva A, Basile I, El Cheikh K, Caillaud C, Sacconi S, Schoser B, Charbonné H, Gary-Bobo M, Morère A, Garcia M, Maynadier M. (2019) Mannose 6-phosphonate labelling: A key for processing the therapeutic enzyme in Pompe disease. *J Cell Mol Med* 23(9):6499–6503.
71. FDA. (2021) FDA Approves New Treatment for Pompe Disease. Dostęp: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pompe-disease> (20.7.2022).

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

12.1. Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO	13
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do/z analizy klinicznej	14
Tabela 3.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	20
Tabela 4.	Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu COMET	25
Tabela 5.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu COMET na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	25
Tabela 6.	Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu mini-COMET	27
Tabela 7.	Skrócona ocena wiarygodności badania mini-COMET	28
Tabela 8.	Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu NEO1/NEO-EXT	29
Tabela 9.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany czynności oddechowej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	31
Tabela 10.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie poprawy czynności oddechowej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	32
Tabela 11.	Wyniki dla wybranych podgrup dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany czynności oddechowej (zmiana przewidywanego FVC w %) u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	33
Tabela 12.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany sprawności motorycznej i siły mięśni u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	35
Tabela 13.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie poprawy sprawności motorycznej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	35
Tabela 14.	Wyniki dla wybranych podgrup dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany sprawności motorycznej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	35
Tabela 15.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany jakości życia u pacjentów z postacią późną (badanie COMET)	38
Tabela 16.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany nasilenia objawów choroby Pompego u pacjentów z postacią późną (badanie COMET)	38
Tabela 17.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie poprawy nasilenia objawów choroby z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	39
Tabela 18.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany wyników badań laboratoryjnych u pacjentów z postacią późną (badanie COMET)	40
Tabela 19.	Wyniki bezpieczeństwa ogólnego dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	41
Tabela 20.	TEAE raportowane przez co najmniej 5% stosujących awalglukozydazę dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	41
Tabela 21.	TEAE specjalnego zainteresowania dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	42
Tabela 22.	Wyniki immunogenności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET)	44
Tabela 23.	Wyniki zmiany czynności oddechowej po zastosowaniu awalglukozydazy alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie NEO1)	45

Tabela 24.	Wyniki zmiany sprawności motorycznej i siły mięśni po zastosowaniu awalglukozydazy alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie NEO1)	46
Tabela 25.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie poprawy sprawności motorycznej u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)	46
Tabela 26.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany sprawności motorycznej u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)	47
Tabela 27.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany parametrów kardiologicznych u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)	48
Tabela 28.	Wyniki zmiany jakości życia dla awalglukozydazy alfa u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie NEO1)	48
Tabela 29.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany jakości życia u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)	49
Tabela 30.	Wyniki zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych po zastosowaniu awalglukozydazy alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie NEO1)	49
Tabela 31.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany wyników badań laboratoryjnych u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)	49
Tabela 32.	Wyniki bezpieczeństwa ogólnego u pacjentów leczonych awalglukozydazą alfa w dawce 20 mg/kg co 2 tyg. u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie NEO1)	50
Tabela 33.	Wyniki bezpieczeństwa ogólnego dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa u pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego (badanie mini-COMET)	51
Tabela 34.	Wyniki skuteczności fazy przedłużonej badania COMET	51
Tabela 35.	Wyniki bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania COMET	52
Tabela 36.	Wyniki skuteczności fazy przedłużonej badania mini-COMET	53
Tabela 37.	Wyniki bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania mini-COMET	53
Tabela 38.	Wyniki skuteczności fazy przedłużonej badania NEO1 – NEO-EXT	54
Tabela 39.	Wyniki bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania NEO1 – NEO-EXT	54
Tabela 40.	Podsumowanie wyników badań dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w oparciu o główne badanie rejestracyjne (COMET)	55
Tabela 41.	Działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO i EMA (stan na dzień 03.11.2022 r.) [61, 62]	58
Tabela 42.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	59
Tabela 43.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej	66
Tabela 43.	Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed)	74
Tabela 44.	Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Embase)	74
Tabela 45.	Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie w The Cochrane Library	75
Tabela 46.	Strategia i wyniki wyszukiwania w innych źródłach informacji medycznej	76
Tabela 47.	Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu COMET	84
Tabela 48.	Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu mini-COMET	87
Tabela 50.	Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany czynności oddechowej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET) – analizy wrażliwości	91
Tabela 50.	Definicje punktów końcowych	94
Tabela 51.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	97
Tabela 52.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	119
Tabela 53.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE	123
Tabela 54.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	123
Tabela 55.	Formularz do ekstrakcji punktów końcowych ciągłych	123

12.2. Spis wykresów

Wykres 1. Poprawa przewidywanego FVC w badaniu COMET [10]	32
Wykres 2. Zmiana przewidywanego FVC w % w czasie w badaniu COMET [10]	33
Wykres 3. Wyniki w podgrupach w badaniu COMET dla zmiany przewidywanego FVC w % w 49. tyg.	34
Wykres 4. Wyniki w podgrupach w badaniu COMET dla zmiany 6MWT w metrach w 49. tyg.	36
Wykres 5. Zmiana 6MWT w czasie w badaniu COMET [10]	37

12.3. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodny z PRISMA.....	22
Rysunek 2. Schemat badania COMET.....	25
Rysunek 3. Schemat badania mini-COMET	27
Rysunek 4. Schemat badania NEO1/NEO-EXT	29
Rysunek 5. Zmiana siły mięśniowej i przewidywanej siły mięśniowej w % w populacji mITT badania COMET – oszacowania dla zmiany w 49 tyg. względem wartości wyjściowych	92
Rysunek 6. Zmiana siły mięśniowej i przewidywanej siły mięśniowej w % w populacji mITT badania COMET – średnia zmiana w 49 tyg. względem wartości wyjściowych.....	93

Aneks A. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 44.
Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed)

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	
			1	2
15.	Glycogen Storage Disease Type II [MeSH]	1 855	1 884	1 891
16.	"Glycogen Storage Disease Type 2" OR "Glycogen Storage Disease Type II" OR "Glycogen Storage Disease 2" OR "Glycogen Storage Disease II"	1 940	1 971	1 978
17.	Pompe disease OR Pompe's disease	2 837	2 889	2 904
18.	("Acid Maltase" OR "Alpha-Glucosidase" OR "Alpha Glucosidase" OR "Alpha-1,4-Glucosidase" OR "Alpha 1,4 Glucosidase" OR GAA OR "α-glucosidase" OR "α glucosidase" OR "αglucosidase") AND (deficiency OR deficiencies)	1 483	1 503	1 511
19.	"Glycogenesis Type II" OR "Glycogenesis Type 2" OR "Glycogenesis II" OR "Glycogenesis 2"	212	212	212
20.	"GSD II" OR "GSD-II" OR GSD2 OR "GSD-2" OR "GSD 2"	112	115	115
21.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3 483	3 545	3 561
22.	alglucosidase OR avalglucosidase	167	180	180
23.	Myozyme OR Nexviadyme OR Nexviazyme OR Lumizyme	426	437	437
24.	("acid maltase" OR "alpha-glucosidase" OR "alpha glucosidase" OR "Alpha-1,4-Glucosidase" OR "Alpha 1,4 Glucosidase" OR GAA OR "α-glucosidase" OR "α glucosidase" OR "αglucosidase") AND (replacement OR "human recombinant")	846	851	873
25.	ERT OR "enzyme replacement therapy"	8 071	8 307	8 360
26.	rhGAA OR neoGAA	427	431	432
27.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	8 534	8 779	8 835
28.	#13 AND #7	1 061	1 082	1 092
29.	#14 AND (((("2022/05/15"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2022/05/15"[Date - Entrez] : "3000"[Date -Entrez])))	-	31	-
30.	#14 AND (((("2022/10/25"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2022/10/25"[Date - Entrez] : "3000"[Date -Entrez])))	-	-	10
Data przeszukania: 16 maja 2022 r.				
Data aktualizacji 1: 26 października 2022 r.				
Data aktualizacji 2: 24 listopada 2022 r.				

Tabela 45.
Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Embase)

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	
			1	2
31.	('glycogen storage disease type 2'/exp OR 'glycogen storage disease type 2') AND [embase]/lim	4 394	4 524	4 544
32.	('glycogen storage disease type 2' OR 'glycogen storage disease type ii' OR 'glycogen storage disease 2' OR 'glycogen storage disease ii') AND [embase]/lim	4 438	4 568	4 588
33.	(pompe OR pompes) AND disease AND [embase]/lim	3 858	3 970	3 979
34.	('acid maltase' OR 'alpha-glucosidase' OR 'alpha glucosidase' OR 'alpha-1,4-glucosidase' OR 'alpha 1,4 glucosidase' OR gaa OR 'α-glucosidase' OR 'α glucosidase' OR 'αglucosidase') AND (deficiency OR deficiencies) AND [embase]/lim	2 426	2 473	2 479
35.	('glycogenesis type ii' OR 'glycogenesis type 2' OR 'glycogenesis ii' OR 'glycogenesis 2') AND [embase]/lim	275	277	277

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	
			1	2
36.	('gsd ii' OR 'gsd-ii' OR gsd2 OR 'gsd-2' OR 'gsd 2') AND [embase]/lim	276	283	283
37.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 102	6 269	6 289
38.	(alglucosidase OR avalglucosidase) AND [embase]/lim	506	543	550
39.	('myozyme'/exp OR myozyme OR 'nexviadyme'/exp OR nexviadyme OR 'nexviazyme'/exp OR nexviazyme) AND [embase]/lim	550	584	591
40.	('acid maltase' OR 'alpha-glucosidase' OR 'alpha glucosidase' OR 'alpha-1,4-glucosidase' OR 'alpha 1,4 glucosidase' OR gaa OR 'α-glucosidase' OR 'α glucosidase' OR 'αglucosidase') AND (replacement OR 'human recombinant') AND [embase]/lim	1 703	1 745	1 750
41.	(ert OR 'enzyme replacement therapy') AND [embase]/lim	12 132	12 499	12 560
42.	(rhgaa OR neogaa) AND [embase]/lim	321	326	326
43.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	12 880	13 273	13 340
44.	#13 AND #7	2 183	2 241	2 249
45.	#14 AND embase]/lim AND [15-5-2022]/sd	-	77	-
46.	#14 AND embase]/lim AND [25-10-2022]/sd	-	-	13
Data przeszukania: 16 maja 2022 r.				
Data aktualizacji 1: 26 października 2022 r.				
Data aktualizacji 2: 24 listopada 2022 r.				

Tabela 46.
Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie w The Cochrane Library

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	
			1	2
1.	MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease Type II] explode all trees	91	36	36
2.	"Glycogen Storage Disease Type 2" OR "Glycogen Storage Disease Type II" OR "Glycogen Storage Disease 2" OR "Glycogen Storage Disease II"	93	94	95
3.	Pompe disease OR Pompe's disease	174	178	179
4.	("Acid Maltase" OR "Alpha-Glucosidase" OR "Alpha Glucosidase" OR "Alpha 1,4 Glucosidase" OR GAA OR "α-glucosidase" OR "α glucosidase" OR "αglucosidase") AND (deficiency OR deficiencies)	146	133	134
5.	"Glycogenosis Type II" OR "Glycogenosis Type 2" OR "Glycogenosis II" OR "Glycogenosis 2"	2	2	2
6.	"GSD II" OR "GSD-II" OR GSD2 OR "GSD-2" OR "GSD 2"	9	9	9
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	343	286	287
8.	alglucosidase OR avalglucosidase	70	71	72
9.	Myozyme OR Nexviadyme OR Nexviazyme OR Lumizyme	16	16	16
10.	("acid maltase" OR "alpha-glucosidase" OR "alpha glucosidase" OR "Alpha 1,4 Glucosidase" OR GAA OR "α-glucosidase" OR "α glucosidase" OR "αglucosidase") AND (replacement OR "human recombinant")	93	96	97
11.	ERT OR "enzyme replacement therapy"	1 551	1 608	1 620
12.	rhGAA OR neoGAA	25	26	26
13.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 643	1 702	1 714
14.	#13 AND #7	129	130	131
15.	Added to CENTRAL after 30 kwietnia 2022	-	2	-
16.	Added to CENTRAL after 31 października 2022	-	-	1

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	
			1	2
Data przeszukania: 16 maja 2022 r.				
Data aktualizacji 1: 26 października 2022 r.				
Data aktualizacji 2: 24 listopada 2022 r.				

Tabela 47.
Strategia i wyniki wyszukiwania w innych źródłach informacji medycznej

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)		
		Przeszukanie	Aktualizacja	
FDA (https://www.fda.gov)	Przeszukanie ręczne	1 (1)	-	
EMA (http://www.ema.europa.eu)	Przeszukanie ręczne	-	1 (1)	
NICE (https://www.nice.org.uk/guidance/ta821)	Przeszukanie ręczne	nd (0)	nd (1)	
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	Pompe disease avalglucosidase OR neoGAA	6 (2)	-	
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	Pompe AND (avalglucosidase OR neoGAA)	5 (2)	1 (0)	
European Study Group on Lysosomal Disease (https://www.esgid.org/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	-	
British Inherited Metabolic Diseases Group (http://www.bimdg.org.uk/site/meetings.asp)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	-	
Society for Inherited Metabolic Disorders (http://www.simd.org/index.asp)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	-	
The Garrod Association (http://www.garrod.ca)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	-	
Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (http://www.ssiem.org/home/welcome.asp)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	-	
National Society of Genetic Counselors (https://www.nsgc.org/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	-	
Strona firmy Sanofi (https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-a)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	-	
Dodatkowe przeszukanie sieci Internet	nd	-	nd (2)	
Data przeszukania: 16 maja 2022 r.				
Data aktualizacji: 26 października 2022 r., 24 listopada 2022 r.				

