

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



### **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]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[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

<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>6</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	6
1.2. Uzasadnienie celu analizy .....	6
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>8</b>
2.1. Definicja i klasyfikacja .....	8
2.2. Epidemiologia .....	8
2.3. Etiopatogeneza .....	11
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny .....	13
2.5. Rokowanie .....	16
2.6. Leczenie .....	19
2.7. Ocena skuteczności leczenia .....	23
2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne .....	29
2.8.1. Aspekty społeczne .....	29
2.8.2. Aspekty ekonomiczne .....	30
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>34</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>41</b>
4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce .....	41
4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA .....	41
4.3. Proponowany program lekowy .....	42
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA .....</b>	<b>48</b>
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>52</b>
6.1. Populacja .....	52
6.2. Interwencja .....	52
6.3. Komparator .....	52
6.4. Punkty końcowe .....	53
6.5. Metodyka .....	53
6.6. Podsumowanie .....	53
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORA .....</b>	<b>54</b>
7.1. Awalglukozydaza alfa (Nexviadyme®) .....	54
7.2. Alglukozydaza alfa (Myozyme®) .....	55
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>57</b>
<b>9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>	<b>61</b>

# Indeks skrótów

<b>6MWT</b>	Test 6-minutowego marszu ( <i>6-minute walk test</i> )
<b>AIAT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AspAT</b>	Aminotransferaza asparaginowa
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CRIM</b>	Syntetyzujący krzyżowo reagujący materiał immunologiczny ( <i>Cross-reactive immunologic material</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>Europe Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia ( <i>Euro-Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions</i> )
<b>ERT</b>	Enzymatyczna terapia zastępcza ( <i>Enzymatic replacement therapy</i> )
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa ( <i>Forced vital capacity</i> )
<b>GAA</b>	Kwaśna $\alpha$ -1,4-glukozydaza ( <i>Acid <math>\alpha</math>-1,4-glucosidase</i> )
<b>GMFM-88</b>	Test do oceny sprawności motorycznej ( <i>Gross Motor Function Measure-88</i> )
<b>GSGC</b>	Test do oceny sprawności motorycznej ( <i>Gait, Stair, Gower's Maneuver, Chair</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HEX4</b>	Tetrasacharyd glukozy ( <i>Hexose tetrasaccharide</i> )
<b>HHD</b>	Test do oceny siły mięśni ( <i>Hand-held dynamometry</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health technology assessment</i> )

---

<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IQWiG</b>	Niemiecka agencja HTA ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>LDH</b>	Dehydrogenaza mleczanowa ( <i>Lactate dehydrogenase</i> )
<b>MEP</b>	Maksymalne ciśnienie wydechowe ( <i>Maximal expiratory pressure</i> )
<b>MIP</b>	Maksymalne ciśnienie wdechowe ( <i>Maximal inspiratory pressure</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PDIS</b>	Kwestionariusz do oceny obciążenia chorobą Pompego ( <i>Pompe Disease Impact Scale</i> )
<b>PDSS</b>	Kwestionariusz do oceny nasilenia choroby Pompego ( <i>Pompe Disease Symptom Scale</i> )
<b>PGIC</b>	Kwestionariusz do oceny zmiany jakości życia po zastosowaniu leczenia ( <i>Patient Global Impression of Change</i> )
<b>QMFT</b>	Test do oceny sprawności motorycznej ( <i>Quick Motor Function Test</i> )
<b>R-PACT</b>	Kwestionariusz do oceny nasilenia choroby Pompego ( <i>Rasch-built Pompe specific activity scale</i> )
<b>SF-12</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia ( <i>12-Items Short-Form Health Survey</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Nexviadyme® (awalglukozydaza alfa) u pacjentów z chorobą Pompego, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania we wskazaniu obejmującym leczenie choroby Pompego (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
4. aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii awalglukozydazą alfa wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię awalglukozydazę alfa (komparatorów) w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie awalglukozydazy alfa ze środków publicznych.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Choroba Pompego jest ultra-rzadką chorobą genetyczną, której przyczyną jest mutacja w genie kodującym kwaśną  $\alpha$ -1,4-glikozydazę. 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 [1–3]. 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 [1–3].

Obecnie jedynym sposobem leczenia przyczynowego obydwu postaci choroby Pompego jest egzogenna suplementacja rekombinowanego enzymu, czyli enzymatyczna terapia zastępcza (ERT,

*enzyme replacement therapy*). Do niedawna jedynym zarejestrowanym w Europie preparatem ERT był produkt leczniczy Myozyme® (alglukozydaza alfa), finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego” [4]. 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 długoletnie 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 ulega wyhamowaniu w perspektywie wieloletniej [5].

Przyczyną suboptymalnej odpowiedzi na leczenie w długoterminowym horyzoncie czasowym może być rozwój przeciwciał skierowanych przeciwko rekombinowanemu enzymowi (anty-glukozydaza), obniżających skuteczność leczenia. W szczególności dotyczy to podgrupy pacjentów z wczesną postacią z tzw. statusem CRIM- (*cross-reactivity immunologic material*), którzy nie syntetyzują fizjologicznie nawet śladowych ilości kwaśnej  $\alpha$ -1,4-glukozydazy. W konsekwencji w tej grupie chorych przeciwciała hamujące działanie alglukozydazy alfa pojawiają się znacznie wcześniej niż u pacjentów z postacią późną, a ponadto występuje u nich podwyższone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu reakcji związanych z wlewem [6]. Innym powodem progresji choroby pomimo leczenia jest brak możliwości rozkładu glikogenu przez alglukozydazę alfa w komórkach nerwowych. W literaturze sugeruje się, że nagromadzenie glikogenu w neuronach w długoterminowym horyzoncie czasowym może niwelować pozytywne efekty leczenia obserwowane w komórkach mięśniowych [7].

Poprawa w tej grupie chorych może zostać osiągnięta poprzez włączenie do finansowania nowego rekombinowanego enzymu – awalglukozydazy alfa (Nexviadyme®), który został zarejestrowany przez EMA w czerwcu 2022 [8]. 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. Jak wykazały przeprowadzone badania przedkliniczne, zarówno na modelach komórkowych, jak i zwierzęcych zwiększenie reszt fosforanowych związane jest z istotnie większym wnikaniem enzymu do zmienionych chorobowo komórek, a w konsekwencji nawet 5-krotnie wydajniejszym usuwaniem glikogenu z komórek [9–11]. Dotychczas opublikowane badania kliniczne (COMET, mini-COMET) wskazują, że awalglukozydaza alfa jest opcją terapeutyczną o co najmniej porównywalnej skuteczności do alglukozydazy alfa, a w wybranych punktach końcowych obserwowano różnice na korzyść nowej wersji enzymu [12, 13]. Dodatkowo, dostępne dane z dłuższych obserwacji (NEO-EXT) potwierdzają utrzymywanie się korzystnego efektu terapeutycznego w wyniku leczenia awalglukozydazą alfa w wieloletnim oknie czasowym [14]. Światowi eksperci kliniczni prowadzący pacjentów z chorobą Pompego są zgodni, że opisywane różnice pomiędzy działaniem enzymów mają charakter istotny klinicznie i w długoterminowej horyzoncie czasowym będą związane z poprawą stanu pacjenta wskutek zastosowania awalglukozydazy alfa w porównaniu z alglukozydazą alfa [12]. Dodatkowo, czas przygotowania nowej wersji produktu do wlewu jest znacząco krótszy, co związane jest z korzyściami dla personelu i świadczeniodawców (możliwość przyjęcia i obsłużenia większej liczby pacjentów w tym samym czasie). Mając na uwadze powyższe, zasadnym jest objęcie refundacją awalglukozydazy alfa.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja i klasyfikacja

**Choroba Pompego** (ICD-10-CM: E74.02), zwana również **glikogenozą typu II**, jest ultra-rzadką i dziedziczną autosomalnie recesywnie chorobą genetyczną, należąca do grona chorób spichrzeniowych glikogenu (ICD-10: E74.0). Przyczyną choroby jest niedobór lizosomalnej kwaśnej  $\alpha$ -1,4-glukozydazy (kwaśnej maltazy) (*GAA*, *acid alfa-glucosidase*), tj. enzymu odpowiedzialnego za rozkład glikogenu w lizosomach komórek, spowodowany mutacją w zlokalizowanym na chromosomie 17q25 genie dla tego enzymu (*GAA*). Konsekwencją niedoboru kwaśnej maltazy jest gromadzenie się (spichrzanie) glikogenu w komórkach tkanek i narządów, w szczególności serca, wątroby, mięśni oraz ośrodkowym układzie nerwowym, co prowadzi do ich postępującej niewydolności [1–3].

Wyróżnia się 2 postaci choroby Pompego, w zależności od czasu pojawienia się objawów:

- postać o **wczesnym** początku (IOPD, *infantile-onset Pompe disease*), ujawniająca się w 1. roku życia chorego,
- postać o **późnym** początku (LOPD, *late-onset Pompe disease*), która może ujawnić się w każdym wieku po okresie niemowlęcym [1–3].

### 2.2. Epidemiologia

#### DANE ŚWIATOWE

Uważa się, że postać o wczesnym początku odpowiada za nie więcej niż 20% wszystkich przypadków choroby Pompego. Przyjmowane w literaturze wskaźniki rozpowszechnienia w populacji ogólnej wynoszą:

- 1:40 000 (1–9 na 100 tys.) dla obydwu postaci klinicznych,
- 1:140 000 – dla postaci niemowlęcej,
- 1:60 000 – dla postaci późnej [3, 15].

Wskaźniki te mogą być jednak niedoszacowane, ze względu na nieswoiste objawy utrudniające postawienie rozpoznania w przypadku postaci późnej. Jak wykazały prowadzone w niektórych krajach badania przesiewowe noworodków, częstość występowania schorzenia może być istotnie wyższa. Rozpowszechnienie choroby Pompego na podstawie danych rzeczywistych wynosiła 1:4 400 na Węgrzech, 1:8 684 w Austrii oraz 1:16 919 na Tajwanie [16].

Przeprowadzona w 2021 r. analiza dotycząca wariantów genu *GAA* wykazała natomiast, że przewidywana częstość występowania choroby Pompego na świecie może wynosić 4,3 na 100 tys.



żywych urodzeń (1:23 tys.), z czego najwyższą częstość odnotowywano w krajach Azji Wschodniej, tj. 8,25 na 100 tys. żywych urodzeń (1:12 tys.). W Europie przewidywaną częstość rozpowszechnienia choroby Pompego oszacowano na 7,27 na 100 tys. żywych urodzeń (1:14 tys.). Powyższe dane nie dotyczą Finlandii, dla której rozpowszechnienie choroby Pompego jest znacznie niższe (Rysunek 1) [17].

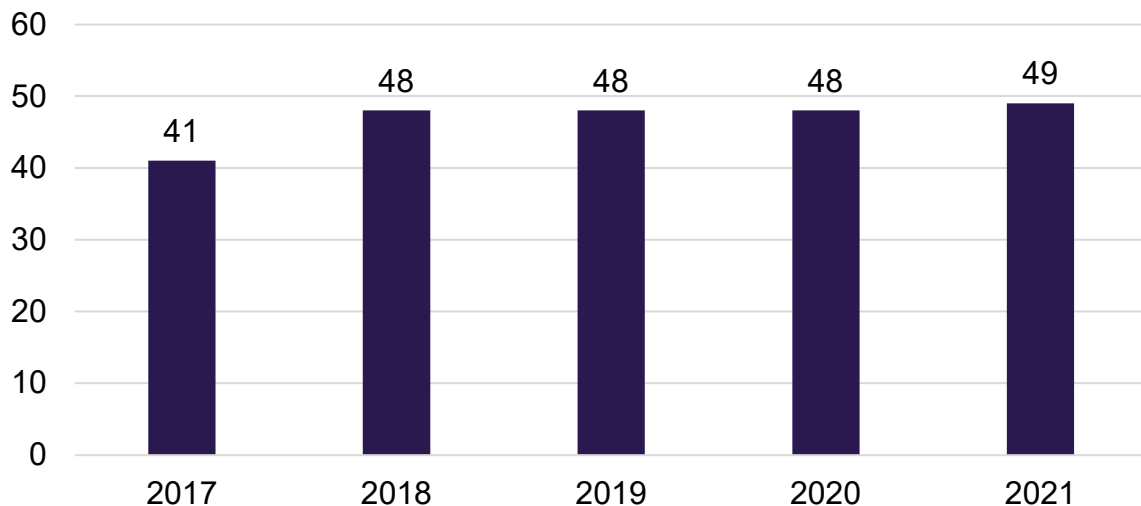
## DANE POLSKIE

Choroba Pompego należy do grupy chorób rzadkich, brak jest jednak szczegółowych wskaźników epidemiologicznych dotyczących zapadalności, chorobowości i umieralności związanej z tą chorobą dla Polski.

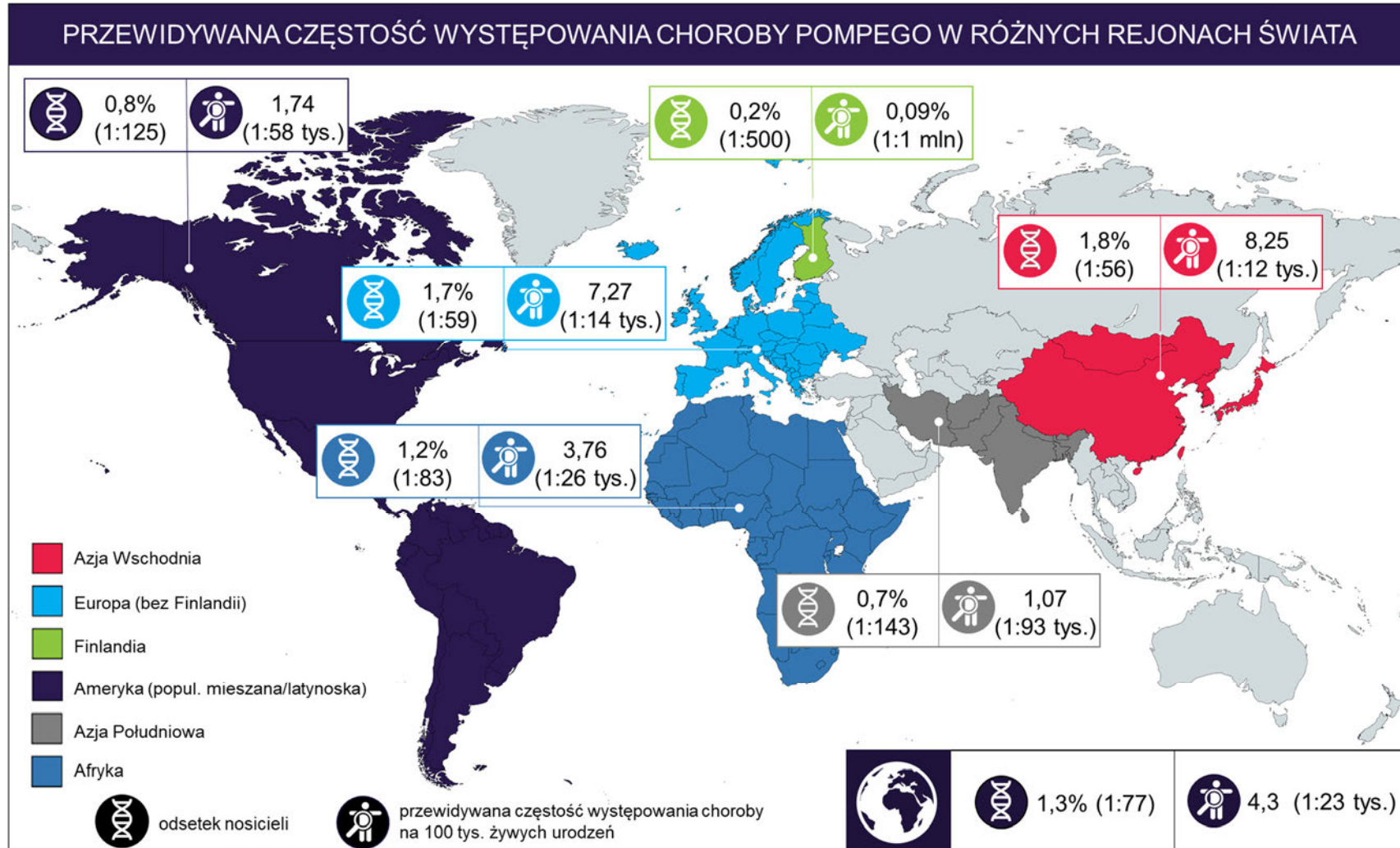
Ze względu na brak rejestru i oficjalnych danych epidemiologicznych, liczba potencjalnych osób z chorobą Pompego w Polsce nie jest do końca znana [18]. Jedyne dane nt. rozpowszechnienia choroby Pompego pochodzą z raportów dotyczących realizacji programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego”. Liczba pacjentów w programie w ciągu ostatnich 5 lat była stała i nie przekraczała **50 chorych** z postawionym rozpoznaniem choroby Pompego (Wykres 1) [19]. U około 20 pacjentów chorobę zdiagnozowano we wczesnym dzieciństwie [20]. Szacuje się, że w Polsce może żyć nawet 400 chorych na chorobę Pompego, z których około 350 jest niezdiagnozowanych [18].

### Wykres 1.

Liczba osób leczonych alglukozydazą alfa w ramach programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego” [19]



Rysunek 1.  
Przewidywana częstość występowania choroby Pompego w różnych rejonach świata na podstawie analizy Park 2021 [17]

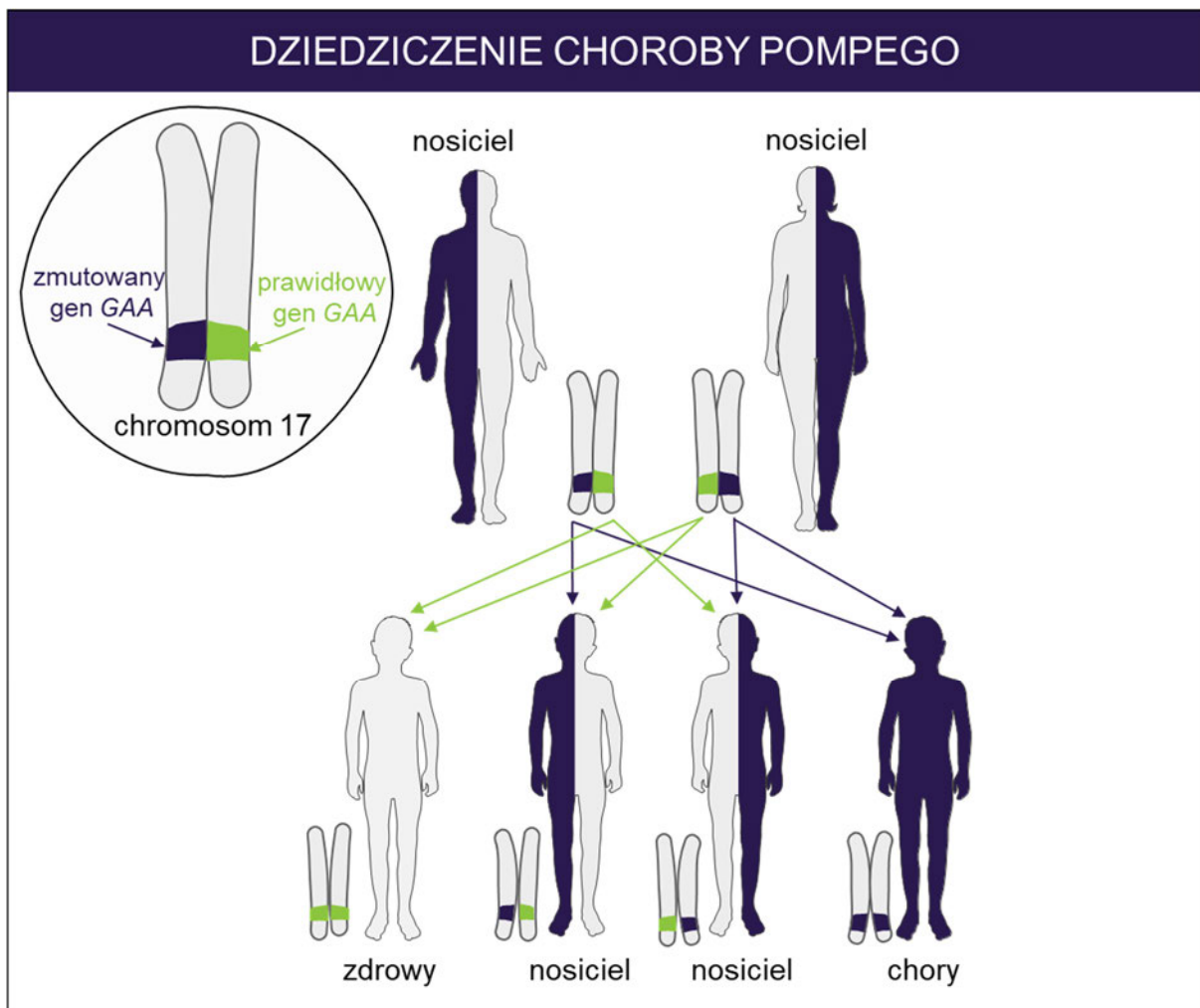


## 2.3. Etiopatogeneza

### ETIOLOGIA

Przyczyną choroby Pompego jest obecność mutacji w obrębie genu kodującego lizosomalny enzym  $\alpha$ -1,4-glukozydazę (GAA), znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 17 (17q25). Do chwili obecnej w bazie *Human Gene Mutation Database* opisano 779 mutacji genu GAA, związanych z rozwojem choroby Pompego (stan na: 30.05.2022 r.). Mutacje dziedziczone są w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, że do wystąpienia objawów choroby konieczne jest posiadanie dwóch zmutowanych alleli genu GAA, tj. pochodzących od matki i ojca, będących nosicielami mutacji (Rysunek 2).

Rysunek 2.  
Mechanizm dziedziczenia choroby Pompego

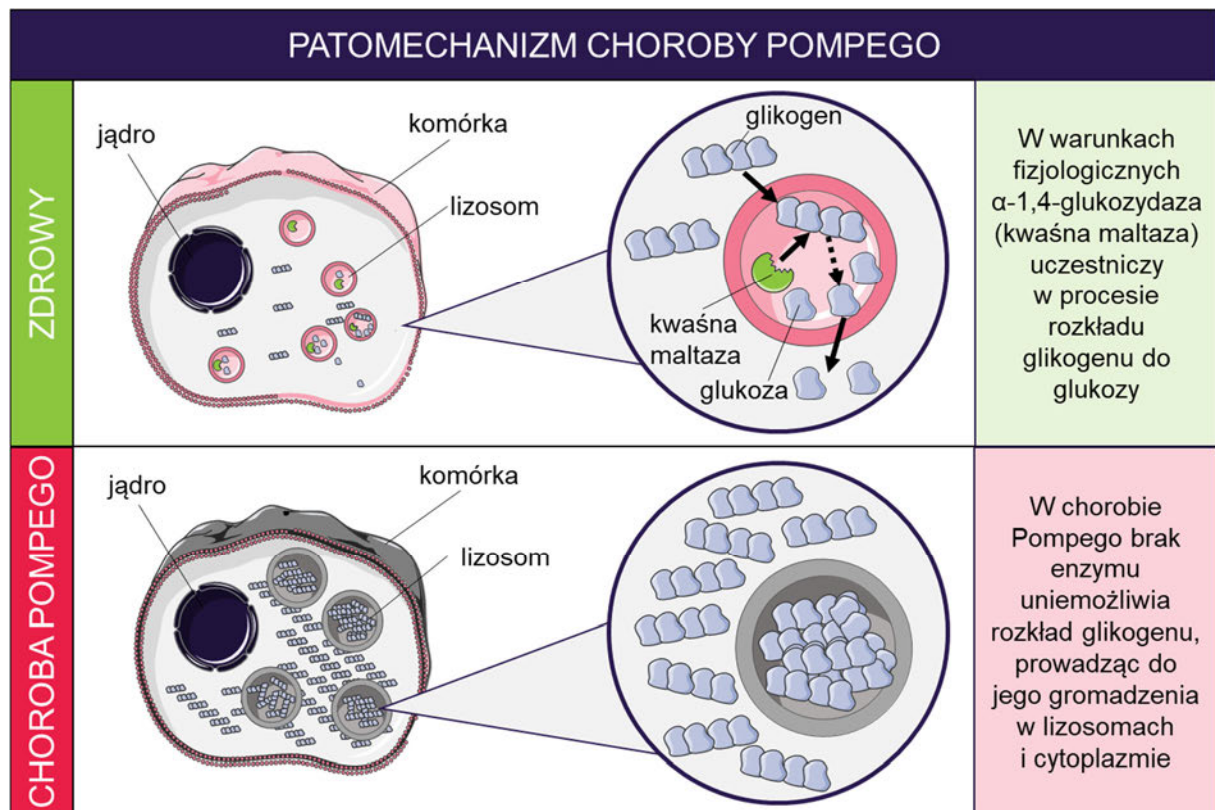


## PATOGENEZA

Obecność mutacji w genie *GAA* prowadzi do niedoboru aktywności kwaśnej  $\alpha$ -1,4-glukozydazy, tj. enzymu należącego do hydrolaz lizosomalnych i uczestniczącego w rozkładzie glikogenu do glukozy w lizosomach komórek. W zależności od rodzaju mutacji genetycznej, enzym ten może nie być w ogóle syntetyzowany (aktywność enzymu <1%) lub jego ilość i/lub aktywność jest znacząco zmniejszona (aktywność enzymu 1–40%).

Konsekwencją niedoboru kwaśnej  $\alpha$ -1,4-glukozydazy jest postępująca akumulacja (spichrzanie) glikogenu w komórkach tkanek i narządów, co prowadzi do upośledzenia ich funkcji, a w dalszej kolejności do ich niewydolności. Najbardziej narażonymi na uszkodzenie są komórki, w których fizjologicznie gromadzony jest glikogen, tj. mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego i wątroby [1–3, 20].

Rysunek 3.  
Uproszczony patomechanizm choroby Pompego



## 2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny

### ROZPOZNIANIE

Ze względu na rzadkość występowania oraz niespecyficzne objawy, rozpoznanie choroby Pompego jest utrudnione [20]. W ramach rutynowych badań laboratoryjnych u pacjentów z podejrzeniem choroby Pompego stwierdza się przede wszystkim podwyższone stężenie kinazy fosfokreatynowej i mioglobiny, a w badaniu elektrofizjologicznym cechy pierwotnego uszkodzenia mięśni [16]. Diagnostyka różnicowa obejmuje m.in. wykluczenie innych miopatii, chorób nerwowo-mięśniowych oraz chorób neuronu ruchowego (Tabela 1) [20].

Rozpoznanie choroby Pompego ustala się w oparciu o oznaczenie aktywności  $\alpha$ -1,4-glukozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry. W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku (stwierdzony niedobór aktywności) zalecane jest wykonanie badania molekularnego, np. sekwencjonowania DNA, celem potwierdzenia mutacji obu alleli genu *GAA* [2, 16, 20].

Na potrzeby prowadzenia badań przesiewowych możliwe jest również oznaczenie aktywności enzymu w suchej kropli krwi. Należy jednak pamiętać, że test ten cechuje się dość dużym ryzykiem uzyskania wyniku fałszywie pozytywnego, stąd konieczne jest potwierdzenie pozytywnego wyniku za pomocą badania molekularnego i/lub aktywności kwaśnej maltazy w leukocytach [2, 16, 20]. Obecnie w Polsce nie prowadzi się rutynowych badań przesiewowych noworodków w kierunku choroby Pompego, jak to ma miejsce np. na Tajwanie, w USA czy we Włoszech [21, 22]

Tabela 1.  
Diagnostyka różnicowa choroby Pompego [20]

Grupa zaburzeń	Jednostka chorobowa
<b>Dystrofie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dystrofia mięśniowa obręczy kończyn</li> <li>dystrofia mięśniowa Duchenne'a lub Beckera</li> <li>miopatia mięśniowo-włóknista</li> <li>dystrofia miotoniczna typu 2</li> </ul>
<b>Miopatie</b>	<b>zapalne</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie wielomięśniowe</li> <li>wtrętowe zapalenie mięśni</li> </ul>
	<b>wrodzone</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>miopatia nemalinowa</li> <li>miopatia typu <i>central core</i> lub miopatia typu MmD (<i>multi mini cores</i>)</li> <li>choroba Danona</li> </ul>
	<b>metaboliczne</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>miopatie mitochondrialne</li> <li>glikogenoza typu IIIa, glikogenoza typu IVa</li> <li>choroba McArdle'a</li> </ul>
<b>Zaburzenia neuronu ruchowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rdzeniowy zanik mięśni</li> <li>stwardnienie zanikowe boczne</li> <li>choroba Kennedy'ego</li> </ul>
<b>Zaburzenia łącza nerwowo-mięśniowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mastenia, wrodzone zespoły miasteczne</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>idiopatyczna kardiomiopatia przerostowa</li> <li>zapalenie mięśnia sercowego</li> <li>fibroelastoza wsierdzia</li> <li>wrodzona niedoczynność tarczycy</li> </ul>



## OBRAZ KLINICZNY

Objawy kliniczne i przebieg choroby uzależnione są od postaci choroby (Rysunek 4), co związane jest z różną szczątkową aktywnością kwaśnej  $\alpha$ -1,4-glukozydazy [2, 16, 20].

### **Postać wczesna (klasyczna)**

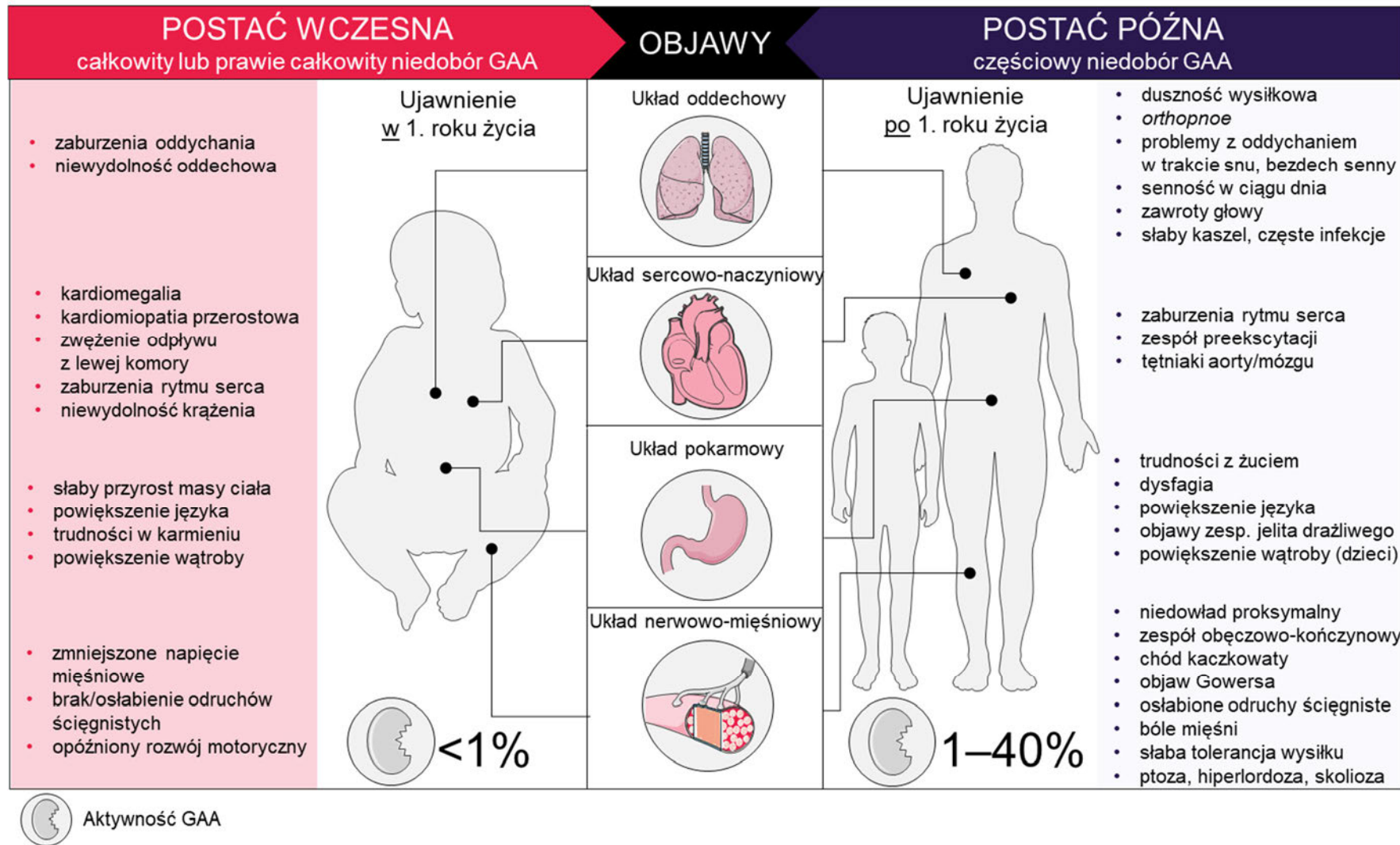
Postać wczesna charakteryzuje się całkowitym lub prawie całkowitym niedoborem GAA (aktywność  $<1\%$ ) i ujawnia się w 1. roku życia (średnio w 4. mies.). Objawy obejmują przede wszystkim układ sercowo-naczyniowy, w tym kardiomegalię, kardiomiopatię przerostową oraz zaburzenia rytmu pracy serca. Przerost mięśnia sercowego związany jest ze zwężeniem odpływu krwi z lewej komory i naciskiem na płuca, co skutkuje niedodumą i zmniejszeniem objętości oddechowej. Uszkodzenie komórek mięśni szkieletowych i oddechowych wskutek nagromadzenia glikogenu powoduje osłabienie siły mięśniowej, uogólnioną wiotkość ze zniesieniem odruchów ścięgnistych, jak również niewydolność oddechową. Ponadto obserwowane są również trudności w karmieniu i opóźnienie wzrastania, a u znacznej części niemowląt – również powiększenie wątroby oraz niedosłuch. W przypadku braku zastosowania leczenia, choroba prowadzi do zgonu pod koniec 1. roku życia [16, 20].

### **Postać późna (nieklasyczna)**

Postać późna cechuje się częściowym niedoborem enzymu, a objawy pojawiają się po 1. roku życia. W niektórych przypadkach choroba może ujawnić się dopiero w późnej dorosłości. Mimo, że charakteryzuje się ona łagodniejszym przebiegiem w porównaniu z postacią wczesną, to i tak znacząco skraca oczekiwaną długość życia oraz obniża jego jakość [16, 20]. Fenotyp kliniczny postaci późnej można określić jako zróżnicowany, ze względu na dużą zmienność objawów w przebiegu choroby [23]. Główne oznaki późnej postaci choroby Pompego związane są z uszkodzeniem mięśni szkieletowych. Manifestują się one przede wszystkim niedowładem i zanikiem mięśni proksymalnych (zwłaszcza kończyn dolnych) oraz zespołem obręczowo-kończynowym. Chorzy doświadczają trudności z chodzeniem, bieganiem, wchodzeniem po schodach, unoszeniem ramion do góry oraz zmianami pozycji z siedzącej lub leżącej. Ponadto obserwuje się również osłabienie mięśni tułowia i przykręgosłupowych, a także pogłębienie lordozy lędźwiowej i skoliozę [20]. Wraz z postępowaniem choroby może dojść do całkowitej utraty zdolności do przemieszczania się [23].

Z objawami ze strony mięśni często współwystępuje nietolerancja wysiłku, męczliwość, zadyszka, duszności w pozycji leżącej (*orthopnoe*) i poranne bóle głowy, wynikające z nocnej hipowentylacji. Niewydolność mięśni oddechowych pojawia się zazwyczaj kilka lat od zaobserwowania objawów kończynowych [23]. Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego występują znacznie rzadziej niż w postaci wczesnej (częściej u dzieci i młodzieży) i są one łagodniejsze [16]. Najczęściej stwierdza się zaburzenia rytmu serca, w tym np. zespół chorej zatoki, bloki zatokowo-przedsionkowe, jak również tętniaki, poszerzenie aorty i angiopatię naczyń mózgowych. Ponadto, u pacjentów mogą również występować osteoporoza, i osteopenia, bolesne parestezje, zaburzenia funkcji seksualnych, nietrzymanie moczu, a ze strony układu pokarmowego – zaparcia, przewlekłe biegunki, nietrzymanie kału, zaburzenia połykania [23].

Rysunek 4.  
Porównanie obrazu klinicznego postaci wczesnej i postaci późnej choroby Pompego [20]



## 2.5. Rokowanie

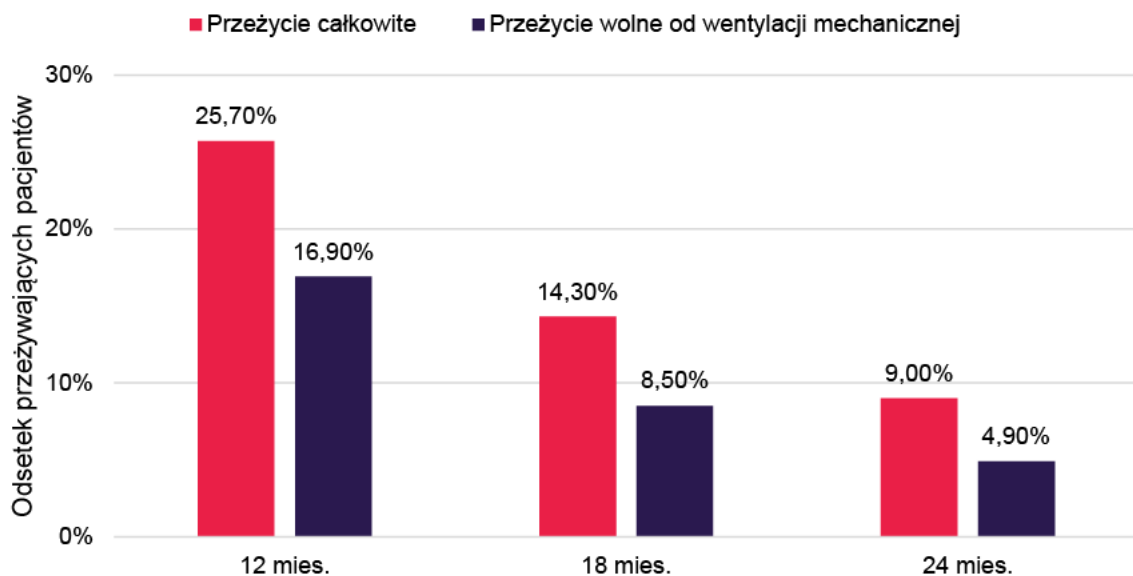
Choroba Pompego ma charakter postępujący. Wraz z upływem czasu oraz akumulacją glikogenu w komórkach tkanek zwiększa się ryzyko powstawania nieodwracalnych uszkodzeń, będących przyczyną przedwczesnego zgonu. Rokowanie znacząco różni się postaciami wczesną i późną [2].

### **Postać wczesna (klasyczna)**

Naturalny przebieg postaci wczesnej prowadzi do zgonu pod koniec pierwszego roku życia w wyniku niewydolności krążeniowo-oddechowej lub infekcji układu oddechowego. Przeprowadzona w 2006 r. analiza (Kishnani i wsp.) obejmująca 168 chorych z postacią wczesną wykazała, że mediana czasu do wdrożenia mechanicznego wspomaganie oddychania wynosiła 5,9 mies. (95% CI: 0,1–31,1 mies.), natomiast mediana przeżycia całkowitego – 8,7 mies. (95% CI: 0,3–73,4 mies.). Szacowane odsetki 2-letnich przeżyć wynosiły <10% dla przeżycia całkowitego oraz <5% dla przeżycia wolnego od wentylacji mechanicznej [24].

#### **Wykres 2.**

Przeżycie całkowite i wolne od wentylacji mechanicznej w naturalnym przebiegu wczesnej postaci choroby Pompego [24]



### **Postać późna (nieklasyczna)**

W przypadku postaci późnej, istotnym czynnikiem rokowniczym jest wiek wystąpienia objawów choroby. Generalnie, im później nastąpi ujawnienie choroby, tym wolniejsza jest jej progresja. Spodziewana długość życia u pacjentów zdiagnozowanych w wieku dziecięcym i adolescencji wynosi ok. 30 lat, natomiast u chorych, u których choroba ujawniła się w dorosłości – ok. 50 lat [25].

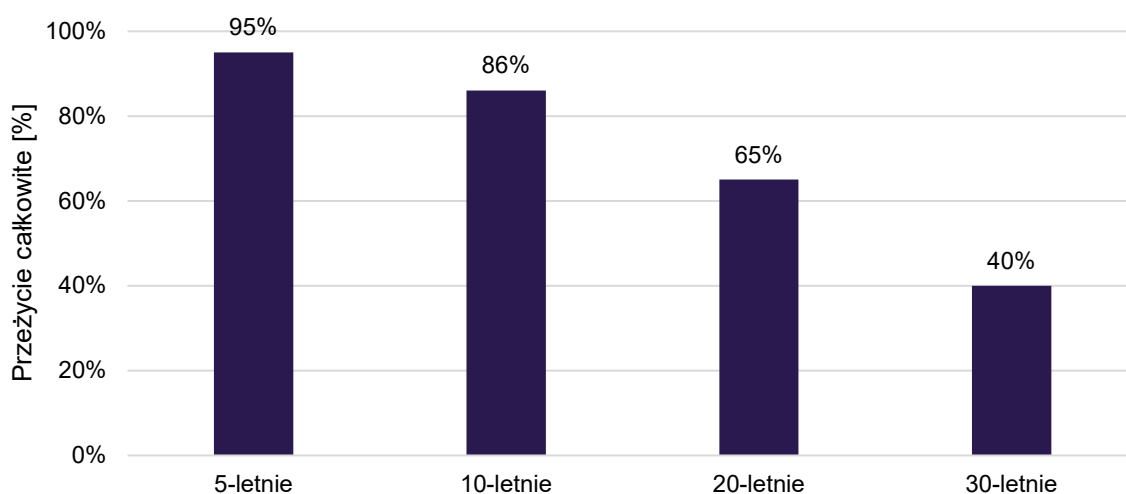


W przeprowadzonym przez Winkel i wsp. przeglądzie literatury dla 225 przypadków z późną postacią choroby, w trakcie prowadzonej obserwacji zmarło 16% chorych, z medianą wieku w momencie zgonu 24,5 lat (zakres: 0,9–66 lat). Najczęstszą przyczyną zgonu była niewydolność oddechowa, a konieczność wentylacji mechanicznej odnotowano u 28% spośród 225 chorych [26].