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Charakterystyka badań randomizowanych

COMET			
Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III z przedłużoną fazą niezaślepioną, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa u pacjentów z późną postacią choroby Pompego			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
1) wiek ≥ 3 lata; 2) postawione rozpoznanie choroby Pompego w oparciu o potwierdzony niedobór kwaśnej α -1,4-gliukozydazy na podstawie badania dowolnej tkanki i/lub badanie genetyczne, potwierdzające obecność w obydwu allelach genu GAA; 3) brak wcześniejszej terapii ukierunkowanej na leczenie choroby Pompego; 4) stan zdrowia umożliwiający wykonanie pomiarów FVC w pozycji wyprostowanej oraz wyjściowy FVC 30–85% przewidywanej normy; 5) stan zdrowia umożliwiający przejście 40 m bez zatrzymywania się oraz korzystania z urządzeń wspomagających chodzenie			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
1) wiek < 3 lat; 2) hipertrofia serca związana z chorobą Pompego; 3) brak możliwości przejścia 40 m (130 stóp) bez zatrzymywania się lub korzystania z urządzeń wspomagających chodzenie (korzystanie z urządzeń wspomagających chodzenie w życiu codziennym było dopuszczalne); 4) konieczność stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej (nieinwazyjna była dopuszczalna); 5) brak możliwości wykonania pomiarów FVC w pozycji wyprostowanej i wyjściowy FVC $\leq 30\%$ lub $> 85\%$; 6) wcześniejsza terapia alglukozydazą alfa lub innym eksperymentalnym lekiem przeznaczonym do leczenia choroby Pompego; 7) brak możliwości zastosowania się pacjenta (i opiekuna w przypadku niepełnoletności) do wymogów protokołu badania klinicznego; 8) aktualne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym dla leku eksperymentalnego lub przyjmowanie innych leków eksperymentalnych lub zabronionych protokołem w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed skринingiem lub randomizacją (w zależności od tego, który okres dłuższy); 9) historia nadużywania alkoholu lub narkotyków w wywiadzie w okresie 6 mies. przed skринingiem; 10) istotna klinicznie choroba narządowa (za wyjątkiem objawów związanych z chorobą Pompego), w tym istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, wątroby i dróg żółciowych, pulmonologiczna, neurologiczna, nerek lub inne stany medyczne, ciężka choroba współistniejąca lub inna okoliczność, które w opinii badacza uniemożliwiają udział w badaniu lub potencjalnie wpływa na przeżycie; 11) wcześniejsze lub obecne stosowanie terapii indukującej tolerancję immunologiczną; 12) ciąża lub karmienie piersią; 13) kobiety w wieku rozrodczym niestosujące wysoce skutecznych metod zapobiegania ciąży lub odmowa, lub brak możliwości wykonania testu ciążowego (konieczny wynik potwierdzający brak ciąży w momencie skринingu/wyjściowo); 14) mężczyźni posiadający partnerki w wieku rozrodczym, którzy nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży; 15) jakiegokolwiek specyficzne regulacje krajowe uniemożliwiające udział w badaniu			
POPULACJA		Awalglukozydaza alfa (AVGL)	Alglukozydaza alfa (ALGL)
Liczebność		51	49
Postać choroby, n (%)	późna (LOPD)	51 (100)	49 (100)
	wczesna (IOPD)	0 (0)	0 (0)
Wcześniejsze leczenie ERT, n (%)		0 (0)	0 (0)
Płeć męska, n (%)		27 (53)	25 (51)
Rasa, n (%)	Azjaci	3 (6)	0 (0)
	Czarna lub Afroamerykanie	1 (2)	2 (4)
	Biała	47 (92)	47 (96)
Wiek w momencie rozpoczęcia badania	Średnia w latach (zakres)	46,0 (16–78)	50,3 (20–78)
	< 18 lat, n (%)	1 (2)	0 (0)
	18–44 lat, n (%)	23 (45)	19 (39)
	≥ 45 lat, n (%)	27 (53)	30 (61)
Średni wiek w momencie wystąpienia objawów (zakres)		32,9 (3,8–66,3)	37,7 (6,1–73,2)
Średni wiek w latach w momencie diagnozy (zakres)		44,7 (10,8–77,7)	48,2 (17,1–76,7)

COMET		
Średni czas od objawów do pierwszego podania leku w latach (zakres)	13,4 (0,9–58,2)	12,7 (0,4–38,2)
Średni czas od diagnozy do pierwszego podania leku w latach (zakres)	1,3 (0–12,9)	2,2 (0–27,4)
Średni przewidywany FVC w % w pozycji wyprostowanej (zakres)	62,5 (32,1–84,8)	61,6 (39,3–84,5)
Średni 6MWT w metrach (zakres)	399,3 (118,0–630,0)	378,1 (138,0–592,0)
Średni przewidywany 6MWT w % (zakres)	57,3 (18,5–85,9)	55,3 (22,6–101,9)
Średni przewidywany MIP w % w pozycji wyprostowanej (zakres)	51,7 (9,0–116,5)	53,7 (17,7–106,5)
Średni przewidywany MEP w % w pozycji wyprostowanej (zakres)	59,2 (28,7–117,9)	70,2 (19,7–136,2)
Średni HHD dla kończyny dolnej w N (zakres)	1330,5 (323–3522)	1466,2 (329–3218)
Średni HHD dla kończyny górnej w N (zakres)	1536,0 (351–3869)	1608,6 (347–3102)
Średni wynik QMFT w pkt (zakres)	41,3 (17,0–63)	42,3 (19,0–63,0)
Średni wynik SF-12 PCS w pkt (zakres)	36,0 (17,8–55,9)	36,8 (16,3–57,3)
Średni wynik SF-12 MCS w pkt (zakres)	48,3 (24,2–70,8)	50,6 (30,4–65,0)
Średnia stężenia HEX4 w moczu w mmol/mol kreatyniny (zakres)	12,7 (3,0–48,0)	8,7 (2,0–25,3)
Średnia stężenia AIAT w surowicy w IU/l (zakres)	8,3 (24,0–319,0)	60,8 (12,0–186,0)
Średnia stężenia AspAT w surowicy w IU/l (zakres)	79,6 (27,0–285,0)	57,7 (16,0–141,0)
Średnia stężenia kinazy kreatynowej w surowicy w IU/l (zakres)	739,9 (158,0–3128,0)	566,4 (66,0–2545,0)
SCHEMAT BADANIA		
Układ badania	Równoległy, w stosunku 1:1	
Schemat leczenia w grupie badanej	Awalglukozydaza alfa 20 mg/kg dożylnie co 2 tyg.	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Alglukozydaza alfa 20 mg/kg dożylnie co 2 tyg.	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji	<ul style="list-style-type: none"> • Faza zaślepienia: 49 tyg. (tydz. 0–49) • Faza przedłużona do 95 tyg. (tydz. 50–145) 	
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • Skryning i randomizacja: do 2 tyg. • Faza zaślepienia: 49 tyg. (tydz. 0–49) • Faza przedłużona: do 145 tyg. (tydz. 50–145) • Obserwacja po leczeniu: do 4 tyg. 	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority</i> , w przypadku potwierdzenia braku różnic – <i>superiority</i> zgodnie z hierarchią testowania (FVC w % > 6MWT > MIP w % > MEP w % > HHD dla kończyny dolnej)	
Randomizacja	Randomizacja centralna, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi i stratyfikacją ze względu na wyjściowy FVC w % w pozycji wyprostowanej (<55% lub ≥55%), płeć, wiek (<18 lat lub ≥18 lat) i region geograficzny dla pacjentów w wieku co najmniej 18 lat (Japonia lub nie-Japonia).	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe; ze pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi (pacjenci, badacze oraz personel medyczny pozostawali nieświadomi co do kodu alokacji)	
Zaślepienie	Podwójne; pacjenci, badacze oraz personel medyczny (za wyjątkiem niezaślepionego farmaceuty lub osoby wyznaczonej) nie byli świadomi co do rodzaju stosowanej terapii; obie terapie podawane dożylnie przez taki sam czas trwania wlewu; w fazie przedłużonej pacjenci pozostawali zaślepieni co oryginalnego przydziału do grup	

COMET	
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (mITT), tj. w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden wlew (całkowity lub częściowy) przypisanej terapii oraz zgodna z protokołem (PP), tj. w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 80% zaplanowanych dawek, posiadali ważny wynik FVC w 49 tyg. oraz nie doszło u nich do poważnego naruszenia protokołu, mogącego mieć wpływ na wyniki I-rzędowego punktu końcowego – analiza wrażliwości • Bezpieczeństwo: zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (mITT), tj. w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden wlew (całkowity lub częściowy)
Imputacja brakujących danych	MMRM (<i>mixed model for repeated measure</i>) – brakujące dane przypisywane losowo
Utrata z badania	<ul style="list-style-type: none"> • Zaprzestanie leczenia: 5/100 (5%) – dotyczy wyłącznie grupy kontrolnej: wycofanie zgody (1 pacjent), zdarzenia niepożądane (4 pacjentów) • Utrata z badania: (<i>lost to follow-up</i>): 0/100 (0%)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Rozdz.B.2
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (55 ośrodków z 20 krajów)
Sponsor badania	Sanofi Genzyme
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>I-rzędowy punkt końcowy: zmiana względem wartości wyjściowej przewidywanego FVC w % w 49 tyg.</p> <p>II-rzędowe punkty końcowe: zmiana względem wartości wyjściowej 6MWT, MIP, MEP, siły mięśni kończyny dolnej mierzonej HDD, QMFT, GMFM-88, jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-12 (PCS i MCS) w 49 tyg., bezpieczeństwo</p> <p>Pozostałe punkty końcowe: GSGC, EQ-5D (lub <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> dla pacjentów <18 lat), R-PACT, PGIC, PDIS, PDSS</p>
KOMENTARZ	
-	

mini-COMET	
Wieloośrodkowe niezaślepiene badanie kliniczne fazy II przeprowadzone w celu oceny bezpieczeństwa, farmakokinetyki i wstępnych wyników skuteczności u pacjentów <18 r.ż. z postacią wczesną choroby Pompego uprzednio leczonych alglukozydazą alfa	
KRYTERIA WŁĄCZENIA	
1) potwierdzony niedobór α -1,4-glukozydazy na podstawie badania z jakiegokolwiek tkanki (krew, skóra, mięśnie); 2) zgoda pacjenta lub opiekuna prawnego na udział w badaniu; 3) zdolność do przestrzegania protokołu badania; 4) wiek <18 lat; 5) negatywny wynik testu ciążowego u kobiet dojrzałych płciowo oraz brak karmienia piersią; 6) kardiomiopatia w momencie postawienia rozpoznania (indeks masy LV + 2SD); 7) stabilna dawka alglukozydazy alfa przez co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania; 8) udokumentowane pogorszenie stanu klinicznego związane z chorobą Pompego w odniesieniu do co najmniej 1 z poniższych parametrów: czynności oddechowych, czynności motoryczne i/lub parametry kardiologiczne (etap 1) lub suboptymalna odpowiedź kliniczna związana z chorobą Pompego w odniesieniu do czynności oddechowych, czynności motorycznych i/lub nowe wystąpienie ptozy	
KRYTERIA WYKLUCZENIA	
1) wysokie miano przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa; 2) wysokie ryzyko ciężkich reakcji alergicznych po podaniu awalglukozydazy alfa; 3) konieczność podawania zakazanych protokołem leków (np. leczenia immunomodulującego) w czasie trwania badania; 4) wcześniejsze uczestnictwo w badaniu ACT14132; 5) kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod zapobiegania ciąży lub odmowa, lub brak możliwości wykonania testu ciążowego; 6) istotna klinicznie choroba narządowa (za wyjątkiem objawów związanych z chorobą Pompego), w tym istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, wątroby i dróg żółciowych, pulmonologiczna, neurologiczna, nerek lub inne stany medyczne, ciężka choroba współistniejąca lub inna okoliczność, które w opinii badacza uniemożliwiają udział w badaniu lub potencjalnie wpływa na przeżycie; 7) aktualne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym dla leku eksperymentalnego lub przyjmowanie innych leków eksperymentalnych lub zabronionych protokołem w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed skringiem lub randomizacją (w zależności od tego, który okres dłuższy); 8) mężczyźni posiadający partnerki w wieku rozrodczym, którzy nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży; 9) jakiegokolwiek specyficzne regulacje krajowe uniemożliwiające udział w badaniu	

mini-COMET				
POPULACJA ^a	Awalglukozydaza alfa (AVGL)			Alglukozydaza alfa (ALGL)
	C1 (20 mg/kg co 2 tyg.)	C2 (40 mg/kg co 2 tyg.)	C3 (40 mg/kg co 2 tyg.)	
Liczebność	6	5	5	6
Postać choroby, n (%)	późna (LOPD)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	wczesna (IOPD)	6 (100)	5 (100)	5 (100)
Wcześniejsze leczenie ERT, n (%)	6 (100)	5 (100)	5 (100)	6 (100)
Płeć męska, n (%)	5 (83)	3 (60)	2 (40)	2 (33)
Rasa, n (%)	Azjaci	3 (50)	3 (60)	2 (40)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Biała	3 (50)	2 (40)	3 (60)
Wiek w momencie rozpoczęcia badania	Średnia w latach (SD)	7,6 (3,4)	8,1 (4,1)	6,9 (2,7)
	<18 lat, n (%)	6 (100)	5 (100)	5 (100)
	18-44 lat, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	≥45 lat, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SCHEMAT BADANIA				
Układ badania	3 kohorty, w tym jedna z randomizacją (C3) w stosunku 1:1			
Schemat leczenia w grupie badanej	C1	Awalglukozydaza alfa 20 mg/kg dożylnie co 2 tyg.		
	C2	Awalglukozydaza alfa 40 mg/kg dożylnie co 2 tyg.		
	C3			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Alglukozydaza alfa – dotychczas stosowana stabilna dawka (20–40 mg/kg) dożylnie co 2 tyg.			
Kointerwencje	bd			
Okres interwencji	<ul style="list-style-type: none"> Faza główna: 25 tyg. (tydz. 0–25 tyg.) Faza przedłużona do 346 tyg. (tydz. 26–371) 			
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> Skrining i randomizacja: 2 tyg. (maks. 4 tyg.) Faza główna: 25 tyg. (tydz. 0–25 tyg.) Faza przedłużona do 346 tyg. (tydz. 26–371) Obserwacja po leczeniu: do 4 tyg. 			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA (C3), IID (C1, C2)			
Testowana hipoteza	Nie testowano			
Randomizacja	Dotyczy wyłącznie kohorty C3, Randomizacja centralna, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi i stratyfikacją ze względu na płeć			
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe; ze pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi			
Zaślepienie	Badanie niezaślepienie			
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (mITT), tj. w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden wlew oraz posiadali wyjściowy wynik dla danego parametru skuteczności Bezpieczeństwo: zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (mITT), tj. w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden wlew 			
Imputacja brakujących danych	Brak (wyłącznie prowadzenie dokumentacji dotyczącego potencjalnego wpływu na wyniki)			
Utrata z badania	<ul style="list-style-type: none"> Zaprzestanie leczenia: 0/22 (0) Utrata z badania: 0/22 (0) 			
Ocena wiarygodności	Przedstawiono w Rozdz. B.2 (C3) oraz B.4 (C1, C2)			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Wielka Brytania, Francja, Tajwan, Japonia, USA)			

mini-COMET	
Sponsor badania	Sanofi Genzyme
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>I-rzędowy punkt końcowy: bezpieczeństwo: TEAE, ciężkie TEAE i AESI w 25 tyg., reakcje związane z wlewnem w 25 tyg.</p> <p>II-rzędowe punkty końcowe: odpowiedź na przeciwciała anti-glukozydaza, parametry farmakokinetyczne, zmiana GMFM-88, GMFCS-E i R, Pompe-PEDI, QMFT, echokardiografia (w tym masa LV z-score), ocena ptozy (IPFD, MRD-1, MPD), badania laboratoryjne (kinaza kreatynowa, HEX4), bezpieczeństwo w fazie przedłużonej</p> <p>Inne punkty końcowe: ocena czynności płuc (FVC, MEP, MIP), 6MWT, użycie wentylacji, jakość życia (PedsQL), ocena rozwoju (Bayley-III, Leiter-3), ocena słuchu</p>
KOMENTARZ	
Badanie mini-COMET składało się z dwóch etapów. W etapie pierwszym badaniu poddano 2 kohorty pacjentów, w których stosowano różne dawki awalglukozydazy (20 mg/kg lub 40 mg/kg), natomiast w drugim etapie zrekrutowanych pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej awalglukozydazę alfa lub kontynuujących leczenia alglukozydazą.	

a) Do chwili obecnej nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk wyjściowych pacjentów.