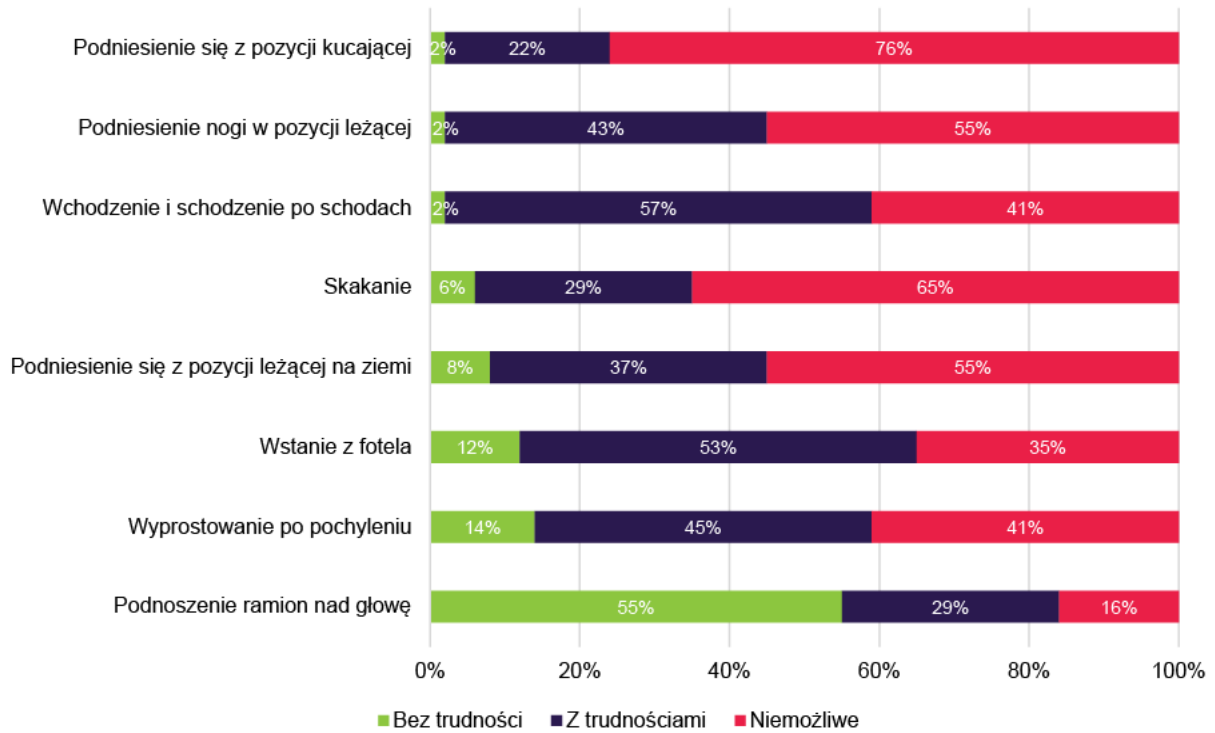
Z kolei w prospektywnym, międzynarodowym badaniu obserwacyjnym Güngör 2011 na podstawie danych z lat 2002–2009, zgony odnotowano u 34 spośród 268 pacjentów włączonych do badania [27]. Wspomaganie mechaniczne wentylacji i/lub korzystanie z wózka inwalidzkiego miało miejsce u 53% chorych w momencie włączenia do badania. Mediana przeżycia pacjentów od momentu diagnozy wynosiła 27 lat (Wykres 3), a mediana wieku w momencie zgonu – 55 lat (zakres: 23–77 lat). Ponadto pięcioletnie przeżycie u pacjentów wymagających zarówno wentylacji mechanicznej, jak i korzystania z wózka inwalidzkiego było istotnie statystycznie krótsze niż pacjentów w mniej zaawansowanych stadiach choroby (74% vs 95%). Przeprowadzone w ramach badania porównanie z populacją ogólną, wykazało 2-krotnie wyższe ryzyko zgonu u pacjentów obciążonych chorobą Pompego [27]. Ryzyko zgonu u pacjentów niepoddanych leczeniu było natomiast 5-krotnie wyższe [26].

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na istotne upośledzenie możliwości wykonywania codziennych czynności w późnej postaci choroby Pompego. W badaniu przeprowadzonym przez Hagemansa i wsp. ponad 85% chorych nie było w stanie wykonywać podstawowych czynności ruchowych, takich jak wstawanie, podnoszenie się, czy wchodzenie po schodach albo wykonywanie tych czynności było znacząco utrudnione (Wykres 4) [28]. Średni wiek, w którym pacjenci raportowali pierwsze wystąpienie ww. problemów mieścił się w zakresie 30–40 lat. W ciągu kolejnej dekady życia, problemy motoryczne pacjentów ulegały nasileniu, zmuszając ich do korzystania z pomocy w chodzeniu, wózka inwalidzkiego oraz wentylacji mechanicznej (Wykres 5). Autorzy badania stwierdzili, że z każdym rokiem od diagnozy, u chorego niepoddanego leczeniu ryzyko unieruchomienia na wózku inwalidzkim wzrastało o 13%, natomiast konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej – o 8% [29].

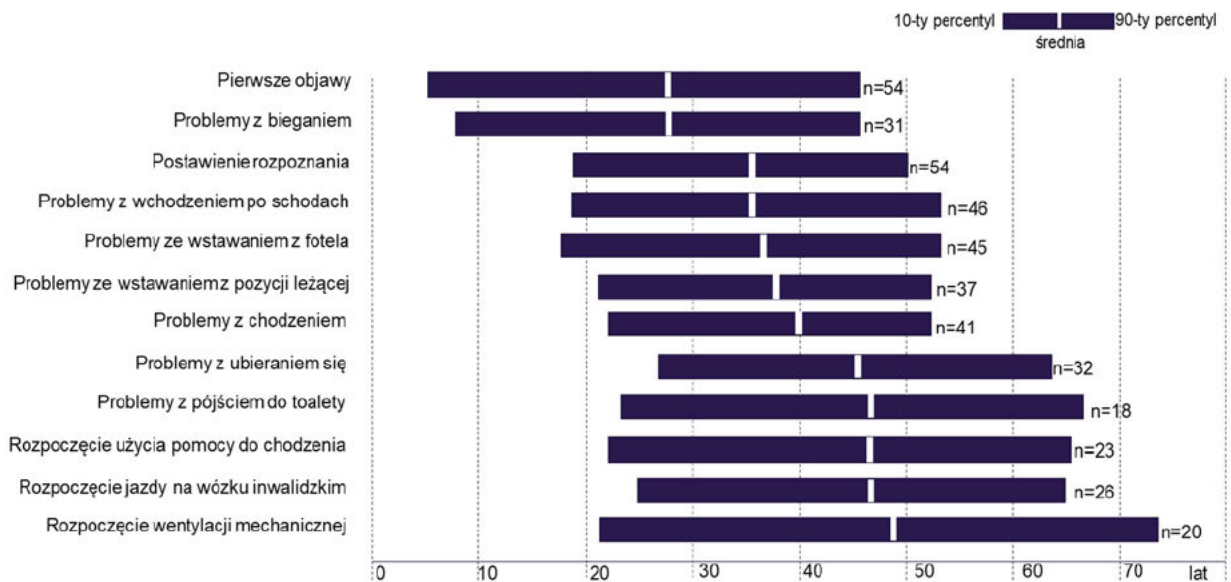
**Wykres 3.**  
Przeżycie całkowite w naturalnym przebiegu późnej postaci choroby Pompego [27]



**Wykres 4.**  
Zdolność wykonywania ruchów przez pacjentów z późną postacią choroby Pompego [28]



**Wykres 5.**  
Średni wiek w momencie wystąpienia specyficznych zdarzeń związanych z chorobą Pompego [28]



## 2.6. Leczenie

Leczenie choroby Pompego obejmuje leczenie objawowe, związane z łagodzeniem objawów choroby oraz przyczynowe, które ma na celu profilaktykę oraz przeciwdziałanie odkładaniu się glikogenu w komórkach.

### LECZENIE OBJAWOWE

Leczenie objawowe obejmuje standardowe postępowanie terapeutyczne stosowane w celu łagodzenia objawów w określonych sytuacjach klinicznych, niezależnie od ich przyczyny. Obejmuje rehabilitację ruchową, leczenie niewydolności i zaburzeń serca oraz niewydolności oddechowej. W przypadku choroby Pompego, prowadzone leczenie objawowe powinno mieć charakter multidyscyplinarny, uwzględniający indywidualny stan kliniczny pacjenta. W szczególności zaangażowani w prowadzenie chorych powinni być specjaliści z zakresu pediatrii, fizjoterapii, neurologii, pulmonologii i intensywnej terapii [20].

Podstawą postępowania objawowego, zwłaszcza u pacjentów z postacią późną jest fizjoterapia, obejmująca rehabilitację ruchową, oddechową i pokarmową. Ze względu na słaby odruch kaszlowy oraz upośledzenie klirensu śluzowo-rzęskowego, pacjenci z chorobą Pompego poza rehabilitacją oddechową wymagają również profilaktyki przeciwinfekcyjnej, w tym cyklicznego przyjmowania szczepień ochronnych [20, 24]. Zalecane jest również zmniejszenie zawartości węglowodanów w diecie i przyjmowanie 25–30% dziennego zapotrzebowania kalorycznego z produktów białkowych [30].

W zaawansowanych stadiach choroby, leczenie wspomagające obejmuje tlenoterapię i/lub wentylację mechaniczną [20, 24]. Najchętniej wybierana jest tzw. wentylacja nieinwazyjna, skutecznie korygująca hipowentylację pęcherzyków płucnych oraz hiperkapnię (podwyższone ciśnienie parcjale dwutlenku węgla we krwi). Stosowanie nieinwazyjnej wentylacji w nocy poprawia wytrzymałość mięśni oddechowych, wspomagając rozszerzanie klatki piersiowej, a w konsekwencji zmniejszając ryzyko wystąpienia niedodmy i infekcji dróg oddechowych. W przypadku występowania dużych trudności z przyjmowaniem pokarmu, konieczne jest odżywianie przez zgłąbник lub gastrostomię [20, 24, 30].

### LECZENIE PRZYZYNOWE

W ramach leczenia przyczynowego stosowana jest enzymatyczna terapia zastępcza (ERT), której celem jest zapobieganie progresji choroby, a w miarę możliwości również odwracanie objawów chorobowych. Do chwili obecnej zarejestrowano dwa preparaty zawierające rekombinowaną kwaśną  $\alpha$ -1,4-glukozydazę:

- **alglukozydazę alfa** (USA: Lumizyme® i Myozyme®; UE: Myozyme®),
- **awalglukozydazę alfa** (USA: Nexviazyme®, UE: Nexviadyme®).

Mechanizm działania ERT polega na wiązaniu się obecnego na powierzchni rekombinowanego enzymu mannozo-6-fosforanu (M6P) do swojego receptora na powierzchni komórek, dzięki czemu kompleks

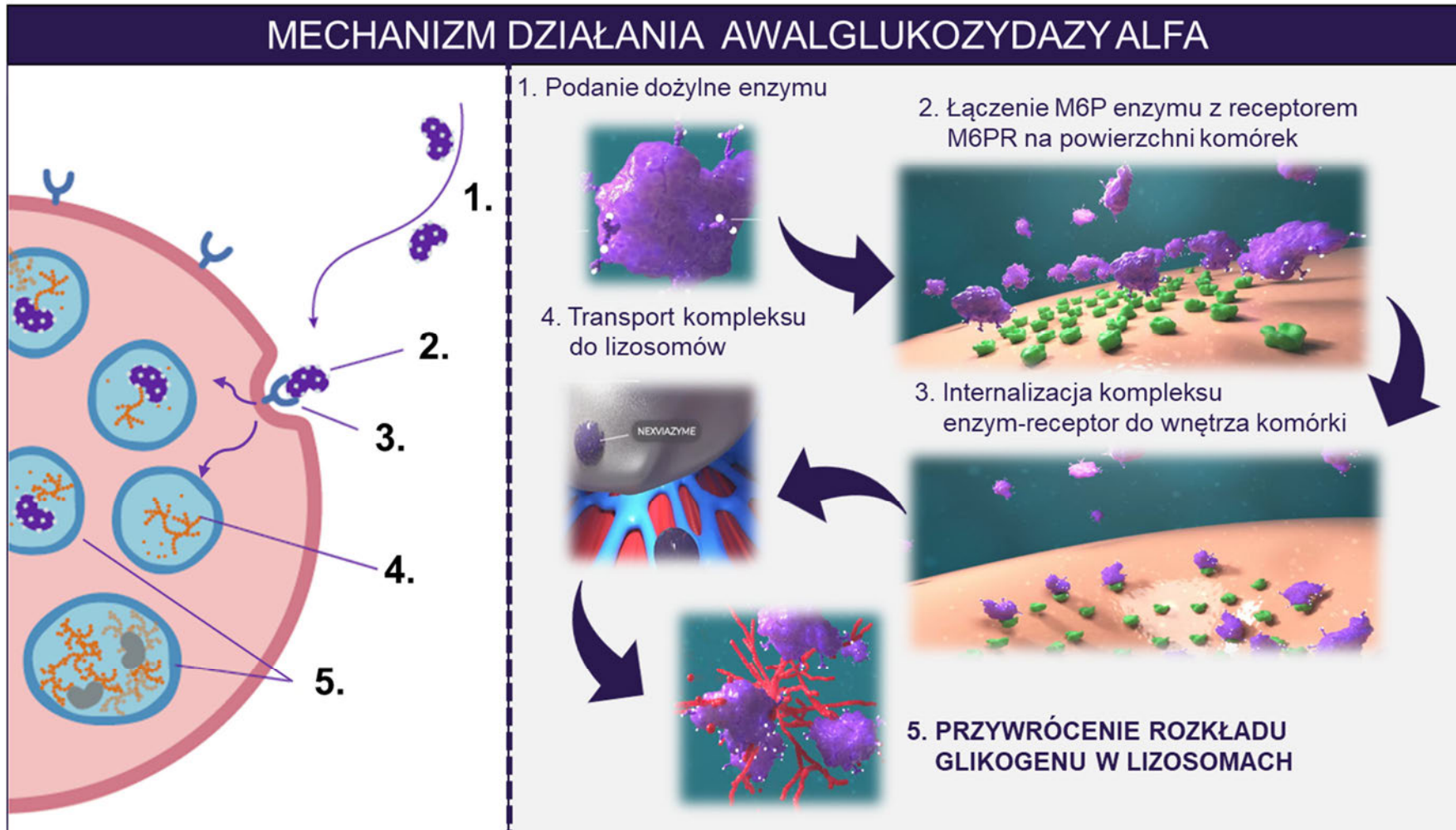
enzym-receptor wnika do wnętrza komórek, po czym jest transportowany do lizosomów. W lizosomach kompleks ten ulega rozłączeniu, a rekombinowany enzym uzyskuje swoją aktywność, przyczyniając się do rozkładu nadmiaru zgromadzonego glikogenu do glukozy. W konsekwencji w komórkach – w szczególności mięśniowych – nie dochodzi do dalszego gromadzenia glikogenu, co pozwala im ustabilizować lub poprawić ich funkcjonowanie (Rysunek 5) [31, 32].

Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że u dzieci z postacią wczesną, zastosowanie ERT wydłuża czas przeżycia oraz okres wolny od wentylacji mechanicznej, zmniejsza masę serca oraz poprawia rozwój ruchowy. Z kolei u pacjentów z postacią późną, ERT poprawia ogólną sprawność ruchową, jak również opóźnia rozwój niewydolności oddechowej. Poprawa jest zazwyczaj obserwowana w 1. roku leczenia, a uzyskany efekt utrzymuje się przez kilka kolejnych lat, spowalniając progresję choroby [20]. Aczkolwiek należy mieć na uwadze, że wielkość odpowiedzi terapeutycznej różni się u poszczególnych pacjentów [33].

W porównaniu z rekombinowanym enzymem starszej generacji (αglukozydaza alfa), nowa, udoskonalona wersja enzymu (awalglukozydaza alfa) posiada 15 razy więcej M6P na swojej powierzchni (tj. 15 mol M6P na 1 mol enzymu), co ułatwia wnikanie większej ilości enzymu do komórek i umożliwia lepsze pełnienie przez niego swojej biologicznej funkcji (Rysunek 6) [31].

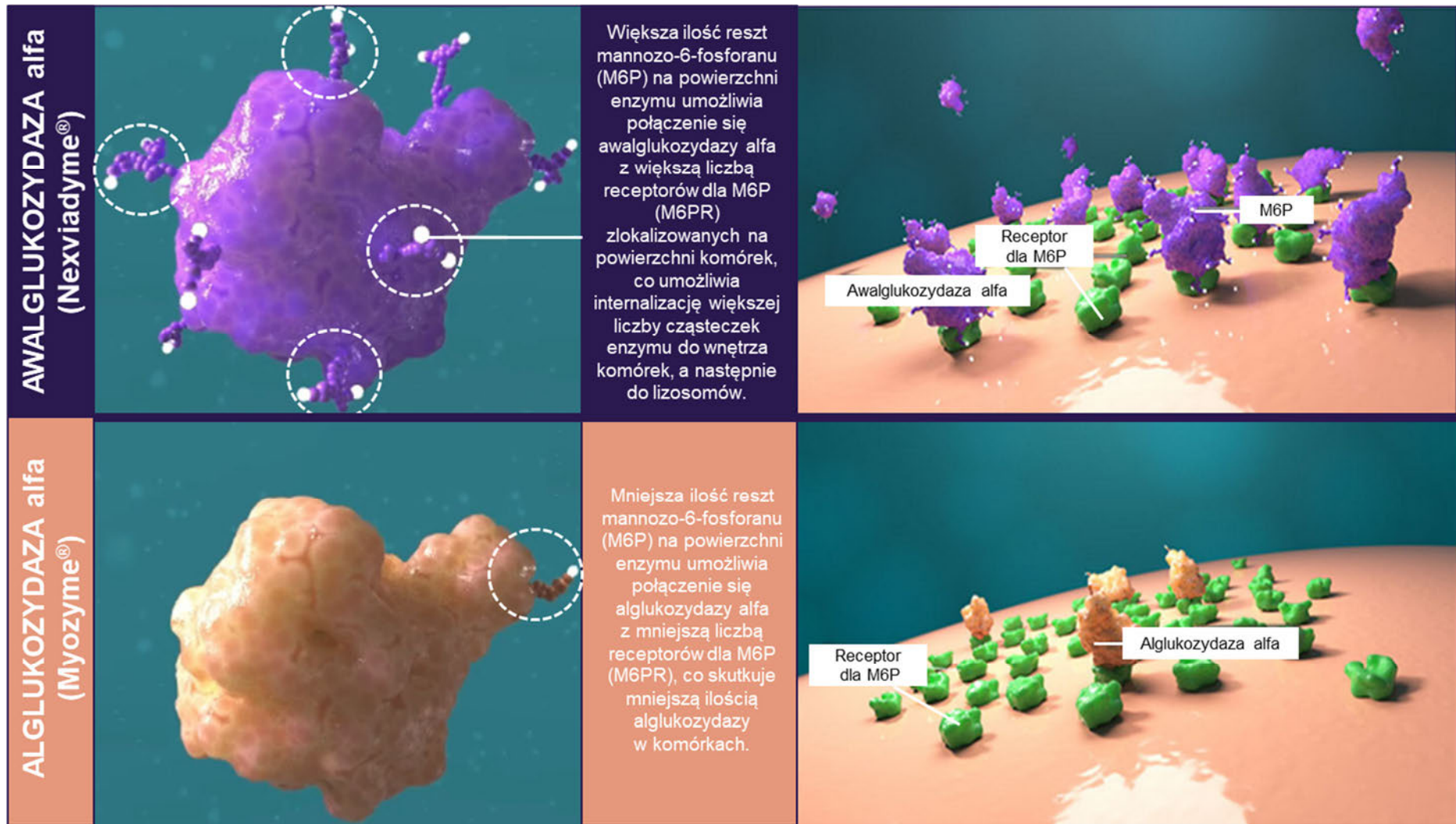
Obecnie o rejestrację w Europie i USA ubiega się również kolejny rekombinowany enzym – cipaglukozydaza alfa, stosowany jest w skojarzeniu z miglustatem – iminocukrem o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tzw. białek opiekuńczych (chaperonów). Prowadzone są również prace badawcze nad terapiami genowymi, przy czym znajdują się one we wczesnej fazie badań klinicznych i żadna z nich nie została dotychczas zarejestrowana [2].

Rysunek 5.  
Mechanizm działania enzymatycznej terapii zastępczej na przykładzie awalglukozydazy alfa (źródło grafik: [31, 32])





Rysunek 6.  
Porównanie enzymatycznych właściwości awalglukozydazy alfa oraz alglukozydazy alfa (źródło grafik: [31])



## 2.7. Ocena skuteczności leczenia

Ze względu na ultra-rzadkie rozpowszechnienie i niespecyficzny przebieg, ocena skuteczności leczenia w chorobie Pompego stanowi duże wyzwanie, zarówno dla lekarzy prowadzących, jak i decydentów w ochronie zdrowia. Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych w chorobie Pompego można wyróżnić występowanie przedwczesnych zgonów, rozwój niewydolności oddechowej wymagającej wentylacji mechanicznej, rozwój kardiomiopatii przerostowej serca czy też niepełnosprawność ruchową wymagającą poruszania się na wózku inwalidzkim.

Niestety u większości chorych, a w szczególności u pacjentów z postacią późną, ocena ww. aspektów często nie jest możliwa, ze względu na fakt, iż powyższe zdarzenia stanowią odległe powikłania choroby, na których wystąpienie należałoby czekać kilka lub kilkanaście lat. W związku z powyższym w badaniach klinicznych dla nowych terapii przeznaczonych do leczenia przyczynowego choroby Pompego, ocena skuteczności oparta jest w większości na zastępczych punktach końcowych, obrazujących stan zdrowia pacjenta w zakresie: siły mięśniowej i sprawności motorycznej, czynności oddechowej oraz obecności nieprawidłowości kardiologicznych [24]. Ponadto, u pacjentów wykorzystywane są również ogólne kwestionariusze i skale do oceny jakości życia, jak i bardziej specyficzne dla oceny nasilenia choroby. Zwykle ocenie podlegają również parametry laboratoryjne, których podwyższone stężenie obserwowane jest w przebiegu choroby Pompego [24].

### SIŁA MIĘŚNI I SPRAWNOŚĆ MOTORYCZNA

Podstawowym testem wykorzystywanym do oceny sprawności motorycznej jest test 6-minutowego marszu (6MWT, *6-minute walk test*), polegający na ocenie odległości, jaką pacjent jest w stanie przejść w trakcie 6 minut. Test ten często bywa wybierany jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach dla pacjentów z postacią późną choroby Pompego, pomimo że w zależności od wyjściowego stanu klinicznego pacjenta różne poprawy wyniku mogą być uważane za klinicznie istotne [34]. Standardowo przyjmuje się, że poprawa wyniku o 54 m lub 5–11% względem wartości początkowej jest uznawana za istotną klinicznie [35].