B.2. Charakterystyka badań nierandomizowanych

NEO1 / NEO-EXT							
Wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy I, mające na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i farmakodynamiki różnych dawek awalglukozydazy alfa, a także wstępną ocenę skuteczności, u pacjentów z późną postacią choroby Pompego, zarówno uprzednio leczonych ERT, jak i nieleczonych							
KRYTERIA WŁĄCZENIA							
1) kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; 2) potwierdzony niedobór α -1,4-glukozydazy na podstawie dowolnej tkanki lub wykazania dwóch nieprawidłowych alleli genu <i>GAA</i> w badaniu genetycznym; 3) brak hipertrofii serca; 4) możliwość przejścia 50 m bez zatrzymywania się lub korzystania z urządzeń wspomagających chodzenie; 5) FVC $\geq 50\%$ przewidywanej normy; 6) negatywny test ciąży w momencie rozpoczęcia badania u kobiet oraz stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia							
KRYTERIA WYKLUCZENIA							
1) korzystanie z wózka inwalidzkiego; 2) konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej; 3) uczestnictwo w innym badaniu klinicznym wykorzystującym leki eksperymentalne; 4) brak możliwości zastosowania się do protokołu badania klinicznego w opinii badacza; 5) istotna klinicznie choroba narządowa, niezwiązana z chorobą Pompego (np. sercowo-naczyniowa, wątroby, płuc, neurologiczna, nerek lub inne stany medyczne lub choroba współistniejąca, która w opinii badacza mogłaby wykluczać pacjenta z badania lub wpłynąć na jego przeżycie); 6) przeciwwskazania do wykonania zabiegu obrazowania rezonansem magnetycznym; 7) stany zdrowia sugerujące wysokie ryzyko alergii na awalglukozydazę alfa (np. wcześniejsze reakcje anafilaktyczne na alglukozydazę alfa o stopniu umiarkowanym lub ciężkim, przeciwciała IgE i/lub utrzymujące się wysokie miano przeciwciał IgG na alglukozydazę alfa)							
Awalglukozydaza alfa (AVGL)							
POPULACJA ^a	Uprzednio nieleczeni						
	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	
Liczebność	4	3	3	4	4	6	
Postać choroby, n (%)	późna (LOPD)	4 (100)	3 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)	6 (100)
	wczesna (IOPD)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Wcześniejsze leczenie ERT, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	4 (100)	6 (100)	
Płeć męska, n (%)	3 (75)	3 (100)	1 (33)	2 (50)	1 (25)	2 (33)	
Rasa, n (%)	Azjaci lub inna	0 (0)	2 (67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
	Biała	4 (100)	1 (33)	3 (100)	4 (100)	3 (75)	6 (100)
Wiek w momencie rozpoczęcia badania	Średnia w latach (SD)	55,8 (14,7)	26,0 (8,2)	49,1 (25,6)	50,6 (13,9)	47,2 (12,1)	43,8 (17,1)
	<18 lat, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	18-44 lat, n (%)	-	-	-	-	-	-
	≥ 45 lat, n (%)	-	-	-	-	-	-

NEO1 / NEO-EXT						
Średni wiek w latach w momencie diagnozy (SD) ^a	65,7 (9,3)	23,0 (10,0)	48,6 (26,0)	48,1 (bd)	36,3 (6,5)	34,0 (21,8)
Rodzinne występowanie choroby Pompego, n (%)	2 (50)	1 (33)	1 (33)	1 (25)	2 (50)	3 (50)
Urządzenia i ortezy wspomagające chodzenie, n (%)	Brak	3 (75)	3 (100)	2 (67)	2 (50)	6 (100)
	Chodzik na kółkach	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	1 (25)
	Prosta laska	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	0 (0)
	Dwie laski	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Średni przewidywany FVC w %w pozycji wyprostowanej (SD)	61,4 (13,2)	82,4 (26,7)	63,4 (17,8)	75,8 (11,7)	82,3 (23,7)	70,4 (16,4)
Średni 6MWT w metrach (SD)	366,0 (124,1)	506,7 (35,1)	502,7 (125,0)	332,5 (107,1)	484,0 (151,1)	483,2 (134,6)
SCHEMAT BADANIA						
Układ badania	Badanie jednoramienne z wyróżnionymi kohortami ze względu na dawkę awalglukozydazy alfa (5, 10 i 20 mg/kg) oraz uprzednie leczenie ERT (leczeni, nieleczeni)					
Schemat leczenia w grupie badanej	<ul style="list-style-type: none"> Faza główna (NEO1): awalglukozydaza alfa w dawce 5, 10 lub 20 mg/kg dożylnie co 2 tyg. Faza przedłużona (NEO-EXT): kontynuacja awalglukozydazy alfa w dawce z fazy głównej przez 104–156 tyg., następnie awalglukozydaza alfa 20 mg/kg dożylnie co 2 tyg. 					
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Nie dotyczy					
Kointerwencje	bd					
Okres interwencji	<ul style="list-style-type: none"> NEO1: 24 tyg. (tydz. 1–25) NEO-EXT: do 8 lat 					
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> NEO1: ok. 41 tyg. (skrining: ok. 90 dni, okres leczenia 24 tyg., ewaluacja po 2 tyg. o zakończenia leczenia, wizyta końcowa po 4 tyg.) NEO-EXT: do 8 lat, najnowsze opublikowane dane pochodząc z 6,5-letniego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 27 II 2020, zakres okresu obserwacji: 16–340 tyg.; średnia (SD) dla pacjentów uprzednio nieleczonych 221 (137) tyg., dla uprzednio leczonych: 242 (125) tyg.) 					
OCENA WIARYGODNOŚCI						
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID					
Kierunek badania	Porspektywny					
Testowana hipoteza	Nie dotyczy					
Randomizacja	Nie dotyczy					
Ukrycie kodu alokacji	Nie dotyczy					
Zaślepienie	Badanie niezaślepienie					
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: analiza FAS (<i>full-analysis set</i>), przeprowadzona u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 pełny wlew awalglukozydazy alfa Bezpieczeństwo: analiza SAS (<i>safety analysis set</i>), przeprowadzona u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali całkowity lub częściowy wlew awalglukozydazy alfa 					
Utrata z badania	<ul style="list-style-type: none"> Zaprzestanie leczenia <ul style="list-style-type: none"> Faza główna: 3/24 (13%) – wycofanie zgody (2 pacjentów, w tym jeden z grupy 20 mg/kg i jeden z grupy 5 mg/kg), ciężkie AE (1 pacjent z grupy 5 mg/kg) Faza przedłużona: 2/19 (11%) – wycofanie zgody (2 pacjentów) Utrata z badania: 0/24 (0) 					
Ocena wiarygodności	Przedstawiono w Rozdz. B.4					
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Francja, Niemcy, Belgia, Dania, Holandia i Wlk. Brytania)					
Sponsor badania	Sanofi Genzyme					

NEO1 / NEO-EXT**Parametry podlegające ocenie
w badaniu**

I-rzędowy punkt końcowy: bezpieczeństwo
Pozostałe punkty końcowe: parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne, wstępna skuteczność (czynność oddechowa – FVC, MEP, MIP, sprawność motorycznych – 6MWT, GSGC, GMFM-88, QMFT, siła mięśni – HHD, jakość życia – PedsQL)

KOMENTARZ

Do badania włączano pacjentów zarówno uprzednio nieleczonych ERT, jak i stosujących alglukozydazę alfa przez ≥ 9 mies. Fazę przedłużoną (NEO-EXT) rozpoczęło 19/24 pacjentów (79%).

a) Dane dostępne dla ograniczonej liczby pacjentów.

B.3. Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 48.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu COMET

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	COMET
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Awalglukozydaza alfa
Komparator:	Alglukozydaza alfa
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana przewidywanego FVC w % w 49 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	2,43 [-0,13; 4,99]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi i stratyfikacją ze względu na wyjściowy FVC w % w pozycji wyprostowanej (<55% lub ≥55%), płeć, wiek (<18 lat lub ≥18 lat) i region geograficzny dla pacjentów w wieku co najmniej 18 lat (Japonia lub nie-Japonia); utajnienie alokacji prawidłowe (pacjenci, badacze oraz personel medyczny pozostawali nieświadomi co do kodu alokacji)	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie; pacjenci, badacze oraz personel medyczny (za wyjątkiem niezaślepionego farmaceuty lub osoby wyznaczonej) nie byli świadomi co do rodzaju stosowanej terapii; obie terapie podawane dożylnie przez taki sam czas trwania wlewu; w fazie przedłużonej pacjenci pozostawali zaślepieni co oryginalnego przydziału do grup	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (mITT), tj. w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden wlew (całkowity lub częściowy) przypisanej terapii, jako analiza wrażliwości – analiza zgodna z protokołem (PP), tj. w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 80% zaplanowanych dawek, posiadali ważny wyn k FVC w 49 tyg. oraz nie doszło u nich do poważnego naruszenia protokołu, mogącego mieć wpływ na wyniki I-rzędowego punktu końcowego	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Brak utraty pacjentów z badania, analiza MITT, zastosowano metodę imputacji brakujących danych MMRM	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Czynność oddechową dla obydwu interwencji mierzono w każdym z ośrodków odrębnie, a następnie ocena była weryfikowana przez laboratorium centralne; pomiar był wystandaryzowany pomiędzy ośrodkami zgodnie z protokołem oraz wytycznymi <i>American Thoracic Society</i> i <i>European Respiratory Society</i>	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem w 49 tyg. terapii	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocena zgodna z protokołem jako zmiana średniej (LSM) względem wartości wyjściowych przewidywanego FVC w % w 49 tyg. terapii	N
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 49.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu mini-COMET

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Mini-COMET
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Awalglukozydaza alfa
Komparator:	Alglukozydaza alfa
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Bezpieczeństwo (TEAE, ciężkie TEAE, AESI, reakcje zw. z wlewem) w 25 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	TEAE: OR = 3,00 [0,10; 90,96]; ciężkie TEAE: 0,16 [0,01; 4,36]; AESI: OR = 1,25 [0,06; 26,87]; reakcje zw. z wlewem: OR = 1,25 [0,06; 26,87]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi i stratyfikacją ze względu na płeć	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	I
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		I
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	U wszystkich pacjentów compliance wynosił 100%	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (mITT), tj. w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden wlew	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Brak utraty pacjentów z badania, wyniki dostępne dla wszystkich pacjentów	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem analizowano zgodnie z przyjętymi kryteriami raportowania zdarzeń niepożądanych i zgodnie z protokołem	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie	I
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Na niektóre zdarzenia niepożądane (zwłaszcza związane z bólem) brak zaślepienia mógł mieć potencjalnie wpływ	I
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Brak zaślepienia najpewniej nie wpłynął na ocenę punktu końcowego (terapię o identycznym sposobie podawania i o podobnym profilu toksyczności, brak możliwości zastosowania innych sposobów terapeutycznych w celu przeciwdziałania potencjalnym AE niż dostępne dla grupy komparatora),	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem w 25 tyg. terapii	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak możliwości przedstawienia danych w inny sposób niż zaprezentowane (% pacjentów ze zdarzeniem)	<u>N</u>
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

B.4. Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych

Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Mini-COMET (C1, C2)	NEO1/NEO-EXT
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	1	1
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1
SUMA		7/8	7/8

Aneks C. Dodatkowe dane do analizy klinicznej

C.1. Dodatkowe wyniki z badania COMET

Tabela 50.

Wyniki skuteczności dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie zmiany czynności oddechowej u pacjentów z postacią późną choroby Pompego (badanie COMET) – analizy wrażliwości

Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p ^a	p ^b	Ref.	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*				
Zmiana przewidywanego FVC w %	PP	46	2,87 (0,93)	39	0,19 (1,02)	2,69 [-0,06; 5,44]	0,0076	0,0555	[14]
	PPa	48	2,76 (0,91)	43	0,24 (0,96)	2,52 [-0,11; 5,16]	0,0075	0,0601	[14]
	mITT - WMW	51	-	49	-	2,93 [0,61; 5,25]	0,0009	0,0174	[14]
	mITT - MMRM5	51	2,89 (0,89)	47	0,45 (0,93)	2,44 [-0,12; 5,01]	0,0073	0,0619	[14]
	mITT - LME	51	2,10 (0,88)	49	0,19 (0,93)	1,92 [-0,63; 4,46]	0,0295	0,1377	[14]
	mITT - AoC	51	2,68 (0,88)	47	0,50 (0,92)	2,18 [-0,36; 4,72]	0,0120	0,0918	[14]

PPa (*per protocol with 6 additional patients*) – analiza przeprowadzona w populacji per protocol z uwzględnieniem 6 pacjentów z powodu naruszenia konserwatywnej procedury Sanofi; WMW – analiza w modelu Wilcozona-Manna-Whitneya z imputacją danych wyjściowych lub ostatnią obserwacją, w zależności od tego który wynik był mniej korzystny; MMRM5 – analiza w modelu mieszanym uwzględniająca wyjściowy przewidywany FVC, płeć, wiek, grupę leczenia, wizytę i interakcję między wizytą a grupą leczenia oraz interakcję między wyjściowym FVC a wizytą. LME (*linear mixed effects*) – analiza mieszanych efektów liniowych, uwzględniająca stały efekt wieku, płci, terapii, czasu i interakcji między leczeniem a czasem. AOC – analiza kowariancji uwzględniająca wyjściowy FVC, płeć, wiek i terapię jako kowarianty.

*Wyniki raportowane przez autorów badania.

a) Wartość p dla hipotezy *non-inferiority*.

b) Wartość p dla hipotezy *superiority*.

Rysunek 5.

Zmiana siły mięśniowej i przewidywanej siły mięśniowej w % w populacji MITT badania COMET – oszacowania dla zmiany w 49 tyg. względem wartości wyjściowych

	Avalglucosidase Alfa	Alglucosidase Alfa	Difference	nominal p-value
Lower Extremity Muscle Groups				
<i>Composite Scores</i>				
Lower Extremity Composite Score	260.69	153.72	106.97	0.115
Lower Extremity Summary score, % pred	6.97	4.78	2.18	0.2681
<i>Individual Muscle Groups Change in Force (Newtons)</i>				
Hip Flexion, Right	22.25	12.31	9.94	0.171
Hip Flexion, Left	17.25	13.65	3.59	0.6515
Hip Extension, Right	12.7	9.71	3	0.7823
Hip Extension, Left	10.62	1.64	8.98	0.3511
Hip Abduction, Right	12.07	11.65	0.42	0.9485
Hip Abduction, Left	20.93	12.81	8.12	0.2557
Knee Flexion, Right	22.62	11.74	10.88	0.0935
Knee Flexion, Left	25.87	4.74	21.14	0.003
Knee Extension, Right	19.87	23.86	-4	0.7306
Knee Extension, Left	32.53	15.26	17.26	0.1102
Ankle Dorsiflexion, Right	20.08	21.49	-1.41	0.8708
Ankle Dorsiflexion, Left	26.52	21.54	4.98	0.5535
Ankle Plantarflexion, Right	24.63	28.22	-3.59	0.7897
Ankle Plantarflexion, Left	34.06	36.73	-2.67	0.8579
Upper Extremity Muscle Groups				
<i>Composite Scores</i>				
Upper Extremity Composite Score	173.54	109.67	63.87	0.2455
Upper Extremity Summary score, % pred	5.35	3.96	1.39	0.5316
<i>Individual Muscle Groups Change in Force (Newtons; grip strength units: lbs)</i>				
Shoulder Flexion, Right	15.83	14.23	1.6	0.8298
Shoulder Flexion, Left	14.08	12.32	1.76	0.7835
Shoulder Extension, Right	12.11	7.28	4.83	0.38
Shoulder Extension, Left	14.02	15.01	-0.99	0.8646
Shoulder Abduction, Right	10.32	10.51	-0.2	0.9746
Shoulder Abduction, Left	14.3	9.04	5.26	0.4456
Shoulder Adduction, Right	14.25	9.26	4.99	0.4746
Shoulder Adduction, Left	15.99	5.63	10.36	0.0934
Elbow Flexion, Right	15.71	13.17	2.54	0.7427
Elbow Flexion, Left	19.84	8.61	11.23	0.0951
Elbow Extension, Right	7.94	5.35	2.59	0.6392
Elbow Extension, Left	14.16	7.41	6.75	0.258
Grip Strength, Right	3.53	0	3.53	0.2644
Grip Strength, Left	1.75	-1.57	3.33	0.2931

CSR tables 16.2.6.2.4.1 and 16.2.6.3.4.1

Rysunek 6.

Zmiana siły mięśniowej i przewidywanej siły mięśniowej w % w populacji mITT badania COMET – średnia zmiana w 49 tyg. względem wartości wyjściowych

	Avalglucosidase Alfa	Alglucosidase Alfa	Difference	nominal p-value
Lower Extremity Muscle Groups				
<i>Composite Scores</i>				
Lower Extremity Composite Score	275.41	145.77	129.64	0.1911
Lower Extremity Summary score, % pred	7.57	4.48	3.09	0.2104
<i>Individual Muscle Groups, % predicted</i>				
Hip Flexion, Right	4.5	2.28	2.22	0.2052
Hip Flexion, Left	3.91	3.48	0.43	0.393
Hip Extension, Right	4.16	3.15	1.01	0.9754
Hip Extension, Left	3.63	-0.03	3.66	0.3683
Hip Abduction, Right	4.68	3.71	0.97	0.7793
Hip Abduction, Left	7.69	4.33	3.36	0.5387
Knee Flexion, Right	12.26	6.22	6.04	0.149
Knee Flexion, Left	12.87	1.56	11.31	0.006
Knee Extension, Right	5.96	6.92	-0.96	0.8447
Knee Extension, Left	6.92	4.1	2.82	0.2075
Ankle Dorsiflexion, Right	9.56	9.92	-0.36	0.7348
Ankle Dorsiflexion, Left	12.85	9.46	3.39	0.3382
Ankle Plantarflexion, Right	nd	nd	nd	nd
Ankle Plantarflexion, Left	nd	nd	nd	nd
Upper Extremity Muscle Groups				
<i>Composite Scores</i>				
Upper Extremity Composite Score	211.03	93.76	117.27	0.0439
Upper Extremity Summary score, % pred	7.35	3.66	3.69	0.173
<i>Individual Muscle Groups, % predicted</i>				
Shoulder Flexion, Right	8.91	8.87	0.04	0.5671
Shoulder Flexion, Left	10.29	6.55	3.74	0.227
Shoulder Extension, Right	4.65	3.08	1.57	0.3899
Shoulder Extension, Left	6.73	6.42	0.31	0.4696
Shoulder Abduction, Right	6.55	3.89	2.66	0.4059
Shoulder Abduction, Left	6.85	2.97	3.88	0.3512
Shoulder Adduction, Right	nd	nd	nd	nd
Shoulder Adduction, Left	nd	nd	nd	nd
Elbow Flexion, Right	8.19	6.04	2.15	0.254
Elbow Flexion, Left	13.57	4.05	9.52	0.0628
Elbow Extension, Right	4	1.49	2.51	0.4618
Elbow Extension, Left	10.4	3.11	7.29	0.0472
Grip Strength, Right	6.58	1.66	4.92	0.4693
Grip Strength, Left	4.79	-1.98	6.77	0.1514

CSR Outputs 16.2.6.2.4.4, 16.2.6.2.4.5, 16.2.6.3.4.6, 16.2.6.3.4.8

Aneks D. Definicje punktów końcowych

Tabela 51.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Czynność oddechowa		
FVC	COMET	FVC jest standaryzowanym testem czynności płuc, stosowanym do ilościowej oceny osłabienia mięśni oddechowych i jest to objętość powietrza (w litrach), którą można wydmuchać siłą po pełnym wdechu w pozycji pionowej. Procent przewidywanego FVC obliczono jako iloraz rzeczywistego pomiaru FVC i przewidywanej wartości FVC i pomnożone przez 100%. Ocena przeprowadzona jest zgodnie z wytycznymi ATS/ERS z 2005 r.
	NEO1/NEO-EXT	
MIP	COMET	MIP to szybki i nieinwazyjny test do pomiaru siły mięśni wdechowych, przede wszystkim przepony, pozwalający na ocenę niewydolności oddechowej, restrykcyjnej choroby płuc oraz siły mięśni oddechowych. MIP odnosi się do tego, ile siły ciśnienia wytwarza osoba, wdychając powietrze przez usta tak mocno, jak to możliwe. Procent przewidywanego MIP obliczono jako iloraz rzeczywistego pomiaru MIP i przewidywanej wartości MIP i pomnożone przez 100%.
	NEO1/NEO-EXT	
MEP	COMET	MEP to szybki i nieinwazyjny test do pomiaru siły mięśni oddechowych, przede wszystkim przepony, pozwalający na ocenę niewydolności oddechowej, restrykcyjnej choroby płuc oraz siły mięśni oddechowych. Mierzony jako ciśnienie generowane podczas maksymalnego wydechu. Procent przewidywanego MEP obliczono jako iloraz rzeczywistego pomiaru MEP i przewidywanej wartości MEP i pomnożone przez 100%.
	NEO1/NEO-EXT	
Sprawność motoryczna		
6MWT	COMET	Standaryzowany test, który mierzy odległość (w metrach) przebytą przez pacjenta podczas 6-minutowego marszu po płaskiej, twardej powierzchni. Średnia przebyta odległość określa wytrzymałość czynnościową – im większa odległość, tym większa wytrzymałość.
	NEO1/NEO-EXT	
QMFT	COMET	QMFT jest testem przeprowadzanym przez obserwatora w celu oceny czynności motorycznych i składa się z 16 elementów szczególnie trudnych do wykonania dla pacjentów z chorobą Pompego. Każdy element oceniany jest w 5-punktowej skali porządkowej (w zakresie 0–4, gdzie wyższy wynik oznacza lepszy wyn k). Całkowity wynik testu uzyskiwano poprzez zsumowanie wyników dla wszystkich 16 elementów i wahał się on w zakresie 0 (brak możliwości wykonania testu czynnościowego) do 64 (prawidłowa czynność mięśni), a wyższy wynik interpretowany jest jako lepszy.
	Mini-COMET	
GMFM-88	COMET	88-elementowe narzędzie, oceniające 88 czynności motorycznych, zgrupowanych w 5 domenach: A – leżenie i obracanie się, B – siedzenie, C – raczkanie i kłęczenie; D – stanie, E – chodzenie, bieganie i skakanie. Każdy z elementów oceniany jest w skali 0–3, gdzie 0 oznacza brak podjęcia czynności, 1 – podjęcie czynności, 2 – częściowe wykonanie czynności, 3 – wykonanie czynności. Im wyższy wynik, tym większa sprawność motoryczna.
	Mini-COMET	
GSGC	COMET	4-elementowe narzędzie do oceny chodu, wchodzenia po schodach, manewru Gowera i wstawania z krzesła w sposób jakościowy oraz ilościowy. W ramach oceny jakościowej elementy oceniane są w skali 1–7 lub 6 (dotyczy wstawania z krzesła), gdzie wartość 1 oznacza normalne wykonywanie czynności, natomiast 6 lub 7 – najgorsze zaawansowanie choroby. W ramach oceny ilościowej oceniana jest szybkość wykonywania poszczególnych elementów w sekundach
	NEO1/NEO-EXT	
GMFC-E i R	Mini-COMET	Narzędzie służące do klasyfikacji poziomów sprawności motorycznej, oceniający zdolność inicjacji ruchu i składający się z 5 poziomów, rozróżniających ograniczenia funkcjonalne gdzie poziom I oznacza możliwość chodzenia bez ograniczeń, II – chodzenie z ograniczeniami, III – chodzenie przy użyciu ręcznych urządzeń wspomagających chodzenie, IV – samodzielność z ograniczeniami, może korzystać z urządzeń z napędem; V – transport na wózku inwalidzkim.
Pompe-PEDI	Mini-COMET	Narzędzie składające się ze 114 elementów związanych z mobilnością, zgrupowanych w oraz 90 elementów związanych z samoopieką, elementy oceniane są w kolejności o wzrastającej trudności. Mobilność pacjentów oceniana jest w skali 0-100, gdzie wyn k 0-30 oznacza ograniczoną mobilność, 30-50 – początkowa mobilność, 50-70 – podstawowa mobilność, 70 – 100 zaawansowane umiejętności ruchowe. Samoopieka oceniana jest w skali 0-100, gdzie wynik 0-30 oznacza pacjentów możliwość trzymania i manipulowania obiektami, 30-50 – początkowa samoopiekę, 50-70 – podstawowa samoopiekę, 70 – 100 zaawansowany poziom samoopieki