Zyskującym na popularności w ostatnich latach testem czynnościowym przeznaczonym dla pacjentów z chorobą Pompego jest GSCG (*Gait, Stair, Gower's Maneuver, Chair*) [36], umożliwiający ilościową i jakościową ocenę 4 czynności motorycznych: chodu, wspinania po schodach, występowania objawu Gowersa<sup>1</sup> i wstawania z krzesła. Inne wykorzystywane w praktyce testy motoryczne to GMFM-88 (*Gross Motor Function Measure-88*) [37], QMFT (*Quick Motor Function Test*) [38] i Pompe-PEDI (*Pediatric Evaluation of Disability Inventory*) [39], dedykowany dzieciom (Tabela 2).

<sup>1</sup> Objaw chorobowy występujący w przypadku osłabienia mięśni kończyny dolnej i polegający na konieczności podparcia się dłońmi o podłogę, a następnie o własne kolana podczas podnoszenia się z pozycji leżącej.

Do oceny strukturalnej zwykle wykonywane są pomiary biernego zakresu ruchu i rozciągliwości mięśni (goniometria), ocena postawy ciała, badania składu ciała z wykorzystaniem absorpcjometrii promieniowania X (DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*) [24]. Do oceny siły mięśniowej często wykorzystywane jest badanie z użyciem dynamometru ręcznego (HHD, *hand-held dynamometry*) [40]. U młodszych dzieci, u których przeprowadzenie powyższego testu jest niemożliwe, osłabienie mięśni może być oceniane na podstawie nasilenia opadania powiek (ptozy) [2].

## CZYNNOŚĆ ODDECHOWA

Osłabienie mięśni przepony w przebiegu choroby Pompego związane jest ze zmniejszeniem pojemności życiowej płuc, stąd standardowo ocenianym w badaniach nad chorobą Pompego punktem końcowym jest natężona pojemność życiowa (FVC, *forced vital capacity*) w pozycji wyprostowanej oraz leżącej na wznak. W literaturze brak jest jednak jednoznacznej informacji, jaka poprawa przyjmowana jest za istotną klinicznie w przypadku choroby Pompego. Na podstawie danych dla innych schorzeń za istotną klinicznie uznaje się zmianę przewidywanego FVC – bezwzględną o >10–12 pp., a względną o >14–18% [35].

Upośledzenie odruchu kaszlu wskutek osłabienia mięśni oddechowych może być oceniane na podstawie pomiaru maksymalnego ciśnienia wdechowego (MIP, *maximal inspiratory pressure*) oraz wydechowego (MEP, *maximal expiratory pressure*). Z kolei do oceny samej siły mięśni oddechowych wykorzystuje się pomiary objętości zapasowej wydechowej (ERV, *expiratory reserve volume*) i szczytowego przepływu kaszlu (PCF, *peak cough flow*). Pulsoksymetria jest natomiast zalecana do rutynowego stanu natlenowania krwi pacjentów [40].

## OCENA KARDIOLOGICZNA

Ocena kardiologiczna wykonywana jest przede wszystkim u pacjentów z postacią wczesną, u których glikogen gromadzony jest w komórkach mięśniowych serca i skutkuje przerostem (hipertrofią) serca oraz kardiomiopatią. W ocenie tej zazwyczaj wykorzystywanym parametrem jest masa lewej komory (LV mass, *left ventricular mass*) uzyskiwana poprzez pomiar komory w dwóch wymiarach, który następnie porównywany jest ze zdrowymi osobami na podstawie wskaźnika z-score, opisującego w jakim stopniu masa serca pacjenta przekracza średnią masę zdrowych osób. Ponadto w czynnościowej ocenie kardiologicznej wykorzystywany jest pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca (EF, *ejection fraction*), jak również badanie elektrokardiograficzne (EKG) [40].

## JAKOŚĆ ŻYCIA I NASILENIE CHOROBY

Jakość życia u pacjentów z chorobą Pompego może być oceniana na podstawie standardowych kwestionariuszy, takich jak SF-36 (*36-Items Short-Form Health Survey*) lub jego skróconych wersji (SF-12, SF-6) lub też europejskiego EQ-5D (*Euro-Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions*), a poprawa po zastosowaniu leczenia za pomocą PGIC (*Patient Global Impression of Change*) [41]. Należy jednak zauważyć, iż ogólne kwestionariusze dotyczące jakości życia nie uwzględniają wszystkich aspektów



i charakterystycznych objawów choroby Pompego. Stąd też w ciągu ostatniej dekady opracowano bardziej specyficzne kwestionariusze dla oceny nasilenia choroby z perspektywy pacjenta, jak np. R-PACT (*Rasch-built Pompe specific activity scale*), PDSS (*Pompe Disease Symptom Scale*) oraz PDIS (*Pompe Disease Impact Scale*) (Tabela 2) [42, 43].

## BADANIA LABORATORYJNE

Do monitorowania przebiegu choroby Pompego wykorzystuje się również szereg parametrów laboratoryjnych, takich jak kinaza kreatynowa (CK, *creatine kinase*), aminotransferazy alaninowa (AIAT, *alanine aminotransferase*) i asparaginowa (AspAT, *aspartate aminotransferase*) oraz dehydrogenaza mleczanowa (LDH, *lactate dehydrogenase*), których wartości powyżej normy referencyjnej są często obserwowane w przebiegu choroby Pompego, również u pacjentów przedobjawowych [44]. Sugeruje się, że za podwyższone stężenie ww. substancji może odpowiadać ich zwiększone uwalnianie z uszkodzonych komórek mięśniowych [40].

W ostatnich latach w diagnostyce laboratoryjnej coraz większe znaczenie zyskuje stężenie tetrasacharydu glukozy (HEX4, *tetrasaccharide hexose*), który powstaje w wyniku degradacji glikogenu, a jego stężenie w moczu w warunkach fizjologicznych jest niewielkie, natomiast wzrasta w przebiegu chorób związanych z magazynowaniem lub obrotem glikogenu, takich jak choroba Pompego, glikogenozy innego typu, dystrofia mięśniowa Duchenne'a, urazy mięśni, zapalenie trzustki oraz nowotwory. Dotychczasowe badania wskazują, że parametr ten stanowi dobry biomarker obciążenia chorobą Pompego i stopnia akumulacji glikogenu w komórkach. Podwyższony poziom HEX4 koreluje z fenotypem choroby Pompego, wiekiem w momencie rozpoznania oraz ciężkością i stadium choroby [45]. Uważa się, że parametr ten może być użyteczny w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie enzymatyczną terapią zastępczą [46].

Tabela 2.  
Najważniejsze narzędzia i kwestionariusze do sprawności motorycznej, oceny ogólnej jakości życia oraz nasilenia objawów w chorobie Pompego

Nazwa narzędzia / kwestionariusza	Opis kwestionariusza / narzędzia	Zasady oceny	Interpretacja wyniku	Ref
<b>Sprawność motoryczna i siła mięśni</b>				
<b>GSGC</b> ( <i>Gait, Stair, Gower's Maneuver, Chair</i> )	4-elementowe narzędzie do oceny chodu, wchodzenia po schodach, manewru Gowera i wstawania z krzesła w sposób jakościowy oraz ilościowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 (unieruchomienie na wózku inwalidzkim, brak możliwości wchodzenia po schodach, brak możliwości wstania z pozycji leżącej, brak możliwości wstania z krzesła)</li> <li>Łącznie można uzyskać od 4 (norma) do 27 punktów (najgorszy stan czynnościowy)</li> </ul>	Im wyższy wynik tym gorszy stan czynnościowy	[36]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>W ramach oceny ilościowej oceniana jest szybkość wykonywania poszczególnych elementów w sekundach</li> </ul>	Im dłuższy czas, tym gorszy stan czynnościowy	
<b>GMFM-88</b> ( <i>Gross Motor Function Test-88</i> )	88-elementowe narzędzie, oceniające 88 czynności motorycznych, zgrupowanych w 5 domenach: A – leżenie i obracanie się, B – siedzenie, C – raczkowanie i klęczenie; D – stanie, E – chodzenie, bieganie i skakanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>Maksymalny wyn k jaki można uzyskać w ramach domeny A wynosi 51 punktów, B – 60 punktów, C – 42 punkty, D – 39 punktów E – 72 punkty</li> <li>Wyn k dla każdej z domen obliczany jest jako % z maksymalnej liczby punktów dla danej domeny, natomiast ogólny wynik GMFM-88 jako suma wyników ze wszystkich domen podzielona przez liczbę domen</li> </ul>	Im wyższy wynik, tym lepsza sprawność motoryczna	[37]
<b>QMFT</b> ( <i>Quick Motor Function Test</i> )	16-elementowe narzędzie do oceny czynności motorycznych (1. unoszenie torsu, 2. zginanie karku, 3. ułożenie rąk w linii środkowej, 4. zginanie bioder i kolan, 5. unoszenie nóg, 6. wstawanie, 7. unoszenie ramion, 8. wstawanie z krzesła, 9. wstawanie z pozycji klęczącej, 10. przysiady, 11. wstawanie z przysiadu, 12. podnoszenie obiektu z podłogi, 13. stanie na jednej nodze, 14. przejście 10 m, 15. skakanie, 16. wchodzenie po schodach)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Każdy z elementów oceniany w skali 0-4, gdzie 0 oznacza brak możliwości wykonania czynności, natomiast 4 – wykonanie czynności bez trudności</li> <li>Łącznie można uzyskać od 0 (najgorszy stan czynnościowy) do 64 punktów (najlepszy stan czynnościowy)</li> <li>Wyn k wyrażony jest w postaci odsetka z maksymalnego wyn ku</li> </ul>	Im wyższy wynik, tym lepsza sprawność motoryczna	[38]

Nazwa narzędzia / kwestionariusza	Opis kwestionariusza / narzędzia	Zasady oceny	Interpretacja wyniku	Ref
<b>The Pompe-PEDI (Pediatric Evaluation of Disability Inventory)</b>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mobilność pacjentów oceniana jest w skali 0-100, gdzie wynik 0-30 oznacza ograniczoną mobilność, 30-50 – początkowa mobilność, 50-70 – podstawowa mobilność, 70 – 100 zaawansowane umiejętności ruchowe</li> <li>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</li> </ul>	Im wyższy wynik, tym lepsza sprawność motoryczna	[39]
<b>Ogólna jakość życia</b>				
<b>SF-12 (12-item Short Form Health Survey)</b>	12-elementowe, ogólne narzędzie do oceny jakości życia w 2 domenach: fizycznej i psychicznej, z których każda składa się z 4 podskali; na domenę zdrowia fizycznego składają się podskale funkcjonowania fizycznego (PF, <i>physical functioning</i> ), rola ograniczeń fizycznych (RP, <i>role physical</i> ), ból fizyczny (BP, <i>bodily pain</i> ) oraz ogólne zdrowie (GH, <i>general health</i> ), domena psychiczna jest natomiast złożona z podskali żywotności (VT, <i>vitality</i> ), funkcjonowania społecznego (SF, <i>social functioning</i> ), rola ograniczeń emocjonalnych (RE, <i>role emotional</i> ) i zdrowie psychiczne (MH, <i>mental health</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Łącznie w kwestionariuszu można uzyskać 0-100 punktów, gdzie wyższe wartości świadczą o lepszej jakości życia</li> <li>Dla każdej z domen (fizyczna – PSC, <i>physical component summary</i>; psychiczna – PCS, <i>psychial component summary</i>) wyciągana jest również średnia z podskal</li> </ul>	Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia	[41]
<b>EQ-5D-5L (5-level EuroQoL-5 Dimension Scale)</b>	Ogólne narzędzie do oceny jakości życia w 5 wymiarach: 1. zdolność do poruszania się (mobility), samoopieka, zwykle czynności, ból/dyskomfort, niepokój/przygnębienie; dodatkowo ogólna ocena jakości życia oceniana jest na podstawie skali wzrokowo-analogowej (VAS, <i>visual-analog scale</i> ), w ramach której respondent ma za zadanie ocenić swoją aktualną jakość	<ul style="list-style-type: none"> <li>Każdy z wymiarów oceniany jest na 5 możliwych poziomach: 1 – brak problemów, 2 – nieznaczące problemy, 3 – umiarkowane problemy, 4 – duże problemy, 5 – krańcowe problemy</li> <li>W ramach skali wzrokowo-analogowej można uzyskać 0-100 punktów, gdzie 0 oznacza najgorszą wyobrażalną jakość życia, natomiast 100 – najlepszą</li> </ul>	Im wyższy wynik, tym gorsza jakość życia	[41]
<b>Nasilenie choroby Pompego</b>				
<b>R-PACT (Rasch-built Pompe specific activity scale)</b>	18-elementowy kwestionariusz dotyczący możliwości wykonywania codziennych czynności motorycznych (1. czesanie włosów, 2. jedzenie, 3. ubieranie spodni, 4. przygotowanie posiłków, 5. wzięcie prysznic, 6. złapanie obiektu i uniesienie go nad głowę, 7. omijanie przeszkód, 8. obracanie się na łóżku, 9. chodzenie po nierównym podłożu, 10. wstawanie z pozycji siedzącej, 11. przejście 1 km, 12. pokonanie 1 piętra schodów, 13. schylenie się i podniesienie obiektu z podłogi, 14. szybki marsz, 15. wykonywanie zajęć ogrodniczych, 16. uprawianie sportu, 17. przysiady, 18. bieg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>Łącznie można uzyskać 0 do 36 punktów, które następnie są przeliczane na skalę 0–100</li> </ul>	Im wyższy wynik, tym mniejsza niepełnosprawność ruchowa	[42]

Nazwa narzędzia / kwestionariusza	Opis kwestionariusza / narzędzia	Zasady oceny	Interpretacja wyniku	Ref
<b>PDSS</b> ( <i>Pompe Disease Symptom Scale</i> )	12-elementowy kwestionariusz dedykowany ocenie kluczowych objawów LOPD, w tym trudności z oddychaniem, zmęczenia, osłabienia mięśni i bólu (1. trudności z oddychaniem, 2. trudności z oddychaniem w pozycji leżącej, 3. ospałość ( <i>tiredness</i> ), 4. zmęczenie ( <i>fatigue</i> ), 5. osłabienie mięśnii jakiegokolwiek części ciała, 6. osłabienie mięśni dolnej części ciała, 7. osłabienie mięśni ramion, 8. osłabienie mięśni górnej części ciała, 9. ból mięśni ( <i>muscle ache</i> ), 10. ból ( <i>pain</i> ), 11. osłabienie siły uchwytu, 12. poranne bóle głowy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elementy oceniane są w skali 0–10 dla ostatnich 24 h, wyższe wartości świadczą o większym nasileniu objawów</li> <li>• 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)</li> </ul>	Im wyższy wynik, tym gorsze nasilenie objawów	[43]
<b>PDIS</b> ( <i>Pompe Disease Impact Scale</i> )	15-elementowa skala do oceny wpływu choroby Pompego na aspekty związane z nastrojem pacjentów oraz czynnościami motorycznymi (1. niepokój, 2. zmartwienie, 3. przygnębienie, 4. chodzenie z pomocą, 5. wspinanie po schodach, 6. wstawanie z pozycji siedzącej, 7. schyłanie się, 8. przysiady, 9. ćwiczenia, 10. trudności w chodzeniu, 11. trudności we wstawaniu się po schodach, 12. trudności we wstawaniu z pozycji siedzącej, 13. trudności w schyłaniu się, 14. trudności w przysiadach, 15. trudności z tolerancją ćwiczeń)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (odpowieź tak/nie)</li> </ul>	Im wyższy wynik, tym gorsze nasilenie objawów	[43]
<b>PGIC</b> ( <i>Patient Global Impression of Change</i> )	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Element oceniany w skali 0–7, gdzie wartości 0–3 oznaczają pogorszenie stanu zdrowia, 4 – brak zmian, 5–7 – poprawę stanu zdrowia</li> </ul>	Im wyższy wynik, tym większa poprawa stanu zdrowia	[47]

## 2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

### 2.8.1. Aspekty społeczne

Pomimo ultrazadkiego rozpowszechnienia, chorobę Pompego należy uznać za schorzenie stanowiące istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego, zarówno ze względu na wysoką śmiertelność dla postaci wczesnej, jak i wysoką niepełnosprawność u pacjentów z postacią późną.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego w 2017 r. przeglądu systematycznego dla obciążenia społecznego (*humanistic burden*) chorobą Pompego, progresja choroby, tj. pogorszenie sprawności ruchowej, wydolności oddechowej oraz czynności krążeniowo-oddechowych, bezpośrednio lub pośrednio, niekorzystnie wpływa na jakość życia pacjentów i ich opiekunów, jak również na odczuwane przez nich stany fizyczne (zmęczenie, ból) i emocje (Rysunek 7) [48].

Przykładowo Hagemans i wsp. wykazali, że jakość życia pacjentów z chorobą Pompego jest znamienne obniżona ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z populacją ogólną w odniesieniu do m.in. funkcjonowania fizycznego i społecznego, ogólnego zdrowia oraz vitalności. Największe różnice odnotowano w przypadku funkcjonowania fizycznego, gdzie średni wynik dla pacjentów z chorobą Pompego był blisko 3-krotnie niższy niż dla populacji ogólnej (29,3 vs 83,1 punktów). Ponadto 25% badanych odczuwało wzmożoną senność w ciągu dnia, a zaburzenia snu były obecne u ponad 40% chorych [49]. Uczucie zmęczenia raportowało 78% pacjentów, z czego aż 67% wskazywało na zmęczenie o ciężkim nasileniu [50]. W innej analizie przeprowadzonej przez Karabula i wsp., pacjenci z chorobą Pompego istotnie częściej niż populacja ogólna uskarżali się na dolegliwości jelitowe (~55% vs ~20%) oraz nietrzymanie moczu (33% vs 7%) [51]. W porównaniu z populacją ogólną, pacjentom z chorobą Pompego również znacznie częściej w życiu codziennym towarzyszył ból (45% vs 27%) [52].

Postępujące pogorszenie sprawności i wydolności organizmu, uczucie zmęczenia i bólu przekładają się u pacjentów na pogorszenie możliwości wykonywania codziennych czynności i zadań. Jak wykazała przeprowadzona przez Hagemansa i wsp. analiza, pacjenci z chorobą Pompego cechują się istotnym pogorszeniem możliwości wykonywania codziennych czynności w porównaniu z osobami zdrowymi (26 vs 36 punktów w skali RHS<sup>2</sup>), a największe spadki obserwowano w zakresie czynności domowych wewnątrz i na zewnątrz domu oraz pracy/nauki [53]. Konsekwencją braku możliwości wykonywania codziennych czynności jest zwiększenie obciążenia opiekunów pacjentów z chorobą Pompego. Jak wskazują dane z badania Kantersa i wsp., opiekunowie spędzają na nieformalnej opiece nad pacjentem średnio 17,7 h w tyg., w tym 12,8 h nad pacjentami dorosłymi i 31,0 h nad dziećmi. W przypadku pacjentów dorosłych otrzymywana pomoc dotyczy głównie zajęć domowych (sprzątanie, gotowanie, zakupy) – 48% czasu, w mniejszym stopniu natomiast pomocy osobistej (mycie, ubieranie, pomoc

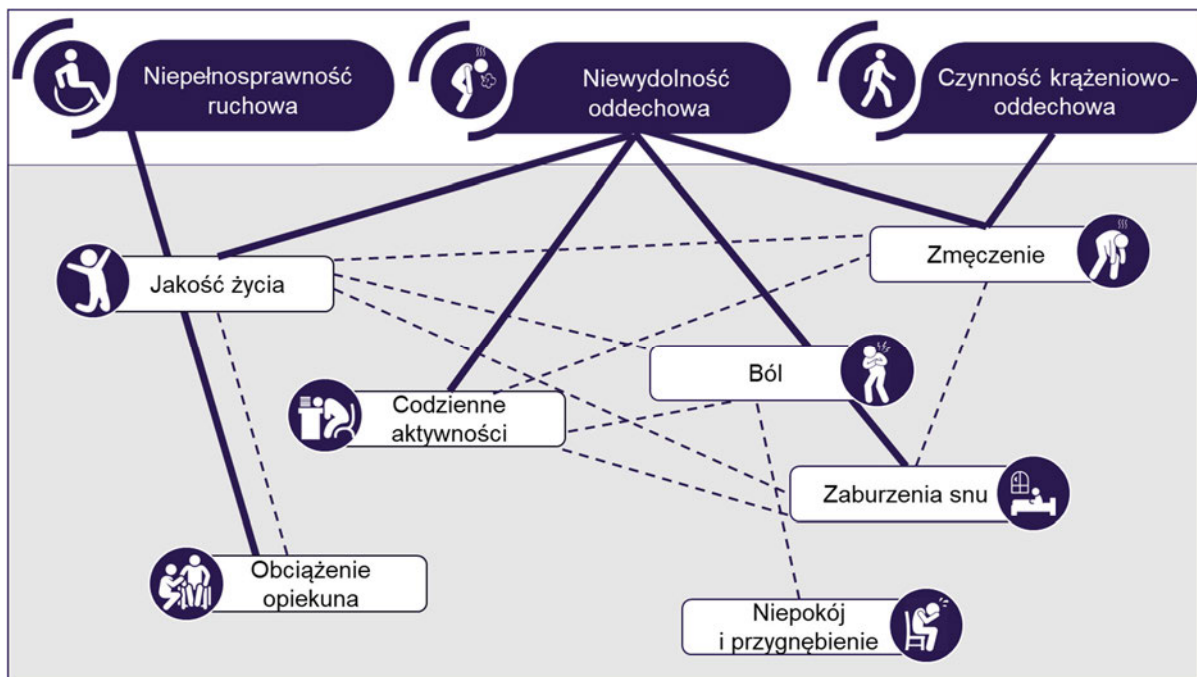
---

<sup>2</sup> Rotterdam Handicap Scale

w jedzeniu i toalecie ) – 18% czasu. Dla pacjentów pediatrycznych największy udział w udzielanej pomocy ma opieka osobista – 32% czasu oraz aktywności społeczne (towarzyszenie, rozmowa) – 36% [54].

Pomimo dostępności i stosowania ERT z wykorzystaniem alglukozydazy alfa, która była przełomem w leczeniu choroby Pompego, wydłużając przeżycie przypadków z postacią wczesną, jak i poprawiając sprawność pacjentów z chorobą późną, nadal istnieją pewne niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w tej grupie chorych (Rozdz. 1.2).

**Rysunek 7.**  
Sieć zależności pomiędzy objawami choroby Pompego a niekorzystnym wpływem na aspekty związane z jakością życia chorych [48]



## 2.8.2. Aspekty ekonomiczne

### DANE ŚWIATOWE

Przeprowadzony w 2019 r. przegląd systematyczny wykazał, że głównym kosztem związanym z chorobą Pompego są obecnie koszty związane są z podawaniem enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) [55]. Pompego

#### **Postać wczesna**

Raportowane w badaniach średnie roczne koszty związane z podaniem ERT u pacjentów z postacią wczesną różniły się w poszczególnych krajach i wynosiły od 37 tys. USD do blisko 208 tys. USD, co częściowo związane jest z różnicami w metodyce szacowania kosztów, w tym uwzględnianiem kosztów



związanych z podaniem leku, pobytem na oddziałach intensywnej terapii, leczeniem działań niepożądanych i reakcji związanych z wlewem oraz odmiennymi schematami dawkowania [55]. W analizie Kantersa i wsp. z 2014 r. oszacowano, iż całkowity koszt leczenia pacjentów z postacią wczesną poddanych ERT w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi ponad 7 mln EUR, natomiast koszty dla pacjentów otrzymujących wyłącznie terapię podtrzymującą – niecałe 33 tys. EUR [56]. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku zastosowania ERT na wzrost kosztów składa się nie tylko zakup terapii enzymozastępczej, ale również wzrost kosztów leczenia podtrzymującego, ze względu na znaczące wydłużenie życia pacjentów (średnio 13,8 vs 0,4 lat) [55].

### Postać późna

W przypadku pacjentów z postacią późną, różnice w średnich kosztach ERT nie były aż tak wysokie i roczny koszt terapii dla jednego pacjenta wynosił ok. 400–500 tys. USD (Tabela 3) [55]. Najwyższy średni koszt raportowano w USA (550 tys. USD), gdzie w przeciwieństwie do pozostałych krajów alglukozydazę alfa podawano w cotygodniowym schemacie dawkowania. Średnie koszty rocznego leczenia objawowego w Holandii oszacowano na 28,5 tys. USD, natomiast Wielkiej Brytanii na 9–14 tys. USD, w zależności od wieku pacjentów (Tabela 3) [55].

W odniesieniu do utraty produktywności, Kanters i wsp. odnotowali, że jedynie 39% pacjentów z chorobą Pompego pozostawała czynna zawodowo, natomiast 40% zrezygnowało z pracy z powodu rozwoju choroby. Spośród osób pracujących, 32% było nieobecnych w pracy z powodu choroby, a średni czas absencji chorobowej dla tych pacjentów wynosił 12 dni [57].

Tabela 3.  
Średnie roczne koszty leczenia objawowego w Wielkiej Brytanii i Holandii u pacjentów z postacią późną choroby Pompego [55]

Kraj	Rok	Średnie roczne koszty leczenia podtrzymującego u pacjenta z chorobą Pompego							
		Bezpośrednie medyczne		Bezpośrednie niemedyczne		Pośrednie		Ogółem	
		Surowe	Skoryg.*	Surowe	Skoryg.*	Surowe	Skoryg.*	Surowe	Skoryg.*
Holandia	2009	€13 679	\$17 340	€421	\$10 615	€8 374	\$7 838	€22 475	\$28 489
Wielka Brytania	Dorośli	£4 501	\$6 422	£1 799	\$2 567	-	-	£6 300	\$8 989
	Dzieci	£10 023	\$14 301	£81	\$14 301	-	-	£10 023	\$14 382

\*Koszty skorygowane o walutę i inflację (na 2017 r.)

a) Koszty bezpośrednie medyczne: hospitalizacja, intensywna terapia, dom opieki, opieka ambulatoryjna i domowa leki, testy, zabiegi, urządzenia; koszty bezpośrednie niemedyczne: transport i inne koszty niemedyczne; koszty pośrednie: opieka nieformalna i utrata produktywności

b) Koszty bezpośrednie medyczne: hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, przypadki przyjmowane w ciągu dnia, przypadki na ostrym dyżurze i nagłe, wizyty lekarza rodzinnego i pielęgniarek i terapeutów, koszty bezpośrednie niemedyczne: opieka społeczna, pomoc domowa, opiekuni, wsparcie społeczności, pracownicy domowi

### DANE POLSKIE

W Polsce główne dane nt. kosztów leczenia pacjentów z chorobą Pompego pochodzą ze sprawozdań Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dotyczącego realizacji programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego”.

Zgodnie z informacjami za 2021 r., łączne koszty świadczeń wykonanych u 49 pacjentów z chorobą Pompego, związane z programem wynosiły ponad 32,5 mln zł, a największy udział stanowił zakup alglukozydazy alfa – 31,9 mln. Średni koszt na pacjenta związany z hospitalizacjami, przyjęciami ambulatoryjnymi oraz diagnostyką na potrzeby całego programu, nie przekraczał 10% całkowitego kosztu programu, przypadającego na pacjenta (Tabela 4) [19].

Starsze dane z lat 2008–2010 wskazują, że choroba Pompego związana jest nie tylko samym kosztem terapii enzymozastępczej, ale również z zakupem szeregu wyrobów i urządzeń pokrywanych z kieszeni pacjenta, jak również procedur diagnostycznych i terapeutycznych pokrywanych przez NFZ. Należą do nich m.in. koszty zakupy wózka inwalidzkiego, respiratora i innych urządzeń wspomagających wentylację oraz konsultacje specjalistyczne (Wykres 6) [58]. Wśród kosztów bezpośrednich niemedyceńskich największy udział mają dostosowanie architektoniczne miejsca zamieszkania pacjenta (43%) oraz koszty transportu (39%). Koszty pośrednie stanowią natomiast ok. 3% całkowitych kosztów związanych z chorobą Pompego, z czego blisko połowę stanowi utrata dochodu członków rodziny, wynikająca z konieczności sprawowania opieki nad pacjentem (Wykres 7) [58]. Aż 85% pacjentów zadeklarowało, iż po postawieniu rozpoznania potrzebuje pomocy w codziennym funkcjonowaniu, a średnie miesięczne przychody pacjentów zmniejszyły się o 20% [58].

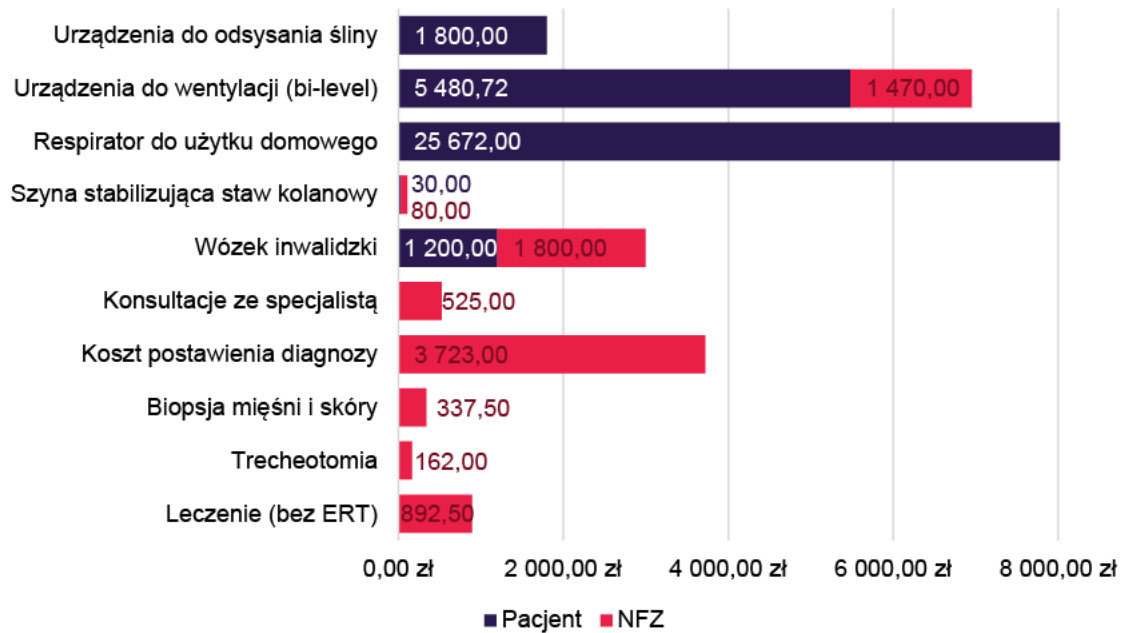
**Tabela 4.**  
Koszty związane z wykonaniem programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego” [19]

Rok	Hospitalizacja zw. z wykonaniem programu			Przyjęcie ambulatoryjne	Diagnostyka	Alglukozydaza alfa	Ogółem
	Standardowa	Dzieci	Jednodniowa				
<b>Koszty całkowite w zł</b>							
<b>2016</b>	58 500,00	8 320,00	313 092,00	0,00	48 024,90	31 619 247,26	32 047 184,16
<b>2017</b>	57 760,56	20 155,20	345 608,64	212,16	54 543,54	35 937 322,05	36 415 602,15
<b>2018</b>	51 105,60	45 968,00	424 906,56	1 406,08	54 417,22	32 351 508,53	32 929 311,99
<b>2019</b>	24 822,72	27 040,00	452 162,88	5 191,68	65 091,00	31 967 559,37	32 541 867,65
<b>2020</b>	65 707,20	20 550,40	370 880,64	6 489,60	73 099,19	30 571 029,98	31 107 757,01
<b>2021</b>	113 425,23	23 565,36	421 640,67	432,64	84 921,39	31 907 250,05	32 551 235,34
<b>Koszt na pacjenta w zł</b>							
<b>2016</b>	1 887,10	268,39	10 099,74	0,00	1 549,19	1 019 975,72	1 033 780,13
<b>2017</b>	1 604,46	559,87	9 600,24	5,89	1 515,10	998 258,95	1 011 544,50
<b>2018</b>	1 110,99	999,30	9 237,10	30,57	1 182,98	703 293,66	715 854,61
<b>2019</b>	528,14	575,32	9 620,49	110,46	1 384,91	680 160,84	692 380,16
<b>2020</b>	1 460,16	456,68	8 241,79	144,21	1 624,43	679 356,22	691 283,49
<b>2021</b>	2 413,30	501,39	8 971,08	9,21	806,84	678 877,66	692 579,48



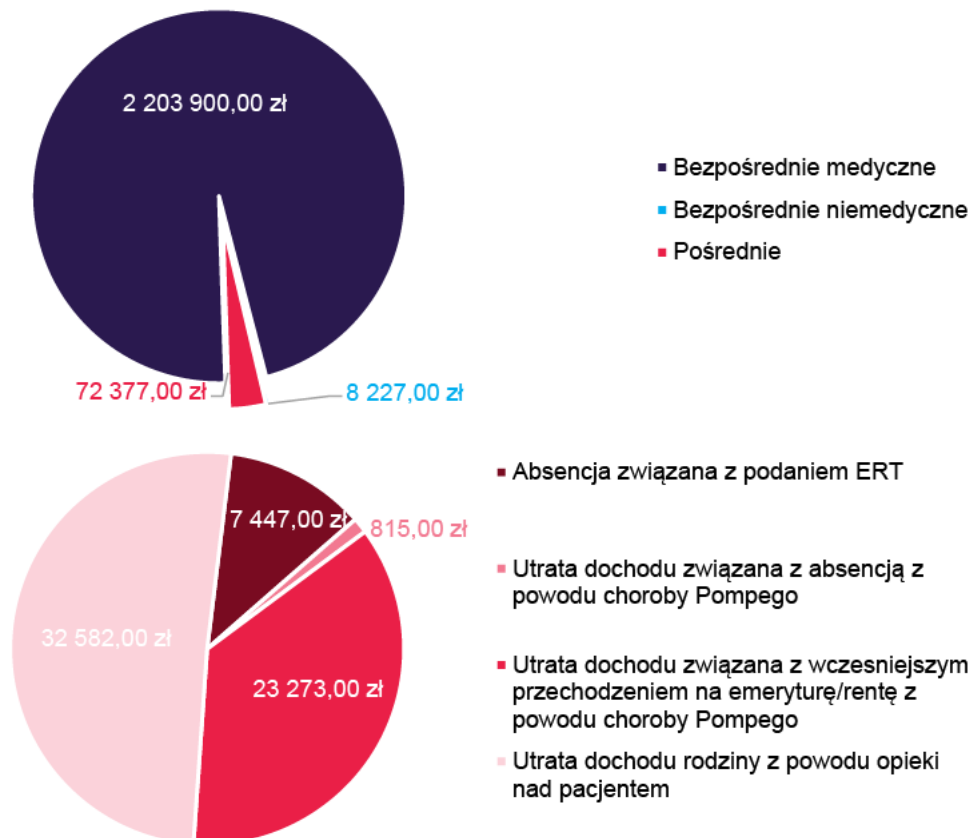
Wykres 6.

Dwuletnie średnie koszty związane z wykonaniem procedur i zakupem urządzeń i leków u pacjentów z chorobą Pompego z lat 2008–2010 [58]



Wykres 7.

Raportowane 2-letnie średnie koszty choroby Pompego na pacjenta z lat 2008–2010 [58]



### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeszukania literatury, zidentyfikowano łącznie 7 opracowań z lat 2012–2021, zawierających zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z chorobą Pompego (Tabela 5). Spośród odnalezionych dokumentów, 2 prace odnosiły się zarówno do pacjentów z postacią wczesną, jak i późną, natomiast pozostałe – wyłącznie do postaci późnej. W toku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono żadnych polskich wytycznych dedykowanych chorobie Pompego.

Ze względu na fakt, iż choroba Pompego należy do grona chorób ultrazadkich, o niespecyficznych objawach, większość odnalezionych wytycznych skupiła się na szczegółowym omówieniu kryteriów rozpoznawania choroby Pompego, ogólnych zasadach postępowania z pacjentami i monitorowania ich stanu zdrowia oraz na kryteriach rozpoczęcia i zaprzestania enzymatycznej terapii zastępczej.

Tabela 5.  
Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Towarzystwo/organizacja	Lokalizacja	Rok publikacji	Analizowany obszar	Ref.
<b>Postać późna</b>				
European Pompe Consortium (EPC)	Europa	2017	Europejski konsensus dotyczący rozpoczynania i zaprzestawania ERT u dorosłych pacjentów z chorobą Pompego	[33]
Canadian Panel Expert (CPE)	Kanada	2016	Wytyczne dotyczące diagnozowania i postępowania terapeutycznego u pacjentów z chorobą Pompego	[46]
American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM)	USA	2012	Konsensus ekspertów dotyczący leczenia z pacjentów z późną postacią choroby Pompego	[59]
REBREPOM, Brazilian Network for Studies of Pompe Disease	Brazylia	2015	Konsensus ekspertów dotyczący diagnozowania, leczenia i monitorowania pacjentów z chorobą Pompego	[60]
MENA Pompe Workshop Group	Bliski Wschód i Afryka Pn.	2015	Konsensus ekspertów dotyczący diagnozowania i leczenia pacjentów z postacią późną choroby Pompego	[44]
Iranian Consensus (IC)	Iran	2021	Konsensus ekspertów dotyczący postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z chorobą Pompego	[6]
SEMI / SEN / SEPAR <sup>a</sup>	Hiszpania	2012	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z późną postacią choroby Pompego	[30]
<b>Postać wczesna</b>				
Canadian Panel Expert (CPE)	Kanada	2016	Wytyczne dotyczące diagnozowania i postępowania terapeutycznego u pacjentów z chorobą Pompego	[46]
Iranian Consensus (IC)	Iran	2021	Konsensus ekspertów dotyczący postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z chorobą Pompego	[6]

a) Hiszpańskie Towarzystwo Medycyny Wewnętrznej (SEMI), Hiszpańskie Towarzystwo Neurologiczne (SEN), Hiszpańskie Towarzystwo Pneumologiczne i Chirurgii Klatki Piersiowej (SEPAR).

## OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO

Ogólne zasady postępowania terapeutycznego w chorobie Pompego są zasadniczo spójne we wszystkich odnalezionych wytycznych [6, 30, 44, 46, 59, 60]. Obejmuje ono szczegółowe monitorowanie stanu klinicznego pacjentów i leczenie objawowe. W postępowaniu terapeutycznym w szczególności należy wyróżnić rehabilitację i fizjoterapię ruchową, oddechową i związaną z przyjmowaniem pokarmu. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują jak najszybsze wdrożenie programu ćwiczeń ruchowych, dostosowanych do indywidualnych możliwości chorego i zgodnych z wytycznymi dla fizjoterapii innych chorób nerwowo-mięśniowych. W zależności od zaawansowania stanu klinicznego zalecane jest również stosowanie sprzętów ułatwiających poruszanie się oraz profilaktykę przykurczy i upadków (ortezy, wózki inwalidzkie, laski itp.) [6, 30, 44, 46, 59, 60].

W przypadku stwierdzenia pogorszenia czynności oddechowych pacjentów, rekomendowane jest wdrożenie technik wspomagania kaszlu oraz nieinwazyjnej wentylacji, a w zaawansowanych przypadkach – wentylacji inwazyjnej. Istotne znaczenie ma również profilaktyka zakażeń oddechowych, w tym konieczność przyjmowania rekomendowanych szczepień ochronnych. Okresowej ocenie powinny podlegać również gęstość kości, ubytki mineralne i witaminowe oraz możliwość przełykania pokarmu. Szczegółowe zalecenia dotyczące ogólnego postępowania z wytycznych zebrano w tabeli poniżej (Tabela 6) [6, 30, 44, 46, 59, 60].

## ENZYMATYCZNA TERAPIA ZASTĘPCZA

**Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie ERT jako terapii ukierunkowanej na przyczynę choroby Pompego** [6, 30, 33, 44, 46, 59, 60]. W zależności od stanu klinicznego pacjenta, celem terapeutycznym ERT może być:

- opóźnienie, stabilizacja lub odwrócenie progresji choroby,
- zmniejszenie obciążenia chorobami współistniejącymi i wydłużenie przeżycia,
- poprawa mobilności, zachowanie funkcji motorycznych, opóźnienie konieczności wdrożenia pomocy w chodzeniu,
- poprawa lub stabilizacja czynności oddechowych, w tym konieczności wdrożenia wspomagania oddychania,
- poprawa lub zachowanie niezależności pacjenta lub jego jakości życia [30, 60].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, **do ERT bezwzględnie powinni być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem choroby Pompego o wczesnej postaci oraz objawowi pacjenci z postacią późną** [6, 30, 33, 44, 46, 59, 60]. W przypadku pacjentów bezobjawowych, wdrożenie terapii należy opóźnić aż do momentu wystąpienia objawów lub oznak progresji choroby, związanych z osłabieniem siły mięśniowej lub pogorszeniem czynności oddechowych. Z kolei u pacjentów zdiagnozowanych w zaawansowanym stadium choroby (tj. wymagających intensywnej wentylacji i/lub niezdolni do samodzielnego poruszania się), zaleca się próbne wdrożenie terapii na okres 1–2 lat, z następczą oceną efektywności postępowania. W przypadku stabilizacji lub poprawy stanu klinicznego, zaleca się kontynuację ERT w tej grupie chorych [6, 30, 33, 44, 46, 59, 60].

W odniesieniu do pacjentów z postacią wczesną choroby, istotnym elementem przed rozpoczęciem terapii jest ocena tzw. statusu CRIM (*cross-reactivity immunologic material*), będącego czynnikiem prognostycznym dla przebiegu choroby i predykcyjnym dla odpowiedzi na ERT. Pacjenci z negatywnym statusem (CRIM-) nie syntetyzują fizjologicznie nawet minimalnych ilości kwaśnej  $\alpha$ -1,4-glukozydazy, co skutkuje wcześniejszą i bardziej nasiloną produkcją przeciwciał neutralizujących rekombinowaną glukozydazę, zmniejszając tym samym skuteczność terapii i zwiększając ryzyko wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości i powikłań związanych z wlewem [6, 46]. W związku z powyższym u pacjentów CRIM- rekomendowane jest stosowanie odpowiedniej profilaktyki immunomodulacyjnej, np. z wykorzystaniem rytuksymabu, metotreksatu, rapamycyny, mykofenolanu i dożylnych immunoglobulin [6].

W zależności od wytycznych, pierwsza ocena skuteczności leczenia u wszystkich pacjentów powinna odbyć się po roku lub po dwóch latach terapii. Leczenie powinno być kontynuowane pod warunkiem wykazania poprawy lub stabilizacji procesu chorobowego wskutek zastosowania ERT [6, 30, 33, 44, 46, 59, 60]. Terapię należy zakończyć w przypadku wystąpienia ciężkich i niepoddających się leczeniu działań niepożądanych związanych z wlewem, wysokiego i utrzymującego się miana przeciwciał, braku skuteczności leczenia oraz nieprzestrzegania przez pacjenta harmonogramu leczenia oraz wizyt monitorujących [6, 33].

Zgodnie z wytycznymi, zalecana dawka ERT wynosi 20 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie [6, 30, 33, 44, 46, 59, 60]. Niektóre nowsze wytyczne wskazują jednak na większe korzyści z podawania wyższych i częstszych dawek, w szczególności u chorych z postacią wczesną [6].

Ze względu na publikację wszystkich wytycznych przed rejestracją awalglukozydazy, żadne wytyczne nie porównywały skuteczności awalglukozydazy i alglukozydazy, jak również nie wskazywały opcji preferowanej [6, 30, 33, 44, 46, 59, 60].

Należy dodać, że w sierpniu 2022 roku agencja NICE wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania awalglukozydazy u pacjentów w chorobie Pompego (dzieci, młodzież, dorośli) [61].