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	
Siła mięśni			
HHD kończyny dolnej	COMET	HHD to przenośna metoda pomiaru wytrzymałości. Aby wykonać test, badany wywiera maksymalną siłę na dynamometr z następującym stopniowym wzrostem siły, a następnie utrzymuje nacisk przez 4–5 sekund. Pomiar każdej grupy mięśniowej (biodra: zginanie, prostowanie, odwodzenie, kolano: zginanie, prostowanie; kostka: zginanie grzbietowe) wykonywano 2 razy i zapisywano wyższą wartość. Wynik sumaryczny dla kończyny dolnej obliczano jako sumę 12 pomiarów (2 pomiary na grupę mięśni) z 6 grup mięśni. Wzrost względem wartości wyjściowej odzwierciedlał wzrost siły mięśni, podczas gdy spadek – zmniejszenie siły mięśni.	
HHD kończyny górnej	COMET	HHD to przenośna metoda pomiaru wytrzymałości. Aby wykonać test, badany wywiera maksymalną siłę na dynamometr z następującym stopniowym wzrostem siły, a następnie utrzymuje nacisk przez 4–5 sekund. Pomiar każdej grupy mięśniowej (ramiona: zginanie, prostowanie, odwodzenie, przywodzenie; łokieć: zginanie, prostowanie; siła uchwytu) wykonywano 2 razy i zapisywano wyższą wartość. Wynik sumaryczny dla kończyny górnej obliczano jako sumę 12 pomiarów (2 pomiary na grupę mięśni) z 6 grup mięśni. Wzrost względem wartości wyjściowej odzwierciedlał wzrost siły mięśni, podczas gdy spadek – zmniejszenie siły mięśni.	
Ptoza	IPFD	Mini-COMET	Ocenę ptozy przeprowadzano na podstawie fotografii oczu przez niezależny czytnik w laboratorium centralnym. W procedurze pomiaru, pacjent ma nałożone oprawki okularowe z przymocowanymi linijkami jako znormalizowanym narzędziem pomiarowym. Czytnik centralny odczytuje następujące pomiary: odległość powieki górnej do: dolnej powieki (IPFD), refleksu światła na rogówce (MRD-1) oraz źrenicy (MPD).
	MRD-1	Mini-COMET	
	MPD	Mini-COMET	
Jakość życia			
SF-12 w pkt	COMET	SF-12 jest 12-elementowym kwestionariuszem oceniającym jakość życia dorosłych pacjentów. Elementy zgrupowane są w 8 domen (podskala): funkcjonowania fizycznego, rola ograniczeń fizycznych, ból fizyczny, ogólne zdrowie, żywotność (PSC) oraz funkcjonowanie społeczne, rola ograniczeń emocjonalnych i zdrowie psychiczne (MSC). Wynik ogólny oceniany jest w skali 0 (niska jakość życia) do 100 (wysoka jakość życia).	
EQ-5D-5L	COMET	Ogólne narzędzie do oceny jakości życia w 5 wymiarach: 1. zdolność do poruszania się (mobility), samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, niepokój/przygnębienie; dodatkowo ogólna ocena jakości życia oceniana jest na podstawie skali wzrokowo-analogowej (VAS, visual-analog scale), w ramach której respondent ma za zadanie ocenić swoją aktualną jakość. Każdy z wymiarów oceniany jest na 5 możliwych poziomach: 1 – brak problemów, 2 – nieznaczne problemy, 3 – umiarkowane problemy, 4 – duże problemy, 5 – krańcowe problemy. W ramach skali wzrokowo-analogowej można uzyskać 0-100 punktów, gdzie 0 oznacza najgorszą wyobrażalną jakość życia, natomiast 100 – najlepszą	
PedsQL	NEO1/NEO-EXT	23-elementowy kwestionariusz dotyczący jakości życia, zgrupowany 4 podskale, takie jak zdrowie, aktywność pacjenta, problemy w szkole oraz relacje z innymi. Elementy oceniane są w 5-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza nigdy, 1 – prawie nigdy, 2 – czasami, 3 – często, 4 – prawie zawsze.	
Leiter-3	Mini-COMET	Skala do oceny zdolności intelektualnych dla osób, u których nie można przeprowadzić oceny w zakresie funkcji intelektualnej, pamięci i uwagi standardowymi testami inteligencji. Skala Leiter-3 składa się z dwóch grup testów dla oceny poznawczej oraz uwagi/pamięci. W ramach oceny poznawczej uzyskiwany jest wynik Niewerbalnego Ilorazu Inteligencji. Test trwa 60 minut, a jego wyniki w badaniu mini-COMET były oceniane centralnie przez niezależną, przeszkoloną osobę.	
Nasilenie objawów choroby Pompego			
R-PACT	COMET	18-elementowy kwestionariusz dotyczący możliwości wykonywania codziennych czynności motorycznych. Elementy oceniane w 3-stopniowej skali 0–1, gdzie 0 oznacza brak możliwości wykonania czynności, 1 – możliwość wykonania, ale z trudnościami, 2 – możliwość wykonania bez trudności. Łącznie można uzyskać 0 do 36 punktów, które następnie są przeliczane na skalę 0–100	
PGIC	COMET	1-elementowe, ogólne narzędzie do oceny stanu zdrowia, dotyczące tego jak zmieniło się postrzeganie własnych ograniczeń w aktywności, objawów, emocji i ogólnej jakości życia po rozpoczęciu leczenia. Element oceniany w skali 0–7, gdzie wartości 0–3 oznaczają pogorszenie stanu zdrowia, 4 – brak zmian, 5–7 – poprawę stanu zdrowia	
PDSS	COMET	12-elementowy kwestionariusz dedykowany ocenie kluczowych objawów LOPD, w tym trudności z oddychaniem, zmęczenia, osłabienia mięśni i bólu. Elementy oceniane są w skali 0–10 dla ostatnich 24 h, wyższe wartości świadczą o większym nasileniu objawów. Łącznie można uzyskać 0 do 120 punktów za cały kwestionariusz, ponadto podaje się również wynik dla 2 domen (trudności z oddychaniem 0-20 punktów, zmęczenie i ból 0–80 punktów)	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
PDIS	COMET	15-elementowa skala do oceny wpływu choroby Pompego na aspekty związane z nastrojem pacjentów oraz czynnościami motorycznymi. Elementy 1–3 oraz 10–15 oceniane na skali 0–10, gdzie wyższe wartości świadczą o wyższym nasileniu objawów w ciągu ostatnich 24 h, natomiast elementy 4–9 jako zmienna kategoryczna (odpowiedź tak/nie)
Nasilenie objawów choroby Pompego		
HEX4	COMET NEO1/NEO-EXT Mini-COMET	Stężenie oceniane na podstawie próbek moczu na czczo, przed wlewem terapii enzymozastępczej.
CK	COMET Mini-COMET	Nie zdefiniowano.
AIAT	COMET NEO1/NEO-EXT	Nie zdefiniowano.
AspAT	COMET NEO1/NEO-EXT	Nie zdefiniowano.
Ocena kardiologiczna		
LVM z-score	COMET	Pomiar na podstawie badania echokardiograficznego, ocena przeprowadzona przez kardiologia w laboratorium centralnym.

Aneks E. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 52.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Al-Hassnan 2018	Interwencja	Alglukozydaza alfa	The phenotype, genotype, and outcome of infantile-onset Pompe disease in 18 Saudi patients.	Mol Genet Metab Rep. 2018 Feb 7;15:50-54. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.02.001. eCollection 2018 Jun.
2.	Amalfitano 2001	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Recombinant human acid α -glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial	Genetics in Medicine. 2001;3:132-138
3.	Amalfitano 2001	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial.	Genet Med. 2001 Mar-Apr;3(2):132-8.
4.	Anderson 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study.	J Inherit Metab Dis. 2014 Nov;37(6):945-52. doi: 10.1007/s10545-014-9728-1. Epub 2014 Jun 7.
5.	Aslan 2016	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Inspiratory Muscle Training in Late-Onset Pompe Disease: The Effects on Pulmonary Function Tests, Quality of Life, and Sleep Quality.	Lung. 2016 Aug;194(4):555-61. doi: 10.1007/s00408-016-9881-4. Epub 2016 Apr 22.
6.	Banugaria 2009	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Influence of cross-reacting immunologic material status on treatment outcomes in infantile Pompe patients treated with recombinant human acid alphasglucosidase	Molecular Genetics and Metabolism. 2009;98:59
7.	Banugaria 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT.	PLoS One. 2013 Jun 25;8(6):e67052. doi: 10.1371/journal.pone.0067052. Print 2013.
8.	Barca 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Clinical, morphological and genetic features of a cohort of late onset GSD II patients: Typical and atypical presentations	BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:
9.	Bembi 2010	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzyme replacement therapy in late-onset phenotypes of glycogenosis type 2: Results of an italian multicenter study	Clinical Therapeutics. 2010;32:S71-S72
10.	Bembi 2010	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II.	J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33(6):727-35. doi: 10.1007/s10545-010-9201-8. Epub 2010 Sep 14.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
11.	Bembi 2017	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Investigation on acute effects of ERT and influence of clinical severity on physiological variables related to exercise tolerance in late onset Pompe disease	Molecular Genetics and Metabolism. 2017;120:S26-S27
12.	Bereznai 2011	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Clinical manifestation, disease course and response to enzyme replacement therapy in Hungarian patients with Pompe's disease	Orvosi Hetilap. 2011;152:1569-1575
13.	Berrier 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy.	Genet Med. 2015 Nov;17(11):912-8. doi: 10.1038/gim.2015.6. Epub 2015 Mar 5.
14.	Broomfield 2016	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy.	J Inherit Metab Dis. 2016 Mar;39(2):261-71. doi: 10.1007/s10545-015-9898-5. Epub 2015 Oct 26.
15.	Bruhn 2006	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Glycogenosis type II: Enzyme replacement therapy for Pompe's disease	Deutsche Apotheker Zeitung. 2006;146:26-28
16.	Calafiore 2016	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Musculoskeletal involvement in neuromuscular genetic diseases: The case study of a family affected by late onset pompe disease	Osteoporosis International. 2016;27:S110
17.	Chen 2009	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Reversal of cardiac dysfunction after enzyme replacement in patients with infantile-onset Pompe disease.	J Pediatr. 2009 Aug;155(2):271-5.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.03.015. Epub 2009 May 31.
18.	Chen 2011	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Left ventricular geometry, global function, and dyssynchrony in infants and children with pompe cardiomyopathy undergoing enzyme replacement therapy.	J Card Fail. 2011 Nov;17(11):930-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.07.011. Epub 2011 Sep 9.
19.	Chien 2006	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Brain development in infantile-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy.	Pediatr Res. 2006 Sep;60(3):349-52. doi: 10.1203/01.pdr.0000233014.84318.4e. Epub 2006 Jul 20.
20.	Chien 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Myostatin and insulin-like growth factor I: potential therapeutic biomarkers for pompe disease.	PLoS One. 2013 Aug 14;8(8):e71900. doi: 10.1371/journal.pone.0071900. eCollection 2013.
21.	Chien 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Long-term prognosis of patients with infantile-onset pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth	Journal of Pediatrics. 2015;166:985-991.e2
22.	Chien 2016	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Slowly progressive myopathy in neonatal-treated patients with infantile-onset Pompe disease: A longitudinal prospective muscle MRI cohort study	Molecular Genetics and Metabolism. 2016;117:S35
23.	Cho 2012	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Infantile Pompe disease: clinical and genetic characteristics with an experience of enzyme replacement therapy.	J Child Neurol. 2012 Mar;27(3):319-24. doi: 10.1177/0883073811420295. Epub 2011 Sep 22.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
24.	Ciana 2011	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Pulmonary function and exercise tolerance in glycogenosis type II (GSDII)	European Respiratory Journal. 2011;38:
25.	Cook 2006	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid α -glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease	Genetics in Medicine. 2006;8:313-317
26.	Crescimanno 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Respiratory and motor outcomes of enzyme replacement therapy in adults with late-onset pompe disease evaluated by multiple variables	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;187:
27.	Crescimanno 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Role of the cardio-pulmonary exercise test and six-minute walking test in the evaluation of exercise performance in patients with late-onset Pompe disease.	Neuromuscul Disord. 2015 Jul;25(7):542-7. doi: 10.1016/j.nmd.2015.03.010. Epub 2015 Mar 23.
28.	Deroma 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzyme replacement therapy in juvenile glycogenosis type II: a longitudinal study.	Eur J Pediatr. 2014 Jun;173(6):805-13. doi: 10.1007/s00431-013-2258-2. Epub 2014 Jan 7.
29.	Desai 2019	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Characterization of immune response in Cross-Reactive Immunological Material (CRIM)-positive infantile Pompe disease patients treated with enzyme replacement therapy.	Mol Genet Metab Rep. 2019 May 10;20:100475. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100475. eCollection 2019 Sep.
30.	Dornelles 2021	Interwencja	Alglukozydaza alfa	A Systematic Review and Meta-Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease.	J Clin Med. 2021 Oct 21;10(21):4828. doi: 10.3390/jcm10214828.
31.	Ebbink 2012	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy.	Neurology. 2012 May 8;78(19):1512-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553c11. Epub 2012 Apr 25.
32.	Ebbink 2018	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Classic infantile Pompe patients approaching adulthood: a cohort study on consequences for the brain.	Dev Med Child Neurol. 2018 Jun;60(6):579-586. doi: 10.1111/dmcn.13740. Epub 2018 Mar 24.
33.	Enax-Krumova 2022	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Small fiber involvement is independent from clinical pain in late-onset Pompe disease.	Orphanet J Rare Dis. 2022 Apr 27;17(1):177. doi: 10.1186/s13023-022-02327-4.
34.	Enax-Krumova 2022	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Small fiber involvement is independent from clinical pain in late-onset Pompe disease	Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022;17:
35.	Fathalla 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	The Changing Face of Infantile Pompe Disease: A Report of Five Patients from the UAE.	JIMD Rep. 2013;8:7-10. doi: 10.1007/8904_2012_148. Epub 2012 May 20.
36.	Forsha 2011	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy.	Genet Med. 2011 Jul;13(7):625-31. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182142966.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
37.	Gruhn 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Muscle imaging data in late-onset Pompe disease reveal a correlation between the pre-existing degree of lipomatous muscle alterations and the efficacy of long-term enzyme replacement therapy.	Mol Genet Metab Rep. 2015 Apr 21;3:58-64. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.03.010. eCollection 2015 Jun.
38.	Gungor 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study.	Orphanet J Rare Dis. 2013 Mar 27;8:49. doi: 10.1186/1750-1172-8-49.
39.	Gungor 2016	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up.	J Inherit Metab Dis. 2016 Mar;39(2):253-60. doi: 10.1007/s10545-015-9889-6. Epub 2015 Nov 3.
40.	Hahn 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Outcome of patients with classical infantile pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany.	JIMD Rep. 2015;20:65-75. doi: 10.1007/8904_2014_392. Epub 2015 Jan 28.
41.	Hamdan 2008	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Early administration of enzyme replacement therapy for Pompe disease: Short-term follow-up results	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2008;;1-6
42.	Harlaar L 2019	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease	Neurology. 2019;93:e1756â€ e1767
43.	Hasanoglu 2012	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Good outcome of ert of two infantile pompe disease cases	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2012;35:S108
44.	Herbert 2017	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Response to de Vries et al.	Genetics in Medicine. 2017;19:1281-1282
45.	Hirschburger 2009	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Treatment of gastroesophageal reflux with nissen fundoplication and gastrostomy tube insertion in infantile pompe's disease.	Neuropediatrics. 2009 Feb;40(1):28-31. doi: 10.1055/s-0029-1231066. Epub 2009 Jul 28.
46.	Hsueh 2020	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Very early enzyme replacement therapy for infantile-onset pompe disease contributes to better hearing outcomes	Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2020;163:P292
47.	Hsueh 2021	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Hearing characteristics of infantile-onset Pompe disease after early enzyme-replacement therapy.	Orphanet J Rare Dis. 2021 Aug 5;16(1):348. doi: 10.1186/s13023-021-01817-1.
48.	Joanne 2019	Interwencja	Alglukozydaza alfa	The effectiveness of enzyme replacement therapy for juvenile-onset Pompe disease: A systematic review.	J Inherit Metab Dis. 2019 Jan;42(1):57-65. doi: 10.1002/jimd.12027.
49.	Jones 2011	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Increased inspiratory and expiratory muscle strength following respiratory muscle strength training (RMST) in two patients with late-onset Pompe disease	Molecular Genetics and Metabolism. 2011;104:417-420