**Tabela 6.**  
**Ogólne zalecenia postępowania terapeutycznego dla pacjentów z chorobą Pompego**

Wytyczne	Ogólne zalecenia dla pacjentów z chorobą Pompego
	Postać późna
<b>AANEM 2012 [59]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przed rozpoczęciem programu ćwiczeń fizjoterapeutycznych pacjenci z chorobą Pompego powinni zostać poddani badaniu przez kardiologa i pulmonologa.</li> <li>• Wszystkich pacjentów z chorobą Pompego, niezależnie od użytkowania wózka inwalidzkiego, należy zbadać z wykorzystaniem dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej, a następnie badanie powtarzać corocznie.</li> <li>• Pacjentów ze zmniejszoną gęstością kości należy skierować do endokrynologa lub specjalisty od gęstości kości.</li> <li>• Należy przeprowadzić ocenę ryzyka upadków pacjentów i zachowywania równowagi, a dla pacjentów z ryzykiem osteoporozy i upadków –trening bezpiecznego chodu.</li> <li>• Zalecane jest używanie sprzętów adaptacyjnych, takich jak laska czy chodzik, celem zmniejszenia ryzyka upadków.</li> <li>• Fizjoterapeuta lub terapeuta zajęciowy powinien opracować program ćwiczeń, obejmujący jedno lub więcej z następujących elementów: chodzenie, bieżnia, jazda na rowerze, program ćwiczeń na basenie, pływanie, submaksymalne ćwiczenia aerobowe lub wzmacnianie mięśni, zgodny z wytycznymi dla innych chorób zwyrodnieniowych mięśni.</li> <li>• Należy unikać przetrenowania, nadmiernego zmęczenia, braku ruchu, intensywnych ćwiczeń; w miarę możliwości należy uwzględniać ćwiczenia funkcjonalne.</li> <li>• Należy nauczyć pacjenta monitorowania tętna i oddechu w trakcie wysiłku fizycznego oraz integrowania technik oszczędzania energii z zaletami biomechanicznymi.</li> <li>• Profilaktyczny schemat rozciągania mięśni należy wykonywać jako część codziennej rutyny, w celu zapobieżenia i spowolnienia rozwoju przykurczów mięśni i ich deformacji.</li> <li>• Terapia przykurczy obejmuje stosowanie otrez, zachowywania odpowiedniej pozycji siedzącej na wózku inwalidzkim i podpór do stania.</li> <li>• Interwencję chirurgiczną należy rozważyć w przypadku skoliozy, gdy kąt Cobba wynosi 30–40 stopni.</li> <li>• Zaleca się suplementację witaminy D, wapnia i bisfosfonianów, zgodnie z wytycznymi dla innych chorób nerwowo-mięśniowych.</li> <li>• Zaleca się stosowanie aktualnych szczepień ochronnych, w tym przeciwko pneumokokom i grypie, wczesne i agresywne leczenie infekcji bakteryjnych i wirusowych oraz usuwanie wydzielin z dróg oddechowych (np. urządzeniami wspomagającymi kaszel czy odsysanie)</li> <li>• Należy szkolić/edukować pacjentów i ich rodziny w zakresie stosowania technik wspomagane go kaszlu i mięśni wdechowych.</li> <li>• Leczenie zaburzeń oddychania podczas snu należy prowadzić ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych lub dwupoziomą nocną wentylacją nieinwazyjną; wentylację należy również rozważyć jeżeli ciśnienie parcjalne tlenu wynosi <math>\geq 45</math> mmHg, natężona pojemność życiowa w pozycji leżącej <math>&lt; 50\%</math>, przewidywana ujemna siła wydechu <math>&lt; 60</math> cm lub nasycenie tlenem spada do <math>&lt; 88\%</math> przez 5 kolejnych minut podczas snu.</li> <li>• Należy leczyć schorzenia współistniejące, takie jak astma i kardiomiopatia oraz rozważyć ERT. Należy przeprowadzić wideofluoroskopową ocenę polykania i ocenę refluksu żołądkowo-przełykowego, celem ukierunkowania dalszego postępowania żywieniowego na żywienie doustne lub przez zgłąbn k. Należy starannie monitorować parametry wzrostu.</li> <li>• Należy zapewnić odpowiednie odżywianie dietą wysokobiałkową (20–25%), ze zwróceniem uwagi na poziomy witamin i minerałów.</li> <li>• Należy edukować pacjentów w zakresie prawidłowego stosowania leków dostępnych bez recepty.</li> <li>• Pacjenci powinni być badani co 6 miesięcy celem oceny siły mięśni proksymalnych i czynności płuc.</li> </ul>
<b>SEMI / SEN / SEPAR 2012 [30]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy przestrzegać ściśle higieny oraz ocenić stan odżywienia pacjenta; zawartość białka w diecie powinna wynosić 25-30% dziennego zapotrzebowania kalorycznego.</li> <li>• Leczenie infekcji, szczególnie dróg oddechowych, powinno być agresywne i obejmować stosowanie leków przeciwwirusowych na grypę.</li> <li>• Należy wykonywać szczepienia rutynowe, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dla zagrożonych populacji.</li> <li>• Należy zachować ostrożność w stosowaniu leków które mają działanie rozluźniające mięśnie i działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.</li> <li>• Zalecane jest monitorowanie czynności układu oddechowego, brak jest bezwzględnych przeciwwskazań do uogólnionej anestezji.</li> <li>• Należy okresowo monitorować czynność oddechową, w tym oznaki osłabienia mięśni oddechowych i/lub zaburzenia snu; spirometrię i pulsoksymetrię należy wykonywać na każdej wizycie kontrolnej, natomiast gazometrię krwi tętnicznej – corocznie lub w przypadku wystąpienia zmian w stanie oddechowym.</li> <li>• Fizjoterapię oddechową i manualną i/lub wspomaganą mechanicznie techniki kaszlu powinny zostać wdrożone odpowiednio wcześniej.</li> <li>• Ocenę funkcji oddechowej podczas snu należy wykonać, gdy występuje hipoksemia i/lub senność w ciągu dnia, poranne bóle głowy lub bezdech senny.</li> <li>• Tlenoterapia i/lub wentylacja dodatnim ciśnieniem powinna być przepisana zgodnie z wykrytymi problemami: hipoksemią, obturacyjnym snem, bezdechem, hipowentylacją.</li> </ul>



Wytyczne	Ogólne zalecenia dla pacjentów z chorobą Pompego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy unikać środków sedatywnych, a infekcje dróg oddechowych należy leczyć natychmiast.</li> <li>Należy ocenić wideofluoroskopowo polykanie oraz monitorować parametry wzrostu u młodych pacjentów i stosować suplementy witaminowe i mineralne w razie potrzeby.</li> <li>Zaleca się używania zagęszczaczy, w celu umożliwienia przyjmowania większej ilości płynów oraz wdrożenie ćwiczeń usprawniających polykanie pod nadzorem terapeuty przeszkolonego w zakresie zaburzeń nerwowo-mięśniowych.</li> <li>Należy okresowo oceniać ubytki mięśniowo-szkieletowe, ubytki funkcji motorycznych i stopień niepełnosprawności, jak równie stosować radiogramy do oceny skoliozy i integralności kości długich u dzieci.</li> <li>Należy wdrożyć fizjoterapię, celem poprawy funkcji mięśniowych oraz zapobiegać minimalizować upośledzenie układu mięśniowo-szkieletowego (przykurcze/deformacje) za pomocą sprzętu i urządzeń wspomagających utrzymanie prawidłowej postawy, ortez lub zabieg chirurgiczny w razie potrzeby.</li> <li>Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych pod kątem osteopenii/osteoporozy, w tym densytometrii co najmniej co dwa lata i oznaczeń parametrów metabolizmu kostnego i mineralnego (wapń, fosfor, parathormon).</li> </ul>
<b>REBREPOM 2015 [60]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenta należy włączyć do rejestru chorych z chorobą Pompego.</li> <li>Wymagana jest ocena kardiologa i pulmonologa przez rozpoczęciem fizjoterapii i ćwiczeń aerobowych; należy wykonać również 6MWT i coroczną densytometrię; pacjentów z ubytkami gęstości kości należy skierować do endokrynologa i na specjalistyczne badania; należy stosować odpowiednie sprzęty zapobiegające upadkom.</li> <li>Program fizjoterapii powinien uwzględniać chodzenie, bieżnię, jazdę na rowerze, hydroterapię, pływanie, wzmacnianie mięśni specyficzne dla chorób nerwowo-mięśniowych; należy unikać nadmiernego przetrenowania, wysiłku oraz bezruchu, a nacisk położyć na ćwiczenia aerobowe; ćwiczenia należy wdrożyć do codziennych aktywności; należy poinstruować pacjenta o konieczności monitorowania pracy serca i oddechu w trakcie wykonywania ćwiczeń oraz ich regularnego wykonywania, celem profilaktyki przykurczy.</li> <li>Dla zapobiegania przykurczom należy stosować otrezy, oceniać prawidłowość postawy w trakcie jazdy na wózku inwalidzkim oraz korzystać ze sprzętów wspomagających stanie.</li> <li>Interwencję chirurgiczną należy rozważyć w przypadku skoliozy, gdy kąt Cobba wynosi 30–40 stopni.</li> <li>Zaleca się suplementację witaminy D, wapnia i bisfosfonianów, zgodnie z wytycznymi dla osteoporozy.</li> </ul>
<b>CPE 2016 [46]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z późną postacią choroby Pompego powinni być monitorowani pod kątem powikłań oddechowych, za pomocą testów czynnościowych płuc w regularnych odstępach.</li> <li>Pacjenci z późną postacią choroby Pompego powinni stosować dietę zapewniającą pacjentom odpowiednią podaż energii i białka.</li> <li>Pacjentom z późną postacią choroby Pompego powinna zostać zaoferowana suplementacja witaminą D, by osiągnąć stężenie co najmniej 75 nmol/l.</li> <li>Pacjentów z późną postacią choroby Pompego należy zachęcać do wykonywania ćwiczeń oporowych, jak i wytrzymałościowych, w celu poprawy ogólnej kondycji i jakości życia; stosowane interwencje powinny być dostosowane do indywidualnych możliwości pacjenta.</li> <li>Okresowa ocena jakości życia, czynności motorycznych, w tym odpowiednie kwestionariusze, powinny być częścią rutynowego postępowania z pacjentami.</li> <li>Cele postępowania terapeutycznego powinny być poddawane regularnej weryfikacji wraz z okresowymi zmianami w stanie zdrowia. W przypadku gdy kontrola choroby nie jest dłużej celem terapeutycznym, po zaprzestaniu ERT dla pacjentów powinno być dostępne leczenie paliatywne.</li> </ul>
<b>IC 2021 [6]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Funkcje motoryczne należy oceniać co 3–6 mies. u dzieci w wieku &lt;5 lat i co rok u osób starszych. Zalecane jest wdrożenie ćwiczeń fizycznych o łagodnej do umiarkowanej intensywności (60–70% maksymalnego wysiłku) przez 3–5 razy w tygodniu, z uwzględnieniem rozciągania.</li> <li>Zaleca się wykonywanie dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej co rok, ocenę ryzyka upadków; a w razie konieczności – suplementację wapnia, witaminy D i bisfosfonianów.</li> <li>Zaleca się wykonywanie oceny pulmonologicznej co 6–12 mies.; w przypadku spadku szczytowego przepływu kaszlowego poniżej 270 l/min, należy użyć narzędzi do wspomaganie kaszlu. Nocne zaburzenia oddychania można leczyć wykorzystując ciągle dodatnim ciśnienie w drogach oddechowych lub dwupoziomową nocną wentylacją nieinwazyjną.</li> <li>Rehabilitacja w zakresie mowy i polykania jest zalecana, podobnie jak wideofluoroskopowa ocena polykania oraz stosowanie diety wysokobiałkowej i niskowęglowodanowej.</li> </ul>
<b>Postać wczesna</b>	
<b>CPE 2016 [46]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po postawieniu rozpoznania i w połączeniu z rozpoczęciem ERT, pacjenci z powinni zostać poddani ocenie układu oddechowego, w wyniku której należy rozpocząć nieinwazyjne wsparcie oddechowe w stosowanych przypadkach.</li> <li>Niemowlęta powinny być oceniane pod kątem występowania trudności w polykaniu; u pacjentów powinny zostać zastosowane metody wspierające spożywanie, celem zapewnienia pacjentom odpowiedniego wzrostu.</li> </ul>

**Tabela 7.**  
**Szczegółowe rekomendacje dotyczące rozpoczęcia i zaprzestawania ERT u pacjentów z chorobą Pompego**

Wytyczne	Kryteria rozpoczęcia i/lub zaprzestania terapii
Postać późna	
<b>AANEM 2012 [59]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ERT u pacjentów bezobjawowych, bez żadnych oznak choroby, powinna być rozpoczęta w momencie wystąpienia objawów lub wystąpienia wykrywalnego osłabienia mięśni proksymalnych lub zmniejszonej pojemności życiowej w pozycji wyprostowanej lub leżącej.</li> <li>• ERT u pacjentów bezobjawowych, z obiektywnymi oznakami choroby, powinna być rozpoczęta w momencie stwierdzenia wykrywalnego osłabienia mięśni proksymalnych lub zmniejszonej pojemności życiowej w pozycji wyprostowanej lub leżącej.</li> <li>• ERT u pacjentów objawowych powinna zostać rozpoczęta w momencie zmniejszenia pojemności życiowej w pozycji wyprostowanej lub leżącej lub zwiększonego osłabienia mięśni lub gdy pacjent zgłasza trudności w wykonywaniu codziennych aktywności i niezależnie od statusu stosowania wentylacji nieinwazyjnej.</li> <li>• W przypadku pacjentów przykutych do wózka inwalidzkiego oraz stosujących intensywną wentylację w ciągu dnia i nocy, ERT zalecana do stosowania jest przez 1 rok z następującą po niej oceną skuteczności terapii. Po upływie 1 roku stosowanie ERT rekomendowane jest dla indywidualnych pacjentów, wymagających intensywnej wentylacji w oparciu o informacje zgromadzone przez multidyscyplinarny zespół. Terapię ERT należy kontynuować jeżeli ciężkie oznaki objawy choroby poprawią się lub ustabilizują.</li> <li>• Należy corocznie monitorować skuteczność leczenia celem określenia czy kontynuować terapię.</li> <li>• Pacjenci stosujący ERT powinni być monitorowani pod kątem przeciwciał IgG co 3 mies. przez 2 lata, a następnie corocznie.</li> </ul>
<b>SEMI / SEN / SEPAR 2012 [30]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ERT należy rozpocząć u pacjentów objawowych po potwierdzeniu diagnozy oraz u pacjentów bezobjawowych w momencie wystąpienia objawów lub gdy testy czynnościowe i/lub neuroobrazowanie wskazuje na pogorszenie stanu klinicznego.</li> </ul>
<b>MENA 2015 [44]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów bezobjawowych bez oznak choroby, ERT nie jest wymagana; stan kliniczny pacjentów powinien być oceniany co 6 mies., a w przypadku jego pogorszenia ERT powinna być rozpoczęta.</li> <li>• Pacjenci przedobjawowi z wykrytymi nieprawidłowościami w obrazowaniu lub biopsji mięśni powinni być włączani do leczenia ERT indywidualnie.</li> <li>• Objawowi pacjenci powinni rozpocząć ERT w przypadku osłabienia siły mięśniowej lub pogorszenia czynności płuc.</li> <li>• Pacjenci w zaawansowanym stadium, którzy stracili zdolność samodzielnego poruszania się lub są zależni od wentylacji mechanicznej, powinni rozpocząć ERT na okres 1. roku z następującą po niej oceną efektywności.</li> </ul>
<b>REBREPOM 2015 [60]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoczęcie ERT u bezobjawowych pacjentów bez obiektywnych oznak klinicznych choroby Pompego należy rozważyć w momencie wystąpienia objawów lub pojawienia się osłabienia mięśni proksymalnych i/lub spadku natężonej pojemności życiowej o &gt;10% w pozycji siedzącej.</li> <li>• Rozpoczęcie ERT u bezobjawowych pacjentów z obiektywnymi oznakami klinicznymi choroby Pompego należy rozważyć wykrytego w badaniu bezpośrednim osłabienia mięśni, wyników biopsji wskazujących na ich typową, wakuolarną budowę lub w przypadku spadku natężonej pojemności życiowej o &gt;10% w pozycji siedzącej.</li> <li>• Rozpoczęcie ERT u pacjentów objawowych należy rozważyć w przypadku spadku natężonej pojemności życiowej o &gt;10% w pozycji siedzącej lub zwiększonego osłabienia mięśniowego, niezależnie od stosowania wspomaganie wentylacji lub gdy pacjent ma trudności z wykonywaniem codziennych zadań.</li> <li>• U pacjentów z ciężkimi objawami, tj. przykutych do wózka inwalidzkiego lub wymagających ciągłej, intensywnej wentylacji, ERT jest zalecane przez rok z następującą po nim oceną efektywności leczenia, przeprowadzoną przez multidyscyplinarny zespół. ERT powinno być kontynuowane w przypadku stabilizacji i objawów choroby Pompego.</li> <li>• Wymagana jest coroczna ocena efektywności leczenia, a pacjenci powinni monitorować stężenie przeciwciał IgG co 3 mies. przez 2 lata, a następnie corocznie.</li> </ul>
<b>CPE 2016 [46]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom z późną postacią choroby Pompego, u których występują oznaki i objawy chorobowe, są w stanie chodzić, i albo nie stosują wspomaganie wentylacji lub nie stosują inwazyjnej wentylacji w trakcie snu, należy zaproponować próbę ERT w dawce 20 mg/kg masy ciała co drugi tydzień.</li> <li>• Próbę ERT, w dawce 20 mg/kg co drugi tydzień, można rozważyć u osób z późną postacią choroby Pompego, którzy nie są w stanie chodzić i/lub są poddawani nieinwazyjnej wentylacji podczas czuwania lub są inwazyjnie wentylowani, pod warunkiem istnienia możliwości osiągnięcia poprawy funkcjonalnej mięśni szkieletowych, a efekty tej poprawy będzie można ocenić. W przypadku niepowodzenia próby osiągnięcia założonej poprawy, leczenie należy przerwać.</li> <li>• Pacjenci z późną postacią choroby Pompego o słabej odpowiedzi na ERT, nawet w przypadki uprzedniego wielomiesięcznego lub wieloletniego stosowania, powinni zostać poddani badaniu na obecność utrzymującego się wysokiego miana przeciwciał anty-glukozydaza; w przypadku potwierdzenia wysokiego miana przeciwciał, przed kontynuowaniem ERT może być konieczne zastosowanie interwencji, mających na celu obniżenie miana przeciwciał, w tym również uczestnictwo w badaniach klinicznych.</li> </ul>

Wytyczne	Kryteria rozpoczęcia i/lub zaprzestania terapii
EPC 2017 [33]	<p>Do rozpoczęcia ERT u pacjentów z późną postacią choroby Pompego wymagane jest spełnienie wszystkich poniższych kryteriów łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzone rozpoznanie choroby Pompego poprzez oznaczenie aktywności enzymatycznej kwaśnej <math>\alpha</math>-1,4-glukozydazy w leukocytach, fibroblastach lub mięśniach szkieletowych i/lub potwierdzona obecność mutacji obu alleli genu GAA (w przypadku oznaczenia aktywności enzymatycznej w suchej kropli krwi konieczne potwierdzenie diagnozy jednym z ww. badań),</li> <li>• obecność objawów, tj. osłabienia mięśni szkieletowych lub oddechowych w oparciu o ocenę kliniczną,</li> <li>• zobowiązanie pacjenta do regularnego przyjmowania terapii (co drugi tydzień) i monitorowania (co najmniej raz w roku) w celu oceny odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• zobowiązanie lekarza do regularnego podawania terapii i monitorowania jej efektów,</li> <li>• zachowana resztkowa czynność mięśni szkieletowych i oddechowych, uznana za istotną klinicznie do zachowania lub poprawy,</li> <li>• brak innych zagrażających życiu chorób w zaawansowanym stadium, dla której stosowanie terapii podtrzymujących życie uznawane jest za nieodpowiednie.</li> </ul> <p>Zakończenie ERT powinno mieć miejsce, jeżeli wystąpi co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem, które nie mogą być odpowiednio leczone,</li> <li>• wykryte wysokie miano przeciwciał, które może istotnie oddziaływać na działanie ERT,</li> <li>• decyzja pacjenta o zaprzestaniu terapii,</li> <li>• brak stosowania się pacjenta do regularnych wlewów i corocznych wizyt monitorujących,</li> <li>• obecność innych zagrażających życiu chorób w zaawansowanym stadium, dla której stosowanie terapii podtrzymujących życie uznawane jest za nieodpowiednie,</li> <li>• brak wykazania, że czynność mięśni szkieletowych i/lub oddechowych uległa poprawie w ciągu pierwszych 2 lat</li> </ul>
IC 2021 [6]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszyscy objawowi pacjenci (tj. z oznakami lub objawami choroby Pompego lub nieprawidłową czynnością układu oddechowego) powinni rozpocząć ERT, w zależności od stanu klinicznego.</li> <li>• U pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (nieporuszający się samodzielnie <math>\pm</math> poddani nieintensywnej wentylacji w czasie czuwania lub intensywnej wentylacji) można podjąć próbę ERT na 1–2 lata. W przypadku braku poprawy wyników podawanie ERT powinno być zaprzestane, chyba że odstawienie ERT prowadzi do szybszej progresji choroby niż podczas jego stosowania – w tej sytuacji ERT może zostać wdrożona ponownie.</li> <li>• Podawania ERT należy zaprzestać w sytuacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ wystąpienia poważnych reakcji związanych z infuzją,</li> <li>◦ braku przestrzegania przez pacjenta do regularnego przyjmowania leku i wizyt monitorujących,</li> <li>◦ obecności innej zagrażającej życiu choroby,</li> <li>◦ brak poprawy czynności mięśni szkieletowych i/lub oddechowych w ciągu pierwszych 2 lat od rozpoczęcia terapii.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Postać wczesna</b>	
CPE 2016 [46]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom z wczesną postacią choroby Pompego powinna zostać zaoferowana ERT w dawce 20 mg/kg masy ciała co drugi tydzień.</li> <li>• Przed rozpoczęciem ERT ważne jest określenie tzw. statusu CRIM (<i>cross-reactive immunologic material</i>) celem ustalenia czy badanie kliniczne dotyczące indukcji tolerancji immunologicznej (ITI, <i>immune tolerance induction</i>) powinno być częścią planu leczenia dziecka.</li> </ul>
IC 2021 [6]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci ze wczesną postacią choroby powinni jak najszybciej wdrożyć ERT; wytyczne zalecają rozpoczęcie ERT w dawce 20 mg/kg masy ciała co drugi tydzień, przy czym zaznaczają, że część pacjentów uzyskuje lepsze wyniki kliniczne przy zwiększonej dawce.</li> <li>• Przed rozpoczęciem terapii zalecana jest ocena serca, układu oddechowego oraz statusu CRIM, o ile to możliwe. U pacjentów CRIM- zalecane jest stosowanie profilaktyki immunomodulacyjnej, z wykorzystaniem rytuksymabu, metotreksatu, rapamycyny, mykofenolany i/lub dożylnych immunoglobulin.</li> <li>• W przypadku ostrej infekcji, gorączki lub innych krytycznych chorób, ERT powinna zostać w miarę możliwości odroczone.</li> </ul>



## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce refundowana w ramach leczenia przyczynowego choroby Pompego jest wyłącznie awalglukozydaza alfa (Myozyme®), wydawana bezpłatnie w ramach programu lekowego B.22: „Leczenie choroby Pompego”. Ponadto w różnym zakresie refundowane są również leki i świadczenia stosowane w ramach leczenia objawowego dla indywidualnych chorych, zgodnie z ich wskazaniami rejestracyjnymi i refundacyjnymi (Tabela 8).

Tabela 8.  
Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce terapii stosowanych w leczeniu choroby Pompego [4]

Lek	Produkt leczniczy (producent)	Wskazanie rejestracyjne	Postać / dawka preparatu (kat. dostępności)	Refundacja (poziom odpłatności)
<b>Leczenie przyczynowe</b>				
<b>Awalglukozydaza alfa</b>	Nexviadyme® (Genzyme Europe B.V.)	W długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Pompego (niedobór kwaśnej $\alpha$ -glukozydazy)	Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji / 100 mg (Rpz)	NIE (100%)
<b>Alglukozydaza alfa</b>	Myozyme® (Genzyme Europe B.V.)	W długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego (niedoborem kwaśnej alfa-glukozydazy); do stosowania u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży w każdym wieku.	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji / 50 mg (Rp)	TAK - WLR B.22 (Bezpłatnie)
<b>Leczenie objawowe</b>				
-	Różne leki/procedury dla leczenia objawowego o odmiennych wskazaniach, postaciach, kategorii dostępności i poziomie refundacji.			TAK (różny)

STAN NA: 1 czerwca 2022 r.

### 4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych awalglukozydazy alfa (Nexviadyme®) w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH), Francji (HAS), Niemiec (IQWiG).

Do chwili obecnej lek oceniły agencje kanadyjska, australijska i brytyjska.

W lipcu 2022 roku kanadyjska agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania awalglukozydazy alfa dla pacjentów z późną postacią choroby Pompego, którzy spełniają określone kryteria (pacjenci muszą być zdolni do chodzenia, nie być wcześniej leczeni alglukozydazą alfa (Myozyme) lub nie tolerować leczenia alglukozydazą alfa w trakcie pierwszego roku terapii) [62].

W sierpniu 2022 roku agencja NICE wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania awalglukozydazy alfa u pacjentów w chorobie Pompego (dzieci, młodzież, dorośli) warunkowaną spełnieniem kryteriów zawartych w odpowiedniej umowie [61].

Agencja PBAC w listopadzie 2021 r. wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania awalglukozydazy alfa w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych (Sekcja 100) dla pacjentów z postacią późną choroby Pompego (dorosłą i młodzieńczą) oraz postacią wczesną. Komparatorem w analizach HTA była obecnie finansowana w ramach programu leków ratujących życie – alglukozydaza alfa. Agencja uznała, że awalglukozydaza w przypadku pacjentów z postacią późną prawdopodobnie jest opcją terapeutyczną nie gorszą od alglukozydazy alfa, natomiast w przypadku postaci wczesnej – ze względu na brak dowodów naukowych, wnioskowanie o porównywalnej skuteczności względem alglukozydazy alfa obarczone jest wysoką niepewnością. Niemniej jednak agencja uznała, że prawdopodobnie efekty zdrowotne w przypadku stosowania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa będą podobne w tej grupie chorych. Agencja w swoim stanowisku potwierdziła, że awalglukozydaza alfa jest efektywną terapią w leczeniu choroby Pompego w porównaniu z brakiem leczenia, jednak zakres odnoszonych korzyści jest niepewny. Dodatkowo agencja uznała, że inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej w porównaniu z brakiem leczenia był zbyt wysoki i niepewny [63].

**Tabela 9.**  
Podsumowanie rekomendacji finansowych agencji HTA dla awalglukozydazy alfa

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	PBAC	CADTH	HAS	IQWiG
<b>Awalglukozydaza alfa</b>	BR	Pozytywna [61]	BR	NR [63]	Pozytywna [62]	BR	BR

BR – brak rekomendacji; NR – rekomendacja negatywna

### 4.3. Proponowany program lekowy

Poniżej przedstawiono treść proponowanego programu lekowego dla awalglukozydazy alfa.

## LECZENIE CHOROBY POMPEGO (ICD-10 E 74.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p><b>1. Do leczenia alglukozydazą alfa lub awalglukozydazą alfa kwalifikowani są pacjenci, którzy spełniają poniższe kryteria kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Klasyczna postać (wczesna, typ niemowlęcy) lub nieklasyczna postać (późna, <i>late-onset</i>) choroby Pompego,</li> <li>2) Pewna diagnoza choroby Pompego na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, potwierdzona badaniem molekularnym.</li> <li>3) Do programu włączane są, po zweryfikowaniu ogólnego stanu zdrowia pacjenta umożliwiającego leczenie w programie, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p><b>1.1. Postać klasyczna choroby</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wykazanie braku lub głębokiego niedoboru aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;</li> <li>2) ocena miana CRIM (<i>cross-reactive immunological material</i>) – wynik badania nie jest konieczny do rozpoczęcia leczenia, ale jest uzupełniany w karcie pacjenta oraz w rejestrze SMPT niezwłocznie po jego uzyskaniu;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) układ krzepnięcia (INR, APTT);</li> <li>5) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT;</li> <li>6) aktywność CK, CK-MB;</li> <li>7) gazometria;</li> <li>8) USG jamy brzusznej z oceaną wątroby;</li> <li>9) pomiary antropometryczne;</li> <li>10) ciśnienie tętnicze krwi;</li> <li>11) EKG;</li> <li>12) USG serca;</li> <li>13) RTG klatki piersiowej;</li> <li>14) konsultacja pulmonologiczna;</li> <li>15) konsultacja neurologiczna;</li> </ol>

<p>programu w związku z ciążą albo laktacją, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p><b>2. Zamiana enzymatycznej terapii zastępczej</b> Dopuszcza się zamianę enzymatycznej terapii zastępczej w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpienia objawów niepożądanych, albo</li> <li>b) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię po ocenie parametrów oddechowych, mięśniowych lub dotyczących jakości życia zamiana taka może przynieść korzyść terapeutyczną dla pacjenta.</li> </ul> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) ciąża lub laktacja;</li> <li>2) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy;</li> </ul>		<p>16) konsultacja kardiologiczna.</p> <p><b>1.2. Postać nieklasyczna choroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) wykazanie braku lub głębokiego niedoboru aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) układ krzepnięcia (INR, APTT);</li> <li>4) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT, GGTP;</li> <li>5) stężenie CK, CK-MB;</li> <li>6) gazometria;</li> <li>7) USG jamy brzusznej;</li> <li>8) RTG kręgosłupa (odcinek piersiowy i lędźwiowy);</li> <li>9) pomiary antropometryczne;</li> <li>10) ciśnienie tętnicze krwi;</li> <li>11) EKG;</li> <li>12) USG serca;</li> <li>13) RTG klatki piersiowej;</li> <li>14) konsultacja pulmonologiczna (z oceną wydolności oddechowej);</li> <li>15) badanie spirometryczne w pozycji siedzącej i stojącej (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);</li> <li>16) konsultacja laryngologiczna;</li> <li>17) badanie audiometryczne;</li> <li>18) badanie okulistyczne;</li> <li>19) konsultacja ortopedyczna (z oceną statyki kręgosłupa);</li> <li>20) konsultacja neurologiczna (z oceną siły mięśniowej np. za pomocą dynamometru);</li> </ul>
---	--	--

<p>3) Znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia, szczególnie wymagająca użycia respiratora zastępującego oddech pacjenta przez 24h/dobę przy braku stabilizacji lub poprawy w okresie 3 miesięcy.</p>		<p>21) konsultacja kardiologiczna;  22) konsultacja psychologiczna;  23) test 3/6 minutowego marszu (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);  24) ocena sprawności ruchowej za pomocą wskaźnika Barthel.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Co 180 dni</b> (okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Pompego. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii);</p> <p><b>2.1.1. Postać klasyczna choroby</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;  2) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT;  3) stężenie CK, CK-MB;  4) gazometria;  5) układ krzepnięcia (INR, APTT);  6) ocena masy i długości ciała;  7) ciśnienie tętnicze krwi;  8) EKG;  9) USG serca;  10) USG jamy brzusznej;  11) RTG klatki piersiowej;  12) konsultacja neurologiczna;  13) konsultacja kardiologiczna;  14) konsultacja pulmonologiczna.</p>
---	--	--

		<p><b>2.1.2. Postać nieklasyczna choroby</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT;</li> <li>3) stężenie CK, CK-MB;</li> <li>4) saturacja krwi;</li> <li>5) gazometria;</li> <li>6) badanie spirometryczne (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);</li> <li>7) pomiary antropometryczne;</li> <li>8) ciśnienie tętnicze krwi;</li> <li>9) EKG;</li> <li>10) USG serca</li> <li>11) test 3/6 minutowego marszu (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);</li> <li>12) konsultacja neurologiczna (z oceną siły mięśniowej np. za pomocą dynamometru);</li> <li>13) konsultacja kardiologiczna.</li> </ol> <p><b>2.2. Co 365 dni</b></p> <p><b>2.2.1. Postać klasyczna choroby</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie miana przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa lub awalglukozydazie alfa w zależności od stosowanego leczenia (badanie nieobligatoryjne – zalecane przez Zespół Koordynacyjny).</li> </ol> <p><b>2.2.2. Postać nieklasyczna choroby</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie miana przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa lub awalglukozydazie alfa w zależności od stosowanego leczenia</li> </ol>
--	--	---



		<p>(badanie nieobligatoryjne – zalecane przez Zespół Koordynacyjny);</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) konsultacja ortopedyczna (opcjonalnie RTG odcinka piersiowego lub lędźwiowego kręgosłupa);</li> <li>3) ocena sprawności ruchowej za pomocą wskaźnika Barthel;</li> <li>4) konsultacja pulmonologiczna;</li> <li>5) RTG klatki piersiowej;</li> <li>6) konsultacja laryngologiczna (w tym audiologia).</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
--	--	---

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

Obecnie w ramach programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego” refundowana jest jedna substancja – alglukozydaza alfa (Myozyme®). Obowiązujące kryteria kwalifikacji i wyłączenia do/z programu, dawkowanie substancji czynnej oraz badania wykonywane w ramach programu przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Ostatniego przedłużenia decyzji refundacyjnej leku Myozyme® dokonano w dniu **1 marca 2021 r.** (na 3 lata).

W 2021 r. leczeniu podlegało 49 pacjentów z chorobą Pompego w programie B.22 (Rozdz. 2.2, Wykres 1).

**Tabela 10.**  
**Obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego”**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Klasyczna postać (wczesna, typ niemowlęcy) oraz nieklasyczna postać (późna, <i>late-onset</i>) choroby Pompego, zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, potwierdzona badaniem molekularnym.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciąża lub laktacja;</li> <li>2) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy;</li> <li>3) Znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia, szczególnie wymagająca użycia respiratora zastępującego oddech pacjenta przez 24h/dobę przy braku stabilizacji lub poprawy w okresie 3 miesięcy.</li> </ol>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawka preparatu alglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg masy ciała, podawana raz na dwa tygodnie, w postaci infuzji. Lek należy podawać stopniowo. Zaleca się rozpoczęcie wlewu z szybkością 1 mg/kg m.c./h i stopniowe zwiększanie szybkości podawania leku o 2 mg/kg m.c./h, co 30 minut, do osiągnięcia maksymalnej szybkości 7 mg/kg m.c./h, jeśli nie wystąpią niepożądane reakcje związane z infuzją. Podawanie leku powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu choroby Pompego lub dziedzicznych zaburzeń metabolizmu. Z uwagi na możliwość występowania objawów niepożądanych, z wstrząsem włącznie, lek należy podawać przy bezpośrednim dostępie do leków, sprzętu i aparatury ratującej życie.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p><b>1.1. Postać klasyczna choroby</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wykazanie braku lub głębokiego niedoboru aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;</li> <li>2) ocena miana CRIM (cross-reactive immunological material) – wynik badania nie jest konieczny do rozpoczęcia leczenia, ale jest uzupełniany w karcie pacjenta oraz w rejestrze SMPT niezwłocznie po jego uzyskaniu;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) układ krzepnięcia (INR, APTT);</li> <li>5) aktywność enzymów wątrobowych: AIAT, AspAT;</li> <li>6) aktywność CK, CK-MB;</li> <li>7) gazometria;</li> <li>8) USG jamy brzusznej z oceaną wątroby;</li> <li>9) pomiary antropometryczne;</li> <li>10) ciśnienie tętnicze krwi;</li> <li>11) EKG;</li> <li>12) USG serca;</li> <li>13) RTG klatki piersiowej;</li> <li>14) konsultacja pulmonologiczna;</li> <li>15) konsultacja neurologiczna;</li> <li>16) konsultacja kardiologiczna.</li> </ol> <p><b>2. Postać nieklasyczna choroby</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wykazanie braku lub głębokiego niedoboru aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) układ krzepnięcia (INR, APTT);</li> <li>4) aktywność enzymów wątrobowych: AIAT, AspAT, GGTP;</li> <li>5) stężenie CK, CK-MB;</li> <li>6) gazometria;</li> <li>7) USG jamy brzusznej;</li> <li>8) RTG kręgosłupa (odcinek piersiowy i lędźwiowy);</li> <li>9) pomiary antropometryczne;</li> <li>10) ciśnienie tętnicze krwi;</li> <li>11) EKG;</li> <li>12) USG serca;</li> <li>13) RTG klatki piersiowej;</li> <li>14) konsultacja pulmonologiczna (z oceną wydolności oddechowej);</li> <li>15) badanie spirometryczne w pozycji siedzącej i stojącej (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);</li> </ol>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>16) konsultacja laryngologiczna;  17) badanie audiometryczne;  18) badanie okulistyczne;  19) konsultacja ortopedyczna (z oceną statyki kręgosłupa);  20) konsultacja neurologiczna (z oceną siły mięśniowej np. za pomocą dynamometru);  21) konsultacja kardiologiczna;  22) konsultacja psychologiczna;  23) test 3/6 minutowego marszu (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);  24) ocena sprawności ruchowej za pomocą wskaźnika Barthel.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b>  <b>2.1. Co 180 dni</b> (okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Pompego. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii);  <b>2.1.1. Postać klasyczna choroby</b>  1) morfologia krwi z rozmazem;  2) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT;  3) stężenie CK, CK-MB;  4) gazometria;  5) układ krzepnięcia (INR, APTT);  6) ocena masy i długości ciała;  7) ciśnienie tętnicze krwi;  8) EKG;  9) USG serca;  10) USG jamy brzusznej;  11) RTG klatki piersiowej;  12) konsultacja neurologiczna;  13) konsultacja kardiologiczna;  14) konsultacja pulmonologiczna.  <b>2.1.2. Postać nieklasyczna choroby</b>  1) morfologia krwi z rozmazem;  2) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT;  3) stężenie CK, CK-MB;  4) saturacja krwi;  5) gazometria;  6) badanie spirometryczne (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);  7) pomiary antropometryczne;  8) ciśnienie tętnicze krwi;</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>9) EKG;            10) USG serca            11) test 3/6 minutowego marszu (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);            12) konsultacja neurologiczna (z oceną siły mięśniowej np. za pomocą dynamometru);            13) konsultacja kardiologiczna.</p> <p><b>2.2.Co 365 dni</b>  <b>2.2.1. Postać klasyczna choroby</b>            1) badanie miana przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa (badanie nieobligatoryjne – zalecane przez Zespół Koordynacyjny).  <b>2.2.2. Postać nieklasyczna choroby</b>            1) badanie miana przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa (badanie nieobligatoryjne – zalecane przez Zespół Koordynacyjny);            2) konsultacja ortopedyczna (opcjonalnie RTG odcinka piersiowego lub lędźwiowego kręgosłupa);            3) ocena sprawności ruchowej za pomocą wskaźnika Barthel;            4) konsultacja pulmonologiczna;            5) RTG klatki piersiowej;            6) konsultacja laryngologiczna (w tym audiologia).</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b>            1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;            2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;            3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

STAN NA: 1 lipca 2022 r.

## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja

- Pacjenci z rozpoznaną chorobą Pompego (postać wczesna i późna), spełniający kryteria proponowanego programu lekowego.

Populację docelową będą stanowili pacjenci ze wskazaniem rejestracyjnym do leczenia awalglukozydazą alfa (Nexviadyme®), tj. pacjenci z rozpoznaniem choroby Pompego, bez względu na postać choroby, wiek oraz uprzednie leczenie enzymatyczną terapią zastępczą i spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3). Pomimo, że obecnie refundowana terapia enzymozastępcza miała ogromny wpływ na naturalny przebieg choroby, wydłużając przeżycie chorych z postacią wczesną, jak i poprawiając sprawność pacjentów z chorobą późną, nadal istnieją niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w tej grupie chorych. Awalglukozydaza alfa w długoterminowej perspektywie cechuje się bardzo dobrą skutecznością w zakresie rozkładu glikogenu, niską immunogennością, a czas jej przygotowania do podania pacjentowi jest krótszy niż czas przygotowania alglukozydazy alfa (Rozdz. 1.2).

### 6.2. Interwencja

- Awalglukozydaza alfa (Nexviadyme®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

### 6.3. Komparator

- Alglukozydaza alfa (Myozyme®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [64, 65]. Obecnie w ramach leczenia przyczynowego w Polsce u pacjentów z chorobą Pompego, w całej populacji będącej przedmiotem złożonego wniosku refundacyjnego, stosowana jest ERT z wykorzystaniem alglukozydazy alfa (Myozyme®) w ramach programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego”. Do chwili obecnej brak jest innych, refundowanych metod leczenia przyczynowego choroby Pompego (inne terapie enzymozastępcze, terapie genowe). Wobec powyższego za jedyny odpowiedni komparator w ramach niniejszego raportu oceny technologii medycznej, należy uznać alglukozydazę alfa.



## 6.4. Punkty końcowe

- 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.

## 6.5. Metodyka

- Badania randomizowane i nierandomizowane, w tym badania bez grupy kontrolnej.
- Badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Przeglądy systematyczne.

## 6.6. Podsumowanie

Tabela 11.  
Schemat PICO

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

## 7. Charakterystyka interwencji i komparatora

### 7.1. Awalglukozydaza alfa (Nexviadyme®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** <jeszcze nie przydzielono>, kod ATC: <jeszcze nie przydzielono>

**Mechanizm działania:** Awalglukozydaza alfa stanowi egzogenne źródło kwaśnej alfa-glukozydazy. Jest ona zmodyfikowaną cząsteczką alglukozydazy alfa, w której około 7 cząsteczek heksamannozy zawiera 2 końcowe reszty mannozo-6-fosforanu (bis-M6P), sprzężonych z utlenionymi resztami kwasu sjałowego na alglukozydazie alfa. Dzięki tym modyfikacjom awalglukozydaza alfa cechuje się 15-krotnie większą zawartością reszt mannozo-6-fosforanu (M6P) niż alglukozydaza alfa. Reszty mannozo-6-fosforanu na powierzchni awalglukozydazy alfa pośredniczą w łączeniu z receptorami dla mannozo-6-fosforanu na powierzchni komórki z wysokim powinowactwem. Po związaniu, kompleks internalizowany jest do wnętrza komórki i transportowany do lizosomów, gdzie ulega proteolitycznemu rozkładowi, który skutkuje zwiększeniem aktywności enzymu. Następnie awalglukozydaza alfa bierze udział w enzymatycznym rozkładzie glikogenu [66].

**Wskazania do stosowania:** Awalglukozydaza alfa jest wskazana w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Pompego (niedobór kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy) [66].

**Przeciwwskazania:** Zagrożająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą, po ponownej nieudanej próbie podania produktu [66].

**Dawkowanie:** Zalecana dawka awalglukozydazy wynosi 20 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. U pacjentów z postacią wczesną choroby Pompego, u których nie występuje poprawa w zakresie czynności serca, układu oddechowego i/lub funkcji motorycznych podczas przyjmowania dawki 20 mg/kg, można rozważyć zwiększenie dawki do 40 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, pod warunkiem braku zagrożenia bezpieczeństwa (ciężka nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne, ryzyko przecięcia płynami). W przypadku braku tolerancji zwiększonej dawki, należy rozważyć jej zmniejszenie do 20 mg/kg co 2 tygodnie [66].