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
50.	Karabul 2011	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Immune response to enzyme replacement therapy (ERT) in 4 patients with infantile pompe disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2011;34:S196
51.	Karabul 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with pompe disease: a cross-sectional survey.	JIMD Rep. 2014;17:53-61. doi: 10.1007/8904_2014_334. Epub 2014 Aug 26.
52.	Khallaf 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	CRIM-Negative Pompe Disease Patients with Satisfactory Clinical Outcomes on Enzyme Replacement Therapy.	JIMD Rep. 2013;9:133-137. doi: 10.1007/8904_2012_192. Epub 2012 Nov 7.
53.	Khan 2020	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Whole-body magnetic resonance imaging in late-onset Pompe disease: Clinical utility and correlation with functional measures.	J Inherit Metab Dis. 2020 May;43(3):549-557. doi: 10.1002/jimd.12190. Epub 2019 Nov 26.
54.	Kim 2017	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzyme therapy for hypertrophic cardiomyopathy in non-classical Pompe disease: Effectiveness of treatment.	Pediatr Int. 2017 Jan;59(1):107-108. doi: 10.1111/ped.13122.
55.	Kishnani 2010	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants.	Mol Genet Metab. 2010 Jan;99(1):26-33. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.003.
56.	Kishnani PS 2005	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzyme replacement therapy with recombinant human acid alpha glucosidase (rh AA) in infantile onset Pompe disease (IOPD)	Neuromuscular disorders : NMD. 2005;15:712, Abstract no: G.P.10.09
57.	Kishnani PS 2007	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease	Neurology. 2007;68:99â€ 109
58.	Klinge 2005	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial.	Neuromuscul Disord. 2005 Jan;15(1):24-31. doi: 10.1016/j.nmd.2004.10.009. Epub 2004 Nov 26.
59.	Konopko 2017	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzymatic replacement therapy in patients with late onset pompe disease - A 6-year follow-up	Journal of the Neurological Sciences. 2017;381:705
60.	Korlimarla 2020	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Novel approaches to quantify CNS involvement in children with Pompe disease.	Neurology. 2020 Aug 11;95(6):e718-e732. doi: 10.1212/WNL.0000000000009979. Epub 2020 Jun 9.
61.	Korlimarla 2020	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Novel approaches to quantify CNS involvement in children with Pompe disease	Neurology. 2020;95:E718-E732
62.	Kose 2020	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Clinical and molecular features of our pompe patients: Single-center experience	Medical Journal of Bakirkoy. 2020;16:49-55
63.	Kuperus 2017	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study.	Neurology. 2017 Dec 5;89(23):2365-2373. doi: 10.1212/WNL.0000000000004711. Epub 2017 Nov 8.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
64.	Kuperus 2018	Interwencja	Alglukozydaza alfa	The ACE I/D polymorphism does not explain heterogeneity of natural course and response to enzyme replacement therapy in Pompe disease.	PLoS One. 2018 Dec 7;13(12):e0208854. doi: 10.1371/journal.pone.0208854. eCollection 2018.
65.	Levine 2008	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid β -glucosidase for infants with Pompe disease	Pediatric Cardiology. 2008;29:1033-1042
66.	Lianou 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Pompe disease (PD): Clinical outcome in infants and children treated with recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA)	European Journal of Paediatric Neurology. 2013;17:S132
67.	Mandel 2011	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Treatment outcome of pompe disease infants with negative cross-reactive immunologic material from Israel and gaza	Clinical Therapeutics. 2011;33:S17
68.	Mandel 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Long-term follow-up of Pompe patients in Israel and Gaza: Insights into therapeutic effects of enzyme replacement therapy	Journal of Neuromuscular Diseases. 2015;2:S65-S66
69.	Marzorati 2012	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Exercise testing in late-onset glycogen storage disease type II patients undergoing enzyme replacement therapy.	Neuromuscul Disord. 2012 Dec;22 Suppl 3(1):S230-4. doi: 10.1016/j.nmd.2012.10.017.
70.	Masat 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Assessing immune responses to recombinant human GAA (rhGAA) in late-onset Pompe disease (LOPD) patients	Journal of Neuromuscular Diseases. 2014;1:S237-S238
71.	Masat 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Assessing immunogenicity of rhGAA in adult Pompe disease subjects	Neuromuscular Disorders. 2014;24:870-871
72.	Masat 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Cytokine and chemokine profiling shows rapid activation of the immune system following enzyme replacement therapy in Pompe disease	Neuromuscular Disorders. 2015;25:S187
73.	Matsuoka 2016	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state.	Mol Genet Metab Rep. 2016 Nov 18;9:98-105. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.11.001. eCollection 2016 Dec.
74.	McDowell 2008	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Arrhythmias in patients receiving enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease	Genetics in Medicine. 2008;10:758-762
75.	Milverton 2018	Interwencja	Alglukozydaza alfa	The effectiveness of enzyme replacement therapy for juvenile-onset Pompe disease: a systematic review	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2018;:1-8
76.	Montagnese 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment.	J Neurol. 2015;262(4):968-78. doi: 10.1007/s00415-015-7664-0. Epub 2015 Feb 12.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
77.	NA 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Newborn screening + enzyme replacement therapy = improved lysosomal storage disorder: Outcomes in infantile-onset pompe disease	Journal of Pediatrics. 2015;166:800-801
78.	NCT00059280 2003	Interwencja	Alglukozydaza alfa	A Study of the Safety and Efficacy of rhGAA in Patients With Infantile-onset Pompe Disease	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00059280 . 2003;:
79.	Nunzez-Peralta 2020	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Follow-up of late-onset Pompe disease patients with muscle magnetic resonance imaging reveals increase in fat replacement in skeletal muscles.	J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020 Aug;11(4):1032-1046. doi: 10.1002/jcsm.12555. Epub 2020 Mar 4.
80.	Owens 2018	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Infantile-onset Pompe disease: A case series highlighting early clinical features, spectrum of disease severity and treatment response.	J Paediatr Child Health. 2018 Nov;54(11):1255-1261. doi: 10.1111/jpc.14070. Epub 2018 Jun 11.
81.	Papadimas 2011	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Body composition analysis in late-onset Pompe disease.	Mol Genet Metab. 2011 Jan;102(1):41-3. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.09.002. Epub 2010 Sep 16.
82.	Papadimas 2021	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Effect of long term enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: A single-centre experience.	Neuromuscul Disord. 2021 Feb;31(2):91-100. doi: 10.1016/j.nmd.2020.12.001. Epub 2020 Dec 6.
83.	Park 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: Open pilot study of 60 weeks follow up	Neuromuscular Disorders. 2014;24:870
84.	Park 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up.	Neurol Sci. 2015 Apr;36(4):599-605. doi: 10.1007/s10072-014-2000-5. Epub 2014 Nov 12.
85.	Peng 2016	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Slow, progressive myopathy in neonatally treated patients with infantile-onset Pompe disease: a muscle magnetic resonance imaging study.	Orphanet J Rare Dis. 2016 May 17;11(1):63. doi: 10.1186/s13023-016-0446-7.
86.	Ravaglia 2010	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Changes in nutritional status and body composition during enzyme replacement therapy in adult-onset type II glycogenosis.	Eur J Neurol. 2010 Jul;17(7):957-62. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02959.x. Epub 2010 Feb 10.
87.	Ravaglia 2010	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Prognostic factors for late-onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: The two sides of low BMI.	Mol Genet Metab. 2010 Aug;100(4):388. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.04.005. Epub 2010 Apr 20.
88.	Ravaglia 2010	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: temporal and spatial pattern of mass vs. strength response.	J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33(6):737-45. doi: 10.1007/s10545-010-9204-5. Epub 2010 Sep 16.
89.	Ravaglia 2012	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Can genes influencing muscle function affect the therapeutic response to enzyme replacement therapy (ERT) in late-onset type II glycogenosis?	Mol Genet Metab. 2012 Sep;107(1-2):104-10. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.05.016. Epub 2012 May 30.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
90.	Restel 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzymatic replacement therapy in patients with lateonset Pompe disease-5-year follow up	Journal of Neurology. 2014;261:S347
91.	Restel 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Encymatic replacement therapy in patients with late-onset Pompe's disease - A 5-Year follow up	European Journal of Neurology. 2014;21:527
92.	Restel 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzymatic replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease - 5-year follow up	Journal of Neuromuscular Diseases. 2015;2:S27
93.	Roberts 2011	Interwencja	Alglukozydaza alfa	The prevalence and impact of scoliosis in Pompe disease: lessons learned from the Pompe Registry.	Mol Genet Metab. 2011 Dec;104(4):574-82. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.011. Epub 2011 Aug 16.
94.	Rossi 2007	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Long-term enzyme replacement therapy for pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from chinese hamster ovary cells.	J Child Neurol. 2007 May;22(5):565-73. doi: 10.1177/0883073807302598.
95.	Sacchini 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Alpha glucosidase assay on dried blood spot in the early diagnosis of infantile Pompe disease	Journal of Neuromuscular Diseases. 2015;2:S53
96.	Sarah 2022	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis.	J Neurol. 2022 Feb;269(2):733-741. doi: 10.1007/s00415-021-10526-5. Epub 2021 Apr 13.
97.	Scheidegger 2018	Interwencja	Alglukozydaza alfa	36-Months follow-up assessment after cessation and resuming of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: data from the Swiss Pompe Registry.	J Neurol. 2018 Dec;265(12):2783-2788. doi: 10.1007/s00415-018-9065-7. Epub 2018 Sep 19.
98.	Schneider 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Respiratory function in late-onset Pompe disease patients receiving long-term enzyme replacement therapy for more than 48 months.	Wien Med Wochenschr. 2013 Jan;163(1-2):40-4. doi: 10.1007/s10354-012-0153-5. Epub 2012 Nov 19.
99.	Schneider 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzyme replacement therapy and antibodies in late-onset Pompe disease.	Mol Genet Metab Rep. 2014 May 15;1:232-234. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.01.001. eCollection 2014.
100.	Sciacco 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Late-onset Pompe disease: Histopathological, biochemical and clinical assessment before and after ERT	Neuromuscular Disorders. 2014;24:869-870
101.	Sechi 2017	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Investigation on acute effects of enzyme replacement therapy and influence of clinical severity on physiological variables related to exercise tolerance in patients with late onset Pompe disease	Neuromuscular Disorders. 2017;27:542-549
102.	Sheets 2014	Interwencja	Alglukozydaza alfa	The emerging natural history of cross-reactive immunologic material (CRIM)-negative infantile Pompe disease patients treated with recombinant human GAA	Molecular Genetics and Metabolism. 2014;111:S97

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
103.	Sheng 2017	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Improvement of bone mineral density after enzyme replacement therapy in Chinese late-onset Pompe disease patients.	BMC Res Notes. 2017 Jul 28;10(1):351. doi: 10.1186/s13104-017-2681-y.
104.	Swift 2017	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Swallow Prognosis and Follow-Up Protocol in Infantile Onset Pompe Disease.	JIMD Rep. 2017;33:11-17. doi: 10.1007/8904_2016_576. Epub 2016 Jun 26.
105.	Tan 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Low anal sphincter tone in infantile-onset Pompe Disease: an emerging clinical issue in enzyme replacement therapy patients requiring special attention.	Mol Genet Metab. 2013 Feb;108(2):142-4. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.11.013. Epub 2012 Nov 29.
106.	Tard 2022	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Motor and respiratory decline in patients with late onset Pompe disease after cessation of enzyme replacement therapy during COVID-19 pandemic	European Journal of Neurology. 2022;29:1181-1186
107.	Thurberg 2006	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease	Laboratory Investigation. 2006;86:1208-1220
108.	Thurberg 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzyme replacement therapy reduces glycogen in skeletal muscle biopsies of late-onset Pompe patients	Molecular Genetics and Metabolism. 2013;108:S90
109.	van Capelle 2008	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease.	Neuromuscul Disord. 2008 Jun;18(6):447-52. doi: 10.1016/j.nmd.2008.04.009. Epub 2008 May 27.
110.	van Capelle 2010	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study.	Neuromuscul Disord. 2010 Dec;20(12):775-82. doi: 10.1016/j.nmd.2010.07.277.
111.	van Capelle 2018	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase	International Journal of Cardiology. 2018;269:104-110
112.	van der Meijden 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease.	J Inherit Metab Dis. 2015 May;38(3):495-503. doi: 10.1007/s10545-014-9751-2. Epub 2014 Aug 12.
113.	Van Der Meijden 2018	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzyme replacement therapy reduces the risk for wheelchair dependency in adult Pompe patients	Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018;13:
114.	van Gelder 2012	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy.	J Inherit Metab Dis. 2012 May;35(3):505-11. doi: 10.1007/s10545-011-9404-7. Epub 2011 Oct 19.
115.	van Gelder 2015	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2015;38:305-314

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
116.	Violano 2013	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Evaluation of muscle biopsy in late-onset GSDII patients before and after enzyme replacement therapy (ERT)	BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:
117.	Winkler 2022	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Long-term effects of enzyme replacement therapy in an elderly cohort of late-onset Pompe disease.	Neuromuscul Disord. 2022 Mar;32(3):195-205. doi: 10.1016/j.nmd.2022.01.001. Epub 2022 Jan 13.
118.	Witkowski 2018	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Enzymatic replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease - 6-Year follow up.	Neurol Neurochir Pol. 2018 Aug;52(4):465-469. doi: 10.1016/j.pjnns.2018.05.002. Epub 2018 May 17.
119.	Xu 2019	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Comprehensive approach to weaning in difficult-to-wean infantile and juvenile-onset glycogen-storage disease type II patients: a case series.	Ital J Pediatr. 2019 Aug 22;45(1):106. doi: 10.1186/s13052-019-0692-0.
120.	Yang 2011	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Rapid progressive course of later-onset Pompe disease in Chinese patients	Molecular Genetics and Metabolism. 2011;104:284-288
121.	Yang 2016	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Very Early Treatment for Infantile-Onset Pompe Disease Contributes to Better Outcomes.	J Pediatr. 2016 Feb;169:174-80.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.078. Epub 2015 Dec 10.
122.	Yang 2020	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Airway abnormalities in very early treated infantile-onset Pompe disease: A large-scale survey by flexible bronchoscopy.	Am J Med Genet A. 2020 Apr;182(4):721-729. doi: 10.1002/ajmg.a.61481. Epub 2020 Jan 18.
123.	Yang 2022	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Long-term outcomes of very early treated infantile-onset Pompe disease with short-term steroid premedication: experiences from a nationwide newborn screening programme.	J Med Genet. 2022 Sep 22:jmedgenet-2022-108675. doi: 10.1136/jmg-2022-108675.
124.	Yanovitch 2010	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Clinical and histologic ocular findings in pompe disease.	J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2010 Jan-Feb;47(1):34-40. doi: 10.3928/01913913-20100106-08. Epub 2010 Jan 21.
125.	Yonee 2012	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Quantitative computed tomography for enzyme replacement therapy in Pompe disease.	Brain Dev. 2012 Nov;34(10):834-9. doi: 10.1016/j.braindev.2012.01.013. Epub 2012 Apr 21.
126.	Young 2009	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker.	Genet Med. 2009 Jul;11(7):536-41. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a87867.
127.	Zafeiriou 2010	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Ert in two brothers with late-onset Pompe disease and mild symptomatology	Clinical Therapeutics. 2010;32:S84-S85
128.	Zhao 2019	Interwencja	Alglukozydaza alfa	Characteristics of Pompe disease in China: a report from the Pompe registry.	Orphanet J Rare Dis. 2019 Apr 3;14(1):78. doi: 10.1186/s13023-019-1054-0.
129.	Folayan 2022	Interwencja	Brak informacji o ERT	A case series of infantile Pompe disease at the university college hospital Ibadan Nigeria	Progress in Pediatric Cardiology. 2022;66:

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
130.	Abbott 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Characteristics of Pompe disease patients with and without the c.-32-13â€ŽTâ€Ž>â€ŽG (IVS1) variant: Data from the Pompe Registry	Molecular Genetics and Metabolism. 2020;129:S16
131.	Al Khallaf 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	CRIM-negative pompe disease patients with satisfactory clinical outcomes on enzyme replacement therapy	Molecular Genetics and Metabolism. 2013;108:S18
132.	Alonso-Perez 2019	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	P.395Spanish Pompe registry: baseline characteristics of first 49 patients with adult onset of Pompe disease	Neuromuscular Disorders. 2019;29:S197
133.	Alonso-Perez 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Spanish Pompe registry: Baseline characteristics of first 49 patients with adult onset of Pompe disease.	Med Clin (Barc). 2020 Feb 14;154(3):80-85. doi: 10.1016/j.medcli.2019.03.036. Epub 2019 Jun 26.
134.	Amdani 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Infantile Pompe Disease and Enzyme Replacement Therapy.	J Paediatr Child Health. 2017 Dec;53(12):1242-1243. doi: 10.1111/jpc.13733.
135.	Angelini 2009	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Progress in Enzyme Replacement Therapy in Glycogen Storage Disease Type II.	Ther Adv Neurol Disord. 2009 May;2(3):143-53. doi: 10.1177/1756285609103324.
136.	Angelini 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Pompe disease diagnosis, Treatment, and outcomes in Italy: Pompe disease registry data from italy compared with the rest-of-world	Clinical Therapeutics. 2011;33:S35
137.	Angelini 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Clinical features and outcome measures during 1 year enzyme replacement therapy in late onset GSD II patients	Acta Myologica. 2011;30:159
138.	Angelini 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Autophagy in Natural History and After ERT in Glycogenosis Type II.	JIMD Rep. 2015;21:71-7. doi: 10.1007/8904_2014_389. Epub 2015 Feb 25.
139.	Angelini 2021	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Exercise, nutrition and enzyme replacement therapy are efficacious in adult Pompe patients: report from EPOC Consortium.	Eur J Transl Myol. 2021 May 3;31(2):9798. doi: 10.4081/ejtm.2021.9798.
140.	Austin 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Expanding our understanding of incontinence and lower urinary tract symptoms in adults with Pompe disease	Molecular Genetics and Metabolism. 2014;111:S21
141.	Austin 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Cognition and brain involvement in patients with infantile Pompe disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2018;41:S177-S178
142.	Avanti 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Effects of enzyme replacement therapy on bone density in late onset Pompe disease	Molecular Genetics and Metabolism. 2020;129:S24-S25
143.	Baba 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Enzyme Replacement Therapy Provides Effective, Long-Term Treatment of Cardiomyopathy in Pompe Disease.	Circ J. 2018 Nov 24;82(12):3100-3101. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0449. Epub 2018 May 30.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
144.	Barker 2010	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Use of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac structure, function and fibrosis in children with infantile Pompe disease on enzyme replacement therapy	Molecular Genetics and Metabolism. 2010;101:332-337
145.	Becker 2006	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Causal enzyme replacement therapy of Pompe's disease	Pharmazeutische Zeitung. 2006;151:24-25
146.	Bereznai 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Pompe's disease: Clinical manifestation, Disease course and response to enzyme replacement therapy: Experience of 11 hungarian cases	European Journal of Neurology. 2011;18:277
147.	Bhatnagar 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Safety and effectiveness of resistance training in patients with late onset Pompe disease - a pilot study	Neuromuscular Disorders. 2022;32:284-294
148.	Boentert 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Sleep quality and sleep-related symptoms in Pompe disease	Sleep Medicine. 2013;14:e76
149.	Boentert 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Sleep-related symptoms and sleep-disordered breathing in adult Pompe disease.	Eur J Neurol. 2015 Feb;22(2):369-76, e27. doi: 10.1111/ene.12582. Epub 2014 Nov 4.
150.	Boentert 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Sleep-Disordered Breathing and Effects of Noninvasive Ventilation in Patients with Late-Onset Pompe Disease.	J Clin Sleep Med. 2016 Dec 15;12(12):1623-1632. doi: 10.5664/jcsm.6346.
151.	Broomfield 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Respiratory complications in infantile onset pompe disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2012;35:S97
152.	Byrne 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry.	Mol Genet Metab. 2011 May;103(1):1-11. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.02.004. Epub 2011 Feb 11.
153.	Chia-Feng 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Very early treatment for Pompe disease contr butes to better out-comes: 10-years of experience in Taiwan	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2018;41:S183-S184
154.	Chien 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Early pathologic changes and responses to treatment in patients with later-onset Pompe disease	Pediatric Neurology. 2012;46:168-171
155.	Chien 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Survival and developmental milestones among Pompe registry patients with classic infantile-onset Pompe disease with different timing of initiation of treatment with enzyme replacement therapy (ERT)	Molecular Genetics and Metabolism. 2014;111:S31-S32
156.	Chien 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Survival and Developmental Milestones Among Pompe Registry Patients with Classic Infantile-Onset Pompe Disease with Different Timing of Initiation of Treatment with Enzyme Replacement Therapy.	J Neuromuscul Dis. 2015;2(s1):S61-S62.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
157.	Cisilino 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Long term effects of enzyme replacement therapy in juvenile pompe patients: A 48 months follow up studyw	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2011;34:S226
158.	Cohen 2021	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Early diagnosis and treatment of infantile-onset Pompe disease via newborn screen	Molecular Genetics and Metabolism. 2021;132:S26-S27
159.	Davison 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Prognostic utility of rapid leucocyte-based assay of alpha-glucosidase cross reactive immunological material (CRIM) patterns in patients with Pompe disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2014;37:S147
160.	Deodato 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Body composition in infantile onset pompe disease	Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2017;5:346
161.	Desai 2021	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Transforming the clinical outcomes in CRIM-negative infantile Pompe disease identified via newborn screening: The benefits of early treatment with enzyme replacement therapy and immune tolerance induction	Molecular Genetics and Metabolism. 2021;132:S33
162.	Ditters 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	AUTOPHAGIC MYOPATHIES / MYOFIBRILLAR MYOPATHIES / DISTAL MYOPATHIES / POMPE DISEASE: P.04 Treatment outcome in classic-infantile Pompe disease: effects of dosing in clinical practice	Neuromuscular Disorders. 2020;30:S49
163.	Doche 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Enzymotherapy in late onset Pompe disease patients: A 4-year longitudinal study using quantitative MRI	Neuromuscular Disorders. 2014;24:868-869
164.	Dubrovsky 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Changes in the six minute walk test (6MWT) in Pompe disease	Neuromuscular Disorders. 2013;23:827
165.	Ebbink 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Cognitive outcome of classic infantile pompe patients receiving enzyme therapy	BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:
166.	EIMallah 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Pulmonary outcome measures in long-term survivors of infantile Pompe disease on enzyme replacement therapy: A case series.	Pediatr Pulmonol. 2020 Mar;55(3):674-681. doi: 10.1002/ppul.24621. Epub 2020 Jan 3.
167.	Fattal-Valevski 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Broad spectrum of c.2015 G<A mutation in the GAA gene manifesting as a mild infantile variant of Pompe disease in Jordanian patients	Journal of Neuromuscular Diseases. 2015;2:S41
168.	Figueroa-Bonaparte 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Quantitative muscle MRI to follow up late onset Pompe patients: a prospective study.	Sci Rep. 2018 Jul 18;8(1):10898. doi: 10.1038/s41598-018-29170-7.
169.	Filosto 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	IgG anti rh-GAA assessment in an italian cohort of patients with late-onset Pompe disease	Acta Myologica. 2017;36:71

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
170.	Garcia 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Muscular Strength and Function in Late-Onset Pompe Disease: Five-Year Follow-Up of Patients Receiving Enzyme Replacement Therapy	Clinical Therapeutics. 2011;33:S37
171.	Gokce 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Walking delay as leading symptom in late-onset Pompe disease	BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:
172.	Gungor 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Survival of adult Pompe patients with and without treatment with enzyme replacement therapy	Neuromuscular Disorders. 2011;21:715
173.	Gungor 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Effect of enzyme replacement therapy on fatigue in adults with pompe disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2012;35:S145
174.	Gungor 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease	BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:
175.	Gungor 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Enzyme replacement therapy and fatigue in adults with Pompe disease.	Mol Genet Metab. 2013 Jun;109(2):174-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.03.016. Epub 2013 Apr 3.
176.	Gungor 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Quality of Life and Participation in the Daily Life (Activities) of Adults with Pompe Disease Receiving Enzyme Replacement Therapy: 10 Years of International Follow-Up.	J Neuromuscul Dis. 2015;2(s1):S63.
177.	Haaker 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Orthopedic management of patients with Pompe disease: a retrospective case series of 8 patients.	ScientificWorldJournal. 2014 Jan 2;2014:963861. doi: 10.1155/2014/963861. eCollection 2014.
178.	Hahn 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Treatment of infantile Pompe s disease with enzyme replacement therapy in Germany and Austria	Neuropediatrics. 2012;43:
179.	Hanisch 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Prevalence of hearing loss in patients with late-onset Pompe disease: Audiological and otological consequences.	Int J Audiol. 2013 Dec;52(12):816-23. doi: 10.3109/14992027.2013.840932. Epub 2013 Oct 25.
180.	Harlaar 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	MRI changes in diaphragmatic motion and curvature in Pompe disease over time.	Eur Radiol. 2022 Jul 13. doi: 10.1007/s00330-022-08940-y.
181.	Harvey 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Prognostic utility of rapid leucocyte-based assay of β -glucosidase cross-reactive immunological material (CRIM) patterns in patients with Pompe disease	Molecular Genetics and Metabolism. 2015;114:S52-S53
182.	Hensel 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Altered cerebrovascular reactivity in patients with adult-onset Pompe disease: Consequences of vascular smooth muscle involvement?	Klinische Neurophysiologie. 2012;43:
183.	Hobson-Webb 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings.	Clin Neurophysiol. 2011 Nov;122(11):2312-7. doi: 10.1016/j.clinph.2011.04.016. Epub 2011 May 13.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
184.	Ishigaki 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Longitudinal study of skeletal muscle images in childhood-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy (ERT)	Neuromuscular Disorders. 2011;21:701
185.	Jameson 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	ERT and immune modulation can change the clinical course of CRIM negative Pompe disease-A case series of 3 related children	Molecular Genetics and Metabolism. 2013;108:S50
186.	Jevnikar 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Respiratory muscle training with enzyme replacement therapy improves muscle strength in late - onset Pompe disease.	Mol Genet Metab Rep. 2015 Oct 29;5:67-71. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.09.007. eCollection 2015 Dec.
187.	Jurickova 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Evaluation of respiratory and motor functions in patients with late-onset pompe disease in slovakia	Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2017;5:9
188.	Kagnici 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	A review of our patients with Pompe disease: Four identified novel mutations	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2014;37:S148-S149
189.	Karabul 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Cytokines in treated and untreated Pompe patients	BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:
190.	Kilavuz 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Motor function evaluation of 17 Turkish infantile Pompe patients: Aþukurova University experience	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2018;41:S140
191.	Kilic 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Two cases of Pompe's disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2015;38:S369-S370
192.	Klinge L 2002	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Safety and efficacy of recombinant acid-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease	Neuromuscular disorders : NMD. 2002;12:761
193.	Kor 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Enzyme replacement therapy in 7 Turkish patients with infantile type Pompe disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2013;36:S304
194.	Korlimarla 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Seizures in infantile Pompe disease: Expanding our understanding of the clinical spectrum	Molecular Genetics and Metabolism. 2022;135:S68
195.	Krumova 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	AUTOPHAGIC MYOPATHIES / MYOFIBRILLAR MYOPATHIES / DISTAL MYOPATHIES / POMPE DISEASE: P.11 Pain characteristics and involvement of small epidermal nerve fibers in patients with late onset Pompe disease (LOPD)	Neuromuscular Disorders. 2020;30:S51
196.	Kuperus 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Enzyme replacement therapy is beneficial after 5 years of treatment in a large group of adult pompe patients	Journal of Neuromuscular Diseases. 2016;3:S178

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
197.	Kurashige 2021	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Enzyme replacement therapy treatment patterns and patient outcomes in late-onset Pompe disease	Molecular Genetics and Metabolism. 2021;132:S60-S61
198.	Lee 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Two cases of late-onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy: Clinical outcome for 3 years follow-up	Neuromuscular Disorders. 2014;24:871
199.	Lee 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Ultrasonography-Based Qualitative and Quantitative Evaluation Approaches for Pompe Disease	Journal of Medical and Biological Engineering. 2020;40:189-203
200.	Lee 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Outcome of Later-Onset Pompe Disease Identified Through Newborn Screening	Journal of Pediatrics. 2022;244:139-147.e2
201.	Lianou 2009	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Pompe Disease: A spectrum of phenotypes. Effect of enzyme replacement therapy (ERT)	European Journal of Paediatric Neurology. 2009;13:S120-S121
202.	Lika 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Association between changes over time in pulmonary function and in patient reported outcomes of adult Pompe disease patients	Molecular Genetics and Metabolism. 2022;135:S74-S75
203.	Lika 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Minimal Clinical Important Difference for Lung Function and Walking Ability in Adult Pompe Patients	Journal of Neuromuscular Diseases. 2022;9:S251-S252
204.	Lingappa 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Pompe disease-experience from South India	BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:
205.	Malottki 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	POSA272 Using Real World Evidence to Characterise Utility in Patients with a Rare Disease: Analysis of Pompe Registry Data	Value in Health. 2022;25:S173
206.	Marcondes 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	PRO6 Characteristics of Late Onset Pompe Disease Patients in Latin America - a Patient Registry Analysis	Value in Health. 2020;23:S690-S691
207.	Martinez Marin 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Analysis of Juvenile Onset Pompe Disease patients included in the Spanish Pompe Registry	European Journal of Neurology. 2022;29:227-228
208.	Mazia 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Ptosis in a cohort of patient with late onset pompe disease (LOPD) from Argentina	Neurology. 2015;84:
209.	McNamara 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Expanding our understanding of lower urinary tract symptoms and incontinence in adults with pompe disease.	JIMD Rep. 2015;20:5-10. doi: 10.1007/8904_2014_381. Epub 2015 Jan 23.
210.	Mendez 2021	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Urinary glucose tetrasaccharide correlates with phenotype in Pompe disease in the newborn period	Molecular Genetics and Metabolism. 2021;132:S11-S12

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
211.	Montagnese 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Clinical and molecular characteristics of 33 patients with Late Onset Pompe Disease (LOPD): Unusual phenotypes, novel mutations and therapeutic responses	Neuromuscular Disorders. 2014;24:869
212.	Montagnese 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Intracranial arterial abnormalities in patients with late-onset Pompe disease	Journal of Neuromuscular Diseases. 2015;2:S48
213.	Musumeci 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Clinical and genetic features in a cohort of late onset glycogen storage disease type II (GSD II) patients: Typical and atypical presentations	Journal of Neurology. 2013;260:S245
214.	Musumeci 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Long-term follow-up in presymptomatic LOPD patients	European Journal of Neurology. 2020;27:355
215.	Napolitano 2021	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Rare variants in autophagy and non-autophagy genes in late-onset pompe disease: Suggestions of their disease-modifying role in two Italian families	International Journal of Molecular Sciences. 2021;22:
216.	Nguyen 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Classic infantile-onset Pompe disease: Phenotypes and outcomes of 5 Vietnamese patients receiving enzyme replacement therapy	Annals of Translational Medicine. 2017;5:
217.	Nunez-Peralta 2019	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	P.65A prospective 4 years follow up longitudinal study of quantitative muscle MRI in a large cohort of patients with late onset Pompe disease	Neuromuscular Disorders. 2019;29:S59-S60
218.	Onenli Mungan 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	30 Infantile Pompe patients with 40 mg/kg/biweekly enzyme replacement treatment and 23 survival: A single center experience from Turkey	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2016;39:S214
219.	Ortez 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	AUTOPHAGIC MYOPATHIES / MYOFIBRILLAR MYOPATHIES / DISTAL MYOPATHIES / POMPE DISEASE: P.05 Infantile onset Pompe disease: 10 years of experience in a pediatric reference centre for neuromuscular diseases	Neuromuscular Disorders. 2020;30:S49-S50
220.	Paoletti 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Multicentric Retrospective Evaluation of Five Classic Infantile Pompe Disease Subjects Under Enzyme Replacement Therapy With Early Infratentorial Involvement.	Front Neurol. 2020 Nov 25;11:569153. doi: 10.3389/fneur.2020.569153. eCollection 2020.
221.	Papadimas 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Late onset glycogen storage disease type II: pitfalls in the diagnosis.	Eur Neurol. 2012;67(2):65-8. doi: 10.1159/000334398. Epub 2011 Dec 15.
222.	Papadimas 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Bone density in patients with late onset Pompe disease.	Int J Endocrinol Metab. 2012 Fall;10(4):599-603. doi: 10.5812/jem.4967. Epub 2012 Sep 30.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
223.	Pardo 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Gastrointestinal symptoms in late-onset Pompe disease: Early response to enzyme replacement therapy.	J Neurol Sci. 2015;353(1-2):181-2. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.012. Epub 2015 Apr 17.
224.	Park 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Efficient therapy of Pompe disease by an acid Î±-glucosidase conjugate.	J Control Release. 2018 Jan 10;269:441-442. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.12.010.
225.	Pascarella 2019	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Long term follow-up of patients diagnosed by Pompe Disease newborn screening	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2019;42:240-241
226.	Perez-Fernandez 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Pompe disease: The role of MRI	BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:
227.	Prunty 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Urine glucose tetrasaccharide analysis by high pressure liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ECD) for the identification and monitoring of patients with Pompe disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2011;34:S180
228.	Raiman 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Spectrum of Pompe disease in childhood-the toronto experience	BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:
229.	Ravaglia 2021	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Polymorphism in exercise genes and respiratory function in late-onset Pompe disease.	J Appl Physiol (1985). 2021 Dec 1;131(6):1762-1771. doi: 10.1152/jappphysiol.00154.2020. Epub 2021 Nov 4.
230.	Ricci 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Functional assessment tools in children with Pompe disease: A pilot comparative study to identify suitable outcome measures for the standard of care.	Eur J Paediatr Neurol. 2018 Nov;22(6):1103-1109. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.08.001. Epub 2018 Aug 18.
231.	Rodrigues 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Psychological follow-up of late-onset pompe patients and parents expectations during 4 years of enzyme replacement therapy	Clinical Therapeutics. 2011;33:S38
232.	Sacchini 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Alpha glucosidase on dried blood spot: Simple assay in Pompe disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2016;39:S206
233.	Sacconi 2010	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe disease.	J Neurol. 2010 Oct;257(10):1730-3. doi: 10.1007/s00415-010-5618-0. Epub 2010 Jun 18.
234.	Salort-Campana 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Quantitative muscle MRI findings in three patients with adult-onset Pompe disease after a 24-month enzyme replacement therapy	Neuromuscular Disorders. 2011;21:698
235.	Schanzer 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Quantification of muscular morphological alterations in patients with infantile and early-juvenile Pompe disease	Neuropediatrics. 2013;44:

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
236.	Scheffers 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Effects of enzyme replacement therapy on cardiac function and structure in classic infantile Pompe disease: Up to 22 years of follow-up	Molecular Genetics and Metabolism. 2022;135:S108-S109
237.	Scheffers 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Effects of ERT on Cardiac Function in Classic Infantile Pompe Disease-19 Years of Follow-up	Journal of Neuromuscular Diseases. 2022;9:S248-S250
238.	Scheffers 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Effects of enzyme replacement therapy on cardiac function and structure in classic infantile pompe disease-up to 22 years of follow-up	Cardiology in the Young. 2022;32:S7
239.	Schneider 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Respiratory function in late onset Pompe disease patients upon long-term enzyme replacement therapy	Klinische Neurophysiologie. 2012;43:
240.	Schoser 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Respiratory function and ambulation status assessments of late-onset pompe disease patients with and without the Common IVS1 variant from the pompe registry	European Journal of Neurology. 2020;27:487
241.	Semplicini 2011	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Enzyme replacement therapy in juvenile and adult late-onset glycogenosis type II	Clinical Therapeutics. 2011;33:S7
242.	Semplicini 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	New motor function's outcome measures during 1 year enzyme replacement therapy in 40 late-onset GSDII patients	Acta Myologica. 2012;31:95
243.	Shirilla 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Frequency of performance outcome measures in LOPD	Journal of Clinical Neuromuscular Disease. 2020;21:165
244.	Sollner 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Late-onset Pompe disease: Enzyme replacement therapy improves overall survival	Journal fur Pharmakologie und Therapie. 2017;26:50-52
245.	Sousa 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	FIVE-YEARS FOLLOW-UP OF THE RESPIRATORY AND MOTOR INVOLVEMENTS IN PATIENTS WITH LATE ONSET POMPE DISEASE (LOPD) ON IRREGULAR ENZYME REPLACEMENT THERAPY (ERT)	Chest. 2020;157:A371
246.	Spiridigliozzi 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy.	Neurology. 2013 Mar 19;80(12):1173. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828b8af0.
247.	Szklanny 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Analysis of voice quality in patients with late-onset Pompe disease.	Orphanet J Rare Dis. 2016 Jul 15;11(1):99. doi: 10.1186/s13023-016-0480-5.
248.	Szklanny 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Follow-up analysis of voice quality in patients with late-onset Pompe disease.	Orphanet J Rare Dis. 2018 Oct 26;13(1):189. doi: 10.1186/s13023-018-0932-1.

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
249.	Tardieu 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Infantile onset pompe disease : The French experience	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2015;38:S291
250.	Taurisano 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Long-term follow-up of two siblings with a non-classic infantile variant form of Pompe disease	Journal of Neuromuscular Diseases. 2015;2:S70-S71
251.	Taurisano 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Different outcome in two sibling with non-classic infantile variant form of Pompe disease	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2015;38:S304
252.	Terzis 2022	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Body composition and 6-minute walking ability in late-onset pompe disease patients after 9 years of enzyme replacement therapy.	Int J Neurosci. 2022 Jul;132(7):699-705. doi: 10.1080/00207454.2020.1835902.
253.	Van Den Dorpel 2018	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Distal muscle function in treated classic infantile Pompe patients	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2018;41:S184
254.	Van Der Meijden 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	The Pompe survey: A summary of 10 years follow-up through patient reported outcomes on non-classic Pompe patients	Molecular Genetics and Metabolism. 2014;111:S108
255.	Vanherpe 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures.	Orphanet J Rare Dis. 2020 Apr 5;15(1):83. doi: 10.1186/s13023-020-01353-4.
256.	Vanherpe 2021	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Late-onset pompe disease (LOPD) in Belgium: Clinical characteristics and outcome measures	Journal of Neuromuscular Diseases. 2021;8:S21-S22
257.	Vercelli 2013	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Heterozygous individuals with mild phenotype in late-onset glycogen storage disease type 2: A new cohort of patients?	BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:
258.	Vieira 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Polysomnography in Pompe disease	European Respiratory Journal. 2015;46:
259.	Violano 2014	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Features in muscle biopsies of late-onset pompe disease patients before and after ert.	Acta Myologica. 2014;33:78
260.	Wencel 2016	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Treatment related effects of anti-GAA antibodies in late onset pompe disease	Journal of Neuromuscular Diseases. 2016;3:S172-S173
261.	Winkler 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	AUTOPHAGIC MYOPATHIES / MYOFIBRILLAR MYOPATHIES / DISTAL MYOPATHIES / POMPE DISEASE: P.06 Long-term effects of enzyme replacement therapy in an elderly cohort of late-onset Pompe disease patients	Neuromuscular Disorders. 2020;30:S50
262.	Wu 2012	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	An observational study of nine adult late-onset pompe disease patients treated or untreated with acid alpha-glucosidase enzyme replacement therapy	Twin Research and Human Genetics. 2012;15:565

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
263.	Yang 2015	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Few days earlier enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease contribute to better outcomes: 7-year cohort study in Taiwan	Journal of Inherited Metabolic Disease. 2015;38:S294
264.	Yang 2017	Interwencja	Brak informacji o rodzaju ERT	Very early treatment for infantile-onset Pompe disease contributes to better outcomes: 10-year experience in one institute	Annals of Translational Medicine. 2017;5:
265.	Merlini 2008	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej ERT	The Pompe Registry: Centralized Data Collection to Track the Natural Course of Pompe Disease	Clinical Therapeutics. 2008;30:S24
266.	Chen 2017	Interwencja	Brak uwzględnienia w przeglądzie systematycznym awalglukozydazy alfa	Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease.	Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 20;11(11):CD011539. doi: 10.1002/14651858.CD011539.pub2.
267.	Schoser 2017	Interwencja	Brak uwzględnienia w przeglądzie systematycznym awalglukozydazy alfa	Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis.	J Neurol. 2017 Apr;264(4):621-630. doi: 10.1007/s00415-016-8219-8.
268.	Toscano 2013	Interwencja	Brak uwzględnienia w przeglądzie systematycznym awalglukozydazy alfa	Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review.	J Neurol. 2013 Apr;260(4):951-9. doi: 10.1007/s00415-012-6636-x.
269.	Zeng 2021	Język	Język chiński	Effect observation and literature review of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease	Chinese Journal of Neurology. 2021;54:677-685
270.	Hahn 2006	Metodyka	Opis dwóch pojedynczych przypadków	Monitoring cardiac function by B-type natriuretic peptide (BNP) in patients with infantile Pompe's disease treated with recombinant alpha-glucosidase.	Clin Lab. 2006;52(11-12):615-9.
271.	Canales-Siguero	Populacji	Mieszana populacja pod względem schorzeń	Effectiveness and safety of the treatment of lysosomal deposit diseases: Analysis of 22 patients.	Med Clin (Barc). 2022 Oct 28;159(8):380-384. doi: 10.1016/j.medcli.2022.02.006.
272.	Katsigianni 2022	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	A systematic review of economic evaluations of enzyme replacement therapy in Lysosomal storage diseases.	Cost Eff Resour Alloc. 2022 Sep 19;20(1):51. doi: 10.1186/s12962-022-00369-w.
273.	An Haack 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	Baby-COMET methodology: a study of the efficacy and safety of awalglucosidase alfa in treatment-naive IOPD 6 months of age	Molecular Genetics and Metabolism. 2021;132:S19-S20
274.	Broomfield 2022	Punkty końcowe	Brak wyników	Baby-COMET methodology: A clinical study of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of awalglucosidase alfa in treatment-naive participants with IOPD	Molecular Genetics and Metabolism. 2022;135:S26

Lp.	Autor, rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
275.	Crescimanno 2021	Typ publikacji	Abstrakt (brak informacji o ERT)	Long-term evaluation of respiratory outcomes in patients with late onset Pompe disease under enzyme replacement therapy: the role of postural drop and its impact on quality of life	European Respiratory Journal. 2021;58:
276.	Angelini 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	Enzyme replacement therapy for the treatment of Pompe disease	Expert Opinion on Orphan Drugs. 2018;6:311-318
277.	Banugaria 2012	Typ publikacji	Praca poglądowa	Immune modulation in Pompe disease treated with enzyme replacement therapy.	Expert Rev Clin Immunol. 2012 Aug;8(6):497-9. doi: 10.1586/eci.12.40.
278.	de Visser 2022	Typ publikacji	Praca poglądowa	Greater Efficacy of Avalglucosidase vs Alglucosidase Alfa in Adult Pompe Disease? The Jury Is Still Out.	Neurology. 2022;99(5): 183-184 doi: 10.1212/WNL.0000000000200821.
279.	Sestito 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Cardiac involvement in Lysosomal Storage Diseases.	J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Jul-Aug;34(4 Suppl. 2):107-119. SPECIAL ISSUE: FOCUS ON PEDIATRIC CARDIOLOGY.
280.	Junges 2021	Typ publikacji	Przeгляд systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	A meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease	Molecular Genetics and Metabolism. 2021;132:S84
281.	Keyzor 2021	Typ publikacji	Przeгляд systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	PRO61 Health-Related Quality of Life (HRQOL) and Healthcare Resource Use (HCRU) Associated with the Treatment of Pompe Disease (PD): Targeted Literature Reviews	Value in Health. 2021;24:S208
282.	Toscano 2012	Typ publikacji	Przeгляд systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease - A systematic literature review	Neuromuscular Disorders. 2012;22:851

Aneks F. Formularze użyte w analizie klinicznej

F.1. Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 53.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T/PT</u> / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T/PT</u> / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	<u>T/PT</u> / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

F.2. Formularz do oceny wiarygodności badań nierandomizowanych

Tabela 54.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Badanie
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA		

F.3. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Tabela 55.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

Tabela 56.
Formularz do ekstrakcji punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	