Lek podawany jest w wlewie dożylnym. Zaleca się rozpoczęcie infuzji z szybkością początkową 1 mg/kg masy ciała na godzinę i stopniowe jej zwiększanie w przypadku braku oznak wystąpienia reakcji związanych z infuzją. W przypadku dawki 20 mg/kg oraz pierwszej dawki 40 mg/kg, szybkość infuzji należy zwiększać co 30 minut (Tabela 12). Pod koniec każdego etapu, przed zwiększeniem szybkości infuzji, należy wykonać pomiary parametrów życiowych [66].

W przypadku wystąpienia anafilaksji, ciężkiej nadwrażliwości lub ciężkich reakcji związanych z wlewem należy natychmiast przerwać podawanie awalglukozydazy alfa; w przypadku reakcji łagodnych można zmniejszyć szybkość wlewu lub tymczasowo go przerwać i/lub wdrożyć odpowiednie leczenie [66].

U pacjentów dobrze tolerujących wlewy można rozważyć podawanie produktu leczniczego w warunkach domowych, pod warunkiem spełnienia warunków opisanych w ChPL [66].

**Tabela 12.**  
Schemat zwiększania szybkości wlewu [66]

Postać choroby Pompego	Szybkość wlewu (mg/kg mc./godz.)					Przybliżony czas trwania (h)	
	Etap 1	Etap 2	Etap 3	Etap 4	Etap 5		
Późna	1	3	5 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	-	4–5	
Wczesna	4-etapowy proces	1	3	5	7	-	7
	5-etapowy proces	1	3	6	8	10 <sup>b</sup>	5

a) U pacjentów z LOPD z masą ciała 1,25–5 kg można zastosować maksymalną szybkość wlewu 4,8 mg/kg mc./godzinę.

b) U pacjentów z IOPD z masą ciała 1,25–5 kg można zastosować maksymalną szybkość wlewu 9,6 mg/kg mc./godzinę.

**Działania niepożądane:** Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13) [66].

**Tabela 13.**  
Bardzo często i często występujące działania niepożądane związane z podawaniem alglukozydazy alfa [66]

Działania niepożądane	
Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do <1/10)
nadwrażliwość	anafilaksja, ból głowy, zawroty głowy, drżenie, przekrwienie oczu, nadciśnienie tętnicze, kaszel, duszność, nudności, biegunka, wymioty, obrzęk wargi, obrzęk języka, świąd, wysypka, pokrzywka, rumień, rumień dłoni, skurcze mięśni, ból mięśni, zmęczenie, dreszcze, dyskomfort w klatce piersiowej, ból, objawy grypopodobne, ból w miejscu infuzji, podwyższone ciśnienie tętnicze, obniżenie saturacji

**Status rejestracyjny:** Awalglukozydaza alfa (produkt leczniczy Nexviadyme®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego w dniu 24 czerwca 2022 r. [8] Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp).

**Status refundacyjny:** Obecnie awalglukozydaza alfa nie jest refundowana w Polsce [4].

**Preparaty dostępne w Polsce (podmiot odpowiedzialny):**

- Nexviadyme® (Genzyme Europe B.V.), 100 mg proszek do przygotowywania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji [67].

## 7.2. Alglukozydaza alfa (Myozyme®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy; kod ATC: A16AB07 [68].

**Mechanizm działania:** Alglukozydaza alfa przywraca aktywność lizosomalnej kwaśnej glukozydazy alfa, prowadząc do stabilizacji lub odbudowy mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych (w tym

oddechowych). Ze względu na barierę krew-mózg i wielkość cząsteczki enzymu przenikanie alglukozydazy alfa do ośrodkowego układu nerwowego jest mało prawdopodobne [68].

**Wskazania do stosowania:** Alglukozydaza alfa jest wskazana w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego (niedoborem kwaśnej alfa-glukozydazy). Alglukozydaza alfa jest wskazana do stosowania u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży w każdym wieku [68].

**Przeciwwskazania:** Zagrożająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, po ponownej nieudanej próbie podania produktu [68].

**Dawkowanie:** Zalecana dawka alglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg masy ciała. Dawka podawana jest raz na 2 tygodnie, w infuzji dożylniej. Lek należy podawać stopniowo. Zaleca się rozpoczęcie infuzji z szybkością początkową 1 mg/kg masy ciała na godzinę i stopniowe jej zwiększanie o 2 mg/kg masy ciała na godzinę co 30 minut, aż do osiągnięcia maksymalnej szybkości 7 mg/kg masy ciała na godzinę, o ile nie wystąpią objawy reakcji związane z infuzją. Odpowiedź na leczenie należy regularnie oceniać na podstawie pełnej analizy wszystkich objawów klinicznych choroby [68].

**Działania niepożądane:** Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14) [68].

Tabela 14.  
Bardzo często i często występujące działania niepożądane związane z podawaniem alglukozydazy alfa [68]

Postać choroby Pompego	Działania niepożądane	
	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do <1/10)
Wczesna	tachykardia, uderzenia gorąca, przyspieszenie oddechu, kaszel, wymioty, pokrzywka, wysypka, gorączka, zmniejszenie nasycenia krwi tlenem	-
Późna	pobudzenie, drżenie, sinica, nadciśnienie tętnicze, błądź, odbijanie, nudności, rumień, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamkowa, wysypka grudkowa, świąd, drażliwość, dreszcze, przyspieszenie rytmu serca, zwiększenie ciśnienia tętniczego, podwyższenie temperatury ciała	nadwrażliwość, zawroty głowy, drętwienia, ból głowy, uderzenia gorąca, ucisk w gardle, biegunka, wymioty, nudności, pokrzywka, wysypka grudkowa, świąd, nadmierna potliwość, skurcze mięśni, drżenie mięśni, ból mięśni, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, obrzęk miejscowy, zmęczenie, uczucie gorąca, zwiększenie ciśnienia tętniczego

**Status rejestracyjny:** Alglukozydaza alfa (produkt leczniczy Myozyme®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego w dniu 29 marca 2006 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 21 lutego 2011 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [68].

**Status refundacyjny:** Obecnie alglukozydaza alfa refundowana jest u pacjentów z chorobą Pompego w ramach programu lekowego B.22: „Leczenie choroby Pompego”. Lek wydawany jest bezpłatnie [4].

**Preparaty dostępne w Polsce (podmiot odpowiedzialny):**

- Myozyme® (Genzyme Europe B.V.), 50 mg proszek do przygotowywania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji [67].

## 8. Bibliografia

1. Sebastian A. (2015) Choroba Pompego. Dostęp: <https://www.mp.pl/reumatologia/smr-ptr/artykuly/119266,choroba-pompego> (18.1.2022).
2. 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).
3. 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).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/9fcf962a-2045-4ee8-b1ae-01737e99e750> (28.10.2022).
5. 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. *Jnl of Inher Metab Disea* 43(6):1219–1231.
6. Fatehi F, Ashrafi MR, Babaei M, Ansari B, Beiraghi Toosi M, Boostani R, Eshraghi P, Fakharian A, Hadipour Z, Haghi Ashtiani B, Moravej H, Nilipour Y, Sarraf P, Sayadpour Zanjani K, Nafissi S. (2021) Recommendations for Infantile-Onset and Late-Onset Pompe Disease: An Iranian Consensus. *Front. Neurol.* 12:739931.
7. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SCA, Reuser AJJ, Doorn PA van, Ploeg AT van der. (2016) 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* 39(2):253–260.
8. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 24.6.2022 r. przyznająca na postawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Nexviadyme - awałglukozydaza alfa”. Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220624152828/dec\\_152828\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220624152828/dec_152828_pl.pdf) (4.7.2022).
9. 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  $\alpha$ -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.
10. Zhu Y, Li X, Mcvie-Wylie A, Jiang C, Thurberg BL, Raben N, Mattaliano RJ, Cheng SH. (2005) Carbohydrate-remodelled acid  $\alpha$ -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.
11. 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.
12. 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 awałglucosidase 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.
13. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess Safety and Efficacy of Awałglucosidase 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).
14. 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 Awałglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. *Neurology* 10.1212/WNL.0000000000200746.
15. Choroba spichrzania glikogenu spowodowana niedoborem kwaśnej maltazy. Dostęp: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=PL&data\\_id=14&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=choroba-pompego&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Choroba-spichrzania-glikogenu-spowodowana-niedoborem-kwa-unej-maltazy&title=Choroba%20spichrzania%20glikogenu%20spowodowana%20niedoborem%20kwa%C5%9Bnej%20maltazy&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=14&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=choroba-pompego&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Choroba-spichrzania-glikogenu-spowodowana-niedoborem-kwa-unej-maltazy&title=Choroba%20spichrzania%20glikogenu%20spowodowana%20niedoborem%20kwa%C5%9Bnej%20maltazy&search=Disease_Search_Simple) (18.1.2022).



16. Bodzioch M. (2021) Choroba Pompego – częstsza niż przypuszczamy? Dostęp: <https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/choroba-pompego/artykuly/277952,choroba-pompego-czestsza-niz-przypuszczamy> (18.1.2022).
17. Park KS. (2021) Carrier frequency and predicted genetic prevalence of Pompe disease based on a general population database. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 27:100734.
18. 15 kwietnia: Światowy Dzień Choroby Pompego. Dostęp: <https://www.rynekapteki.pl/po-godzinach/15-kwietnia-swiatowy-dzien-choroby-pompego,31512.html> (18.1.2022).
19. IKARpro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (18.1.2022).
20. Orchel-Szastak K, Bik-Multanowski M. Choroba Pompego – zarys diagnostyki i leczenia. Dostęp: <https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/choroba-pompego/artykuly/234352,choroba-pompego-zarys-diagnostyki-i-leczenia> (19.1.2022).
21. Marca G la. (2021) The Newborn Screening Program in Italy: Comparison with Europe and other Countries. *Rev Esp Salud Publica* 95(25):1–9.
22. Yang C-F, Liu H-C, Hsu T-R, Tsai F-C, Chiang S-F, Chiang C-C, Ho H-C, Lai C-J, Yang T-F, Chuang S-Y, Lin C-Y, Niu D-M. (2014) A large-scale nationwide newborn screening program for pompe disease in Taiwan: Towards effective diagnosis and treatment. *Am. J. Med. Genet.* 164(1):54–61.
23. Maludzińska E. (2019) Objawy neurologiczne sugerujące rozpoznanie choroby Pompego. Dostęp: <https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/choroba-pompego/artykuly/218967,objawy-neurologiczne-sugerujace-rozpoznanie-choroby-pompego> (20.1.2022).
24. Kishnani PS, Hwu W-L, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. (2006) A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *The Journal of Pediatrics* 148(5):671–676.e2.
25. Late onset Pompe disease. Dostęp: <https://pompediseasenews.com/late-onset-pompe-disease/> (20.1.2022).
26. Winkel LPF, Hagemans MLC, Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, Ploeg AT. (2005) The natural course of non–classic Pompe’s disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 252(8):875–884.
27. Güngör D, Vries JM de, Hop WC, Reuser AJ, Doorn PA van, Ploeg AT van der, Hagemans ML. (2011) Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 6(1):34.
28. Hagemans MLC. (2005) Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe’s disease in 54 Dutch patients. *Brain* 128(3):671–677.
29. Hagemans MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, Reuser AJJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. (2005) Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 64(12):2139–2141.
30. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutierrez-Rivas E, Illa I, Jimenez LM, Ley-Martos M, Lopez de Munain A, Pardo J, Pascual-Pascual SI, Perez-Lopez J, Solera J, Vilchez-Padilla JJ. (2012) Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol* 54(8):497–507.
31. Nexviadyme (awalglucosidaza alfa-ngpt). Dostęp: <https://www.nexviadyme.com/hcp/about-nexviadyme/#isi> (1.2.2022).
32. Late-onset Pompe disease: a rare, progressive muscle disorder. Dostęp: <https://www.sanofi.us/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/North-America/Sanofi-US/Home/Mediaroom/Nexviadyme-MOA-Fact-Sheet.pdf> (1.2.2022).
33. Ploeg AT van der, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, Pascual Pascual SI, Roberts M, Rösler K, Stulnig T, Doorn PA van, Van den Bergh PYK, Vissing J, Schoser B, the European Pompe Consortium. (2017) European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol* 24(6):768–e31.
34. Newton W. (2022) Mapping Endpoints: Is the 6-minute walk test still the best Pompe disease clinical trial endpoint? Dostęp: <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/6mwt-pompe-disease/> (24.5.2022).
35. Lachmann R, Schoser B. (2013) The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis* 8(1):160.
36. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Moggio M, Comi GP, Musumeci O, Pegoraro E, Tonin P, Filosto M, Servidei S, Morandi L, Crescimanno G, Marrosu G, Siciliano G, Mongini T, i in. (2012) New motor outcome function measures in evaluation of Late-Onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 45(6):831–834.
37. Gross Motor Function Measure (GMFM) Score Sheet. Dostęp: [https://www.canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/002/900/original/GMFM\\_ScoreSheet.pdf](https://www.canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/002/900/original/GMFM_ScoreSheet.pdf) (24.5.2022).
38. Capelle CI van, Beek NAME van der, Vries JM de, Doorn PA van, Duivenvoorden HJ, Leshner RT, Hagemans MLC, Ploeg AT van der. (2012) The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 35(2):317–323.



39. Haley SM, Fragala MA, Skrinar AM. (2003) Pompe disease and physical disability. *Dev Med Child Neurol* 45(09):
40. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, i in. (2006) Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 8(5):267–288.
41. Cieślak B, Podbielska H. (2015) Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna* 21(2):102–135.
42. Beek NAME van der, Hagemans MLC, Ploeg AT van der, Doorn PA van, Merkies ISJ. (2013) The Rasch-built Pompe-specific Activity (R-PAct) scale. *Neuromuscular Disorders* 23(3):256–264.
43. Hamed A, Curran C, Gwaltney C, DasMahapatra P. (2019) Mobility assessment using wearable technology in patients with late-onset Pompe disease. *npj Digit. Med.* 2(1):70.
44. The MENA Pompe Working Group, Al Jasmi F, Al Jumah M, Alqarni F, Al-Sanna'a N, Al-Sharif F, Bohlega S, Cupler EJ, Fathalla W, Hamdan MA, Makhseed N, Nafissi S, Nilipour Y, Selim L, Shembesh N, i in. (2015) Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol* 15(1):205.
45. Piraud M, Pettazzoni M, Antonio M de, Vianey-Saban C, Froissart R, Chabrol B, Young S, Laforêt P. (2020) Urine glucose tetrasaccharide: A good biomarker for glycogenoses type II and III? A study of the French cohort. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 23:100583.
46. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, Sarnat HB, Myers K, Dupré N, Dodig D, Genge A, Venance SL, Korngut L, Raiman J, Khan A. (2016) Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can. J. Neurol. Sci.* 43(4):472–485.
47. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles M-A. (2015) Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD Open* 1(1):e000146.
48. Schoser B, Bilder DA, Dimmock D, Gupta D, James ES, Prasad S. (2017) The humanistic burden of Pompe disease: are there still unmet needs? A systematic review. *BMC Neurol* 17(1):202.
49. Hagemans MLC, Janssens ACJW, Winkel LPF, Sieradzan KA, Reuser AJJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. (2004) Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology* 63(9):1688–1692.
50. Meijden JC van der, Güngör D, Kruijshaar ME, Muir ADJ, Broekgaarden HA, Ploeg AT van der. (2015) 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* 38(3):495–503.
51. Karabul N, Skudlarek A, Berndt J, Kornblum C, Kley RA, Wenninger S, Tiling N, Mengel E, Plöckinger U, Vorgerd M, Deschauer M, Schoser B, Hanisch F. Urge Incontinence and Gastrointestinal Symptoms in Adult Patients with Pompe Disease: A Cross-Sectional Survey [w:] Zschocke J, [w:] Gibson KM, [w:] Brown G, [w:] Morava E, [w:] Peters V (red.). *JIMD Reports, Volume 17* Tom 17. Berlin, Heidelberg 2014.
52. Güngör D, Schober AK, Kruijshaar ME, Plug I, Karabul N, Deschauer M, Doorn PA van, Ploeg AT van der, Schoser B, Hanisch F. (2013) Pain in adult patients with Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 109(4):371–376.
53. Hagemans MLC, Laforêt P, Hop WJC, Merkies ISJ, Van Doorn PA, Reuser AJJ, Van der Ploeg AT. (2007) Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: Evaluation of the Rotterdam Handicap Scale. *Neuromuscular Disorders* 17(7):537–543.
54. Kanters TA, Ploeg AT van der, Brouwer WBF, Hakkaart L. (2013) The impact of informal care for patients with Pompe disease: An application of the CarerQol instrument. *Molecular Genetics and Metabolism* 110(3):281–286.
55. Schoser B, Hahn A, James E, Gupta D, Gitlin M, Prasad S. (2019) A Systematic Review of the Health Economics of Pompe Disease. *Pharmacoeconomics Open* 3(4):479–493.
56. Kanters TA, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mülken MP, Redekop W, Ploeg AT van der, Hakkaart L. (2014) Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis* 9(1):75.
57. Kanters TA, Hagemans MLC, Beek NAME van der, Rutten FFH, Ploeg AT van der, Hakkaart L. (2011) Burden of illness of Pompe disease in patients only receiving supportive care. *J Inherit Metab Dis* 34(5):1045–1052.
58. Baran A, Czech M, Hermanowski T, Skoczyńska K. (2014) Kliniczny, ekonomiczny i społeczny wymiar choroby Pompego w Polsce. *Farmacja Współczesna* 7:149–155.
59. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, Kissel JT, of the AANEM CONSENSUS COMMITTEE ON LATE-ONSET POMPE DISEASE. (2012) Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease: AAEM Practice Topic: Late-Onset Pompe Disease. *Muscle Nerve* 45(3):319–333.
60. Llerena Junior JC, Nascimento OJM, Oliveira ASB, Dourado Junior MET, Marrone CD, Siqueira HH, Sobreira CFR, Dias-Tosta E, Werneck LC. (2015) Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 74(2):166–176.
61. Rekomendacja NICE dla awalglukozydazy alfa stosowanej w chorobie Pompego. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta821> (28.10.2022).

62. CADTH. Rekomendacja dla awalglukozydazy alfa. Dostęp: <https://www.cadth.ca/avalglucosidase-alfa> (28.10.2022).
63. PBAC. (2021) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania awalglukozydazy alfa (Nexviadyme). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-11/pbac-web-outcomes-11-2021.pdf> (7.2.2022).
64. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). v 3.0. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/#>.
65. 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).
66. ChPL Nexviadyme (awalglukozydaza alfa). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexviadyme-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexviadyme-epar-product-information_pl.pdf).
67. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (2.3.2022).
68. ChPL Myozyme (alglukozydaza alfa). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_pl.pdf).

## 9. Spis tabel, rysunków i wykresów

### SPIS TABEL

Tabela 1.	Diagnostyka różnicowa choroby Pompego [20].....	13
Tabela 2.	Najważniejsze narzędzia i kwestionariusze do sprawności motorycznej, oceny ogólnej jakości życia oraz nasilenia objawów w chorobie Pompego .....	26
Tabela 3.	Średnie roczne koszty leczenia objawowego w Wielkiej Brytanii i Holandii u pacjentów z postacią późną choroby Pompego [55] .....	31
Tabela 4.	al Koszty związane z wykonaniem programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego” [19] .....	32
Tabela 5.	Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej .....	34
Tabela 6.	Ogólne zalecenia postępowania terapeutycznego dla pacjentów z chorobą Pompego ....	37
Tabela 7.	Szczegółowe rekomendacje dotyczące rozpoczynania i zaprzestawiania ERT u pacjentów z chorobą Pompego .....	39
Tabela 8.	Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce terapii stosowanych w leczeniu choroby Pompego [4].....	41
Tabela 9.	Podsumowanie rekomendacji finansowych agencji HTA dla awalglukozydazy alfa .....	42
Tabela 10.	Obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego”.....	49
Tabela 11.	Schemat PICO .....	53
Tabela 12.	Schemat zwiększania szybkości wlewu [66].....	55
Tabela 13.	Bardzo często i często występujące działania niepożądane związane z podawaniem alglukozydazy alfa [66].....	55
Tabela 14.	Bardzo często i często występujące działania niepożądane związane z podawaniem alglukozydazy alfa [68].....	56

### SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Przewidywana częstość występowania choroby Pompego w różnych rejonach świata na podstawie analizy Park 2021 [17].....	10
Rysunek 2.	Mechanizm dziedziczenia choroby Pompego.....	11
Rysunek 3.	Uproszczony patomechanizm choroby Pompego .....	12
Rysunek 4.	Porównanie obrazu klinicznego postaci wczesnej i postaci późnej choroby Pompego [20] .....	15
Rysunek 5.	Mechanizm działania enzymatycznej terapii zastępczej na przykładzie awalglukozydazy alfa (źródło grafik: [31, 32]).....	21
Rysunek 6.	Porównanie enzymatycznych właściwości awalglukozydazy alfa oraz alglukozydazy alfa (źródło grafik: [31]) .....	22
Rysunek 7.	Sieć zależności pomiędzy objawami choroby Pompego a niekorzystnym wpływem na aspekty związane z jakością życia chorych [48].....	30

### SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Liczba osób leczonych alglukozydazą alfa w ramach programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego” [19].....	9
Wykres 2.	Przeżycie całkowite i wolne od wentylacji mechanicznej w naturalnym przebiegu wczesnej postaci choroby Pompego [24].....	16
Wykres 3.	Przeżycie całkowite w naturalnym przebiegu późnej postaci choroby Pompego [27] .....	17
Wykres 4.	Zdolność wykonywania ruchów przez pacjentów z późną postacią choroby Pompego [28] .....	18
Wykres 5.	Średni wiek w momencie wystąpienia specyficznych zdarzeń związanych z chorobą Pompego [28].....	18

Wykres 6.	Dwuletnie średnie koszty związane z wykonaniem procedur i zakupem urządzeń i leków u pacjentów z chorobą Pompego z lat 2008–2010 [58].....	33
Wykres 7.	Raportowane 2-letnie średnie koszty choroby Pompego na pacjenta z lat 2008–2010 [58] .....	33